

# РЕМЕДИУМ

ЖУРНАЛ О РЫНКЕ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ



СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК

**К ВОПРОСУ ОБ ОТСУТСТВИИ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТИ  
ЛП БОТУЛИЧЕСКОГО ТОКСИНА ТИПА А**

А.Р. АРТЕМЕНКО, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

А.Л. КУРЕНКОВ, Научный центр здоровья детей, Москва

К.В. БЕЛОМЕСТОВА, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# К вопросу об отсутствии взаимозаменяемости лекарственных препаратов ботулинического токсина типа А

В РФ, как и многих странах мира, для клинического инъекционного применения разрешены несколько препаратов ботулинического токсина типа А (БТА) – лекарственных средств биологического происхождения, получаемых из бактерии *Clostridium botulinum*. Это делает крайне актуальными вопросы выбора конкретного лекарственного продукта из имеющегося перечня или предпочтения одного препарата другому и, соответственно, возможности взаимозаменяемости препаратов или отсутствия таковой. Различия между препаратами БТА касаются процессов производства, рецептуры или состава лекарственного препарата, количественных методов тестирования единиц биологической активности и, соответственно, особенностей взаимодействия каждого из препаратов БТА с тканями-мишенями *in vivo*, что доказано доклиническими исследованиями зависимости ответа от дозы, а также клиническими особенностями дозирования, выраженности и длительности эффекта, безопасности и переносимости каждого из препаратов. Многие опубликованные исследования отмечают различия в действии отдельных препаратов БТА в зависимости от экспериментальных и клинических состояний, и эти различия не всегда могут быть предсказуемы. Более того, препараты различаются по количеству и качеству клинических исследований, в которых они изучались, что подтверждается публикациями в рецензируемой литературе. Созданные для решения трудных клинических задач, лекарственные препараты БТА относятся к высокоэффективным биологическим препаратам со сложным строением и индивидуальной рецептурой. Это крайне важно для осознания невозможности взаимозаменяемости доз и действия препаратов, а также необходимости применения каждого препарата БТА в строгом соответствии с рекомендациями производителя.

**Б**отулинический токсин типа А (БТА) является бактериальным экзотоксином, который ингибирует высвобождение нейротрансмиттеров из везикул, воздействуя на механизм экзоцитоза на пресинаптическом уровне. Способность БТА ослаблять мышечные сокращения привела к идее применения в лечебных целях малых доз нейротоксина в виде локальных инъекций при состояниях мышечной гиперактивности, что впервые успешно продемонстрировано в конце 1970-х гг. в виде дозозависимой временной релаксации наружных мышц глаза у людей со страбизмом [1] и в дальнейшем доказано блестящими результатами при фокальных дистониях. Востребованность БТА в виде лекарственного средства определялась уникальностью механизма действия: становились курабельными некоторые ранее неизлечимые заболевания, для которых БТА оказался методом выбора, а иногда и безальтернативным лечением. Такой успех привел к разработке и выходу на коммерческий рынок нескольких препаратов БТА как во всем мире, так и в России (табл. 1). В нашей стране для клинического применения доступны пять препаратов БТА, которые производятся компаниями «Аллерган» (Ботокс®), Onabotulinum toxin A; Allergan, Inc., Ирвайн, США), «Ипсен» (Диспорт®, Abobotulinum toxin A; Ipsen Ltd, Slough, Великобритания), «Мерц» (Ксеомин®, Incobotulinum toxin A, Merz Pharmaceuticals GmbH, Франкфурт-на-Майне, Германия), Ланчжоуским институтом биологической продукции (Лантокс®, Ланчжоу, Китай) и ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России (Релатокс®, Уфа, Россия).

## Ключевые слова:

ботулинический токсин типа А, Ботокс®, Диспорт®, Ксеомин®, Лантокс®, Релатокс®, не взаимозаменяемые биологические лекарственные препараты

Лекарственные препараты БТА не являются идентичными, так же как и не являются взаимозаменяемыми. Каждый препарат обладает уникальными индивидуальными особенностями и отличиями,

хотя иногда дублируются основные показания к клиническому применению. Для обеспечения безопасного использования данных биологических продуктов необходимо внимательное отношение к их различиям, в т. ч. знание индивидуальных особенностей и активности каждого [2]. Исторически аббревиатура ВТХ (botulinum toxin) или ВТХ-А (botulinum toxin type A) широко использовалась в литературе для обозначения всех ботулинических токсинов или специально для препарата компании «Аллерган» (Ботокс®), вызывая тем самым путаницу. Ситуация усугубилась после выхода на рынок препарата производства Ланчжоуского института биологической продукции с коммерческим названием «ВТХА», который представлен у нас в стране как Лантокс®. В целях стандартизации терминологии для минимизации возможных медицинских ошибок (серьезных побочных эффектов или осложнений) и обеспечения точности при научном общении в 2009 г. в США Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов утверждены непатентованные наименования для каждого зарегистрированного в этой стране препарата БТА (табл. 1) [2], которые помогают однозначно идентифицировать три лекарственных препарата БТА — Onabotulinum toxin A (Ботокс®), Abobotulinum toxin A (Диспорт®), Incobotulinum toxin A (Ксеомин®). Удобство такой номенклатуры препаратов быстро оценили специалисты по всему миру, что привело к широкому распространению и ставшему уже привычным применению данных терминов в большинстве стран.

## SUMMARY

**Keywords:** botulinum toxin type A, Botox®, Dysport®, Xeomin®, Lantox®, Relatox®, non-interchangeability biological products

In Russia similarly to many other countries worldwide several preparation of botulinum toxin type A – medical biologics derived from *Clostridium botulinum*, are marketed for clinical use. This makes critical the questions of choice of the specific drug from the list of available products, the preferences of the specific product over the others for the specific patient, the possible interchangeability between products include manufacturing processes, formulations, and the assay methods used to determine units of biological activity results in differences in specific set of interactions between each BoNTA product and the tissue injected *in vivo*. This was demonstrated in preclinical dose-response studies and clinical dosing, performance, duration of effect and safety/tolerability profile for each medicine. Published studies document these differences depending on experimental and clinical conditions, and these differences may not always be predictable. Moreover, the products differ in the amount of study to which they have been subjected, as evidenced by the number of publications in the peer-reviewed literature and the quantity and quality of clinical studies. Created to meet important clinical needs, BoNTAs are potent biological products with complicated structure and individual formulation, it is critical to recognize that their dosing and product performance are not interchangeable and each product should be used according to manufacturer guidelines. **A.R. ARTEMENKO**, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, **A.L. KURENKOV**, Research Center of Children's Health, Moscow, **K.V. BELOMESTOVA**, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow.

**ТАБЛИЦА 1** Продукты ботулинического токсина типа А, зарегистрированные в РФ

Компания-производитель	Название продукта(ов) в РФ	Название продуктов в других странах ЕС	Непатентованное название (США*)
«Аллерган»	Ботокс®	Botox®, BOTOX®Cosmetic, Vistabel®/Vistabex®	Onabotulinum toxin A
«Ипсен»	Диспорт®	Dysport®, Azzalure®Reloxin®	Abobotulinum toxin A
«Мерц»	Ксеомин®	Xeomin®, Bocouture®	Incobotulinum toxin A
«ЛИБП»	Лантокс®	CBTX-A, Prosigne® Redux®	–
«Микроген»	Релатокс®	–	–

\* Утвержденные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в апреле 2009 г. и принятые в Канаде и некоторых странах Европы и Латинской Америки в дополнение к данным, опубликованным в рецензируемой литературе. «Аллерган», Allergan, Inc. (Ирвайн, США). «Ипсен», Ipsen Ltd (Слау, Великобритания). «Мерц», Merz Pharmaceuticals GmbH (Франкфурт-на-Майне, Германия). «ЛИБП», Ланчжоуский институт биологической продукции (Ланчжоу, Китай). ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России (Уфа, Россия).

### ОСОБЕННОСТИ ПРОИЗВОДСТВА

Производство всех препаратов БТА начинается с бактерии *Clostridium botulinum*, которую в природных условиях производят ботулинические токсины исключительно в виде белковых комплексов различных размеров, при этом серотип нейротоксина и белковый состав комплекса зависит от штам-

ма микроорганизма [3, 4]. Штаммы протеолитических бактерий активируют одноцепочечный нейротоксиновый белок, в процессе называемый «ник» (от англ. nicking — однонитевой, одноцепочечный), и далее образуют белок из двух цепочек, связанных дисульфидным мостиком [5, 6]. На следующем этапе производства — ферментации — белки отделяются и очищаются, при этом очи-

щенные продукты могут содержать один или более нейротоксиновых белковых комплексов («природный» вариант — как и создавалось бактерией) или только сам нейротоксин ≈150 кДа (табл. 2).

Полученная субстанция для производства лекарственного препарата БТА восстанавливается и разводится для тестирования биологической активности. Хотя международные стандарты определения активности установлены Всемирной организацией здравоохранения для многих биологических продуктов [7], но для препаратов БТА пока таковых не существует. В результате каждый производитель использует собственные стандартизированные методы анализа для тестирования единиц активности. По этой причине единицы биологической активности становятся специфическими для каждого препарата БТА, и дозы не могут быть взаимозаменяемыми.

