

# Распространение, диффузия, диссоциация ботулотоксинов: есть ли предмет для споров?

## А.А. Шарова

кандидат медицинских наук, дерматовенеролог, косметолог, доцент кафедры пластической и реконструктивной хирургии, косметологии и клеточных технологий РНИМУ им. Н.И. Пирогова, руководитель направления «Косметология», зав. отделением Клиники антивозрастной медицины и лечения волос «Био Ми Вита» (Москва)

## Е.А. Чайковская

кандидат фармацевтических наук, главный редактор журнала «Инъекционные методы в косметологии» (Москва)

## Введение

Появление в клинической практике первого препарата ботулинического токсина типа А (БТА), который исходно носил название Oculinum, а с 1992 г. — Botox (Ботокс), стало началом нового направления в медицине — ботулинотерапии. Сегодня спектр показаний к применению БТА обширен, и он затрагивает самые разные медицинские специальности.

В 1987 г. Jean и Alastair Carruthers отметили, что у больных, которым вводили Ботокс по поводу блефароспазма, разглаживались морщины в межбровной области. Это открытие положило начало широкому использованию ботулинотерапии в эстетической медицине.

Начиная с 1990 г., когда в Великобритании был зарегистрирован и начал применяться другой препарат БТА — Диспорт, между исследователями не утихают споры о биоэквивалентности ботулотоксинов. В последующие 20 лет появились новые лекарственные препараты ботулинического токсина. На данный момент только в России зарегистрированы и активно применяются четыре препарата: Ботокс (Аллерган, США), Диспорт (Ипсен, Франция), Ксеомин (Мерц, Германия) и Лантокс (Ланчжоусский институт биологической продукции, Китай). Завершаются клинические испытания российских препаратов ботулинического токсина. Поэтому дискуссия по поводу эквивалентности препаратов не заканчивается.

Одной из самых актуальных и животрепещущих тем можно считать обсуждение диффузионных свойств разных препаратов, поскольку именно этот показатель связывают как с развитием клинического эффекта, так и с риском нежелательных явлений. Побочные эффекты ботулинотерапии в эстетической медицине практически никогда не носят системного и необратимого характера и в большинстве случаев связаны с распространением препарата за пределы целевой области. Для косметологии справедливо правило: чем меньше зона действия токсина, тем более прогнозируемо и безопасно его применение.

Следует отметить, что в дискуссиях нередко смешиваются понятия о диффузии токсина и распространении раствора. Это разные процессы, хотя и сопряженные по времени и направлению.

Анализируя механизмы распределения и акцептирования нейротоксина в тканях, следует понимать, что этот процесс будет определяться тремя составляющими:

- распространением раствора восстановленного токсина, которое зависит как от свойств ткани-мишени (плотность, анатомо-гистологическая структура, «биологическая емкость»), так и от объема раствора, а также техники инъекции (глубина введения, направление иглы, сила давления на поршень шприца при введении препарата и т.п.);
- диффузией молекул токсина из раствора в окружающую ткань. Этот параметр определяется концентрацией препарата в растворе (применительно к БТА мы говорим о разведении) и, возможно, составом конкретного препарата;
- захватом токсина рецепторами. Степень акцепции препарата максимальна при его введении вблизи области моторных концевых пластинок.

### Распространение раствора

**Распространение (распределение) раствора** — это чисто физический процесс, который происходит в первые секунды после инъекции. Его параметры в значительной степени зависят от анатомо-гистологической структуры ткани, в которую вводится токсин [1]. В частности, распространению раствора ботулотоксина препятствует наличие межмышечных фасций и соединительнотканых перегородок. Согласно данным Shaari с соавт., наличие мышечных фасций уменьшает распространение токсина примерно на 23% [2]. Borodic и соавт., а также Rosales и соавт. подтвердили, что архитектура мышечного волокна и его пространственно-функциональные связи с окружающими структурами могут повлиять на распространение раствора БТА [1, 3].

Многие исследователи отмечают, что распространение в значительной степени зависит от техники инъекции и объема вводимого раствора [4]. Инъекции с помощью толстой иглы и с высокой скоростью могут приводить к травмированию тканей-мишеней, а потому к увеличению распространения раствора [5].

Клинически, а также с помощью элетромиографических исследований, метода меченых атомов, других объективных методов мы можем оценивать только суммарный эффект распространения раствора и диффузии молекулы ботулотоксина.

### Диффузия токсина

Согласно определению, принятому в физике, **диффузия** — это процесс проникновения молекул одного вещества между молекулами другого, приводящий к самопроизвольному выравниванию концентрации по всему занимаемому объему. При этом перенос вещества происходит из области высокой концентрации в область низкой, то есть по градиенту концентрации. Процессы диффузии в газовой, жидкой и твердых средах имеют свои особенности. Например, если медь покрыть золотом, то диффузия золота в медь происходит будет, но при нормальных условиях (комнатная температура и атмосферное давление) золотосодержащий слой достигнет толщины в несколько мкм только через тысячи лет. Однако запах духов в комнате распространяется почти мгновенно. Диффузия в жидкостях происходит с достаточной скоростью, но не мгновенно. Биологические ткани, условно, занимают промежуточное положение между жидкостью и твердым телом.

