

Случаи снижения эффективности ботулинотерапии в косметологии: анализ клинических наблюдений

О.С. Панова

доктор медицинских наук,
заведующая отделением
дерматоонкологии и лазерной
хирургии ЦКБ РАН, директор МЦКК
«Эклан», профессор кафедры
эстетической медицины РУДН,
президент российского Общества
Эстетической Медицины (Москва)

Е.А. Санчес

кандидат медицинских наук,
дерматовенеролог, косметолог,
врач высшей категории отделения
дерматоонкологии и лазерной
хирургии ЦКБ РАН (Москва)

В течение последних двух десятилетий препараты ботулинического нейротоксина типа А (БТА) широко используются в терапевтических целях в неврологической и офтальмологической практике, а также в эстетической медицине для лечения/коррекции состояний, связанных с повышенной мышечной активностью.

По мере роста популярности и распространенности метода увеличивается число сообщений о случаях снижения эффективности ботулинотерапии. В научной литературе можно встретить как описания отдельных случаев, так и статистический анализ распространенности этой проблемы. Несмотря на то, что в эстетических целях препараты ботулинического токсина используются в значительно меньших дозах по сравнению с неврологией, с проблемой нечувствительности к БТА приходится сталкиваться и в косметологической практике.

В статье мы приводим описания клинических случаев неэффективности ботулинотерапии, которые наблюдали лично (ОДОИЛХ ЦКБ РАН, МЦКК «Эклан»), а также анализ причин развития этого феномена, в частности, в эстетической медицине.

Введение

Первое сообщение о применении препарата БТА — Ботокса — для коррекции межбровных морщин было сделано в 1991 г. на Международной конференции Американской академии дерматологии (AAD). Накопленный с того времени клинический опыт убедительно доказал высокую эффективность и относительную безопасность ботулинотерапии.

Сегодня процедуры коррекции мимических морщин и лечения гипергидроза с помощью локальных инъекций ботулинического токсина являются лидерами среди всех других процедур, проводимых с эстетическими целями.

В РФ разрешены к применению 4 препарата ботулинического токсина типа А: Ботокс (Аллерган, США), Диспорт (Ипсен, Франция), Лантокс (Ланчжоусский институт биологической продукции, Китай) и Ксеомин (Мерц, Германия). Перечисленные препараты в зависимости от состава можно разделить на две группы: содержащие нейротоксин и комплексообразующие белки — Ботокс, Диспорт, Лантокс и содержащий только нейротоксин Ксеомин.

К настоящему времени описаны случаи неэффективности терапии и формирования иммунорезистентности при использовании препаратов БТА, содержащих комплексообразующие белки (Ботокс и Диспорт). Впрочем, и опыт применения этих двух препаратов в Европе и США накоплен самый большой.

С чем может быть связана неэффективность ботулинотерапии?

Феномен клинической неэффективности ботулинотерапии (в англоязычных статьях чаще употребляется термин «нечувствительность к терапии») может быть первичным и вторичным. Под первичной неэффективностью ботулинотерапии

При долгосрочной успешной терапии препаратами БТА может развиваться вторичная неэффективность, которая бывает полной или частичной (уменьшение выраженности эффекта и его длительности), временной или постоянной, объективной и субъективной.

В косметологической практике порой очень трудно оценить характер вторичной неэффективности терапии, поскольку сама оценка результата (разглаживание морщин, затруднение мимики) носит субъективный характер.

понимают отсутствие результата при первом же использовании токсина, что встречается достаточно редко [1]. По нашим наблюдениям, первичная нечувствительность к ботулинотерапии наблюдается всего у 0,01% женщин, однако примерно у 4% мужчин.