После тестирования единиц активности добавляются вспомогательные вещества, что обеспечивает достаточный объем лекарственного препарата и его стабильность при разведении в процессе клинического применения. Этот шаг необходим из-за очень высокой активности БТА и необходимости исключительно малого количества токсина для получения клинически значимого локального ответа при введении БТА в ткани-мишени [8]. Составленные по определенной рецептуре препараты

**ТАБЛИЦА 2** Характеристики процесса производства препаратов БТА

	Ботокс® [10—13]	Диспорт® [14—18]	Ксеомин® [19—22]	Лантокс® [23, 24]	Релатокс® [25]
Ферментация (штамм <i>Clostridium botulinum</i> )	Hall (Allergan)	Hall	Hall (NCC3502)	Hall	Нет информации в доступной литературе
Метод очистки	Кристаллизация	Хроматография	Хроматография	Хроматография	Хроматография
Очищенный продукт	БТА-комплекс ≈900 кДа	БТА-комплекс ≈500 кДа	БТА-комплекс ≈150 кДа	БТА-комплекс ≈900 кДа	БТА-комплекс
Тестирование единиц действия	Разводится физиологическим раствором. Активность оценивается на культурах клеток специфично для БТА-продукта Allergan (для препарата, импортируемого в Россию, используется LD <sub>50</sub> оценка, специфичная для БТА Allergan)	Разводится желатинофосфатным буфером. LD <sub>50</sub> оценка специфична для БТА Ipsen	Информация о разведении недоступна, но добавлен сывороточный альбумин человека. LD <sub>50</sub> оценка специфична для БТА Merz	Разводится физиологическим раствором. LD <sub>50</sub> оценка специфична для БТА ЛИБП	Нет информации в доступной литературе. ЕД специфичны для БТА Микроген
Вспомогательные вещества	Во флаконе 100 Ед: 0,9 мг натрия хлорида; 0,5 мг сывороточного альбумина человека	Во флаконе 500 Ед: 2,5 мг лактозы; 0,125 мг сывороточного альбумина человека	Во флаконе 100 Ед: 4,7 мг сахарозы; 1 мг сывороточного альбумина человека	Во флаконе 100 Ед: 5 мг желатина; 25 мг декстрана; 25 мг сахарозы	Во флаконе 100 Ед: 6 мг желатина; 12 мг мальтозы
Окончательная обработка	Высушивание вакуумом	Высушивание замораживанием	Лиофилизация	Лиофилизация	Лиофилизация

ATCC (American Type Culture Collection) — американская коллекция типов культур; БТА — ботулинический токсин типа А; LD<sub>50</sub> (median lethal dose) — средняя летальная доза.

далее проходят завершающие процессы в производственной цепочке, которые включают тот или иной способ высушивания: для Abobotulinum toxin A таковым является высушивание при замораживании, для Incobotulinum toxin A — лиофилизация; при этом оба процесса, при которых жидкость замораживается и лед испаряется, проходят в условиях низкого давления. Onabotulinum toxin A сушат в вакууме, при этом жидкость удаляют при пониженном давлении воздуха без предварительного замораживания. Далее продукты БТА упаковываются во флаконы, и перед выпуском активность готовых лекарственных препаратов тестируется в соответствии с собственными патентованными стандартами производителя. Если активность и другие характеристики соответствуют спецификации, препарат выпускается для распространения и клинического применения.

Производство БТА и состав препарата в виде лекарственного средства для клинического применения были впервые изучены и выполнены профессором Эдвардом Шанном [8, 9]. Сегодня процессы производства коммерческих продуктов БТА контролируются соответствующими государственными организациями стран-производителей, при этом каждый шаг производства продукта должен иметь соответствующее одобрение. В *таблице 2* приводятся общие этапы производства продуктов БТА, разрешенных к применению в РФ, которые иллюстрируют некоторые сходства и различия.

Из-за сложности структуры таких биологических продуктов, как препараты БТА, их биохимических характеристик, чувствительности к методам производства, трудностей во всесторонней оценке активности производств данного класса лекарственных средств описывается как «процесс означает продукт» [26]. В отличие от химических синтезированных медикаментов, производимых запрограммированной последовательной серией химических реакций, биологические препараты вырабатываются живыми организмами или культурами клеток и представлены преимущественно белками, в т. ч. БТА. Молекулы белков значительно больше и сложнее по структуре, чем химически синтезированные препараты. Например, основной белок нейротоксина с молекулярным весом 150 кДа превышает размеры молекулы обычных синтетических лекарств в сотни или даже тысячи раз [27]. Вследствие таких размеров и химической структуры белки свернуты и закручены особым образом (вторичная и третичная структура белка), что исключительно важно для их биологической активности, включая процессы связывания с клеткой и активации. Белковые лекарственные средства трудны для производства, и даже кажущиеся небольшие модификации могут изменить их клинический профиль. Одним из примеров исключительной чувствительности белковых препаратов к минимальным изменениям процесса производства считается известный случай учащения возникновения осложнения — истинной эритроцитарной аплазии у получавших эритропоэтин пациентов вследствие изменения химического состава резиновых пробок для закупорки флаконов, что

привело к изменениям в препарате эритропоэтина и развитию перекрестного иммунного ответа у части пациентов [28]. В другом примере изменение процесса производства биологического препарата аллюкозидаза альфа (ферментный лекарственный препарат для лечения болезни Помпе) привело к изменению его углеводной структуры. Данное изменение возникло в связи с переходом на использование больших по объему емкостей для «выращивания» белка при увеличении объемов производства препарата [29]. Поскольку данные изменения могут модифицировать активность препарата *in vivo*, в США Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов требует от производителя представлять аллюкозидазу альфа, производимую в больших емкостях, как отдельный продукт [30].

### ● СТРОЕНИЕ МОЛЕКУЛЫ И РОЛЬ КОМПЛЕКСОБРАЗУЮЩИХ БЕЛКОВ

В природном варианте БТА представлен в виде белковых комплексов, содержащих  $\approx 150$  кДа самого нейротоксинового белка и один или более нетоксичных белков — дополнительных нейротоксиновых белков (ДНБ). Размеры белкового комплекса БТА зависят от штамма бактерий и могут составлять  $\approx 300$ ,  $\approx 500$  и  $\approx 900$  кДа [31, 32]. Ботокс®, Диспорт®, Лантокс® и Релатокс® содержат различные по размерам нейротоксиновые белковые комплексы (*табл. 2*); Ксеомин® содержит только  $\approx 150$  кДа нейротоксиновый белок, лишенный каких-либо ДНБ, что не является природным вариантом, а получено в процессе производства препарата на этапе ферментации.

Как только белки БТА при инъекции попадают в ткани, они начинают диффундировать и распространяться в них, что детерминировано их пространственными, реологическими и биохимическими характеристиками, а также взаимодействием с микроокружением, в т. ч. с другими белками. Кроме того, в физиологических условиях происходит диссоциация (разъединение)  $\approx 150$  кДа нейротоксинового белка и ДНБ, но необходимое для этого процесса время в условиях *in vivo* неизвестно, а полученное в условиях *in vitro* и при пероральном поступлении БТА результаты неоднозначны и зависят от множества факторов [33, 34]. Так, в одних работах показано, что  $\approx 150$  кДа нейротоксиновый белок остается в значительной степени связанным с ДНБ при физиологических значениях pH [34, 35], в других — что комплекс нейротоксин-ДНБ диссоциирует еще во флаконе при растворении препарата до инъекции или вскоре после введения в ткани [21, 36]. Например, в одном из исследований при приготовленном в лабораторных условиях БТА (900 кДа белковый комплекс) комплекс нейротоксин-ДНБ диссоциировал менее чем за 1 минуту при уровне pH, превышающем 7,0 [36]. Однако особые условия эксперимента (использование только молекул БТА без дополнительных веществ, входящих в рецептуру лекарственных препаратов БТА) могли оказать влияние на результаты. Например, сывороточный альбумин человека (ЧСА) — известный белковый

стабилизатор, который входит в рецептуру многих лекарственных препаратов БТА. Проведенный авторами анализ готовых лекарственных форм Onabotulinum toxin A и Abobotulinum toxin A показал, что эти фармацевтические препараты не содержат нейротоксины в виде комплексов [36]. К данным результатам, полученным в эксперименте *in vitro*, необходимо относиться с пониманием того, что в клинической практике подобных условий работы с препаратами БТА не происходит. Во-первых, препараты никогда не разводятся до таких высоких концентраций нейротоксина, как это необходимо для проведения экспериментального анализа (800 Ед/мл для всех продуктов), что может нарушать целостность комплекса нейротоксин-ДНБ из-за высокой концентрации наполнителей и соли. Во-вторых, методическое обеспечение исследования с применением анониообменной колонки могло способствовать изменению химических параметров с повышением уровня pH [37] и/или электрохимических характеристик (электростатическое поле), способствующих диссоциации комплекса нейротоксин-ДНБ.

Также изучалась роль ДНБ в формировании иммунного ответа на инъекции БТА [38–40]. Известно, что при клиническом применении БТА возможно образование антител против ДНБ, но это не нарушает и не нейтрализует клиническую активность препаратов, а данный тип антител носит название «не нейтрализующие» антитела [39, 41]. Кроме того, некоторые данные доклинических исследований свидетельствуют о том, что ДНБ могут физически защищать нейротоксин [38] таким образом, что иммунная система не «видит» ту часть токсина, которая вызывает образование нейтрализующих антител, т. е. антител, которые могут помешать клиническому эффекту.