При диффузии молекул БТА в биологических тканях (мышцах, коже) движение молекул также будет происходить из зоны максимальной концентрации (точки введения) в окружающие области. Чем больше концентрация препарата во введенном растворе, тем быстрее и дальше будут диффундировать молекулы из области его распространения. И если в физике процесс, как правило, лимитирован определенным объемом (где и происходит выравнивание концентрации), то в биологических структурах — тканях — молекулы могут распространяться за пределы, скажем, конкретной мышцы, попадая в соседние (нецелевые) мышцы, или при подкожном введении диффундировать в мышечную ткань. Лимитируется процесс диффузии, скорее всего, связыванием молекул токсина рецепторами нейронов.

Начинаясь одновременно с распространением раствора в тканях, диффузия протекает значительно медленнее, занимая десятки минут.

Еще раз повторим, что ни клинически, ни с помощью объективных методов обследования мы не способны разделить вклад в конечный результат процессов распространения раствора и диффузии молекул нейротоксина. Для введения одной и той же дозы мы можем использовать больший объем менее концентрированного раствора (распространение больше, а диффузия меньше) или небольшой объем концентрированного раствора (распространение меньше, но диффузия больше). Поскольку изменения двух показателей происходят непропорционально, клинический эффект зависит не только от дозы, но и от объема (концентрации) вводимого раствора, то есть от показателей распространения и диффузии.

В исследовании Hsu и соавт. было установлено, что при введении в лобную мышцу одной и той же дозы БТА увеличение объема растворителя в 5 раз приводило к увеличению зоны миорелаксации (клинически отражалось отсутствием морщин) [6]. В данном случае можно говорить о том, что за счет повышения именно распространения

Распространение (распределение) раствора — это чисто физический процесс, который происходит в первые секунды после инъекции.

Диффузия — это процесс проникновения молекул одного вещества между молекулами другого, приводящий к самопроизвольному выравниванию концентрации по всему занимаемому объему.

На сегодняшний день одним из важнейших постулатов ботулинотерапии является утверждение об отсутствии полной эквивалентности разных препаратов БТА.

раствора произошло расширение границ миорелаксации, а относительное уменьшение диффузии токсина существенной роли не играло. Авторы отметили, что использование низкой концентрации БТА и большого объема раствора может быть полезным при коррекции протяженных мышц, в том числе лобной.

Wohlfarth K. и соавт. провели сравнительное исследование по определению эквивалентности доз и анализу диффузионных способностей двух препаратов БТА — абот-БТА (Диспорт) и она-БТА (Ботокс) — у 79 добровольцев [7]. Результаты исследования продемонстрировали достоверное и сходное снижение амплитуды вызванного потенциала (по данным электромиографии) короткого разгибателя пальца через 2 недели после введения обоих препаратов в сопоставимых дозах. И для Ботокса, и для Диспорта степень снижения амплитуды коррелировала с дозой и концентрацией токсина в растворе, ареал действия препаратов расширялся при увеличении объема вводимого раствора.

Дозозависимый характер формирования терапевтического ареала ботулинического токсина был показан Borodic и соавт. [3]. В их исследовании продемонстрировано, что при введении кролику 1 ЕД БТА (Ботокс) в длиннейшую мышцу спины область денервации составляла 15–30 мм, после введения 5 ЕД область денервации не имела четкой границы и выходила за пределы мышцы.

Выявленные общие закономерности признаются всеми исследователями, предметом спора служат индивидуальные особенности БТА в составе разных препаратов. И на повестку дня неизбежно выходит вопрос о биоэквивалентности разных препаратов ботулинического токсина, поскольку только при введении сопоставимых доз и одинакового объема раствора можно судить о различиях в способности к диффузии. Если таковая имеется...

### Биоэквивалентность препаратов ботулинического токсина

При рассмотрении вопроса о различной способности к диффузии разных препаратов БТА наибольшую известность получила статья de Almeida и De Bouille [8]. В проведенном ими исследовании равные объемы препаратов вводились внутрикожно в область лба с последующим измерением диаметра зоны ангидроза. Доза Ботокса составляла 3 ЕД на точку введения, а доза Диспорта выбиралась исходя из вариантов соотношения доз 1:2,5; 1:3 и 1:4. По результатам исследования зоны ангидроза и релаксации мышц (по данным ЭМГ) после введения Диспорта были выше при любом соотношении доз. Авторы сделали вывод о его более выраженной способности к диффузии и связали с этим большую вероятность развития нежелательных явлений после проведения терапии препаратом Диспорт.

