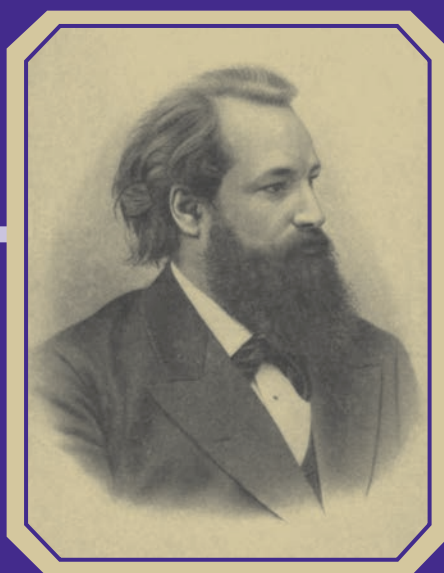


ISSN 1997-7298 (Print)  
ISSN 2309-4729 (Online)

# ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 117



9'2017

Научно-практический журнал  
Основан в 1901 г.

МЕДИА  СФЕРА

## Соотношение единиц действия различных препаратов ботулинического нейротоксина при использовании в неврологической практике

О.Р. ОРЛОВА<sup>1</sup>, С.Л. ТИМЕРБАЕВА<sup>2</sup>, С.Е. ХАТЬКОВА<sup>2\*</sup>, Е.В. КОСТЕНКО<sup>3</sup>, Д.А. КРАСАВИНА<sup>4</sup>, Д.В. ЗАХАРОВ<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>3</sup>филиал №7 ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; <sup>5</sup>Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

Несмотря на почти 30-летний опыт применения ботулинического токсина типа А (БТА) в клинической практике, многие фундаментальные вопросы ботулинотерапии сохраняют свою актуальность. В 2017 г. на территории России по неврологическим показаниям зарегистрировано 5 препаратов БТА, которые содержат различное количество активного нейротоксина (150 кДа) в терапевтической дозе препарата, что может оказывать потенциальное влияние на его степень и длительность действия. В инструкции по применению каждого препарата БТА указано, что единицы активности уникальны и не могут сравниваться с единицами действия других БТА. В научных публикациях можно встретить различные сведения относительно эквивалентности дозы онаботулинотоксина А (ботокс) и аботулоутоксина А (диспорт) и коэффициент соотношения единиц разнится от 1:1 до 1:11. Однако, по данным клинических рекомендаций, систематических обзоров и исследований высокого уровня доказательности последних лет соотношение единиц действия препаратов Аботулоутоксина А (диспорт) и онаботулоутоксина А (ботокс) составляет 3(2,5):1. Применение фиксированного коэффициента для соотношения единиц возможно только при переходе с одного препарата на другой с связи с ограничением доступа к конкретному лекарственному препарату. БТА является терапией первой линии при лечении ряда неврологических заболеваний. Наиболее часто используемые препараты БТА (ботокс, диспорт, ксеомин) обладают значительной доказательной базой, которая подтверждает их эффективность и оптимальный профиль безопасности. Основным различием между препаратами БТА является их потенциальная активность действия, т.е. активность единиц и общей терапевтической дозы.

**Ключевые слова:** ботулинический токсин (БТА), диспорт, ботокс, ксеомин, активный нейротоксин, биологическая активность БТА, соотношение единиц действия, диффузия, распространение, иммуногенность.

### Conversion ratio between different botulinum neuroprotein product in neurological practice

O.R. ORLOVA, S.L. TIMERBAEVA, S.E. KHATKOVA, E.V. KOSTENKO, D.A. KRASAVINA, D.V. ZAKHAROV

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; Clinical and Rehabilitation Center, Moscow, Russia; Branch №7 of Moscow Scientific Practical Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow, Russia; St-Petersburg State Pediatrics University, St. Petersburg, Russia; Bekhterev St-Petersburg Research Psychoneurological Institute, St. Petersburg, Russia

Despite nearly 30 years of experience in the application of botulinum toxin type A (BTA) in clinical practice, many fundamental questions of therapy remain valid. There are 5 botulinum toxin type A used for neurological indications in the Russian Federation in 2017. They contain different number of active neuroprotein (150 kDa) in a therapeutic dose of the drug that may have a potential impact on the efficacy and duration of action. The current SmPC of each BTA stated that the unit of activity is unique and can not be compared with any other BTA. In scientific publications one can find many details concerning the equivalence doses of onabotulinumtoxin A (botox) and abobotulinumtoxin A (dysport) and the ratio of units varies from 1:1 to 1:11. However, according to clinical guidelines, systematic reviews and high quality research evidence of recent years, the ratio of units of abobotulinumtoxin A (dysport) and onabotulinumtoxin A (botox) is 3(2,5):1. Use of a fixed ratio of units is possible only when switching from one drug to another or in case of limiting access to specific drug. Botulinum toxin type A is the first line of therapy in the treatment of several neurological diseases. The most commonly used drugs of botulinum toxin type A (botox, dysport, xeomin) have a significant evidence base that confirms their efficacy and optimal safety profile. The main difference between botulinum toxin type A is their potential activity of action, i.e., activity units and total therapeutic dose.

**Keywords:** botulinum toxin A (BTA), dysport, botox, xeomin, active neurotoxin, biological activity of BTA, ratio units, diffusion, distribution, immunogenicity.

Несмотря на почти 30-летнюю историю применения ботулинического токсина типа А (БТА) в клинической

практике, многие фундаментальные вопросы ботулинотерапии сохраняют свою актуальность. Специалисты еже-

дневно сталкиваются с дилеммой в выборе препаратов БТА, правильной дозы, объема и разведения, нуждаются в четком определении коэффициента соотношения единиц действия различных БТА. Важным остается вопрос об иммунорезистентности к препаратам БТА, а также влияние диффузии введенного препарата на эффективность и профиль безопасности проводимого лечения [1–6]. Цель настоящего научного обзора — анализ и обобщение наиболее актуальных и новых опубликованных научных данных по фундаментальным вопросам ботулинотерапии. Поиск публикаций проводился в базах данных Medline, Pubmed, Cochrane Library. Были выбраны данные высокого уровня доказательности (РКИ, национальные клинические рекомендации, международные клинические рекомендации, метаанализы, систематические обзоры).

**Препараты БТА, зарегистрированные на территории России по неврологическим показаниям**

К 2017 г. на территории Российской Федерации (РФ) зарегистрировано и разрешено для клинического применения 5 препаратов БТА (рис. 1): онаботулотоксин А (препарат ботокс, «Аллерган», США) был зарегистрирован на территории РФ в 1994 г.; аботулотоксин А (диспорт, «Ипсен», Великобритания) — в 1999 г. по неврологическим показаниям и в 2004 г. по эстетическим показаниям; инкоботулотоксин (ксеомин, «Мерц», Германия) — в 2008 г.; лантокс (Ланчжоунский институт микробиологической продукции) — в 2008 г.; релатокс («Микроген», Россия) в 2012 г. (табл. 1).

В состав всех препаратов БТА входят в качестве активного вещества нейροпротеин (150 КДа) и вспомога-

тельные вещества, выполняющие роль стабилизаторов (табл. 2) [7, 8].