### ● РАЗЛИЧИЯ ТЕСТИРОВАНИЯ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ

Клинические дозировки препаратов БТА имеют прямое отношение к тестированию биологической активности субстанции, из которой производится каждый лекарственный препарат. Большинство производителей используют биологический тест LD<sub>50</sub> (средняя летальная доза) на животных, но методики тестирования различаются и выполняются по собственным патентованным протоколам. Особенностью биологических тестов на животных считается высокая чувствительность к различиям в породах животных, возрасту, полу, диете, температуре, сезону и конкретным экспериментальным процедурам, таким как используемые для разведения препарата вещества [22, 42, 43]. Известно, что производители используют разные жидкости для разведения препаратов при LD<sub>50</sub> тестировании. «Аллерган» использует физиологический раствор (этот же растворитель используется для восстановления при клиническом применении) [43]; «Ипсен» — желатин-фосфатный буфер [15]; «Мерц» добавляет сывороточный альбумин человека как стабилизатор для своего растворителя, который отдельно не указывается [22], а также стабилизаторы, способные повысить активность

продукта БТА в низких концентрациях, что было показано в доклинических исследованиях [44]. Мышиный LD<sub>50</sub>-тест считается общепринятым мировым стандартом для тестирования активности БТА и применяется всеми производителями. Для ряда стран (ЕС и Северная Америка) «Аллерган» осуществляет оценку активности с использованием культур клеток, оптимизированную для Onabotulinum toxin A, которая одобрена органами государственного регулирования в качестве замены LD<sub>50</sub>-тестов на животных [12]. Этот перекрестный проверочный тест не меняет продукт или активность продукта, но является важным шагом в сокращении использования животных для биологических опытов. Для России до настоящего момента используется тестирование LD<sub>50</sub>. Биофармацевтические тесты обычно включают в себя международный стандарт, на который дается ссылка («стандартный образец»), но, как отмечалось ранее, препараты БТА не имеют применимых ко всем продуктам международных эталонов. Каждый производитель использует уникальный, специфичный для своего препарата БТА эталон тестирования биологической активности. Незаменяемость единиц активности показана в исследовании по изучению Incobotulinum toxin A и Onabotulinum toxin A при проведении теста LD<sub>50</sub> в соответствии со стандартами «Аллерган» [43], когда препараты растворялись физиологическим раствором и сравнивались со 100 ЕД стандарта «Аллерган». При заданных условиях анализа активность препаратов различалась, что было подтверждено также в нескольких сериях независимых анализов, включая анализ ферментативного расщепления, Шкалу отведения пальца в баллах (физиологическая модель оценки БТА-индуцированного паралича скелетной мышцы задней конечности у мышей или крыс), а также повторением результатов с тестированием LD<sub>50</sub> [45, 46]. В специальном сравнительном исследовании этих же двух препаратов БТА по тесту LD<sub>50</sub> в соответствии со стандартами «Мерц» при разведении раствором, содержащим сывороточный альбумин человека в качестве стабилизатора, активность препаратов была сопоставимой [22]. Эти результаты подтверждают, что активность двух препаратов БТА по-разному изменяется под воздействием растворителя и стабилизаторов, что явно указывает на влияние условий тестирования на измеряемые показатели активности вследствие базовых различий продуктов БТА. Различия в биологических тестах и имеющиеся в результате колебания показателей биологической активности препаратов ботулинического токсина давно признаны контролирующими органами, которые требуют заявления от производителей об отсутствии взаимозаменяемости единиц дозирования препаратов БТА [47, 48]. Исторически пункт «незаменяемость единиц» стал частью категории маркировки с 2000 г. в США при регистрации препарата ботулинического токсина серотипа В — Rimabotulinum toxin B [49], а в Европе с 1994 г. — препаратов Abobotulinum toxin A и Onabotulinum toxin A. Этот пункт в наиболее полной формулировке в настоящее время звучит следующим образом:

«Единицы активности [название препарата ботулинического токсина] для инъекции специфичны для примененных при изготовлении и тестировании методов. Они не являются взаимозаменяемыми с другими препаратами ботулинического токсина, и, следовательно, единицы биологической активности [название препарата] не могут сравниваться и не могут конвертироваться в единицы других препаратов ботулинического токсина, оцениваемые любыми другими специфическими методами тестирования» [10, 16, 17, 20, 47]. Данная информация указана и в действующих в нашей стране инструкциях к препаратам Ботокс®, Диспорт®, Ксеомин®, Релатокс® [23, 25, 50–52].

### ● ДАННЫЕ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРИМЕНЯЕМОЙ ДОЗЫ

«Доза — ответ» является центральным фармакологическим параметром, важнейшим при определении терапевтического диапазона доз, связанных с желаемой эффективностью и профилем безопасности (проблема «польза — риск»). В доклинических исследованиях, направленных на оценку эффективности БТА по вызываемой мышечной слабости, оценивается доза, составляющая 50% от максимальной дозы (средняя эффективная доза [ED50]). Исследования показали, что ED50 для Onabotulinum toxin A, Abobotulinum toxin A и Incobotulinum toxin A значительно отличаются. Это подтверждает, что в рамках экспериментальной модели единицы биологической активности каждого из препаратов различаются по эффективности [45, 53]. У людей, как правило, параметр «доза — ответ» не доводится до максимальных величин из-за опасности развития побочных эффектов при высоких дозах.

В некоторых исследованиях тестировали эффекты разных доз БТА, ограниченных определенным диапазоном. Параметры «доза — ответ» для Onabotulinum toxin A при коррекции межбровных морщин показали, что эффект 20 ЕД значительно не отличается от 30 или 40 ЕД, но эффект 10 ЕД значительно меньше, устанавливая таким образом в качестве рекомендуемой дозы 20 ЕД [54]. Параметры «доза — ответ» для Abobotulinum toxin A при коррекции межбровных морщин показали, что доза 75 ЕД более эффективна, чем 50 ЕД или 25 ЕД (по числу респондеров), и что 50 ЕД эффективнее 25 ЕД; 50 ЕД ассоциируются с наивысшей удовлетворенностью пациентов результатами коррекции [55]. Авторы объясняют это оптимальным равновесием между эффективностью в разглаживании морщин и сохранением мимики на дозе 50 ЕД. Данные по исследованию Incobotulinum toxin A показали, что по параметру «доза — ответ» при 10, 20 и 30 ЕД у пациентов с умеренными или выраженными межбровными морщинами частота респондеров составляет 50, 75 и 92% соответственно [56].

### ● СРАВНИТЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В течение многих лет в сравнительных исследованиях Onabotulinum toxin A и Abobotulinum toxin A

пытались определить коэффициент пересчета доз, при котором препараты могут быть взаимозаменяемыми [57–62]. Трудность определения универсального коэффициента пересчета дозы между препаратами отражает основные различия в эффективности препаратов в зависимости от дозы (параметр «доза — ответ») в рамках определенных показаний, а также несоответствия между эффективностью и побочными явлениями в заданном соотношении доз. Недавно опубликованы работы по сравнению Incobotulinum toxin A с Onabotulinum toxin A при лечении блефароспазма, цервикальной дистонии и межбровных морщин [19, 63–65], а также Prosigne с Onabotulinum toxin A при лечении блефароспазма, гемифациального спазма, цервикальной дистонии, морщин в области лба, фокальной спастичности [66–71]. Целью большинства исследований было получение доказательств того, что Incobotulinum toxin A или Prosigne не менее эффективны, чем Onabotulinum toxin A в идентичных дозах, указанных в инструкции по применению [19, 63, 64], т. е. эффект одной лечебной процедуры инъекций одного препарата не уступает другому более чем на статистически допустимый предел [72]. Авторами опубликованных работ были получены сравнимые клинические результаты и сделаны выводы о том, что исследуемый препарат не менее эффективен, чем препарат сравнения. Однако это не означает доказательств эквивалентности или эквивалентности: заключения об этом не могут быть сделаны на основе подобных клинических исследований. Напротив, выводы о статистически эквивалентной эффективности препаратов могут быть сделаны при оценке определенного показателя в определенный момент времени при условии, что эквивалентные границы определены заранее.

Так, в одном опубликованном сравнительном исследовании двух препаратов БТА в различных дозах (20 ЕД Onabotulinum toxin A и 30 ЕД Incobotulinum toxin A) при коррекции межбровных морщин авторы использовали дизайн исследования эквивалентности [65], что позволило ответить на вопрос о том, являются ли препараты статистически эквивалентными по определенному показателю эффективности (т. е. различие в эффективности лежит между нижним и верхним эквивалентным уровнем клинически приемлемых различий) [73]. Это исследование эквивалентности показало сравнимую эффективность 20 ЕД Onabotulinum toxin A и 30 ЕД Incobotulinum toxin A в первичной временной точке оценки, несмотря на то что разница в используемых дозах составила 50% [65]. В более поздние временные точки эквивалентной эффективности препаратов показано не было вследствие тенденции к более высокому проценту респондеров в группе 20 ЕД Onabotulinum toxin A. Полученные результаты доказали, что два препарата могут быть статистически эквивалентными в определенный момент(ы) времени, но такого может не быть в другие периоды. Поэтому, несмотря на то что эквивалентность была установлена в установленный заранее момент времени, клинические профили двух препаратов не являются идентичными.

В другом небольшом сравнительном исследовании 30 ЕД Onabotulinum toxin A и 20 ЕД Incobotulinum toxin A в коррекции межбровных морщин [74] показано, что все 100% участников в обеих группах имели улучшение не менее чем на 1 пункт по оценочной шкале выраженности морщин, а не менее чем на 2 пункта — 94% участников в обеих группах. При этом авторами сделано заключение о том, что 30 ЕД Onabotulinum toxin A не превышает по эффективности 20 ЕД Incobotulinum toxin A. Действительно, оба БТА были высокоэффективны в данном исследовании, однако 100 и 94% улучшение свидетельствует о наличии т. н. потолочного эффекта использованных доз препаратов для данной области применения, и, поэтому при указанных условиях различия не могут быть установлены.

Результаты сравнительных исследований зависят от многих факторов, включая тестируемые дозы, дизайн испытания, частоту визитов наблюдения и показания, по которым применяются препараты сравнения. Чувствительность применяемых оценочных шкал эффективности также может влиять на результаты [75, 76]. Например, пациенты могут ощущать разницу между препаратами даже при сравнимых показателях по оценочной шкале. Более того, сравнительные исследования не тестируют полный (достигший высшей степени) параметр «доза — ответ» по оценке эффективности и безопасности/побочному действию. Как правило, выбирается только одна доза для каждого БТА и сравниваются оказываемые эффекты в определенные моменты времени. Например, исследования по достижению не меньшей эффективности Incobotulinum toxin A по сравнению с Onabotulinum toxin A оценивали эффекты только дважды: 4-я и 12-я недели [64], 3-я и 16-я недели [19], 4 и 15 недели [63]. Сравнительные клинические профили препаратов БТА не могут быть полноценно определены по одной или двум временным точкам (например, на пике действия или в течение периода снижения клинических эффектов). Оценка результатов на пике действия является достаточно чувствительной, чтобы дифференцировать БТА от плацебо, но может быть недостаточно чувствительной для определения различий между двумя лекарственными препаратами, если оба являются эффективными. Аналогично однократная или двукратная оценка недостаточно чувствительна для сравнения различных доз одного и того же препарата.