Долгое время существовала точка зрения о том, что причиной первичной неэффективности ботулинотерапии могут быть циркулирующие антитела к токсину, которые формируются после перенесенного ботулизма или вакцинации. Именно вакцинацией военнослужащих объясняли повышенную частоту развития нечувствительности к терапии у мужчин. Однако ряд ведущих экспертов не соглашаются с данным предположением, поскольку антитела после перенесенного заболевания или вакцинации циркулируют в крови непродолжительное время, то есть возникающий иммунитет не является стойким. Наличие нейтрализующих антител до начала лечения препаратами ботулинического токсина не было доказано ни в контрольных исследованиях, ни у пациентов, перенесших ботулизм [1]. При ботулизме новорожденных могут фиксироваться стабильные титры анти-БТ антител, но эта проблема остается предметом споров [2].

Гораздо более вероятными причинами проявления первичной неэффективности ботулинотерапии (полной или частичной) видятся ошибки врача при оценке показаний и проведении лечения, использование недостаточной дозы токсина, возможное снижение его биологической активности, а также индивидуально редуцированная чувствительность пациента к БТА [1] и другие пока не известные нам факторы.

При долгосрочной успешной терапии препаратами БТА может развиваться вторичная неэффективность, которая бывает полной или частичной (уменьшение выраженности эффекта и его длительности), временной или постоянной, объективной и субъективной. В косметологической практике порой очень трудно оценить характер вторичной неэффективности терапии, поскольку сама оценка результата (разглаживание морщин, затруднение мимики) носит субъективный характер. Кроме того, старение лица происходит не одномоментно, это динамический процесс, и порой смена приоритетов (мышц-мишеней и точек инъекций) при проведении ботулинотерапии, использование повышенной (более адекватной) дозы токсина, вариации в схемах разведения препарата приводят к «восстановлению» эффекта, что нельзя трактовать как временную вторичную неэффективность или нечувствительность к терапии. Среди причин вторичной неэффективности ботулинотерапии, кроме методических ошибок, рассматриваются психологический статус пациента, соматические заболевания (в частности, аутоиммунные заболевания щитовидной железы [3]), прием некоторых медикаментов.

Однако ботулинический токсин это белок, то есть априори он обладает антигенностью. Развитие иммунорезистентности является одним из факторов формирования неэффективности терапии. В ранних публикациях частота развития иммунологически обусловленной неэффективности терапии у неврологических пациентов описывалась на уровне 5–10%, и это объяснялось введением больших доз БТА за короткий период. В более поздних обзорах отмечалась частота циркуляции антител к БТА (иммуноглобулины класса G) у больных неврологического профиля на уровне 1–5%. Однако вклад антител в развитие терапевтических неудач оценивался на уровне менее 10% [3].

Сегодня, рассматривая частоту формирования антител при проведении ботулинотерапии, мы опираемся на данные мета-анализа Naumann с соавт. [4]. В этой работе обобщены результаты 16 крупных контролируемых и проспективных открытых исследований продолжительностью от четырех месяцев до двух и более лет с итоговой выборкой из 2240 пациентов. В мета-анализе приведены данные, касающиеся применения Ботокса. Авторы исследования поставили цель оценить частоту развития сероконверсии (образования нейтрализующих антител у исходно серонегативных пациентов) при проведении ботулинотерапии по различным, в том числе косметологическим, показаниям. По данным проведенного мета-анализа, сероконверсия наблюдалась у 11 из 2240 пациентов (0,49%), однако лишь в 3 случаях имела место клиническая неэффективность терапии (0,13%). По мнению авторов исследования, частота образования антител к БТА (Ботокс) очень низка, и формирование антител редко приводит к развитию неэффективности ботулинотерапии.

По данным Lange с соавт., менее чем у половины пациентов с выявленными нейтрализующими антителами к БТА (обследовано 503 пациента неврологического профиля) развивается нечувствительность к терапии [5].

В косметологии используются низкие дозы ботулинического токсина (а формирование иммунорезистентности связано в том числе и с использованием высоких доз БТА), однако в литературе описаны случаи формирования антител к ботулиническому токсину после проведения инъекций по эстетическим показаниям [6–8]. Как часто можно столкнуться с этим феноменом?