В препаратах диспорт, ботокс, лантокс и релатокс в качестве комплексообразующих белков выступают гемоглобин и нетоксиновые негемагглютинины, что обеспечивает стабильность молекулы и потенциальную длительность действия препарата. Молекула препарата ксеомин не содержит комплексообразующих белков, но во флаконе ксеомина присутствует большее количество стабилизатора — человеческого альбумина в сравнении с другими БТА [7–10]. Стабилизаторами в лантоксе и релатоксе выступают желатин и низкомолекулярные пептиды.

Некоторые препараты БТА имеют сходные условия хранения от +2 до +8 °С градусов (табл. 3).

Наибольшей доказательной базой обладают препараты БТА: диспорт (АВО; Dysport/Azzalure «Ipsen Biopharm Limited», Великобритания), ботокс (ОНА; Botox/Vistabel, «Allergan Inc.», США), ксеомин (INCO; Xeomin/Vocouture, «Merz Pharmaceuticals GmbH», Германия) [7, 8, 10, 11].

**Молекулярные аспекты**

Ботулинический токсин продуцируется грамположительной анаэробной бактерией *Clostridium botulinum*. В настоящее время известно несколько серотипов ботулинического токсина, достаточно хорошо изучено из них восемь (тип А–Н). Однако самым исследованным является серотип А. Большинство выпускаемых на сегодняшний день препаратов производится из БТА [10, 12].

В естественных условиях БТА синтезируется в виде протеинсодержащего комплекса, имеет в своем составе активную часть — ботулинический нейροпротеин, моле-



Рис. 1. Хронология регистрации препаратов БТА на территории РФ (по неврологическим показаниям).

Таблица 1. Препараты БТА, зарегистрированные в РФ по неврологическим показаниям

Препарат БТА	Показания
Ботокс	Блефароспазм; гемифациальный спазм; цервикальная дистония; фокальная спастичность (ассоциированная с динамической деформацией стопы по типу «конская стопа» вследствие спастичности у пациентов 2 лет и старше с детским церебральным параличом, находящихся на амбулаторном лечении; запястья и кисти у взрослых пациентов, перенесших инсульт; голеностопа у взрослых пациентов, перенесших инсульт); страбизм (косоглазие); дисфункция мочевого пузыря (идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря с недержанием мочи, императивными позывами к мочеиспусканию у взрослых в случае недостаточной эффективности или непереносимости антихолинергической терапии; недержание мочи у пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря (нейрогенный мочевой пузырь) в результате хронического субцервикального повреждения спинного мозга или рассеянного склероза); облегчение симптомов мигрени, отвечающей критериям хронической мигрени (головные боли присутствуют 15 дней в месяц или более, из них 8 дней — мигрень) при неадекватном ответе на применение профилактических противомигренозных препаратов или их непереносимости
Диспорт	Симптоматическое лечение фокальной спастичности верхней конечности, фокальная спастичность нижних конечностей у детей в возрасте 2 лет или старше, цервикальная дистония, блефароспазм, гемифациальный спазм, гипергидроз подмышечной области
Ксеомин	Блефароспазм, спастическая кривошея, спастичность руки после инсульта, спастическая эквинусная и эквиноварусная деформация стопы при детском церебральном параличе у детей в возрасте от 2 до 18 лет
Лантокс	Блефароспазм, гемифациальный спазм, спастичность верхней и нижней конечности, гиперактивный мочевой пузырь, детрузорно-сфинктерная дискинезия, косоглазие, гиперфункциональные гипергидроз, миофасциальные болевые синдромы, головные боли
Релатокс	Блефароспазм, спастичность мышц верхней конечности после инсульта

Таблица 2. Состав препаратов БТА

Вещество	Препарат БТА				
	ботокс	диспорт	ксеомин	лантокс	релатокс
Активное	Комплекс БТА— гемагглютинин 100 ЕД, 200 ЕД	Комплекс БТА— гемагглютинин 300 ЕД, 500 ЕД	БТА 50 ЕД и 100 ЕД	Комплекс БТА— гемагглютинин 50 ЕД и 100 ЕД	Комплекс БТА— гемагглютинин 50 ЕД и 100 ЕД
Вспомогательное	Сывороточный альбумин человека 500 (1000) мкг Натрия хлорид 0,9 (1,8) мг	Альбумин человека 125 мкг Лактозы моногидрат 2,5 мг	Сывороточный альбумин человека 1000 мкг Сахароза 4,7 мг	Желатин (бычий) 5 мг Декстран 25 мг Сахароза 25 мг	Желатин 6 мг Мальтоза 12 мг

Таблица 3. Условия хранения и срок годности препаратов БТА

Препарат БТА	Условия хранения препарата			
	температура хранения	срок годности	срок хранения разведенного препарата	температура хранения разведенного препарата
Диспорт	2—8 °С	2 года	Не более 24 ч	2—8 °С
Ботокс	2—8 °С или —5 °С	3 года	Не более 24 ч	2—8 °С
Ксеомин	Не выше 25 °С	3 года	Н/д	Н/д
Лантокс	–5 — –20 °С	3 года	не более 4 ч	2—8 °С
Релатокс	2—8 °С	2 года	Н/д	Н/д

Примечание. Н/д — нет данных.

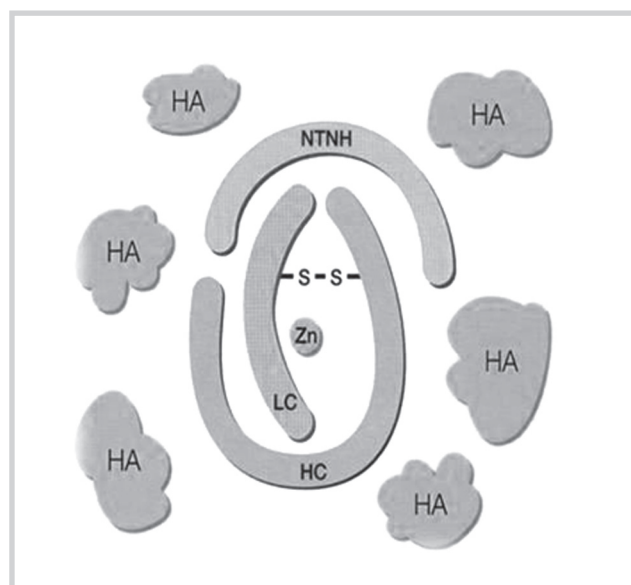


Рис. 2. Структура молекулярного комплекса БТА — гемагглютинин.

НС — тяжелая цепочка, 100 kD (848 аминокислот); LC — легкая цепочка, 50 kD (448 аминокислот); HA — гемагглютинин; NTNH — нетоксиновые-негемагглютининовые белки; S-S — дисульфидный мостик.

кулярная масса которого составляет 150 кДа, и специальные нетоксиновые протеины (NAPs) с молекулярной массой от 350 до 750 кДа, в зависимости от конкретного производителя препарата БТА. Активная часть молекулы БТА (активный нейротропин 150 кДа) представлена двумя цепями: легкой и тяжелой (соединены дисульфидным мостиком) (рис. 2). В легкой цепи содержится 448 аминокислот, в тяжелой — 848 [7—10, 12].