Отсутствие достоверных различий по эффективности сравниваемых БТА в исследованиях, оценивающих параметры однократно или несколько раз, не могут быть приравнены к взаимозаменяемости: БТА могут показывать различия в эффективности и побочных эффектах в другие моменты времени. Более того, полученные при определенных условиях по определенным показаниям результаты не могут быть применены к другим ситуациям, где инъецируются другие мышцы, железы или органы; это может быть свойство специфического взаимодействия определенного БТА и определенной ткани.

## ● ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЭФФЕКТА

Важнейшим показателем, который оказывает значимое влияние на требуемую частоту инъекций, удовлетворенность пациентов и косвенно затраты на лечение, считается длительность эффекта. В плацебо-контролируемых исследованиях эффекты разных препаратов БТА длились в течение  $\approx 3-4$  месяцев после введения в скелетные мышцы в дозах, указанных в инструкции к применению для каждого из показаний [10, 17, 20]. Затруднительно сравнивать полученные в разных исследованиях данные по длительности эффекта ввиду различий в применяемых определениях эффекта, в т. ч. длительности максимального клинического эффекта [77], времени до исчезновения клинического эффекта [63], доли пациентов с ответом/респондеров (согласно заранее установленному определению) в каждый из моментов времени [54], 80%-ной потери клинического эффекта согласно различным параметрам [78], полной утраты клинического эффекта (т. е. возвращения к исходному уровню) [78] и времени до проведения повторной процедуры инъекции [79]. Применение последнего показателя часто осложняется существованием заранее запланированных визитов к врачу, обычно с 3-месячными интервалами, что позволяет проводить приблизительную, хотя и клинически значимую оценку эффекта лечения.

В исследованиях, сравнивавших препараты БТА, не всегда получали идентичные выводы. Это объясняется не только различиями в эффектах препаратов, но и отличающимися методами оценки длительности эффекта в каждом сравнительном исследовании. Работы по изучению сопоставимости эффективности, в которых доказывалось, что эффективность Incobotulinum toxin A не ниже препарата сравнения (Onabotulinum toxin A) при применении в одинаковых дозах, указанных в инструкции к препаратам, не обнаружили различий в длительности эффекта по параметру времени, необходимого для достижения клинического эффекта (исследования блефароспазма и цервикальной дистонии) [19, 63], или по процентной доле пациентов-респондеров через 12 недель (межбровные морщины) [64]. В другом двойном слепом исследовании у пациентов с межбровными морщинами не было обнаружено достоверных различий в длительности действия трех препаратов БТА, которую оценивали по видеопотоколам мимической активности через 120, 150 и 180 дней относительно исходного уровня (21 ЕД Onabotulinum toxin A или Incobotulinum toxin A и 63 ЕД Abobotulinum toxin A) [80]. В другом исследовании с непосредственным сопоставлением было обнаружено, что у 23% участников, получавших по 20 ЕД Onabotulinum toxin A по поводу межбровных морщин, состояние вернулось к исходному в течение 4 месяцев, в сравнении с 40% участников, получивших по 50 ЕД Abobotulinum toxin A [81]. Это исследование включало еще два визита наблюдения — через 12 и 16 недель, и в обеих временных точках отмечались отличия в эффекте препаратов.

В нескольких исследованиях было показано, что длительность эффекта коррелирует с удовлетво-

ренностью пациентов. При метаанализе 621 пациента, получавшего 20 ЕД OnabotulinumtoxinA по поводу межбровных морщин, ответ был достигнут у 84% пациентов. Среди пациентов с ответом на терапию медиана длительности эффекта составляла 120 дней при максимальном сокращении мышц и 131 день — при расслаблении мышц, причем удовлетворенность пациентов повышалась при увеличении длительности эффекта [82]. В исследовании применения препаратов в реальной клинической практике, проведенном в Аргентине, было обнаружено, что 92 из 110 женщин, которым проводилась коррекция межбровных морщин, после применения Incobotulinum toxin A вернулись к использованию Onabotulinum toxin A. Чаще всего это объяснялось недостаточно длительным Incobotulinum toxin A (61 из 92 женщин), несмотря на использование сопоставимых доз препаратов [118]. В ретроспективном исследовании 50 пациентов, получавших лечение Onabotulinum toxin A по поводу блефароспазма и затем перешедших на использование Incobotulinum toxin A, было обнаружено, что число пациентов, предпочитавших тот или иной препарат, было примерно одинаковым: 24 и 26 человек соответственно. Пациенты, предпочитавшие Incobotulinum toxin A, полагали, что он является более эффективным, а предпочитавшие Onabotulinum toxin A полагали, что он оказывает более продолжительное действие (достоверное различие в интервалах лечения: 13 и 10,2 недели соответственно,  $p = 0,017$ ) [83].

## ● РАЗЛИЧИЯ В ДИФфуЗИИ И РАСПРОСТРАНЕНИИ БТА

Применяемые в зарегистрированных дозах препараты БТА обычно хорошо переносятся, а встречающиеся нежелательные явления могут быть связаны с распространением или диффузией токсина из области введения в соседние анатомические структуры (например, дисфагия при цервикальной дистонии вследствие распространения действия БТА на мышцы глотки или птоз вследствие действия БТА на мышцу, поднимающую верхнее веко, при блефароспазме или коррекции межбровных морщин), а также на удалении от мест введения БТА (отдаленное распространение) [10]. Одно из исследований отдаленного распространения БТА на доклинической модели показало достоверное различие в границах терапевтической безопасности у Ona- и Abobotulinum toxin A, что указывает на различия в их способности при изучаемых условиях диффундировать из мышцы, в которую была сделана инъекция [84]. Пределы безопасности устанавливали как соотношение  $LD_{50}$  (системное действие) после внутримышечного введения к ED50 в тесте мышечной слабости [84]. Высокий предел безопасности означает большую разность между дозой, требуемой для эффективного ослабления мышцы, и дозой, вызывающей системную токсичность после внутримышечного введения. Пибель мышечной слабости после внутримышечного введения препаратов БТА в заднюю конечность отражает системное распространение токсина [84]. Преимуществом данной модели является возмож-

ность использования неограниченных доз препаратов для оценки кривой «доза — ответ» для каждого препарата, в т. ч. дозы, свыше которой не происходит дальнейшего усиления ответа (максимальная доза). На основании этих кривых затем оценивают значения ED<sub>50</sub> и LD<sub>50</sub> в соответствии с обычной практикой фармакологических исследований «доза — ответ», причем каждый эксперимент воспроизводится несколько раз.

Не все доклинические исследования показали достоверные отличия диффузии разных препаратов БТА по всем тестируемым параметрам [85–87]. Объяснением отсутствия таких отличий, вероятно, могут быть различия в дизайне экспериментов (например, не выполняли построение кривой «доза — ответ»), вариабельность в отдельных экспериментах и возможность того, что действие отдельных препаратов БТА может варьировать в разных биологических системах (т. е. внутривидовые и межвидовые различия).

При оценке зоны ангидрога [88], иногда называемой «зоной действия» [89], препарат БТА чаще всего вводят в мышцу или в кожу и отмечают зону отсутствия потоотделения с помощью йодо-крахмального теста Минора [90]. В нескольких исследованиях сравнивали зоны ангидрога, образуемые Onabotulinum toxin A и Abobotulinum toxin A [88, 89, 91–94], а еще одно исследование включало Incobotulinum toxin A [95]. Использовали различные дозы, объемы и соотношения доз. Тем не менее, если рассматривать в целом, то различные результаты в этих исследованиях дополнительно подтверждают, что препараты не являются взаи-

мозаменяемыми. Функциональные свойства препарата, как показано в модели ангидрога, зависят от дозы (концентрации и вводимого объема), от типа ткани и от препарата [96]. Однако при применении соотношений доз 1:2,5 для Ona- и Abobotulinum toxin A при коррекции межбровных морщин [10, 17] различия носят устойчивый характер. Кроме того, дозы БТА, применяемые в клинической практике [60, 97], обычно превышают соотношения доз, демонстрирующие сопоставимое местное распространение БТА в данных моделях. Наконец, хотя эксперименты с зоной ангидрога позволяют дифференцировать препараты, не установлено, каким образом можно непосредственно сопоставить эти эффекты в коже с эффектами препаратов в скелетной мускулатуре [91].

### ● НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Клинические профили безопасности установлены для всех препаратов БТА при различных показаниях к применению (табл. 3) и отражены в инструкциях по применению каждого препарата. Возможно также развитие других нежелательных явлений при использовании препаратов в реальной клинической практике, в которой часть пациентов отличаются от тех, кто был включен в регистрационные клинические исследования. Сравнение частоты нежелательных явлений у различных препаратов в регистрационных исследованиях является сложным из-за различий в дизайне исследований. В пострегистрационных исследова-

ниях прямого сравнения препаратов БТА некоторые авторы отмечали различия в частоте нежелательных явлений [59, 61, 64], в то время как другие авторы не находили такого различия [62, 65].