Работа de Almeida стала предметом для активного обсуждения. Главным контраргументом, который выдвинули Pickett, Dodd и Rzany, было использование заведомо большей дозы ботулотоксина в виде препарата Диспорт, что закономерно привело к расширению ареала диффузии препарата [9].

Стало понятным, что для сопоставления свойств разных препаратов БТА необходимо иметь некие коэффициенты эквивалентности, показывающие, при каком соотношении доз конкретных препаратов будут достигаться одинаковые клинические эффекты. Казалось бы, задача установления таких коэффициентов не так уж и сложна, но это только на первый взгляд.

На сегодняшний день одним из важнейших постулатов ботулинотерапии является утверждение об отсутствии полной эквивалентности разных препаратов БТА [10].

Тем не менее, исследования по сравнению режимов дозирования разных препаратов БТА проводятся постоянно, и именно в таком контексте обсуждается и способность нейротоксина к диффузии. Приведем некоторые примеры.

Несколько проще сравнивать между собой препараты так называемых 100-единичных токсинов, например Ботокс и Лантокс (в некоторых странах он зарегистрирован под названием Prosigne). Оба препарата имеют в своем составе комплекс нейротоксина с токсин-ассоциированными клостридиальными белками (комплексообразующими белками). Исследования, проведенные в области неврологии и эстетической медицины, показывают, что фармакологическая активность препаратов существенно не отличается, и они могут быть взаимозаменяемыми при соотношении доз 1:1 [11–15].

## Научные и клинические исследования

Имеется всего одна публикация, касающаяся сравнительных аспектов диффузии разных препаратов БТА, включая Лантокс [16], но ее мы обсудим позднее.

Сравнивать препараты Ботокс (100 ЕД) и Диспорт (500 ЕД) заведомо трудней уже в силу того, что для определения единиц активности используются разные методы, а потому и «фармакологическая наполненность» единицы активности этих препаратов отличается. Во многом именно это становится причиной разногласий в трактовке результатов сравнительных исследований.

Посмотрим на публикации последних двух лет, посвященные сопоставлению доз препаратов Ботокс и Диспорт. При лечении пациентов со спастической кривошеей традиционно использовалось соотношение доз Диспорта и Ботокса 2,3 (2,1):1. В настоящее время терапия пациентов разными препаратами проводится, исходя из соотношения доз 1,7:1 без снижения эффективности [17].

По данным рандомизированного двойного слепого исследования в формате сплит-фэйс при введении Диспорта в лобную мышцу миорелаксирующий эффект является более продолжительным по сравнению с Ботоксом при использовании соотношения доз 2,5:1 [18].

По данным пилотного исследования Oliveira de Morais с соавт., при коррекции горизонтальных морщин лба у мужчин молодого возраста одинаковые результаты достигаются введением 17 ЕД 100-единичных препаратов (Ботокс, Ксеомин, Лантокс/Prosigne) и 51 ЕД Диспорта, то есть соотношение доз составляет 3:1 [15].

Комплексное обследование пациентов после коррекции горизонтальных морщин лба, проведенное Nestor и Ablon, позволило выявить одинаковый уровень распределения/диффузии БТА при использовании препаратов Диспорт и Ботокс в соотношении доз 2,5:1, однако в случае Диспорта эффект развивался несколько раньше и его длительность была достоверно больше [19].

При проведении коррекции «гусиных лапок» препаратами Диспорт и Ботокс в соотношении доз 3:1 достоверно более выраженный эффект достигался при использовании препарата Диспорт [20]. Аналогичный результат был получен Nettar и соавт., причем преимущество использования Диспорта отмечалось как врачами, так и пациентами при проведении мимических проб; в состоянии покоя эффекты от применения обоих препаратов при указанном соотношении доз не отличались [21].

При лечении аксиллярного гипергидроза в случае использования Ботокса ангидротический эффект развивался раньше и длился дольше, чем при применении Диспорта при соотношении доз Диспорт:Ботокс — 3:1 [18, 22].

Принципиально важное исследование, касающееся как сопоставления клинических эффектов двух препаратов, так и степени их распределения/диффузии, провели Hexsel и соавт. Бразильские специалисты установили, что при соотношении доз Диспорта и Ботокса 2:1 миорелаксирующий эффект в отношении лобной мышцы и ангидротический эффект в этой же области (по данным клинических наблюдений, электромиографии и пробы Минора) являются сопоставимыми как по степени проявления, так и по длительности [23]. При использовании соотношения доз 2,5:1 ареал ангидротического действия БТА в составе препарата Диспорт превышает такой показатель у препарата Ботокс, и эта закономерность отмечается как через 28 дней, так и спустя 112 дней после инъекции. Таким образом, при использовании эквивалентных доз препаратов Диспорт и Ботокс (в отношении конкретной области) степень распространения/диффузии, косвенно оцененная по размеру области ангидроза, одинакова. Увеличение ареала действия Диспорта (область ангидроза) при использовании соотношения доз 2,5:1 может объясняться большей диффузией за счет повышения дозы.