Молекулярная масса и строение активной части молекулы (активного нейротропина, 150 кДа) одинакова

для всех препаратов БТА. При попадании молекулы БТА в физиологические условия (рН 7,4, при растворении физиологическим раствором во флаконе) происходит диссоциация нейротоксинового комплекса, в результате которой отделяется активная часть молекулы (активный нейротропин 150 кДа) и комплексообразующие нейротоксиновые протеины [7, 8, 10, 12].

Препараты БТА содержат разное количество активного нейротропина 150 кДа в 1 ЕД препарата (табл. 4) [7, 8, 10, 13]. Количество активного нейротоксина оказывает потенциальное влияние на длительность действия препарата [14].

Механизм действия БТА заключается в блокировании высвобождения медиатора ацетилхолина (АцХ) в нейромышечном синапсе, благодаря чему происходит блокада холинергической передачи и мышца не сокращается. Этот процесс состоит из 4 последовательных этапов. Первый этап — связывание активного нейротропина с пресинаптической мембраной посредством одной из частей тяжелой цепи. Второй этап — интернализация, активный транспорт нейротоксина путем эндоцитоза непосредственно в клетку. Третий этап — рН-индуцированная транслокация легкой цепи нейротоксина в цитозоль клетки. Четвертый этап — последовательное расщепление SNAP-25, приводящее к внутриклеточной блокаде высвобождения нейромедиатора (АцХ) из пресинаптических терминалей [8, 12].

#### Биологическая активность

Известно, что единица активности ботулинического нейротоксина соответствует расчетной интраперитонеально введенной средней летальной дозе (ld50) восстановленного продукта в биологической модели (мышь) [10].

Однако, несмотря на вышеупомянутое определение, единицы активности различных препаратов БТА не подлежат автоматическому сравнению в пересчете на среднюю летальную единицу биологической модели [7, 8, 10].

Таблица 4. Содержание активного нейротоксины в препаратах БТА/100 ЕД

БТА	Активный нейротоксин 150 кДа (нг)/100 ЕД	Общее количество протеина (активный нейротоксин 150 кДа + нетоксиновые протеины NAPs) (нг)/100 ЕД	Эквивалентная доза	Пересчет содержания активного нейротоксины (нг) на эквивалентную дозу токсина
Онаботулотоксин А	0,73	5,00	1 ЕД	0,73/100 ЕД
Инкоботулотоксин А	0,44	0,44	1 ЕД	0,44/100 ЕД
Аботулотоксин А	0,65	0,87	3ЕД	1,96/300 ЕД

В реальном производственном процессе результаты определения активности единицы действия нейротоксины при применении (LD 50) биотестирования зависят от совокупности различных факторов: типа проводимого биоанализа, линии лабораторных мышей, пола и возраста биомодели, направления и объема введенного ботулинического нейротоксины, контрольного периода обследования после инъекции, времени доставки и восстановления буфера [13, 15].

Каждый препарат БТА производится по собственным уникальным стандартам с применением различных технологий и методов лабораторной оценки. В процессе синтеза токсина используются аутентичные разработки и методики, что делает невозможным стандартизировать и калькулировать одинаковую активность единицы действия различных препаратов БТА. Кроме того, каждый препарат БТА имеет различные свойства и биологические особенности, что не позволяет говорить о равном соотношении 1 ЕД препаратов различных производителей [13, 15, 16].

В инструкции к применению БТА любого производителя указано, что единица активности препарата уникальна и не может сравниваться с таковой любых других препаратов БТА. Ключевые регуляторы здравоохранения США и ЕС (FDA, EMEA), крупные научные сообщества и специалисты в области ботулинотерапии подтверждают факт невозможности взаимозаменяемости различных продуктов БТА. Однако в процессе клинической практики может возникнуть потребность определения примерной «дозы эквивалентности» между препаратами БТА. Это может быть необходимо для перевода пациента с одного препарата БТА на другой ввиду отсутствия эффекта, развития побочных эффектов или ограничений в доступе к определенному препарату [13, 15].

В научных публикациях можно встретить различные сведения относительно эквивалентной дозы аботулотоксины А (диспорт) и онаботулотоксины А (ботокс), коэффициент соотношения единиц действия различается от 1:1 до 11:1 [17, 18].

Однако, по данным клинических рекомендаций, систематических обзоров и клинических исследований высокого уровня доказательности 2016 г. научно доказанное соотношение единиц действия препарата аботулотоксин А (диспорт) и онаботулотоксин А (ботокс) составляет 3 (2,5):1 [10, 19].

#### Соотношение единиц действия БТА при использовании по неврологическим показаниям

##### Национальные рекомендации

По данным клинических рекомендаций Американской академии неврологии 2016 г., соотношение аботулотоксины А (диспорт) и онаботулотоксины А (ботокс) составляет менее 3:1, так как проведенный анализ эффек-

тивности в прямом сравнительном исследовании класса II между этими препаратами в соотношении 3:1 показал на 12-й неделе более низкий эффект уменьшения выраженности симптомов цервикальной дистонии по шкале TWSTRS и продолжительности действия у онаботулотоксины А (ботокс) [19]. Коэффициент конверсии онаботулотоксины А (ботокс) и инкоботулотоксины А (ксеомин), по данным клинических рекомендаций Американской академии неврологии, составляет 1:1 [19].

Соотношение единиц действия аботулотоксины А (диспорт) и онаботулотоксины А/инкоботулотоксины А (ботокс/ксеомин) 2,5:1 или 3:1 соответствует максимально разрешенным дозам из инструкций препаратов (табл. 5) [19].

#### Европейские и международные рекомендации

В Европейском консенсусе 2009 г. указаны максимальные дозы аботулотоксины А (диспорт) и онаботулотоксины А (ботокс) на одну инъекционную сессию и на точку инъекции. Максимальная рекомендованная доза составляет 1500 ЕД для диспорта и 600 ЕД для ботокса, и соотношение доз можно определить как 2,5:1. В консенсусе имеется указание, что приведенные дозы не должны использоваться для определения коэффициента эквивалентной дозы двух различных БТА, рекомендации по использованию препаратов БТА выбираются в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата и в соответствии с индивидуальными потребностями пациента. Доза, объем и используемое разведение конкретного препарата должны быть адаптированы к потребностям конкретного пациента. Соблюдение индивидуальных режимов выбора дозы в зависимости от показания к применению позволит добиться оптимальной эффективности и минимизации нежелательных явлений при проведении процедуры [21].

В международном консенсусе по лечению спастичности нижней конечности у детей с ДЦП указано, что каждый БТА имеет свою уникальную биологическую активность, связанную с особенностями производства препарата, методов тестирования активности ботулинического токсина и т.д., поэтому не рекомендовано применять пересчет единиц действия препаратов БТА в клинической практике врачей [22].

#### Систематические обзоры

В систематическом обзоре 2004 г. (С. Sampalo и соавт. [23]) были проанализированы 4 сравнительных рандомизированных клинических исследования по применению различных препаратов БТА. Результаты проведенного анализа указывают, что дозы препаратов диспорт и ботокс не эквивалентны. Сравнение каждого препарата с плацебо также выявляет имеющиеся различия этих препаратов.

Таблица 5. Соотношение максимальных зарегистрированных доз БТА в РФ [20]

Показание	Диспорт	Ботокс	Ксеомин
Цервикальная дистония (начальная доза)	500 ЕД	200 ЕД	200 ЕД
Спастичность верхней конечности (максимальная доза)	1000 ЕД	400 ЕД*	400 ЕД
Соотношение ЕД	2,5/3 :1	2,5/3 :1	2,5/3 :1

Примечание. \* — доза взята из инструкции по применению препарата в стране-производителе. Это связано с обеспечением покрытия одинакового количества мышц верхней конечности в целях унификации сравнительного анализа доз всех препаратов БТА.