Фундаментальные отличия между препаратами обычно проявляются тем, что при выборе доз с сопоставимой максимальной эффективностью и/или длительностью показатели частоты нежелательных явлений отличаются. Аналогичным образом, если профили нежелательных явлений являются сходными при некотором соотношении доз сравниваемых препаратов, то эффективность при этом может не быть сопоставимой. Подобные примеры приводятся в исследованиях фокальных дистоний. Например, при цервикальной дистонии сравнивали Onabotulinum toxin A (в среднем 104 ЕД Аллерган) с Abobotulinum toxin A в соотношении доз 1:3 или 1:4 [59]. Авторы делают вывод, что один из препаратов оказывал лучшее воздействие на боль и на нарушение функции, но имел статистически достоверно более высокую частоту нежелательных явлений по сравнению с другим препаратом при обоих соотношениях доз. В исследовании у пациентов с блефароспазмом сравнивали Onabotulinum toxin A в средней дозе 45 ЕД и Abobotulinum toxin A в средней дозе 187 (соотношение доз 1:4): при сходной длительности клинических эффектов общее число нежелательных явлений одного из препаратов было достоверно больше, а частота иптоза превышала более чем в 4 раза [61]. Кроме того, соотношение доз, выбранное для одного показания к применению, может не подходить для обобщения в отношении других

**ТАБЛИЦА 3** Показания к применению\* лекарственных препаратов БТА, утвержденные в РФ

Показания к применению*	Ботокс®	Диспорт®	Ксеомин®	Лантокс®	Релатокс®
Косоглазие	+			+	
Блефароспазм	+	+	+	+	+
Гемифациальный спазм	+	+		+	
Цервикальная дистония	+	+	+		
Гипергидроз подмышечных областей		+			
Гипергидроз без указания локализации				+	
Спастичность верхних конечностей	+	+	+	+	
Детский церебральный паралич (динамическая «конская стопа», вызванная спастичностью) у детей старше 2 лет	+	+			
Спастичность нижних конечностей				+	
Хроническая мигрень	+			+	
Другие формы хронической головной боли				+	
Миофасциальные болевые синдромы				+	
Нейрогенная гиперактивность детрузора	+				
Детрузорно-сфинктерная диссинергия				+	
Синдром гиперактивного мочевого пузыря	+			+	
Мимические морщины	+	+	+	+	+

\* Точная формулировка показаний и ассоциированные с ней ограничения к применению отличаются у представленных препаратов БТА. Подробности см. в инструкциях к препаратам.

показаний с учетом различий в характере заболеваний, путях введения и в размерах мышц.

### ● ИММУНОГЕННОСТЬ

Являясь чужеродными белками, все препараты БТА могут вызывать иммунный ответ, который способен привести к ослаблению или отсутствию клинического эффекта. Только образующиеся против нейротоксина массой  $\approx 150$  кДа антитела могут нейтрализовывать биологическую активность БТА или препятствовать такой активности. Антитела, образующиеся против ДНБ, не нарушают активности препаратов [41]. Частота возникновения нейтрализующих антител в настоящее время значительно ниже, чем в прошлом, что связано с улучшением производства и качества препаратов БТА на протяжении последних десятилетий [98, 99]. Частота образования нейтрализующих антител является низкой при применении современных препаратов БТА [100]. Показано, что она составляет 0% для Onabotulinum toxin A (к концу исследования) при коррекции межбровных морщин и 1,2% — при лечении цервикальной дистонии [10, 99]; 0% — при применении Abobotulinum toxin A при коррекции морщин межбровья и менее 3% — при цервикальной дистонии [17]; 1,1% — в общем в программе клинического изучения Incobotulinum toxin A [21, 101]. Сравнительные клинические исследования по оценке частоты образования нейтрализующих антител не проводили, но низкие значения этого параметра для всех препаратов позволяют предполагать, что явного

статистически значимого различия между препаратами обнаружено не будет.

Важно различать иммуногенность и отсутствие клинического ответа [100]. Последнее может происходить и по иным причинам, кроме образования нейтрализующих антител. Клинические исследования показывают, что, хотя пациенты могут давать положительные результаты теста на наличие нейтрализующих антител, у них по-прежнему может наблюдаться клинический ответ [102]. Корреляция между наличием нейтрализующих антител и клиническим ответом не вполне ясна. Соответственно, прежде чем проводить тестирование на антитела у пациента с видимым отсутствием ответа, клиницисту необходимо повторно оценить мышцы-мишени, корректность применяемых доз и ожиданий пациента.

Таким образом, базовые различия в производстве, составе и оценке биологической активности БТА могут проявляться различиями в эффективности, безопасности, иммуногенности *in vivo*, что подтверждается результатами сравнительных доклинических и клинических исследований. Однако не все исследования демонстрируют различия в препаратах, что может быть связано с применяемыми методами оценки или, если полученные результаты удастся воспроизвести, может отражать реальное отсутствие значимых различий.

### ● РАЗЛИЧИЯ В ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ ПОКАЗАНИЯХ

С учетом чрезвычайно высокой активности ботулинического нейротоксина и длительности эф-

фекта после однократного инъекционного введения необходимо применять в клинической практике только препараты с гарантированным качеством, что контролируется государственными регуляторными органами. Для регистрации препарата представляются свидетельства эффективности и безопасности продукта для каждого показания к применению в отдельности, основанные на клинических исследованиях. Эти длительные исследования в результате дают врачам важную информацию по дозированию препарата, выбору локализации и схем инъекций, а также доказывают эффективность и безопасность по конкретным показаниям к применению, что обеспечивает уверенность в качестве препарата и в его клиническом действии при состояниях, для лечения которых он рекомендован. Разрешенные к клиническому применению в РФ препараты БТА имеют различные лицензированные показания к применению (табл. 3).

Публикация информации об основных фармакологических свойствах, клинической эффективности и безопасности, а также о производственных стандартах препаратов БТА дает уверенность в качестве этих лекарственных средств. В 2013 г. на Втором Международном конгрессе по лечению дистонии в Ганновере были представлены данные о хорошей изученности БТА как класса лекарственных препаратов. Согласно этому докладу, Onabotulinum toxin A упомянут в 2 838 статьях о клинических и доклинических исследованиях, Abobotulinum toxin A — в 987 статьях, а Incobotulinum toxin A — в 87 статьях [103]. С то-

РИСУНОК 1 Последовательность появления различий препаратов БТА [по 115, с изм.]



го времени прошло уже больше года и число публикаций неуклонно растет. В рецензируемой литературе, доступной для поиска в интернет-ресурсах, также имеется 13 статей о препарате СВТХ-А/ Prosigne® / Лантокс®, в т. ч. по результатам двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, показавших эффективность и безопасность препарата при фокальных дистониях, спастичности и коррекции мимических морщин, а также исследований при хронических болевых расстройствах и урологической патологии. В отечественных рецензируемых журналах имеются две публикации, посвященные результатам открытых сравнительных исследований препарата Релатокс® при лечении блефароспазма и коррекции мимических морщин [104, 105].

Помимо отличий, имеющих в рецептуре и производственном процессе, данные о регистрации препаратов и опубликованные рецензируемые исследования, в т. ч. исследования механизма действия, указывают на другие различия препаратов БТА (рис. 1).

Кроме того, в некоторых исследованиях оценивали эффекты введения БТА не в скелетные, а в гладкие мышцы, также оценивалось действие на иннервацию желез. В этих исследованиях было обнаружено, что длительность действия БТА значительно больше при внутривенном введении при первичном гипергидрозе подмышечной области [106] и при введении в гладкую мускулатуру мочевого пузыря [107] по сравнению с введением в скелетные мышцы. Эти исследования дополнительно подтверждают, что профиль продукта может варьировать в зависимости от типа ткани-мишени.

Наконец, Onabotulinum toxin A исследовали при состояниях со значительно выраженным сенсорным компонентом (например, при хронической мигрени, нейрогенной гиперактивности детрузора и при идиопатической гиперактивности мочевого пузыря). Эти исследования позволили лучше понять механизм действия БТА, помимо влияния на высвобождение ацетилхолина из двигательных нейронов. Доклинические исследования с применением Onabotulinum toxin A [108–111], а также клинические исследования при таких сенсорных симптомах, как мигренозная боль [112, 113] или неотложные состояния в урологии [114], показали, что действие Onabotulinum toxin A на афферентные нервы также вносит вклад в его клиническую эффективность при данных состояниях. С учетом отсутствия взаимозаменяемости препаратов БТА важно установить безопасность и эффективность препаратов при каждом показании к применению, т. е. одобрение показания для одного препарата БТА автоматически не относится ко всем препаратам, ведь каждый препарат БТА отличается своим профилем «польза — риск».

Периодически появляются поддельные и нелегализованные продукты, доступные для приобретения через Интернет. В 2007 г. препарат БТА, коммерчески доступный в Китайской Народной Республике (СНБТХ-А; «Nanfeng Medical Science and Technology Development Company», Шэньчжэнь,

Китайская Народная Республика), не был лицензирован, не имел листка-вкладыша или рекомендаций по дозированию, хотя флаконы были маркированы как содержащие 55 ЕД продукта. При тестировании этого продукта с помощью биологического теста «Аллерган» было обнаружено, что каждый флакон содержит количество БТА, эквивалентное 243 единицам «Аллергана» [119]. Если бы этот продукт был ошибочно использован в тех же дозах, что и зарегистрированный препарат Onabotulinum toxin A (предполагая взаимозаменяемость препаратов), могли бы развиться серьезные побочные явления. Действительно, проблема поддельных препаратов БТА актуальна для всех стран. Так, в Китайской Народной Республике в 2007 г. было выявлено более десяти контрафактных препаратов БТА [119].

### ● ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отсутствие взаимозаменяемости важно, поскольку это непосредственно отражается на клинической эффективности и безопасности, а также на удовлетворенности пациентов результатами лечения. Эти два параметра являются взаимосвязанными, и у каждого продукта имеется специфический профиль «польза — риск». Соотношение «польза — риск» у одного препарата не может быть применено к другому препарату. Например, если продукт с меньшей биологической активностью вводить в дозах, соответствующих более активному препарату, у пациентов не будет отмечено достаточное уменьшение симптомов. Если препараты применяются в дозах, ниже оптимальных, они не будут соответствовать ожиданиям пациентов, что может приводить к неудовлетворенности лечением. Кроме того, пациентам могут потребоваться более частые посещения врача для проведения повторных инъекций, что может быть неудобным и повышать стоимость лечения. Частота лечебных процедур — это в целом один из факторов, способствующих образованию антител к белкам, так что более частые инъекции повышают риск образования нейтрализующих антител. Если же препарат с большей биологической активностью вводят в дозах, основанных на дозировании менее активного препарата, профиль безопасности этого БТА у пациента может быть неприемлемым, что также очень важно.