Аналогичные результаты были получены Kerscher с соавт. [24]. Размер области ангидроза при введении в кожу лба препаратов Диспорт и Ботокс при соотношении доз 2,5:1 достоверно различался: больший размер области ангидроза отмечался для препарата Диспорт, и этот эффект сохранялся на протяжении всего времени наблюдения (6 мес). Авторы сделали вывод о большей степени диффузии ботулотоксина в составе препарата Диспорт, однако с таким же успехом можно было сделать заключение о неэквивалентности доз и повышении ареала диффузии именно за счет использования большей дозы токсина в составе Диспорта.

Исследования по сравнению режимов дозирования разных препаратов БТА проводятся постоянно, и именно в таком контексте обсуждается способность нейротоксина к диффузии.

## Научные и клинические исследования

Еще в 50-х годах прошлого столетия было установлено, что при физиологических условиях ( $\text{pH} \geq 7$ ) комплекс БТА с нетоксиновыми клостридиальными белками диссоциирует за считанные секунды, высвобождая активную субстанцию с молекулярной массой 150 кДа.

Препарат Ксеомин принципиально выделяется в ряду существующих на сегодняшний день препаратов БТА, поскольку содержит чистый токсин без комплексообразующих белков.

Среди аргументов в пользу ограниченной диффузии препарата Ботокс одно из первых мест занимал тезис о большей молекулярной массе комплекса токсин-нетоксиновые белки в составе препарата Ботокс по сравнению с Диспортом (900 кДа по сравнению с 500 кДа, соответственно). Действительно, согласно физическим законам скорость диффузии зависит от молекулярной массы соединения: чем она больше, тем медленнее и на меньшее расстояние будет диффундировать молекула. В соответствии с этими представлениями можно было ожидать максимальную степень диффузии БТА в составе препарата Ксеомин, однако этого не наблюдается.

Предельно корректное экспериментальное исследование, касающееся диффузии БТА, выполнено специалистами компании Аллерган [25]. Ими было изучено распространение нейротоксина с радиоактивной меткой как в свободной форме (молекулярная масса 150 кДа), так и в комплексе с нетоксиновыми белками (молекулярная масса 900 кДа) после введения в икроножную мышцу крысы. Различий в распространении/диффузии обеих форм БТА обнаружено не было.

Клинические данные, касающиеся как сопоставимости доз Ботокса и Ксеомина на уровне 1:1, так и схожих показателей диффузии токсина, приводят Dressler [26], Oliveira de Morais [15], Kerscher [24].

По данным мета-анализа Jandhyala, препараты Ботокс и Ксеомин признаны «эквивалентными» [27]. Однако имеются публикации, в которых полная эквивалентность Ксеомина и Ботокса ставится под сомнение. В частности, в мультицентровом рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 240 пациентов было установлено, что через 28 дней после инъекции 20 ЕД она-БТА (Ботокса) в мышцу межбровной области результат коррекции был сопоставим с результатом от введения 30 ЕД инко-БТА (Ксеомина); на 112-й день количество респондеров (то есть пациентов, у которых сохранился эффект) было достоверно выше в группе Ботокса [28].

В то же время, проведенное Prager и соавт. сравнительное исследование эффективности двух препаратов — Ботокса и Ксеомина — при коррекции морщин той же межбровной области показало, что при повышении дозы как одного, так и другого препарата до 30 ЕД преимуществ по сравнению с использованием стандартной дозы 20 ЕД не наблюдалось [29].

Получение противоречивых результатов в разных исследованиях может объясняться отличиями дизайна, техникой инъекций и многими другими факторами. И, возможно, главное заключение, которое можно сделать, — это вывод об уникальности всех препаратов ботулинического токсина.

И все же какова роль комплексообразующих белков в формировании «клинического портрета» каждого препарата ботулинического токсина, их способности к диффузии?

### Комплексообразующие белки не влияют на диффузию БТА

Еще в 50-х годах прошлого столетия было установлено, что при физиологических условиях ( $\text{pH} \geq 7$ ) комплекс токсина с нетоксиновыми клостридиальными белками диссоциирует за считанные секунды, высвобождая активную субстанцию с молекулярной массой 150 кДа [30]. Однако при  $\text{pH} = 6,25$  комплекс довольно стабилен (для справки: в мышцах  $\text{pH} > 6,9$ ; в капиллярной крови  $\text{pH} = 7,4$ ).

Результаты исследований, проведенных специалистами компании Мерц, свидетельствуют о том, что в водной среде комплекс БТА с нетоксиновыми белками (900 кДа) диссоциирует с образованием комплекса с молекулярной массой 500 кДа; добавление в раствор хлорида натрия (входит в состав физиологического раствора, который используется для восстановления препаратов БТА) приводит к дальнейшей диссоциации комплекса с высвобождением свободного нейротоксина (молекулярная масса 150 кДа) [31]. Исследователи сделали вывод о том, что в процессе восстановления препаратов Ботокс и Диспорт происходит полная диссоциация высокомолекулярного комплекса 900 кДа, и на 85% — диссоциация промежуточного комплекса 500 кДа. В растворе, готовом к применению, присутствует в основном свободная форма БТА (150 кДа).