Таблица 6. Соотношение единиц действия аботулотоксина к онаботулотоксину (систематический обзор 2016 г.) [24]

Коэффициент соотношения единиц ОНА:АБО	Проведенные исследования (число обследованных, выходные данные)	Сопоставимая эффективность и профиль безопасности
1:4	D. Ranoux и соавт. (n=52) 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. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> . 2002;72:459-462.	Большая эффективность АБО и риск НЯ
1:3	T. Odergren и соавт. (n=73) Odergren T, Hjaltason H, Kaakkola S, et al. A double blind, randomised, parallel group study to investigate the dose equivalence of Dysport and Botox in the treatment of cervical dystonia. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> . 1998; 64:6-12.	Сопоставимая эффективность и оптимальный профиль безопасности
1:2,5	J. Yun и соавт. (n=103) Yun JY, Kim JW, Kim HT, et al. Dysport and Botox at a ratio of 2.5:1 units in cervical dystonia: a double-blind, randomized study. <i>Mov Disord</i> . 2015; 30:206-213.	Сопоставимая эффективность и оптимальный профиль безопасности

Примечание. ОНА — онаботулоксин А; АБО — аботулоксин А; НЯ — нежелательные явления.

В 2016 г. K. Dashtipour и соавт. [24] опубликовали результаты нового систематического обзора по соотношению единиц действия между препаратами диспорт и ботокс. Методология поиска научных данных для систематического обзора основывалась на стратегии PRISMA (the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), что позволило включить в анализ научные данные только высокого уровня доказательности по вопросу соотношения единиц действия двух указанных препаратов БТА. В систематический обзор вошли результаты исследований за период с 1991 по 2015 г. В результате было определено соотношение единиц действия аботулотоксина А (диспорт) и онаботулотоксина А (ботокс) как 3:1 и менее при лечении спастичности, цервикальной дистонии, блефароспазма и гемифациального спазма. Использование соотношения единиц действия от 2,5:1 до 3:1 позволяет обеспечить оптимальный баланс эффективности и безопасности проводимой процедуры. Дальнейшее увеличение соотношения ЕД приводит к статистически значимому снижению эффективности онаботулотоксина А/инкоботулотоксина А по сравнению с аботулотоксина А, а увеличение дозировок диспорта — к росту побочных эффектов (табл. 6).

### Научные обзоры

В научном обзоре 2009 г. K. Wohlfarth и соавт. [15] проводили анализ доклинических и клинических доказательных данных по сравнению препаратов диспорт и ботокс. Для анализа были выбраны публикации за период с 2002 по 2008 г. по следующим направлениям: доклинические исследования, данные о диффузии препаратов в зависимости от наличия в них комплексобразующих белков, сравнительные экспериментальные данные по при-

менению БТА по неврологическим и эстетическим показаниям, РКИ. Было показано, что использование соотношения единиц действия аботулотоксина А (диспорт) и онаботулотоксина А (ботокс) 4:1 может привести к введению избыточной дозы аботулотоксина А (диспорт), поэтому не рекомендовано к применению. По мнению авторов, данные, приведенные в представленном обзоре, позволяют сделать вывод о правомерности использования соотношения аботулотоксина А (диспорт) и онаботулотоксина А (ботокс) как 2,5:1.

В научном обзоре 2009 г. S. Karsai [25] изучал вопрос об эквивалентной дозе различных препаратов БТА по эстетическим показаниям. Было выявлено, что соотношение доз диспорта к ботоксу по эстетическим показаниям составляет менее 3:1 (2,5:1 и даже 2:1).

Научный обзор 2013 г., проведенный R. Ravenni и соавт. [26], включал исследования по применению аботулотоксина А (диспорт) и онаботулотоксина А (ботокс) при лечении спастичности, цервикальной дистонии, блефароспазма и гемифациального спазма. Анализ выбранных данных показал, что соотношение единиц действия аботулотоксина А (диспорт) и онаботулотоксина А (ботокс) составляет 3:1. Использование более высокого коэффициента может привести к росту нежелательных явлений при высокой дозе диспорта.

В недавно опубликованном научном обзоре 2016 г. F. Scaglione и соавт. [10] для анализа соотношения единиц действия выбрали наиболее современные достоверные научные данные. Коэффициент соотношения аботулотоксина А (диспорт) и онаботулотоксина А (ботокс) составил 3:1 и ниже для лечения спастичности, цервикальной дистонии, блефароспазма и гемифациального спазма. Использование соотношения более 3:1 приведет к снижению профи-

ля безопасности процедуры при проведении инъекций абоботулотоксина А (диспорт), ввиду введения высокой дозы, и к снижению эффективности онаботулотоксина А (ботокс). Коэффициент соотношения онаботулотоксина А (ботокс) и инкоботулотоксина А (ксеомин) составляет 1:1.

Таким образом, вышеприведенные данные доказывают необходимость выбора дозы индивидуально для каждого пациента с учетом рекомендаций по режиму дозирования для конкретного препарата и в соответствии с клиническим состоянием пациента. Препараты БТА различных производителей имеют уникальные технологии производства и методы оценки биологической активности единицы действия ботулинического токсина, что определяет рекомендации по режиму выбора дозы, разведения и других параметров для каждого конкретного препарата. Единица действия каждого препарата БТА уникальна и не может сравниваться с единицей действия другого препарата БТА. Пересчет единиц действия различных препаратов БТА в клинической практике не рекомендован. Дозы токсинов основаны на максимальном количестве БТА, которое может быть безопасно использовано или с ожидаемыми побочными эффектами. Каждый продукт нужно титровать индивидуально для пациента с целью получения оптимального результата с точки зрения эффективности и безопасности. Толерантность БТА должна оцени-

ваться для каждого отдельного пациента, и обычной практикой является начало с более низких доз с последующим повышением дозы препарата при необходимости. Применение фиксированного коэффициента соотношения единиц действия возможно только при расчете экономических составляющих лечения и при переходе с одного препарата на другой для определения начальных параметров терапии БТА. В таком случае оптимальным доказанным соотношением единиц действия абоботулотоксина А (диспорт) и онаботулотоксина А (ботокс) будет являться 3:1 (2,5:1). Коэффициент пересчета единиц действия абоботулотоксина А и инкоботулотоксина А также составляет менее 3:1 (2,5:1). Уменьшение коэффициента указанного соотношения может вызвать недостаточную эффективность абоботулотоксина А ввиду использования слишком низкой дозы, а увеличение коэффициента соотношения единиц действия — к увеличению числа нежелательных явлений со стороны абоботулотоксина А и уменьшению эффективности 100 ЕД БТА [5, 6, 10, 23, 27, 28].