Как было указано выше, внедрение в практику отдельных непатентованных названий подчеркивает индивидуальные различия препаратов и может предотвратить ошибки при их назначении и введении и, соответственно, серьезные побочные эффекты [116].

Особое внимание к производственному процессу имеет практическую значимость. С целью обеспечения качества производители основных препаратов БТА придерживаются положений Надлежащей производственной практики (GMP), которые требуют проведения периодических проверок на соответствие GMP. Каждый этап производства данных препаратов требует регуляторного утверждения: от контроля процесса

синтеза БТА бактериями *C. botulinum* до упаковки и поставок. Изменения производственного процесса могут влиять на чистоту, стабильность и активность препарата, что, в свою очередь, может влиять на его безопасность и на предсказуемость клинического ответа. Такая предосторожность особенно требуется с учетом доступности различных препаратов БТА в разных странах мира, причем некоторые из этих продуктов не подлежат такому же строгому регуляторному контролю, как описанный выше. Периодически появляются поддельные и нелегализованные продукты, доступные для приобретения через Интернет [117]. Применение таких продуктов опасно вследствие возможности развития серьезных побочных явлений и должно строго отслеживаться.

Отсутствие взаимозаменяемости препаратов БТА исключительно важно для оценки соотношения «польза — риск», в т. ч. эффективности, безопасности, низкой иммуногенности и длительности действия. Клиницисты и пациенты нуждаются в препаратах с предсказуемым терапевтическим действием при применении безопасных и эффективных доз, и нельзя ожидать, что замена установленной эффективной дозы одного из препаратов БТА на другой препарат с таким же или иным числом единиц БТА приведет к тому же результату. Поэтому врачи должны руководствоваться указаниями производителя каждого препарата БТА в отдельности.

Кроме того, в существующих условиях здравоохранения важным является учет соотношения «затраты — эффективность», а также уверенность в предсказуемости результатов инъекций, подтвержденных в надежных клинических исследованиях и утвержденных регуляторными органами.

В последнее десятилетие у клиницистов появилось больше показаний к применению различных препаратов БТА, преимущественно при заболеваниях скелетных мышц, но также и при других заболеваниях. Например, при хронической мигрени и при гиперактивности мочевого пузыря (нейрогенной или идиопатической). Дозировка при некоторых показаниях к применению является очень специфичной и применяется для обеспечения приемлемого соотношения «польза — риск». Дозировки, применимые для скелетных мышц, не всегда можно использовать при введении в другие ткани-мишени. Затраты времени и усилий на разработку новых показаний к применению помогают повысить информированность о данных состояниях, стимулировать исследования патофизиологии и лечения этих заболеваний. Представления о том, что препараты БТА не являются взаимозаменяемыми, становятся все более значимыми по мере расширения спектра терапевтического применения БТА в новых терапевтических областях.

Авторы выражают благодарность компании «Аллерган СНГ САРЛ» за оказанную поддержку в подготовке статьи.