Рис. 1. Визуализация зон ангидро-за после проведения пробы Ми-нора на 30-й день после инъекций разных препаратов БТА [16] ([http://dermatology.cdlib.org/1811/01\\_org/2\\_12-00183/3.jpg](http://dermatology.cdlib.org/1811/01_org/2_12-00183/3.jpg))

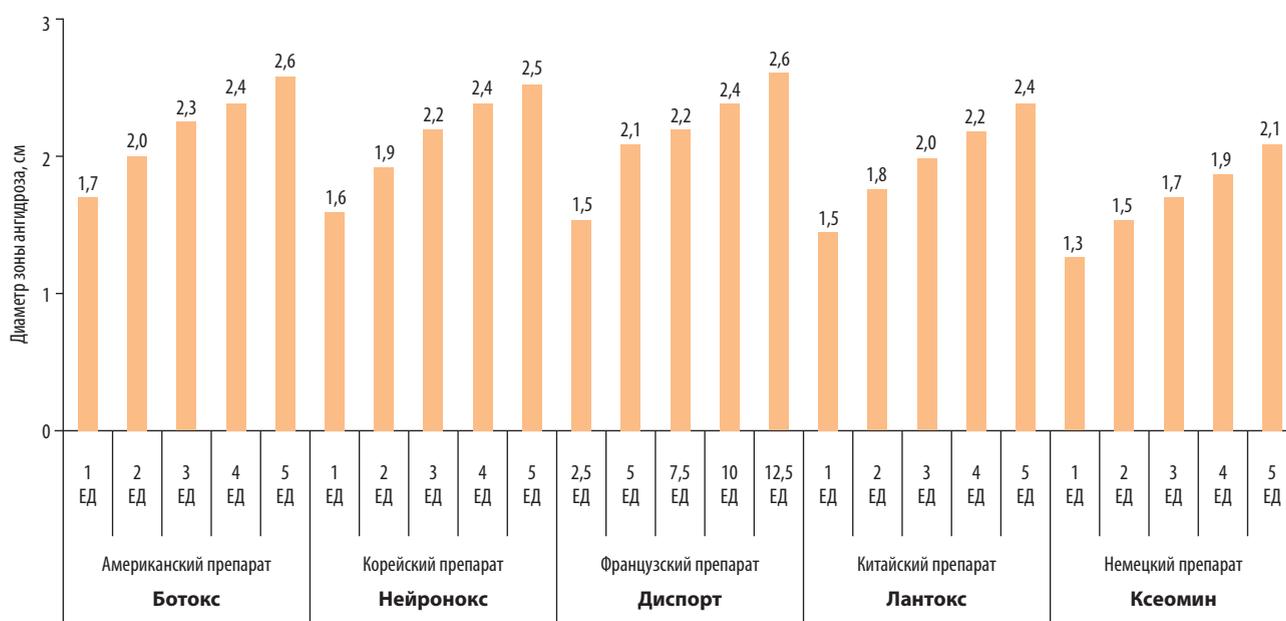


Рис. 2. Сравнение размера зон ангидро-за после введения разных препаратов БТА в различных дозах [16] ([http://dermatology.cdlib.org/1811/01\\_org/2\\_12-00183/4.jpg](http://dermatology.cdlib.org/1811/01_org/2_12-00183/4.jpg))

Следовательно, ни присутствие токсина в виде комплекса в составе препарата, ни размер этого комплекса (его молекулярная масса) на этапе введения препарата в мышцу или кожу существенного влияния на диффузию препарата не оказывают. Диффундирует в тканях свободный нейротоксин.

В заключение обсудим работу бразильских специалистов, в которой исследуется способность к диффузии 5 различных препаратов БТА: Ботокс (США), Нейронокс (Medy-Tox, Корея), Диспорт (Франция), Лантокс/Prosigne (Китай) и Ксеомин (Германия) [16]. Инъекции препаратов проводились в область спины пациенткам с гипергидрозом туловища. Все препараты вводились внутрикожно (на глубину 3 мм) в 5 точек в различных дозах (от 1 до 5 ЕД 100-единичных токсинов, от 2,5 до 12,5 ЕД препарата Диспорт). Объем вводимых растворов был одинаков для всех препаратов — от 0,01 мл для минимальной дозы до 0,05 мл для максимальной дозы.

Спустя 30 дней размер зоны ангидро-за оценивали по пробе Минора как визуально, так и измеряя диаметр ареала неокрашенной области (рис. 1, 2).

Определение экспрессии молекулы адгезии нейронов (N-CAM) — мембранного гликопротеина, который накапливается в миофибриллах после денервации и отсутствует в интактных волокнах, — позволило итальянским специалистам в ходе экспериментальных исследований сделать вывод об отсутствии различий в диффузии у препаратов Ботокс, Диспорт и Ксеомин.