**Соотношение единиц действия по эстетическим показаниям**

Приведенные выше данные подтверждают возможность использования, в случае необходимости, соотношения единиц действия между абоботулотоксином А (дис-

**Таблица 7. Сравнительные исследования по эстетическому профилю с применением разных препаратов БТА [39—42]**

Показатель	Лобные морщины [33]	Лобные морщины [34]	Лобные морщины (контралатерально) [9]	Морщины лица [35]
Дизайн исследования	Рандомизированное двойное слепое исследование по использованию 36 ЕД абоботулотоксина А с одной стороны лица и 12 ЕД онаботулотоксина А с другой стороны лица в области лба	Проспективное двойное слепое рандомизированное исследование по оценке эффективности применения абоботулотоксина А и онаботулотоксина А при соотношении единиц 2:1 и 2,5:1 при лечении повышенной мышечной активности и активности потовых желез	Рандомизированное двойное слепое исследование по оценке абоботулотоксина А и онаботулотоксина А в соотношении единиц 2,5:1	Тройное слепое проспективное исследование с внутренним контролем по сравнению эффективности абоботулотоксина А и онаботулотоксина А в соотношении 2,5:1 и 3:1 в области межбровной области и гусиных лапок, оценка: 2 нед, 1, 3—5 мес
Результаты	Эффект абоботулотоксина А на ЭМГ- активность мышцы лба и морщины лба продолжался более длительно в сравнении с онаботулотоксином А (10-я неделя: статистическая достоверность достигнута)	Соотношение 2:1 — схожий эффект Соотношение 2, 5:1 — абоботулотоксин А продемонстрировал более выраженный эффект и более выраженный ангидротический эффект	Абоботулотоксин А обладает сходной эффективностью в сравнении с онаботулотоксином А по шкале выраженности активности лобной мышцы и рейтинговой шкале выраженности морщин в области лба	Абоботулотоксин А продемонстрировал более ранний эффект и более длительный эффект через 3 мес после инъекции (глабелла: 83% абоботулотоксин А и 48% онаботулотоксин А; область «гусиных лапок»: 65% абоботулотоксин А против 47% онаботулотоксин А)
Вывод	Абоботулотоксин А имеет большую продолжительность эффекта при использовании соотношения 3:1 (абоботулотоксин А: онаботулотоксин А) и менее	При использовании обоих соотношений продемонстрирована эффективность абоботулотоксина А, профиль безопасности и оптимальный клинический эффект	Абоботулотоксин А обладает статистически значимым более длительным эффектом действия в сравнении с онаботулотоксином А в соотношении 2,5:1	Большее число пациентов с более ранним началом действия и более длительным эффектом абоботулотоксина А в сравнении с онаботулотоксином А

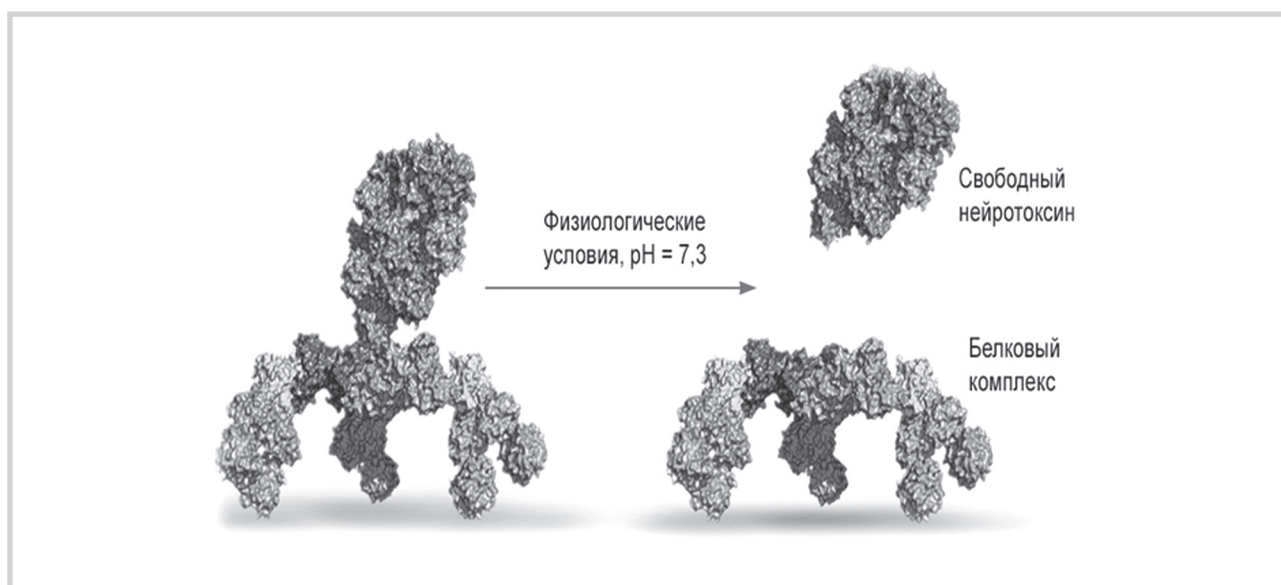


Рис. 3. Диссоциация комплекса нейротоксин — гемагглютинин.

порт) и онаботулотоксином А/инкоботулотоксином А 3:1 и менее по неврологическим показаниям [19].

Анализ публикаций по эстетическому профилю с применением различных препаратов БТА показал возможность использования соотношения единиц действия аботулотоксина А (диспорт) и онаботулотоксина А/инкоботулотоксина А как 2,5:1 [29—32].

В табл. 7 представлены данные 4 рандомизированных двойных слепых контролируемых клинических исследований. Анализ их результатов позволяет сделать вывод об оптимальном соотношении единиц действия аботулотоксина А (диспорт) и онаботулотоксина А (ботокс) как 2,5:1 по эстетическим показаниям. Применение соотношения 2,5:1 обеспечивает высокую эффективность и оптимальный профиль безопасности процедуры. Однако выбор дозы препарата должен проводиться на основании индивидуальных потребностей пациента и рекомендаций по применению выбранного препарата БТА [29—32].

#### Распространение и диффузия токсина

После введения ботулинического токсина в ткани происходит несколько взаимосвязанных процессов. Начальный этап нахождения ботулинического токсина в тканях называют «распространение токсина». Это динамичный и активный процесс, который представляет собой физическое движение молекул БТА в результате самой инъекции. Степень распространения токсина зависит от метода введения препарата: применяемой техники, объема раствора, размера иглы, направлении иглы, силы проведенной инъекции. Дальнейшая миграция токсина в тканях носит название «диффузия токсина». Это медленный и пассивный процесс, при котором происходит движение молекул по градиенту концентрации. Диффузия осуществляется до момента установления равновесной концентрации (кинетическая дисперсия). Степень диффузии токсина зависит от дозы, объема, концентрации введенного препарата [36—39].

Встречающиеся в некоторых литературных источниках данные о зависимости процесса диффузии от характе-

ристик молекулы введенного препарата не находят достоверного научного подтверждения. В физиологических условиях происходит диссоциация комплекса нейротоксин—гемагглютинин (900 и 500 кДа и т.д.) (рис. 3). Подтверждением этого процесса является 100% содержание свободного нейротоксина после диссоциации комплекса нейротоксин—гемагглютинина (табл. 8) [10, 40].

В результате полной и быстрой диссоциации комплекса нейротоксин—гемагглютинин в процессе распространения/диффузии препарата участвует уже отделившийся свободный нейротоксин 150 кДа (активный нейротоксин), размер которого является идентичным у всех препаратов БТА. Именно поэтому размер комплекса и молекулярный вес токсина не влияют на степень диффузии препарата в тканях [7—10, 14, 39—41].