По данным мета-анализа Naumann, формирование нейтрализующих антител у исходно серонегативных пациентов, которым проводилась коррекция межбровных морщин препаратом Ботокс, наблюдалось лишь в 0,28% случаев (2 пациента из 718) [4]. При лечении аксиллярного гипергидроза формирование нейтрализующих антител отмечалось у 4 из 871 пациента (0,46%), которые исходно были серонегативными. Важно отметить, что эффективность терапии во всех случаях сохранялась.

Однако случаи неэффективности эстетической ботулинотерапии, обусловленной развитием иммунорезистентности, в литературе описаны [6–8]. По мнению большинства исследователей, к факторам риска в отношении образования нейтрализующих антител относятся использование больших доз БТА (более характерно для неврологии или для лечения гипергидроза в косметологической практике); частые инъекции (с интервалом менее 3 месяцев), бустерные инъекции (коррекционные процедуры с интервалом 2–3 недели), возможные изменения иммунного статуса [1, 4, 5, 8]. По мнению Dressler, рекомендации по проведению безопасной терапии способствуют уменьшению риска развития иммунорезистентности, но не предотвращают его [9, 10].

Выявить причины вторичной неэффективности ботулинотерапии в косметологической практике непросто. И это связано с целым рядом факторов:

- нерегулярностью наблюдения за пациентами, в том числе и по причине смены врача (не получая желаемый результат, пациенты нередко обращаются к другому специалисту);
- зачастую недостоверной информацией, которую сообщают пациенты относительно проведенных им процедур;
- использованием разных препаратов БТА, введением различных доз.

На формировании эффекта могут сказаться проведенные ранее пластические операции, косметологические процедуры (возможно, ускоряющие реиннервацию), прием некоторых лекарственных препаратов. И, как мы уже говорили выше, оценка эффекта всегда носит субъективный характер: недовольный жизнью и слабо мотивированный пациент результат терапии оценивает ниже.

Все это представляет определенные трудности при анализе случаев развития неэффективности ботулинотерапии. Тем не менее постараемся разобрать некоторые из них.

В косметологии используются низкие дозы ботулинического токсина (а формирование иммунорезистентности связано в том числе и с использованием высоких доз БТА), однако в литературе описаны случаи формирования антител к ботулиническому токсину после проведения инъекций по эстетическим показаниям.

Препараты, уменьшающие выраженность миорелаксирующего эффекта БТА (собственные клинические наблюдения)

- Витамины группы В (нейротрофические, например препарат мильгамма);
- симпатомиметики (ирифрин);
- антибиотики (ципрфлоксацин);
- регуляторы обмена веществ и энергии (альфа-липоевая кислота — тиоктацид);
- препараты общетонизирующего действия (когитум).

Клинический опыт

Анализ случаев клинической неэффективности ботулинотерапии

На базе отделения дерматоонкологии и лазерной хирургии ЦКБ РАН и МЦКК «Эклан» (совместно с еще двумя российскими клиниками) проводилось исследование в рамках Международной программы по выявлению случаев развития иммунорезистентности к препаратам ботулинического токсина у пациентов косметологического профиля, инициированной компанией Мерц.

В исследование был включен 31 пациент с клинически диагностированной вторичной неэффективностью ботулинотерапии.

Критерии включения в исследование:

- проведение ботулинотерапии (Ботокс, Диспорт) на протяжении более 6 лет;
- снижение эффективности терапии, наблюдаемое, как минимум, в течение последнего года или на фоне 3 последних процедур;
- добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Образцы крови были отправлены в лабораторию Toxogen (Германия) для определения титра нейтрализующих БТА антител. Уровень антител устанавливали с использованием биологического метода — мышинового гемидиафрагмального теста, который на сегодняшний день признан ВОЗ «золотым стандартом» подобной диагностики.

Результаты лабораторных анализов были представлены в следующем виде: (-) — отрицательный результат, (+/-) — пограничный результат (трактовка затруднена), (+) — положительный и (++) — резко положительный результат.

Согласно полученным данным, из 31 пациента, принявшего участие в исследовании:

- у 15 пациентов результат анализа на антитела был отрицательным;
- у 3 пациентов — пограничным;
- у 13 пациентов — положительным (из них у 5 — резко положительным).