К дизайну исследования могут быть некоторые претензии: толщина и другие параметры кожного покрова, а также степень гипергидроза в центральных и латеральных отделах спины могут отличаться, что неизбежно влияет как на распространение раствора, так и на биологическое действие БТА. Как видно из **рис. 2**, ареал ангидроза для всех препаратов аналогичным образом зависит от объема и дозы введенного препарата (концентрация раствора была во всех случаях одинаковой). В целом Ботокс, Нейронокс, Диспорт, Лантокс имели примерно сходные диффузионные показатели, с некоторыми различиями в зависимости от применяемых доз. Несколько меньшая способность к диффузии отмечалась для препарата Ксеомин, однако напомним, что он вводился в наиболее медиальную зону, которая может иметь морфофункциональные особенности.

### Методы оценки диффузии

Еще одним немаловажным фактором, влияющим на результаты сравнительных исследований разных препаратов, является метод оценки ареала действия БТА.

Наиболее распространенным клиническим методом является определение размера зоны ангидроза вокруг точки введения ботулинического токсина. Этот метод основан на способности БТА блокировать работу экзокринных потовых желез. Такой подход является безопасным, простым, легко воспроизводимым и позволяет получать объективные данные. Однако у метода есть и недостатки: результат зависит от глубины введения токсина (внутрикожно, подкожно), а потому сопоставлять результаты разных исследований сложно. Полученные с помощью этого метода данные не отражают на 100% характер распространения токсина внутри мышцы и между соседними мышцами ввиду различий в структуре дермы и мышечной ткани.

Более достоверными, но дорогими и сложными методами являются:

- электромиография, обеспечивающая возможность количественной оценки активности мышц [32–34];
- гистологические и гистохимические методы оценки распространения БТА в мышце, позволяющие выявлять мышечные волокна, бедные гликогеном [2], уровень ацетилхолинэстеразы [3], вариабельность диаметра миофибрилл [35].

Высокочувствительный метод оценки диффузии БТА основан на определении экспрессии специфической молекулы адгезии нейронов (N-CAM) — мембранного гликопротеина, который накапливается в миофибриллах после денервации и отсутствует в интактных волокнах. Данный метод считается одним из самых специфических и точных. Использование именно этого метода в экспериментальном исследовании на мышцах позволило итальянским специалистам сделать вывод об отсутствии различий в диффузии у препаратов Ботокс, Диспорт и Ксеомин [36].

### Акцептирование БТА ограничивает диффузию

Как мы уже писали выше, диффузия ботулинического токсина может лимитироваться его акцепцией мембранными рецепторами нейронов [4, 5, 37].

Традиционно считается, что максимальная концентрация нервно-мышечных синапсов находится в области моторных концевых пластинок (МКП), которые располагаются вблизи мест прикрепления мышцы к кости. Однако анатомо-гистологические исследования показали, что мимические мышцы лица имеют очень широкую вариабельность по распределению МКП и этим значительно отличаются от скелетной мускулатуры [38, 39].

В частности, круговые мышцы глаза и рта, а также щечная мышца не имеют доминантной зоны концентрации МКП, нервно-мышечные синапсы равномерно распределены по всей мышце. Скуловые мышцы, напротив, имеют доминантную зону МКП, локализованную вблизи места прикрепления к кости, и две-три дополнительные небольшие моторные зоны в проксимальной и дистальной третях мышц. Наконец, мышцы-леваторы угла рта, верхней губы, крыла носа и депрессоры угла рта и нижней губы обладают двумя или четырьмя широкими моторными зонами, расположенными эксцентрично [39]. Вероятно, эти гистохимические данные следует учитывать при выборе техники и точки введения ботулинического токсина.

Точность введения в конкретные мышцы-мишени наряду с использованием корректных доз позволяют специалисту добиваться выраженных и воспроизводимых результатов при минимальном риске нежелательных явлений. Дополнительные методы контроля, например электромиография, помогают повысить точность инъекций и лучше контролировать диффузию [40].

### Обсуждение

Ботулинический токсин, безусловно, можно считать одной из самых удивительных молекул в мире живой природы. Эволюция представлений об этом соединении — от яда (и биологического оружия) до фармакологического препарата с широчайшим и еще не до конца исследованным диапазоном действия — не может не вызывать восхищения.

К настоящему времени разработаны и успешно применяются в клинической практике несколько препаратов БТА, и их число со временем будет только расти. Сегодня большинство специалистов склоняются к точке зрения об уникальности каждого препарата: нюансы выбора бактериального штамма, технологического процесса выделения и стабилизации нейротоксина, структура токсина в составе препарата, наличие неактивных компонентов — все эти факторы тем или иным способом вносят свою лепту в «клинический портрет» каждого препарата.