Данные проведенного исследования на животной модели [35] (линия мышей) при оценке степени диффузии разных препаратов БТА после введения в мышцу не выявлено статистически достоверной разницы в отношении распространения и диффузии токсина в соседние мышцы между препаратами диспорт, ботокс и ксеомин. Инъекции различных препаратов БТА вводили мышам в *m. tibialis anterior*. Доза введенных препаратов составляла 0,25 ЕД онаботулотоксина А, 0,25 ЕД инкоботулотоксина А, 1 ЕД аботулотоксина А. Далее проводилась оценка степени денервации и диффузии токсина в области введения (NCAM expression индикатор денервации и диффузии токсина). Было выявлено, что наибольшее количество токсина локализовано в точках инъекции и диффузия трех различных исследуемых препаратов БТА не имела статистически достоверных различий.

Риск возникновения нежелательных явлений, связанных с диффузией/распространением препарата БТА в месте введения, как правило, напрямую коррелирует с техникой введения препарата. Нарушение техники введения БТА, неправильно выбранная доза/объем/концентрация препарата БТА может привести к появлению нежелательных явлений. Информация о профиле безопасности при



Таблица 8. Процент содержания свободного нейротоксина после диссоциации комплекса БТА [40]

БТА	Содержание свободного нейротоксина (%)		
	pH~5,8	pH~5,5	pH~7,4 (в физиологической среде)
ОНА (ботокс)	89,7	83,2	100
АБО (диспорт)	100	100	100
ИНКО (ксеомин)	100	100	100

Примечание. ОНА — онаботулотоксин А; АБО — аботулотоксин А; ИНКО — инкоботулотоксин А.

проведении инъекции БТА содержится в инструкции по медицинскому применению каждого препарата [42].

### Иммуногенность

Формирование иммунорезистентности является одной из возможных причин отсутствия ответа на терапию БТА. Антитела, которые вырабатываются организмом реципиента и нейтрализуют действие активной части молекулы БТА (активного нейротоксина 150 кДа), называются нейтрализующими. Антитела, формирующиеся к комплексообразующим компонентам БТА, не являются нейтрализующими и не влияют на активность препарата [10].

Определение уровня иммуногенности различных препаратов БТА не всегда является объективным процессом. Количественная оценка титра антител зависит от множества факторов: чувствительности и специфичности проводимого тестирования, методологии анализа, методики обработки проб, сроков сбора пробы, наличия сопутствующей терапии, особенностей течения заболевания и т.д. [10, 43].

В систематическом обзоре 2017 г. J. Cohen [42] были проанализированы профиль безопасности и уровень удовлетворенности пациентов при применении диспорта по эстетическим показаниям. Был проведен скрининг 364 публикаций за период с 2000 по 2016 г., из которых для проведения анализа было выбрано 86. Доказано, что наличие комплексообразующих белков не влияет на формирование нейтрализующих антител, так как в физиологических условиях достаточно быстро происходит диссоциация активной части молекулы БТА и комплексообразующих белков. Вероятность развития нейтрализующих антител при проведении инъекций БТА по эстетическим показаниям маловероятна.

Частота образования антител при применении БТА по неврологическим показаниям, по данным различных клинических исследований, составляет 1,2—2,2% для онаботулотоксина А (ботокс) [34, 44], 1,8% для аботулотоксина А (диспорт) [44], 1,1% для инкоботулотоксина А (ксеомин) [37]. То есть все препараты БТА обладают низким уровнем иммуногенности, статистически достоверной разницы в формировании нейтрализующих антител между препаратами БТА не выявлено. По данным сравнительного исследования с участием 207 пациентов с цервикальной дистонией, у 2% наблюдалось образование нейтрализующих антител, но статистически достоверной разницы между аботулотоксином А и онаботулотоксином А не выявлено (6,7 ± 3,1 года наблюдений; 163 пациента получили инъекции аботулотоксина А, 44 — онаботуло-

токсина А; 1,8% нейтрализующие АТ в группе аботулотоксина А, 2,2% нейтрализующие АТ в группе онаботулотоксина А) [44]. Также известно, что наличие нейтрализующих АТ не всегда вызывало отсутствие клинического эффекта у пациента. Так, у части пациентов с нейтрализующими АТ наблюдался терапевтический эффект при лечении БТА, а у пациентов без ответа на терапию не было обнаружено нейтрализующих АТ. Среди большей части пациентов, вторично не отвечающих на терапию БТА, 503 пациента, у 44,5% (224 пациента) не было обнаружено нейтрализующих АТ [34, 43, 44].

### Обсуждение

Препараты БТА являются терапией первой линии при лечении ряда неврологических заболеваний: спастичность у взрослых и детей, цервикальная дистония, блефароспазм, гемифациальный спазм. Наиболее часто используемые препараты БТА (ботокс, диспорт, ксеомин) обладают убедительной доказательной базой, которая подтверждает эффективность и оптимальный профиль безопасности при проведении инъекций по неврологическим и эстетическим показаниям [1, 19, 31]. Все препараты БТА имеют схожий механизм действия. Основным отличием между препаратами БТА является потенциальная активность их действия, т.е. активность единиц действия и терапевтических доз. Ботулинические нейротоксины имеют различные производственные процессы, состав, структуру и уровни гомогенности, используют различные биологические анализы, не существует признанной дозы сравнения единиц действия для разных препаратов [21].

Доза, объем и разведение препаратов БТА должны быть выбраны в соответствии с инструкцией по медицинскому применению и в соответствии с индивидуальными клиническо-функциональными потребностями пациента. По данным клинических рекомендаций, систематических и научных обзоров, клинических исследований высокого уровня доказательности оптимальный коэффициент соотношения единиц действия аботулотоксина типа А и онаботулотоксина А/инкоботулотоксина А составляет 3:1 и менее по неврологическим показаниям и 2,5:1 по эстетическим показаниям, однако окончательный выбор остается за решением врача. При использовании указанного соотношения были доказаны необходимая клиническая эффективность и оптимальный профиль безопасности БТА [10, 19, 24].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Для заметок