Полученные данные показывают, что в 48% случаев вторичная неэффективность терапии проявилась у серонегативных пациентов (с учетом пограничных случаев можно говорить о 58%), что соответствует данным международных исследований [5]. У 52% (без учета пограничных случаев у 42%) пациентов возможной причиной снижения эффективности ботулинотерапии явилось формирование нейтрализующих токсин антител. Мы обозначаем развитие иммунорезистентности именно как «возможную» причину, поскольку согласно обсужденным выше публикациям на фоне формирования антител эффективность ботулинотерапии может сохраняться; большинство факторов (до 90%) снижения эффективности терапии имеет иную природу.

Попробуем разобрать несколько конкретных случаев. Для анализа нами отобраны пациентки примерно одного возраста.

Пациентка 1: 43 года

Период наблюдения — 8 лет. За это время введено суммарно 80 ЕД Ботокса и 300 ЕД Диспорта. Периодичность проведения процедур — см. **табл. 1**.

Таблица 1

Пациентка 1: проведение процедур ботулинотерапии				
Год	Использованный препарат	Области коррекции	Количество ЕД препарата, введенного на процедуре	Длительность эффекта, мес
2005	Ботокс	Лоб	20	6–8
2006		Межбровная область	20	6–8
2007		Лоб, параорбитальные области	20	6–8
2008		Лоб, межбровная область	20	6–8
2009	Диспорт	Параорбитальные области	60	6–8
2010		Платизма	60	4–5
2011		Лоб, параорбитальные области	60	4–5
2012		Лоб, межбровная область	60	1–2

Клинический опыт

Результат теста на наличие антител отрицательный. Снижение продолжительности эффекта ботулинотерапии, возможно, связано с использованием недостаточной дозы БТА, которая нуждалась в коррекции в связи с изменением картины инволюционных изменений лица.

Пациентка 2: 43 года

Период наблюдения — 7 лет. За это время введено суммарно 300 ЕД Ботокса. Периодичность проведения процедур — см. **табл. 2**.

Таблица 2

Пациентка 2: проведение процедур ботулинотерапии				
Год	Использованный препарат	Области коррекции	Количество ЕД препарата, введенного на процедуре	Длительность эффекта, мес
2006	Ботокс	Межбровная область	30	6–8
2007			35	Нет результата
2008			35	2
2009			30	4–5
2010			60	Нет результата
2010			50	Нет результата
2011			30	1–2
2012			30	5

Результат теста на наличие антител отрицательный. По нашим наблюдениям, у данной пациентки эффективность терапии зависит от точности попадания в мышцу-мишень. Ошибки при введении токсина, возможно, связаны с индивидуальными анатомическими вариациями мышц, сморщивающих бровь, и мышц гордецов.

Пациентка 3: 43 года

Период наблюдения — 7 лет. За этот время суммарно введено 324 ЕД Диспорта. Процедуры ботулинотерапии проводились нерегулярно — см. **табл. 3**.

Таблица 3

Пациентка 3: проведение процедур ботулинотерапии				
Год	Использованный препарат	Области коррекции	Количество ЕД препарата, введенного на процедуре	Длительность эффекта, мес
2006	Диспорт	Межбровная область	24	12
2008		Лоб, межбровная область	100	Нет результата
2009			100	Нет результата
2012			100	2

Результат теста на наличие антител пограничный (+/-). Нестабильность клинического результата, возможно, связана с точностью попадания в мышцу-мишень (проблемы могут возникать в связи с индивидуальными анатомическими особенностями мышц). К тому же для данной пациентки справедлива рекомендация вводить концентрированный раствор БТА (использование для разведения 500 ЕД Диспорта 1,25 мл физиологического раствора).

Клинический опыт

Пациентка 4: 41 год

Срок наблюдения — 12 лет. За этот период введено суммарно 400 ЕД Ботокса и 1500 ЕД Диспорта. Наши наблюдения за пациенткой были прерваны в период с 2002 по 2008 г. — см. **табл. 4**.