## ИСТОЧНИКИ

1. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology*, 1980, 87(10): 1044-1049.
2. Information for Healthcare Professionals: OnabotulinumtoxinA (marketed as Botox/Botox Cosmetic), AbobotulinumtoxinA (marketed as Dysport) and RimabotulinumtoxinB (marketed as Myobloc) [веб-страница]. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; 2013. Доступно по адресу: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174949.htm>
3. Sakaguchi G, Kozaki S, Ohishi I. Structure and function of botulinum toxins. In: Alouf JE, editor. *Bacterial Protein Toxins*. London: Academic Press, 1984: 435-443.
4. Hatheway C. Bacterial sources of clostridial neurotoxins. In: Simpson LL, editor. *Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin*. San Diego, CA: Academic Press, 1989: 4-24.
5. Schantz EJ, Johnson EA. Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. *Microbiol Rev*, 1992, 56(1): 80-99.
6. Das Gupta BR, Sugiyama H. Role of a protease in natural activation of Clostridium botulinum neurotoxin. *Infect Immun*, 1972, 6(4): 587-590.
7. WHO international biological reference preparations [веб-страница]. Geneva: World Health Organization. Доступно по адресу: [http://www.who.int/biologicals/reference\\_preparations/en](http://www.who.int/biologicals/reference_preparations/en)
8. Schantz EJ, Johnson EA. Botulinum toxin: the story of its development for the treatment of human disease. *Perspect Biol Med*, 1997, 40(3): 317-327.
9. Schantz EJ, Johnson EA. Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. *Microbiol Rev*, 1992, 56(1): 80-99.
10. BOTOX® (onabotulinumtoxinA) [prescribing information]. Irvine, CA: Allergan, Inc., 2013.
11. Zhang L, Lin WJ, Li S, Aoki KR. Complete DNA sequences of the botulinum neurotoxin complex of Clostridium botulinum type A-Hall (Allergan) strain. *Gene*, 2003, 315: 21-32.
12. Fernandez-Salas E, Wang J, Molina Y, Nelson JB, Jacky BP, Aoki KR. Botulinum neurotoxin serotype A specific cell-based potency assay to replace the mouse bioassay. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49516.
13. Lietzow MA, Gielow ET, Le D, Zhang J, Verhagen MF. Subunit stoichiometry of the Clostridium botulinum type A neurotoxin complex determined using denaturing capillary electrophoresis. *Protein J*, 2008, 27(7-8): 420-425.
14. Hambleton P. Clostridium botulinum toxins: a general review of involvement in disease, structure, mode of action and preparation for clinical use. *J Neurol*, 1992, 239(1): 16-20.
15. Panjwani N, O'Keefe R, Pickett A. Biochemical, functional and potency characteristics of type A botulinum toxin in clinical use. *Botulinum J*, 2008, 1(1): 153-166.
16. Ipsen, Ltd. Dysport Summary of Product Characteristics [веб-страница]. Surrey, UK: Datapharm Communications Ltd; 2013. Доступно по адресу: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/870>
17. Dysport® (abobotulinumtoxinA) [prescribing information]. Boulogne-Billancourt: Ipsen Biopharm Ltd, 2012.
18. Center for Drug Evaluation and Research. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Application #125274. Chemistry reviews. BLA STN 125286/0. Reloxin (Botulinum Toxin Type A). Silver Spring, MD: Center for Drug Evaluation and Research; 2009. Доступно по адресу: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2009/125274s000\\_ChemR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/125274s000_ChemR.pdf)
19. Roggenkamper P, Jost WH, Bihari K, Comes G, Gräfe S; NT 201 Blepharospasm Study Team. Efficacy and safety of a new Botulinum Toxin Type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm*, 2006, 113(3): 303-312.
20. Xeomin (incobotulinumtoxinA) [prescribing information]. Frankfurt am Main: Merz Pharmaceuticals, LLC, 2013.
21. Frevert J, Dressler D. Complexing proteins in botulinum toxin type A drugs: a help or a hindrance? *Biologics*, 2010, 4: 325-332.
22. Dressler D, Mander G, Fink K. Measuring the potency labelling of onabotulinumtoxinA (Botox®) and incobotulinumtoxinA (Xeomin®) in an LD50 assay. *J Neural Transm*, 2012, 119(1): 13-15.
23. Инструкция по применению лекарственного препарата Лантокс. Регистрационный номер ЛСР-001587/08, 12.09.2008.
24. Yinchun W. The structure, function and the hot points in clinical use of botulinum toxin (including the quality of BTXA). BTXA Congress, Beijing, China, 2007. Congress proceedings: P. 60-71.
25. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Релатокс® № ЛП 001593 — 190312, 2012.
26. Schellekens H. When biotech proteins go off-patent. *Trends Biotechnol*, 2004, 22(8): 406-410.
27. Schellekens H. Follow-on biologics challenges of the "next generation". *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(Suppl. 4): iv31-iv36.
28. Woodcock J, Griffin J, Behrman R, Cherney B, Crescenzi T, Fraser B et al. The FDA's assessment of follow-on protein products: a historical perspective. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6(6): 437-442.
29. Ledford H. Biotech's go generic: the same but different. *Nature*, 2007, 449(7160): 274-276.
30. Genzyme Corporation. Genzyme provides details of October Myozyme (alglucosidase alfa) Advisory Panel meeting and additional regulatory updates [press release]. Cambridge, MA: Genzyme Corporation; September 23, 2008. Доступно по адресу: <http://news.genzyme.com/press-release/genzyme-provides-details-october-myozyme-alglucosidase-alfa-advisory-panel-meeting-and>
31. Sakaguchi G, Kozaki S, Ohishi I. Structure and function of botulinum toxins. In: Alouf JE, editor. *Bacterial Protein Toxins*. London: Academic Press, 1984: 435-443.
32. Inoue K, Fujinaga Y, Watanabe T, Ohyama T, Takeshi K, Moriishi K et al. Molecular composition of Clostridium botulinum type A progenitor toxins. *Infect Immun*, 1996, 64(5): 1589-1594.
33. Ohishi I, Sugii S, Sakaguchi G. Oral toxicities of Clostridium botulinum toxins in response to molecular size. *Infect Immun*, 1977, 16(1): 107-109.
34. Wagman J, Bateman JB. Botulinum type A toxin: properties of a toxic dissociation product. *Arch Biochem Biophys*, 1953, 45(2): 375-383.
35. Cai S, Sarkar HK, Singh BR. Enhancement of the endopeptidase activity of botulinum neurotoxin by its associated proteins and dithiothreitol. *Biochemistry*, 1999, 38(21): 6903-6910.
36. Eisele KH, Fink K, Vey M, Taylor HV. Studies on the dissociation of botulinum neurotoxin type A complexes. *Toxicon*, 2011, 57(4): 555-565.
37. Scopes RK. *Protein Purification: Principles and Practice*. 3rd ed. New York: Springer, 1994.
38. Chen F, Kuziemko GM, Amersdorfer P, Wong C, Marks JD, Stevens RC. Antibody mapping to domains of botulinum neurotoxin serotype A in the complexed and uncomplexed forms. *Infect Immun*, 1997, 65(5): 1626-1630.
39. Goschel H, Wohlfarth K, Frevert J, Dengler R, Bigalke H. Botulinum A toxin therapy: neutralizing and nonneutralizing antibodies — therapeutic consequences. *Exp Neurol*, 1997, 147(1): 96-102.
40. Kukreja R, Chang TW, Cai S, Lindo P, Riding S, Zhou Y et al. Immunological characterization of the subunits of type A botulinum neurotoxin and different components of its associated proteins. *Toxicon*, 2009, 53(6): 616-624.
41. Joshi SG, Elias M, Singh A, Al-Saleem FH, Ancharski D, Nasser Z et al. Modulation of botulinum toxin-induced changes in neuromuscular function with antibodies directed against recombinant polypeptides or fragments. *Neuroscience*, 2011, 179: 208-222.
42. McLellan K, Das RE, Ekong TA, Sesaric D. Therapeutic botulinum type A toxin: factors affecting potency. *Toxicon*, 1996, 34(9): 975-985.
43. Hunt T, Clarke K. Potency evaluation of a formulated drug product containing 150-kd botulinum neurotoxin type A. *Clin Neuropharmacol*, 2009, 32(1): 28-31.
44. Sesaric D, Leung T, Gaines Das R. Role for standards in assays of botulinum toxins: international collaborative study of three preparations of botulinum type A toxin. *Biologics*, 2003, 31(4): 265-276.
45. Brown M, Nicholson G, Ardila MC, Satorius A, Broide RS, Clarke K et al. Comparative evaluation of the potency and antigenicity of two distinct BoNT/A-derived formulations. *J Neural Transm*, 2013, 120(2): 291-298.
46. Hunt T, Clarke K, Rupp D, Shimizu G, Weidler J. 50-U incobotulinumtoxinA drug product demonstrates lower potency when compared to 50-U onabotulinumtoxinA drug product with concurrent lower light-chain activity and atypical substrate cleavage. Постер, представленный на 6-м Европейском мастер-классе по эстетической и омолаживающей медицине (15-17 октября 2010 г.; Париж, Франция).
47. Allergan, Ltd. BOTOX® 100 U. Summary of product characteristics [веб-страница]. Surrey, UK: Datapharm Communications Ltd; 2013 [обновлено 12 декабря 2012 г.]. Доступно по адресу: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/112>
48. BOTOX® (onabotulinumtoxinA) [prescribing information]. Buenos Aires, Argentina: Allergan, Inc., 2011.
49. BOTOX® [prescribing information]. Irvine, CA: Allergan, Inc., 2001.
50. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ботокс®. Регистрационный номер П №011936/01, 2013.
51. Инструкция по применению лекарственного препарата для лекарственного применения Диспорт 500 ЕД. Регистрационный номер П №011520/01, 2011.
52. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксеомин®. Регистрационное удостоверение №ЛСР-004746, 2008.
53. Aoki KR, Ranoux D, Wissel J. Using translational medicine to understand clinical differences between botulinum toxin formulations. *Eur J Neurol*, 2006, 13 (Suppl. 4): 10-19.
54. Carruthers A, Carruthers J, Said S. Dose-ranging study of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar rhytids in females. *Dermatol Surg*, 2005, 31(4): 414-422; discussion 422.
55. Ascher B, Zakine B, Kestemont P, Baspeyras M, Bougara A, Santini J. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety of 3 doses of botulinum toxin A in the treatment of glabellar lines. *J Am Acad Dermatol*, 2004, 51(2): 223-233.
56. Fulford-Smith A, Gallagher CJ, Brin MF. Multicentre, randomized, phase III study of a single dose of incobotulinumtoxinA, free from complexing proteins, in the treatment of glabellar frown lines. *Derm Surg*, 2013, 39(7): 1118-1119.
57. Sampaio C, Costa J, Ferreira JJ. Clinical comparability of marketed formulations of botulinum toxin. *Mov Disord*, 2004, 19 (Suppl. 8): S129-S136.
58. Sampaio C, Ferreira JJ, Simoes F, Rosa MJ, Magalhaes M, Correia AP et al. DYSBOT: a single-blind, randomized parallel study to determine whether any differences can be detected in the efficacy and tolerability of two formulations of botulinum toxin type A — Dysport and Botox — assuming a ratio of 4:1. *Mov Disord*, 1997, 12(6): 1013-1018.
59. Ranoux D, Gury C, Fondarai J, Mas JL, Zuber M. Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 72(4): 459-462.
60. Marchetti A, Magar R, Findley L, Larsen JP, Pirtosek Z, Ruzicka E et al. Retrospective evaluation of the dose of Dysport and BOTOX in the management of cervical dystonia and blepharospasm: the REAL DOSE study. *Mov Disord*, 2005, 20(8): 937-944.
61. Nussgens Z, Roggenkamper P. Comparison of two botulinum-toxin preparations in the treatment of essential blepharospasm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1997, 235(4): 197-199.
62. Odergren T, Hjaltason H, Kaakkola S, Solders G, Hanko J, Fehling C et al. A double blind, randomised, parallel group study to investigate the dose equivalence of Dysport and Botox in the treatment of cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998, 64(1): 6-12.
63. Benecke R, Jost WH, Kanovsky P, Ruzicka E, Comes G, Gräfe S. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology*, 2005, 64(11): 1949-1951.
64. Sattler G, Callander MJ, Grablowitz D, Walker T, Bee EK, Rzyany B et al. Noninferiority of incobotulinumtoxinA, free from complexing proteins, compared with another botulinum toxin type A in the treatment of glabellar frown lines. *Dermatol Surg*, 2010, 36(Suppl. 4): 2146-2154.
65. Moers-Carpi M, Dirschka T, Feller-Heppt G, Hilton S, Hoffmann K, Philipp-Dormston WG et al. A randomised, double-blind comparison of 20 units of onabotulinumtoxinA with 30 units of incobotulinumtoxinA for glabellar lines. *J Cosmet Laser Ther*, 2012, 14(6): 296-303.
66. Rieder CR, Schestatsky P, Socal MP, Monte TL, Fricke D, Costa J et al. A double-blind, randomized, crossover study of prosigne versus botox in patients with blepharospasm and hemifacial spasm. *Clin Neuropharmacol*, 2007, 30(1): 39-42.
67. Quagliato EM, Carelli EF, Viana MA. A prospective, randomized, double-blind study com-