---

---

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Carruthers J. Consensus Recommendations for Combined Aesthetic Interventions in the Face Using Botulinum Toxin, Fillers, and Energy-Based Devices. *Dermatol Surg.* 2016;42(5):586-597. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000754>
- Evidente VG. Botulinum toxin therapy for cervical dystonia: the science of dosing. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY).* 2014;4:273. <https://doi.org/10.7916/2FD84X56BF>
- Maas C. Current aesthetic use of abobotulinumtoxinA in clinical practice: an evidence-based consensus review. *Aesthet Surg J.* 2012;32(1 suppl):8-29. <https://doi.org/10.1177/1090820X12455192>
- Turner-Stokes L, Ashford S, Bhakta B. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines. ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS. 2009.
- Клинические рекомендации «Диагностика и лечение синдрома спастичности у пациентов с очаговыми поражениями центральной нервной системы и их последствиями, в рамках оказания стационарной и амбулаторно-поликлинической медицинской помощи». 2016. [Klinicheskie rekomendatsii «Diahnostika I lechenie sindroma spastichnosti u patientsov s ochagovimi porazheniyami tsentral'noj nervnoj sistem i ih posledstviyami, v ramkah okazaniya stacionarnoj I ambulatorno-poliklinicheskoy meditsinskoj pomoschi». 2016. (In Russ.)].
- Клинические рекомендации «Дистония: диагностика и лечение». 2016. [Klinicheskie rekomendatsii «Dystonia: diagnostika I lechenie». 2016. (In Russ.)].
- Frevert J. Content of Botulinum Neurotoxin in Botox/Vistabel, Dysport/Azzalure, and Xeomin/Bocouture. *Drugs R D.* 2010;10(2):67-73. <https://doi.org/10.2165/11584780-000000000-00000>
- Frevet J. Pharmaceutical, Biological, and Clinical Properties of Botulinum Neurotoxin Type A Products. *Drugs R D.* 2015;15:1-9. <https://doi.org/10.1007/s12240-014-0077-1>
- Brin MF. Botulinum toxin type A products are not interchangeable: a review of the evidence. *Biologics: Targets and Therapy.* 2014;8:227-241. <https://doi.org/10.2147/11584780-000000000-00000>
- Scaglione F. Conversion Ratio between Botox, Dysport, and Xeomin in Clinical Practice. *Toxins.* 2016;8:65. <https://doi.org/10.3390/toxins8030065>
- Foad Nahai, Lorenc ZP. A Review of AbobotulinumtoxinA (Dysport) *Aesthetic Surgery Journal.* 2013;33(1). <https://doi.org/10.1177/1090820X12474632>
- Орлова О.Р. Возможности и перспективы использования ботулотоксина в клинической практике. *РМЖ.* 2006;23:1700. [Orlova OR. Vozhmozhnosti I perspective ispol'zovaniya botuloksina v klinicheskoy praktike. *RMZh* 2006;23:1700. (In Russ.)].
- Chen JJ, Dashtipour K. Abo-, Inco-, Ona-, and Rima-Botulinum toxins in clinical therapy: A primer. *Pharmacotherapy.* 2013;33:304-318. <https://doi.org/10.1002/phar.1196>
- Keller JE. Recovery from botulinum neurotoxin poisoning in vivo. *Neuroscience.* 2006;139:629-637. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.12.029>
- Wohlfarth K, Sycha T, Ranoux D, Naver H, Caird D. Dose equivalence of two commercial preparations of botulinum neurotoxin type A: Time for a reassessment? *Current medical research and opinion.* 2009;25(7):1573-1584. <https://doi.org/10.1185/03007990903028203>
- Kranz G. Respective potencies of Botox and Dysport in a human skin model: a randomized, double-blind study. *Movement Disorders.* 2008;24(2):231-236. <https://doi.org/10.1002/mds.22336>
- Marchetti A, Magar R, Findley L, Larsen JP, Pirtosek Z, Růzicka E, Jech R, Stawek J, Ahmed F. 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. <https://doi.org/10.1002/mds.20468>
- Wohlfarth K, Schwandt I, Wegner F, Jürgens T, Gelbrich G, Wagner A, Bogdahn U, Schulte-Mattler W. Biological activity of two botulinum toxin type A complexes (Dysport and Botox) in volunteers: a double-blind, randomized, dose-ranging study. *J Neurol.* 2008;255(12):1932-1939. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0031-7>
- Simpson D, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, Armstrong MJ, Gloss D, Potrebic S, Jankovic J, Karp BP, Naumann M, So YT, Yablou SA. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2016;86(19):1818-1826. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002560>
- Азбука ботулинотерапии: научно-практическое издание. [кол. авт.]. Под ред С.Л. Тиммербаевой. М.: Практическая медицина; 2014. [Азбука ботулинотерапии: научно-практическое издание. [кол. авт.]. Под ред. Тиммербаевой С.Л. М.: Практическая медицина; 2014. (In Russ.)].
- Wissel J. European consensus table on the use of botulinum toxin type in adult spasticity. *J Rehabil Med.* 2009;41:13-25. <https://doi.org/10.2340/16501977-0303>
- Love SC. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement. *European Journal of Neurology.* 2010;(suppl 2):9-37. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03126.x>
- Sampaio C, Costa J, Ferreira JJ. Clinical comparability of marketed formulations of botulinum toxin. *Mov Disord.* 2004;19(suppl 8):129-136. <https://doi.org/10.1002/mds.20066>
- Dashtipour K. Onabotulinumtoxin A and Abobotulinumtoxin A Dose Conversion: a Systematic Literature Review. *Mov Disord Clin Pract.* 2016;3(2):109-115. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12235>
- Karsai S. Current evidence on the Unit Equivalence of different Botulinum Neurotoxin A Formulations and Recommendations for Clinical Practice in Dermatology. *Dermatol Surg.* 2009;35(1):1-8. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34375.x>
- Ravenni R, De Grandis D, Mazza A. Conversion ratio between Dysport and Botox in clinical practice: an overview of available evidence. *Neurol Sci.* 2013;34:1043-1048. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1357-1>
- Rosales R. Pharmacology of botulinum toxin: differences between type A preparations. *European Journal of Neurology.* 2006;13(1):2-10. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01438.x>
- Van den Bergh PYK, Lison DF. Dose standardization of botulinum toxin. *Adv Neurol.* 1998;78:231-235.
- Hexsel D, Brum C, do Prado DZ, Soirefmann M, Rotta FT, Rodrigues TC. Field effect of two commercial preparations of botulinum toxin type A: a prospective, double-blind, randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:226-232. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.08.011>
- Karsai S, Adrian R, Hammes S, Thimm J, Raulin C. A randomized double-blind study of the effect of botox and dysport/reloxin on forehead wrinkles and electromyographic activity. *Arch Dermatol.* 2007;143:1447-1449. <https://doi.org/10.1001/archderm.143.11.1447-b>
- Kassir R, Kolluru A, Kassir M. Triple-blind, prospective, internally controlled comparative study between abobotulinumtoxinA and onabotulinumtoxinA for the treatment of facial rhytids. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2013;3:179-189. <https://doi.org/10.1007/s13555-013-0033-y>
- Nestor MS, Ablon GR. Duration of action of abobotulinumtoxinA and onabotulinumtoxinA: a randomized, double-blind study using a contralateral frontalis model. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011;4:43-49.
- Benecke R. Clinical Relevance of Botulinum Toxin Immunogenicity. *Biodrugs.* 2012;26(2):1-9. <https://doi.org/10.2165/11599840-000000000-00000>
- Brin MF, Comella CL, Jankovic J, Lai F, Naumann M. 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. <https://doi.org/10.1002/mds.22157>
- Carli L, Montecucco C, Rossetto O. Assay of diffusion of different botulinum neurotoxin type A formulations injected in the mouse leg. *Muscle Nerve.* 2009;40(3):374-380. <https://doi.org/10.1002/mus.21343>
- Karsai S. Do different formulations of botulinum toxin type A really have different migration characteristics? *Journal of Cosmetic Dermatology.* 2008;7(3):230. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2008.00395.x>