Многие аспекты сопоставления свойств разных препаратов служат предметом споров. В первую очередь это касается способности к диффузии нейротоксина в тканях. Контроль над процессами распространения введенного в ткани раствора и диффузии молекулы БТА является залогом как эффективности, так и безопасности проводимой терапии. Накопленные к настоящему моменту данные экспериментальных и клинических исследований дают нам несколько противоречивую информацию относительно способности к диффузии БТА в составе разных препаратов. Однако, по мнению известных специалистов в области ботулинотерапии Pickett, Dodd и Rzany, многие ошибки и заблуждения при сравнении диффузионных характеристик различных препаратов БТА связаны с некорректным переносом результатов, полученных в экспериментальных условиях на лабораторных животных, в клиническую практику, сравнением действия различных препаратов при неадекватном соотношении доз, а также несовершенством дизайна некоторых исследований [9]. И принципиальных различий между препаратами нет.

Оставив в стороне научные дискуссии, согласимся с главным — для всех препаратов БТА справедливо заключение о возможности контроля над распространением раствора и диффузией токсина, сообразуясь с задачами и целями проводимой терапии. Немодифицируемые факторы, определяющие распространение/диффузию, нужно принимать во внимание, модифицируемыми следует управлять (**таблица**). При использовании фиксированной дозы БТА для введения в мелкие мышцы процессы распространения/диффузии можно ограничить использованием небольшого объема концентрированного раствора. Эта рекомендация становится тем более актуальной, когда необходимо исключить попадание токсина в соседние нецелевые мышцы, например в случае мышечного симпласта. Концентрированные растворы следует применять и при необходимости введения больших доз БТА (например, при работе с мимическими мышцами у мужчин). В других случаях лучше использовать менее концентрированные растворы (стандартные разведения), например при проведении инъекций в лобную мышцу или платизму. Желательной является выраженная диффузия БТА при лечении гипергидроза, когда действием препарата необходимо охватить большую площадь кожи.

Врач, применяющий в своей практике разные препараты БТА, должен научиться «говорить на языке каждого ботулотоксина», с максимальной отдачей используя преимущества и обращая возможные недостатки в достоинство. В повседневной практике следует больше ориентироваться не на универсальные алгоритмы инъекций и различные варианты пересчета доз, а на конкретные клинические рекомендации, разработанные для каждого препарата. Учитывая общие закономерности, сегодня мы учимся уважать природу каждого препарата.

Таблица

#### Факторы, влияющие на диффузию БТА

##### Немодифицируемые факторы

1. Анатомо-гистологические особенности инъецируемой зоны (наличие фасций, перегородок, симпластов, размеры мышцы, толщина кожи и т.д.)
2. Фармакологические характеристики конкретного препарата (?)

##### Модифицируемые факторы

1. Доза вводимого токсина
2. Объем раствора
3. Концентрация
4. Точность введения
5. Техника введения