- paring the efficacy and safety of type A botulinum toxins botox and prosigne in the treatment of cervical dystonia. *Clin. Neuropharmacol.*, 2010, 33(1): 22-26.
68. Quagliato EM, Carelli EF, Viana MA. Prospective, randomized, double-blind study, comparing botulinum toxins type A and prosigne for blepharospasm and hemifacial spasm treatment. *Clin Neuropharmacol.*, 2010, 33(1): 27-31.
69. Oliveira de Moraes O, Matos Reis-Filho E, Vilela Pereira L, Martins Gomes C, Alves G. Comparison of four botulinum neurotoxin type A preparations in the treatment of hyperdynamic forehead lines in men: a pilot study. *J Drugs Dermatol.*, 2012, 11(2): 216-219.
70. Guarany FC, Picon PD, Guarany NR, dos Santos AC, Chiella BP, Barone CR et al. A double-blind, randomised, crossover trial of two botulinum toxin type A in patients with spasticity. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56479.
71. Wu CJ, Shen JH, Chen Y, Lian YJ. Comparison of two different formulations of botulinum toxin A for the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *Turk Neurosurg.*, 2011, 21(4): 625-629.
72. Snapinn SM. Noninferiority trials. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.*, 2000, 1(1): 19-21.
73. Lee NJ, McDonagh M, Chan B, Peterson K, Thakurta S. Drug class review. Topical calcineurin inhibitors. Final Report. Portland, OR: Oregon Health and Science University; 2008. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10462/pdf/TOC.pdf>
74. Prager W, Rappi T. Phase IV study comparing incobotulinumtoxinA and onabotulinumtoxinA using a 1:1.5 dose-conversion ratio for the treatment of glabellar frown lines. *J Cosmet Dermatol.*, 2012, 11(4): 267-271.
75. Wabbeles B, Jost WH, Roggenkamper P. Difficulties with differentiating botulinum toxin treatment effects in essential blepharospasm. *J Neural Transm.*, 2011, 118(6): 925-943.
76. Hobart JC, Cano SJ, Zajicek JP, Thompson AJ. Rating scales as outcome measures for clinical trials in neurology: problems, solutions, and recommendations. *Lancet Neurol.*, 2007, 6(12): 1094-1105.
77. Jankovic J, Schwartz K. Botulinum toxin injections for cervical dystonia. *Neurology*, 1990, 40(2): 277-280.
78. Brashear A, Lew MF, Dykstra DD, Comella CL, Factor SA, Rodnitzky RL et al. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-responsive cervical dystonia. *Neurology*, 1999, 53(7): 1439-1446.
79. Brashear A, Watts MW, Marchetti A, Magar R, Lau H, Wang L. Duration of effect of botulinum toxin type A in adult patients with cervical dystonia: a retrospective chart review. *Clin Ther.*, 2000, 22(12): 1516-1524.
80. Rappi T, Parvizi D, Friedl H, Wiedner M, May S, Kranzelbinder B et al. Onset and duration of effect of incobotulinumtoxinA, onabotulinumtoxinA, and abobotulinumtoxinA in the treatment of glabellar frown lines: a randomized, double-blind study. *Clin Cosmet Investig Dermatol.*, 2013, 6: 211-219.
81. Lowe P, Patnaik R, Lowe N. Comparison of two formulations of botulinum toxin type A for the treatment of glabellar lines: a double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol.*, 2006, 55(6): 975-980.
82. Glogau R, Kane M, Beddingfield F, Somogyi C, Lei X, Caultkins C et al. OnabotulinumtoxinA: a meta-analysis of duration of effect in the treatment of glabellar lines. *Dermatol Surg.*, 2012, 38(11): 1794-1803.
83. Chundury RV, Couch SM, Holds JB. Comparison of preferences between onabotulinumtoxinA (Botox) and incobotulinumtoxinA (Xeomin) in the treatment of benign essential blepharospasm. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.*, 2013, 29(3): 205-207.
84. Aoki KR. A comparison of the safety margins of botulinum neurotoxin serotypes A, B, and F in mice. *Toxicon.*, 2001, 39(12): 1815-1820.
85. Dodd SL, Rowell BA, Vrabas IS, Arrowsmith RJ, Weatherill PJ. A comparison of the spread of three formulations of botulinum neurotoxin A as determined by effects on muscle function. *Eur J Neurol.*, 1998, 5(2): 181-186.
86. Rosales RL, Bigalke H, Dressler D. Pharmacology of botulinum toxin: differences between type A preparations. *Eur J Neurol.*, 2006, 13 (Suppl. 1): 2-10.
87. Chung ME, Song DH, Park JH. Comparative study of biological activity of four botulinum toxin type A preparations in mice. *Dermatol Surg.*, 2013, 39(1 Pt 2): 155-164.
88. Trindade de Almeida AR, Marques E, de Almeida J, Cunha T, Boraso R. Pilot study comparing the diffusion of two formulations of botulinum toxin type A in patients with forehead hyperhidrosis. *Dermatol Surg.*, 2007, 33(1 Spec No): S37-S43.
89. Hessel D, DalForno T, Hessel C, Do Prado DZ, Lima MM. A randomized pilot study comparing the action halos of two commercial preparations of botulinum toxin type A. *Dermatol Surg.*, 2008, 34(1): 52-59.
90. Naumann M, Lowe NJ. Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomised, parallel group, double blind, placebo controlled trial. *BMJ.*, 2001, 323(7313): 596-599.
91. Hessel D, Hessel C, Siega C, Schilling-Souza J, Rotta FT, Rodrigues TC. Fields of effects of 2 commercial preparations of botulinum toxin type A at equal labeled unit doses: a double-blind randomized trial. *JAMA Dermatol.*, 2013, 149(12): 1386-1391.
92. Kranz G, Haubenberger D, Voller B, Posch M, Schneider P, Auff E et al. Respective potencies of Botox and Dysport in a human skin model: a randomized, double-blind study. *Mov Disord.*, 2009, 24(2): 231-236.
93. Rystedt A, Swartling C, Farnstrand C, Naver H. Equipotent concentrations of Botox and Dysport in the treatment of palmar hyperhidrosis. *Acta Derm Venereol.*, 2008, 88(5): 458-461.
94. Rystedt A, Karlqvist M, Bertilsson M, Naver H, Swartling C. Effect of botulinum toxin concentration on reduction in sweating: a randomized, double-blind study. *Acta Derm Venereol.*, 2013, 93(6): 674-678.
95. Kerschner M, Roll S, Becker A, Wigger-Alberti W. Comparison of the spread of three botulinum toxin type A preparations. *Arch Dermatol Res.*, 2012, 304(2): 155-161.
96. Ramirez-Castaneda J, Jankovic J, Comella C, Dastipour K, Fernandez HH, Mari Z. Diffusion, spread, and migration of botulinum toxin. *Mov Disord.*, 2013, 28(13): 1775-1783.
97. Bentivoglio AR, Alongo T, Bove F, De Nigris F, Fasano A. Retrospective evaluation of the dose equivalence of Botox® and Dysport® in the management of blepharospasm and hemifacial spasm: a novel paradigm for a never ending story. *Neurol Sci.*, 2012, 33(2): 261-267.
98. Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J. Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology.*, 2003, 60(7): 1186-1188.
99. Brin MF, Comella CL, Jankovic J, Lai F, Naumann M; CD-017 BoNTA Study Group. Long-term treatment with botulinum toxin type A in cervical dystonia has low immunogenicity by mouse protection assay. *Mov Disord.*, 2008, 23(10): 1353-1360.
100. Naumann M, Boo LM, Ackerman AH, Gallagher CJ. Immunogenicity of botulinum toxins. *J Neural Transm.*, 2013, 120(2): 275-290.
101. FDA Approval Package for Xeomin® (2010) (incobotulinumtoxinA) Injection. vol Application Number 125360 [веб-страница]. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration, 2010. Доступно по адресу: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2010/125360s000070c.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/125360s000070c.cfm)
102. Naumann M, Carruthers A, Carruthers J, Aurora SK, Zafonte R, Abu-Shakra S et al. Meta-analysis of neutralizing antibody conversion with onabotulinumtoxinA (BOTOX(R)) across multiple indications. *Mov Disord.*, 2010, 25(13): 2211-2218.
103. Mohindra A, Bulloch S, Kronfeld N, James C. Analysis of clinical and non-clinical, peer-reviewed published studies investigating the use of commercially available botulinum toxins: an online and offline literature review. Poster presented at: 2nd International Congress on Treatment of Dystonia; May 9-12, 2013, Hannover, Germany.
104. Плотникова Е.В., Елькин В.Д., Миронов А.Н. Экспериментальное обоснование к использованию в косметологической практике нового отечественного иммунобиологического препарата с миорелаксантами действием Релатокс®. *Пермский мед. журнал.*, 2011, 28(4): 125-130.
105. Плотникова Е.В., Елькин В.Д. Результаты лечения косметических недостатков лица препаратом Релатокс®. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология.*, 2013, 6: 3-6.
106. Naumann M, Lowe NJ, Kumar CR, Hamm H; Hyperhidrosis Clinical Investigators Group. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for axillary hyperhidrosis over 16 months: a prospective study. *Arch Dermatol.*, 2003, 139(6): 731-736.
107. Ginsberg D, Gousse A, Keppenne V, Sievert KD, Thompson C, Lam W et al. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *J Urol.*, 2012, 187(6): 2131-2139.
108. Coelho A, Cruz F, Cruz CD, Avelino A. Spread of onabotulinumtoxinA after bladder injection. Experimental study using the distribution of cleaved SNAP-25 as the marker of the toxin action. *Eur Urol.*, 2012, 61(6): 1178-1184.
109. Coelho A, Cruz F, Cruz CD, Avelino A. Effect of onabotulinumtoxinA on intramural parasympathetic ganglia: an experimental study in the guinea pig bladder. *J Urol.*, 2012, 187(3): 1121-1126.
110. Durham PL, Cady R, Cady R. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy. *Headache.*, 2004, 44(1): 35-42; discussion 42-33.
111. Collins VM, Daly DM, Liaskos M, McKay NG, Sellers D, Chapple C et al. OnabotulinumtoxinA significantly attenuates bladder afferent nerve firing and inhibits ATP release from the urothelium. *BJU Int.*, 2013, 112(7): 1018-1026.
112. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB et al.; PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia.*, 2010, 30(7): 793-803.
113. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB et al.; PREEMPT Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache.*, 2010, 50(6): 921-936.
114. Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW, Chancellor M, Everaert K, Thompson C et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: a double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. *J Urol.*, 2010, 184(6): 2416-2422.
115. Brin M, James C, Maltman J. Botulinum toxin type A products are not interchangeable: a review of the evidence. *Biologics: Targets and Therapy.*, 2014, 8: 227-241.
116. Information for Healthcare Professionals: OnabotulinumtoxinA (marketed as Botox/Botox Cosmetic), AbobotulinumtoxinA (marketed as Dysport) and RimabotulinumtoxinB (marketed as Myobloc) [веб-страница]. US Food and Drug Administration, 2009. Доступно по адресу: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174949.htm>
117. Pickett A, Mewies M. Serious issues relating to the clinical use of unlicensed botulinum toxin products. *J Am Acad Dermatol.*, 2009, 61(1): 149-150.
118. Banegas RA, Farache F, Rancati A, et al. The South American Glabellar Experience Study (SAGE): A Multicenter Retrospective Analysis of Real-World Treatment Patterns Following the Introduction of IncobotulinumtoxinA in Argentina. *Aesthet Surg J.*, 2013, 33(7): 1039-1045.
119. Kwan D. Lanzhou Institute of Biological Products — Manufacturer of Lantox. Presentation. BTTA Congress, Beijing, China, 2007.

Получить дополнительную информацию, сообщить о нежелательной реакции при применении, а также направить претензию к качеству продукции можно по адресу: 000 «Аллерган СНГ С.А.Р.Л.» Российская Федерация, 115191, г. Москва, Холодильный 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](mailto:mw-medinfo@allergan.com)

Адрес учредителя, издательства и редакции: Москва, ул. Бакуинская, 71, стр. 10. Тел./факс: 780-34-25. Для корреспонденции: 105082, Москва, а/я 8

Специализированное издание, предназначенное для медицинских и фармацевтических работников. Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия Свидетельство ПИ №Ф07-31224 от 22.02.2008. ISSN 1561-5936

Входит в Перечень научных журналов, рекомендованных для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук согласно решению Президиума Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России от 19 февраля 2010 г. №6/6.

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Рукописи не возвращаются. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается.

Полной индекс каталога «Роспечать» — 47227

Редакция не несет ответственность за достоверность информации, опубликованной в рекламных материалах. Материалы, отмеченные знаком , публикуются на правах рекламы.