Таблица 4

Пациентка 4: проведение процедур ботулинотерапии				
Год	Использованный препарат	Области коррекции	Количество ЕД препарата, введенного на процедуре	Длительность эффекта
2001	Ботокс	Аксиллярная область (гипергидроз)	100	5 (выраженный эффект)
2009		Межбровная область, лоб, параорбитальные области Аксиллярная область (гипергидроз)	150	2–3 (эффект незначительный)
2010		Аксиллярная область (гипергидроз)	150	2–3 (эффект незначительный)
2011	Диспорт	Аксиллярная область (гипергидроз)	500	1,5 (эффект незначительный)
2011			500	1,5 (эффект незначительный)
2012			500	1,5 (эффект незначительный)

Результат теста на наличие нейтрализующих антител — резко положительный (+/+). Клинический результат после последней процедуры слабо выражен. Этот случай следует рассматривать как вторичную частичную неэффективность терапии, обусловленную развитием иммунорезистентности. Среди причин развития иммунорезистентности можно выделить использование больших доз БТА.

По данным мета-анализа Naumann, частота формирования антител при лечении гипергидроза (0,46% пациентов) несколько выше, чем при коррекции мимических морщин межбровной области (0,28%) [4]. В своем исследовании мы также отметили тенденцию к формированию высокого уровня нейтрализующих антител преимущественно у пациентов, получающих инъекции больших доз БТА по поводу лечения гипергидроза. Однако в обзоре Naumann подчеркивается отсутствие прямой связи между сероконверсией и развитием неэффективности терапии, а потому, по нашему мнению, любые клинические неудачи нуждаются в детальном анализе.

Резюмируя наши наблюдения, хочется подчеркнуть следующее: возможно, вклад иммунорезистентности в развитие вторичной неэффективности ботулинотерапии, проводимой по эстетическим показаниям, крайне мал. И нам следует более тщательно изучать и анализировать другие возможные причины клинических неудач. Однако врачам с большой практикой приходится сталкиваться со случаями иммунорезистентности к БТА. На сегодняшний день не существует способов преодоления иммунорезистентности, и наиболее эффективной признана стратегия ожидания и наблюдения [1]. А потому в рекомендациях по проведению ботулинотерапии подчеркивается необходимость профилактических мер: использование минимально эффективных доз БТА, проведение процедур с интервалом не менее 3 месяцев (в оптимальном варианте — 2–3 раза в год), исключение бустерных инъекций и использование качественных препаратов.

Определенные надежды сегодня возлагаются на препарат Ксеомин, в состав которого не входят комплексообразующие белки, а потому суммарная белковая нагрузка при его использовании снижена [11].

Ксеомин — препарат, свободный от комплексообразующих белков

Активизация реакции образования антител в присутствии комплексообразующих белков в составе препаратов БТА показана в ряде экспериментальных и клинических исследований [12–15]. Поэтому использование новых препаратов БТА со сниженной антигенной нагрузкой, возможно, станет одним из способов эффективной профилактики формирования вторичной иммунообусловленной неэффективности терапии [16]. И сегодня мы имеем тому подтверждения.

Клиническое исследование Jost было посвящено изучению эффективности и безопасности терапии с использованием Ксеомина пациентов со спастической кривошеей [17]. В исследовании приняли участие 21 пациент, за три года наблюдений каждому из них было сделано в среднем 12,8 инъекций Ксеомина (средний интервал между процедурами составлял 3 месяца), суммарная доза введенного токсина 2167 ± 485 ЕД (средняя разовая доза 179 ± 39 ЕД). С точки зрения косметолога, инъекции проводились часто, и используемая доза токсина была достаточно велика. Однако ни у одного из участников исследования не наблюдалась полная или частичная нечувствительность к терапии, поэтому авторы исследования сочли нецелесообразным проведение исследования на предмет обнаружения нейтрализующих токсин антител.

Возможность безопасного использования Ксеомина в высоких дозах подчеркивает и Dressler [18].