37. Park J. Profile of Xeomin (incobotulinumtoxin A) for the treatment of blepharospasm. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:725-732. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S13978>
38. Wortzman M. The science and manufacturing behind botulinum neurotoxin type A-ABO in clinical use. *Aesthet Surg J.* 2009;29(6 suppl):34-42. <https://doi.org/10.1016/j.asj.2009.09.014>
39. Hallett M. Explanation of timing of botulinum neurotoxin effects, onset and duration, and clinical ways of influencing them. *Toxicon.* 2015;107(PtA):64-67. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2015.07.013>
40. Eisele KH, Fink K, Vey M, Taylor HV. Studies on the dissociation of botulinum neurotoxin type A complexes. *Toxicon.* 2011;57:555-565. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2010.12.019>
41. Hexsel D, Dal'Forno T, Hexsel 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;34:52-59. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2007.34008.x>
42. Joel L Cohen. Safety and Patient Satisfaction of AboobotulinumtoxinA for Aesthetic Use: A Systematic Review. *Aesthet Surg J.* 2017;37(suppl 1):32-44. <https://doi.org/10.1093/asj/sjx010>
43. Fabbri M. Neutralizing Antibody and Botulinum Toxin Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurotox Res.* 2016;29(1):105-117. <https://doi.org/10.1007/s12640-015-9565-5>
44. Mohammadi B, Buhr N, Bigalke H, Krampfl K, Dengler R, Kollewe K. A long-term follow-up of botulinum toxin A in cervical dystonia. *Neurol Res.* 2009;31(5):463-466. <https://doi.org/10.1179/174313209X405137>

# КОГДА ЭФФЕКТ ПРОПАДАЕТ СЛИШКОМ БЫСТРО, ДАЖЕ ПРОСТЫЕ ВЕЩИ СНОВА СТАНОВЯТСЯ СЕРЬЕЗНЫМ ПРЕПЯТСТВИЕМ.<sup>2</sup>

**83%** пациентов отмечают возвращение симптомов спастичности за несколько дней или недель до следующей запланированной инъекции, что значительно влияет на их качество жизни.<sup>2</sup>

**52%** теряют уверенность в себе, **46%** испытывают депрессию, **41%** страдают от недостатка сна из-за симптомов спастичности.

**72%** пациентов предпочли бы лечение БТА с более длительным сохранением эффекта.<sup>2</sup>

**Присоединяйтесь к программе Teach&Touch:**  
[www.teachntouch.com](http://www.teachntouch.com)



## КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ДИСПОРТ®

**МНН или группировочное название:** ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** лиофилизат для приготовления раствора для инъекций. **СОСТАВ:** Активное вещество: один флакон содержит ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс, 300 ЕД и 500 ЕД. **Вспомогательные вещества:** альбумин человека – 125 мкг, лактозы моногидрат – 2,5 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** миорелаксант периферического действия. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ (неврологические показания)** • Симптоматическое лечение фокальной спастичности верхних и нижних конечности у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше. • Цервикальная дистония у взрослых. • Блефароспазм у взрослых. • Гемифациальный спазм у взрослых. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** Диспорт® противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью к любому из компонентов препарата. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Фокальная спастичность верхних конечностей у взрослых: максимальная суммарная разовая доза не должна превышать 1000 ЕД. Фокальная спастичность нижних конечностей у взрослых: максимальная суммарная разовая доза не должна превышать 1500 ЕД. Фокальная спастичность верхних и нижних конечностей у взрослых: в случае необходимости лечения спастичности верхних и нижних конечностей во время одного сеанса лечения доза не должна превышать 16 ЕД/кг или 640 ЕД (меньшая из двух). При введении препарата в обе верхние конечности во время инъекционной сессии, максимальная доза препарата Диспорт не должна превышать 21 ЕД/кг или 840 ЕД (меньшая из двух). Фокальная спастичность нижней конечности у детей в возрасте 2 лет или старше: общая максимальная доза препарата Диспорт®, вводимого во время инъекционной сессии, не должна превышать 15 ЕД/кг при введении только в одну нижнюю конечность или 30 ЕД/кг при введении в обе нижние конечности. Общая доза препарата Диспорт® на одну лечебную сессию не должна превышать 1000 ЕД или 30 ЕД/кг (меньшая из двух). Цервикальная дистония у взрослых: начальная суммарная разовая доза препарата составляет 500 ЕД. Данная доза распределяется между двумя-тремя наиболее активными мышцами шеи. Рекомендуемые суммарные дозы находятся в пределах от 250 до 1000 ЕД. Максимальная суммарная разовая доза не должна превышать 1000 ЕД. Блефароспазм и гемифациальный спазм у взрослых: начальная доза препарата Диспорт® для лечения блефароспазма составляет 40 ЕД на каждый глаз. Максимальная доза для лечения блефароспазма и гемифациального спазма не должна превышать 120 ЕД на каждый глаз. Пациентов с гемифациальным спазмом лечат так же, как пациентов с односторонним блефароспазмом. **НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ (НЯ):** Общие для всех показаний к применению: астения, утомляемость, гриппоподобный синдром, боль/гематома в месте введения. При применении для каждого отдельного показания возможно развитие других, специфических именно для этого показания, НЯ. Ознакомьтесь с соответствующим Вашему показанию списком НЯ в полной версии инструкции по применению. **МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** С осторожностью следует вводить Диспорт® больным с нарушениями функций глотания и дыхания, так как данные нарушения могут быть усугублены вследствие распространенного действия токсина на соответствующие мышцы. У пациентов с хроническими респираторными заболеваниями в редких случаях имеется риск развития аспирации. Не рекомендуется превышать рекомендуемые дозы и частоту введения препарата Диспорт®. Диспорт® не должен применяться для лечения спастичности у пациентов с фиксированной контрактурой. С особой осторожностью следует повторно вводить препарат больным, у которых отмечены аллергические реакции на предыдущую инъекцию препарата. В случае развития аллергических реакций дальнейшее применение препарата должно осуществляться после оценки соотношения польза/риск от лечения для пациента. При назначении препарата Диспорт® следует учитывать, что единицы действия препарата являются специфическими и не могут сравниваться с таковыми других препаратов, содержащих ботулинический токсин. Лечение препаратом должно проводиться специалистами, имеющими опыт в диагностике и лечении подобных состояний, и прошедших подготовку по проведению лечения.

Материал для специалистов здравоохранения. Информация по лекарственному препарату представлена специалистам здравоохранения в соответствии с подпунктом 4 пункта 1 и пунктом 2 Статьи 74 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», чтобы предоставить пациентам информацию об всех лекарственных препаратах, имеющихся в обращении на рынке по нозологии. ООО «Ипсен», Москва, ул. Таганская, д. 17-23, 2 этаж, офисы 10-27, 30-39, 4/1-14, тел.: +7 (495) 258-54-00, факс: +7 (495) 258-54-01 [www.ipсен.ru](http://www.ipсен.ru). Контактная информация для сообщений о нежелательных явлениях/реакциях и жалоб на качество продукта: +7 (916) 999-30-28 (24/7), эл. почта: [pharmacovigilance.russia@ipсен.ru](mailto:pharmacovigilance.russia@ipсен.ru).

\* Международное непатентованное или группировочное наименование препарата Диспорт®: ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс и аботулотоксин А – в США.

1. Lynne Turner-Stokes et al. Time to retreatment with botulinum toxin a in upper limb spasticity management: upper limb international spasticity (ulis)-ii study interim analysis, poster presented in Toxins. 16–19 January, 2019 Denmark, Copenhagen.  
2. Jacinto J. et al. Front. Neurol. 2020;11:388.

DISNE-RU-000397 - 15 10 2020