Еще более убедительным выглядит 4-летнее когортное исследование, проведенное Heftner и соавт. [19]. В данном исследовании 37 пациентам со спастической кривошеей и выявленной вторичной частичной неэффективностью ботулинотерапии, обусловленной развитием иммунорезистентности, было назначено лечение с использованием препарата Ксеомин в возрастающей дозе (вначале 200, а потом 500 ЕД). На фоне проводимых в течение 4 лет инъекций Ксеомина уровень нейтрализующих токсин антител у большинства пациентов вначале немного повысился, а потом значительно снизился. Полученные результаты убедительно свидетельствуют в пользу низкой антигенности ботулотоксина в составе препарата Ксеомин и подтверждают возможность его длительного применения в высоких дозах (до 500 ЕД) с периодичностью инъекций не менее 10 недель без риска повышения уровня нейтрализующих антител.

Первые исследования, включающие изучение формирования антител после инъекций Ксеомина по эстетическим показаниям, были проведены с нашим участием [20, 21].

Международное ретроспективное открытое мультицентровое исследование Sputnik, посвященное изучению эффективности и безопасности применения препарата Ксеомин при коррекции морщин межбровной области

Исследование Study 3001 Sputnik (2008 г.) проводилось на базе двух российских клиник (ИПХиК и Медицинского центра косметологической коррекции «Эклан»), а также научно-исследовательского института «IFE Europe GmbH» (Германия).

К целям исследования, помимо изучения эффективности применения препарата Ксеомин при коррекции межбровных морщин, относилась оценка профиля безопасности препарата, в том числе путем изучения формирования нейтрализующих токсин антител. Для выявления сероконверсии лабораторные исследования (Spranger Laboratories, Германия) выполнялись на этапе скрининга пациентов и на 84-й день исследования.

По данным лабораторных анализов, у всех исходно серонегативных участников исследования (105 человек в возрасте 18–65 лет) присутствие антител после однократного введения препарата Ксеомин в дозе 20 ЕД выявлено не было [20, 21].

Использование новых препаратов БТА со сниженной антигенной нагрузкой, возможно, станет одним из способов эффективной профилактики формирования вторичной иммунообусловленной неэффективности терапии.

Выводы

Ботулинический токсин имеет белковую природу и обладает антигенностью. Формирование нейтрализующих токсин антител может стать причиной развития вторичной неэффективности ботулинотерапии, в том числе и проводимой по эстетическим показаниям.

По данным мета-анализа Naumann, формирование БТА-нейтрализующих антител в косметологической практике происходит редко (у 0,26–0,48% пациентов), при этом у многих пациентов сохраняется чувствительность к терапии.

Причин проявления неэффективности ботулинотерапии много, и далеко не все из них изучены. Вклад иммунологических процессов не превышает 10%. Поэтому любой случай развития неэффективности ботулинотерапии должен стать предметом всестороннего анализа.

В последнее время появились публикации с описанием случаев вторичной неэффективности ботулинотерапии, проводимой по эстетическим показаниям, в связи с формированием нейтрализующих токсин антител. И полученные нами данные в рамках Международной программы по выявлению случаев иммунорезистентности к препаратам ботулинического токсина у пациентов косметологического профиля (2012 г.) являются тому подтверждением.

Антигенные свойства БТА усиливаются в присутствии комплексообразующих белков, однако для оценки клинической значимости этого вклада в отношении существующих на сегодняшний день препаратов Ботокс, Диспорт и Лантокс нужны дополнительные исследования.

Оптимальная стратегия в отношении развития иммунорезистентности к БТА — профилактическая.

Использование препарата Ксеомин, свободного от комплексообразующих белков, по мнению многих исследователей, является оптимальным вариантом для проведения долговременной терапии без снижения эффективности за счет иммунорезистентности. И этому уже есть убедительные клинические подтверждения.

По данным Международного исследования Study 3001 Sputnik, проведенного в том числе на базе двух российских центров, показано отсутствие нейтрализующих БТА антител после однократной процедуры коррекции морщин межбровной области препаратом Ксеомин у исходно серонегативных пациентов.

Литература



1. Тимербаева С.Л. Проблема неэффективности лечения и иммунорезистентности в ботулинотерапии. Инъекционные методы в косметологии. 2001; 1: 3–14.
2. Dressler D. Clinical presentation and management of antibody-induced failure of botulinum toxin therapy. *Mov Disord.* 2004; 19, Suppl 8: 92–100.
3. Орлова О.Р., Яхно Н.Н. Применение Ботокса (ботулинического токсина типа А) в клинической практике. М., 2001.
4. Naumann M., Carruthers A., Carruthers J. et al. Meta-analysis of neutralizing antibody conversion with onabotulinumtoxinA (BOTOX®) across multiple indications. *Mov Disord.* 2010; 25, 13: 2211–2218.
5. Lange O, Bigalke H, Dengler R, Wegner F, deGroot M, Wohlfarth K. Neutralizing antibodies and secondary therapy failure after treatment with botulinum toxin type A: much ado about nothing? *Clin Neuropharmacol.* 2009 Jul-Aug;32(4):213–8.
6. Borodic G. Immunologic resistance after repeated botulinum toxin type A injections for facial rhytides. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 2006; 22, 3: 239–240.
7. Lee S-K. Antibody-induced failure of botulinum toxin type A therapy in a patient with masseteric hypertrophy. *Dermatol Surg.* 2007; 33, 1 Spec No.: 105–110.
8. Dressler D., Wohlfahrt K., Meyer-Rogge E. et al. Antibody-induced failure of botulinum toxin a therapy in cosmetic indications. *Dermatol Surg.* 2010; 36, Suppl 4: 2182–2187.
9. Dressler D. Clinical presentation and management of antibody-induced failure of botulinum toxin therapy. *Mov Disord.* 2004 Mar;19 Suppl 8:S92–S100.
10. Dressler D. [Clinical relevance of botulinum toxin antibodies]. *Nervenarzt.* 2008 Jun;79 Suppl 1: 36–40.
11. Фреверт Ю. Ксеомин — препарат БТА, не содержащий комплексообразующих белков. Инъекционные методы в косметологии. 2010; 3: 68–72.
12. Jankovic J., Vuong K.D., Ahsan J. Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology.* 2003; 60, 7: 1186–1188.
13. Lee JC, Yokota K, Arimitsu H, et al. Production of anti-neurotoxin antibody is enhanced by two subcomponents, HA1 and HA3b, of *Clostridium botulinum* type B 16S toxin-haemagglutinin. *Microbiology.* 2005;151(Pt 11):3739–3747.
14. Dressler D., Hallett M. Immunological aspects of Botox, Dysport and Myobloc/NeuroBloc. *Eur J Neurol.* 2006; 13, Suppl 1: 11–15.
15. Dressler D., Saberi F.A. New formulation of Botox: complete antibody-induced treatment failure in cervical dystonia. *BMJ Case Rep.* 2009 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3028094>).
16. Jimenez-Shahed J. A new treatment for focal dystonias: incobotulinumtoxinA (Xeomin®), a botulinum neurotoxin type A free from complexing proteins. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2012;8:13–25.
17. Jost W. No secondary treatment failure with Xeomin. 19th World Congress of Neurology, Poster Abstracts. *J Neurol Sci.* 2009; 285, 1: 297.
18. Dressler D. Routine use of Xeomin in patients previously treated with Botox: long term results. *Eur J Neurol.* 2009 Dec;16 Suppl 2:2–5.
19. Hefter H, Hartmann C, Kahlen U, Moll M, Bigalke H. Prospective analysis of neutralising antibody titres in secondary non-responders under continuous treatment with a botulinumtoxin type A preparation free of complexing proteins—a single cohort 4-year follow-up study. *BMJ Open.* 2012; 2, 4: pii: e000646.
20. Панова О.С., Санчес Е.А. Российский опыт применения препарата «Ксеомин». *ВЭМ,* 2011; 10, 3: 2–7.
21. Matthias Imhof M., K?hne U. A Phase III Study of IncobotulinumtoxinA in the Treatment of Glabellar Frown Lines. *J Clin Aesthet Derm.* 2011; 4, 10: 28–34.