## Литература



- Rosales R.L., Bigalke H., Dressler D. Pharmacology of botulinum toxin: differences between type A preparations. *Eur J Neurol.* 2006; 13, Suppl 1: 2–10.
- Shaari C.M., George E., Wu B.L., Biller H.F., Sanders I. Quantifying the spread of botulinum toxin through muscle fascia. *Laryngoscope.* 1991; 101: 960–964.
- Borodic G.E., Ferrante R., Pearce L.B., Smith K. Histologic assessment of dose-related diffusion and muscle fiber response after therapeutic botulinum-A toxin injections. *Mov Disord.* 1994; 9: 31–39.
- Matarasso A., Shafer D. Botulinum neurotoxin type A-ABO [Dysport]: clinical indications and practice guide. *Aesthet Surg J.* 2009; 29, 6 Suppl: 72–79.
- Kinnett D. Botulinum toxin A injections in children: technique and dosing issues. *Am J Phys Med Rehabil.* 2004; 83: 59–64.
- Hsu T.S.J., Dover J.S., Arndt K.A. Effect of volume and concentration on the diffusion of botulinum exotoxin A. *Arch Dermatol.* 2004; 140: 1351–1354.
- Wohlfarth K., Schwandt I., Wegner F. et al. 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.
- de Almeida A.T., De Boule K. Diffusion characteristics of botulinum neurotoxin products and their clinical significance in cosmetic applications. *J Cosmet Laser Ther.* 2007; 9, Suppl 1: 17–22.
- Pickett A., Dodd S., Rzany B. Confusion about diffusion and the art of misinterpreting data when comparing different botulinum toxins used in aesthetic applications. *J Cosmet Laser Ther.* 2008; 10, 3: 181–183.
- Smith K.C. New information about old medicine. *Skin Ther Lett.* 2011; 16, 8 ([www.medscape.com](http://www.medscape.com)).
- Rieder C.R., Schestatsky P., Socal M.P., Monte T.L. 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.
- Quagliato E.M., Carelli E.F., Viana M.A. Prospective, randomized, double-blind study, comparing botulinum toxins type a botox and prosigne for blepharospasm and hemifacial spasm treatment. *Clin Neuropharmacol.* 2010; 33, 1: 27–31.
- Quagliato E.M., Carelli E.F., Viana M.A. A prospective, randomized, double-blind study comparing 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.
- Wu C.J., Shen J.H., Chen Y., Lian Y.J. Comparison of two different formulations of botulinum toxin A for the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *Turk Neurosurg.* 2011; 21, 4: 625–629.
- Oliveira de Morais 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.
- Costa A., Pereira E.S.P., Pereira M.O., Santos F.B.C., Favaro R. et al. Comparative study of the diffusion of five botulinum toxins type-A in five dosages of use: Are there differences amongst the commercially-available products? *Dermatol Online J.* 2012; 18, 11 ([http://dermatology.cdlib.org/1811/01\\_org/2\\_12-00183/article.html](http://dermatology.cdlib.org/1811/01_org/2_12-00183/article.html)).
- Rystedt A., Nyholm D., Naver H. Clinical experience of dose conversion ratios between 2 botulinum toxin products in the treatment of cervical dystonia. *Clin Neuropharmacol.* 2012; 35, 6: 278–282.
- Nestor M.S., Ablon G.R. Duration of Action of AboobotulinumtoxinA and OnabotulinumtoxinA A Randomized, Double-blind Study Using a Contralateral Frontalis Model. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011; 4, 9: 43–49.
- Nestor MS, Ablon GR. Comparing the clinical attributes of abobotulinumtoxinA and onabotulinumtoxinA utilizing a novel contralateral Frontalis model and the Frontalis Activity Measurement Standard. *J Drugs Dermatol.* 2011; 10, 10: 1148–1157.
- Yu K.C., Nettar K.D., Bapna S., Boscardin W.J., Maas C.S. Split-face double-blind study comparing the onset of action of onabotulinumtoxinA and abobotulinumtoxinA. *Arch Facial Plast Surg.* 2012; 14, 3: 198–204.
- Nettar K.D., Yu K.C., Bapna S., Boscardin J., Maas C.S. An internally controlled, double-blind comparison of the efficacy of onabotulinumtoxinA and abobotulinumtoxinA. *Arch Facial Plast Surg.* 2011; 13, 6: 380–386.
- Vergilis-Kalner I.J. Same-patient prospective comparison of Botox versus Dysport for the treatment of primary axillary hyperhidrosis and review of literature. *J Drugs Dermatol.* 2011; 10, 9: 1013–1015.
- Hexsel D., Brum C., do Prado D.Z., Soirefmann M., Rotta F.T., Dal Forno T., Rodrigues T.C. Field effect of two commercial preparations of botulinum toxin type A: a prospective, double-blind, randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67, 2: 226–232.
- Kerscher 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.
- Tang-Liu D.D., Aoki K.R., Dolly J.O., de Paiva A., Houchen T.L., Chasseaud L.F., Webber C. Intramuscular injection of 125I-botulinum neurotoxin-complex versus 125I-botulinum-free neurotoxin: time course of tissue distribution. *Toxicol.* 2003; 42, 5: 461–469.
- Dressler D. Comparing Botox and Xeomin for axillar hyperhidrosis. *J Neural Transm.* 2010; 117, 3: 317–319.
- Jandhyala R. Relative potency of incobotulinumtoxinA vs onabotulinumtoxinA a meta-analysis of key evidence. *J Drugs Dermatol.* 2012; 11, 6: 731–736.
- Moers-Carpi M., Dirschka T., Feller-Heppt G., Hilton S., Hoffmann K., Philipp-Dormston W.G., Rötter A., Tan K., Chapman M.A., Fulford-Smith A. 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.
- Prager W., Rapp 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.
- Wagman J., Bateman J.B. Botulinum type A toxin: properties of a toxic dissociation product. *Arch Biochem Biophys.* 1953; 45, 2: 375–383.
- Eisele K.H., Fink K., Vey M., Taylor H.V. Studies on the dissociation of botulinum neurotoxin type A complexes. *Toxicol.* 2011; 57, 4: 555–565.
- Buchman A.S., Comella C.L., Stebbins G.T., Tanner C.M., Goetz C.G. Quantitative electromyographic analysis of changes in muscle activity following botulinum toxin therapy for cervical dystonia. *Clin Neuropharmacol.* 1993; 16: 205–210.
- Eleopra R., Tugnoli V., Caniatti L., De Grandis D. Botulinum toxin treatment in the facial muscles of humans: evidence of an action in untreated near muscles by peripheral local diffusion. *Neurology.* 1996; 46: 1158–1160.
- Lorenzano C., Bagnato S., Gilio F., Fabbri G., Berardelli A. No Clinical or Neurophysiological Evidence of Botulinum Toxin Diffusion to Non-Injected Muscles in Patients with Hemifacial Spasm. *Neurotoxicity Research.* 2006; 9, 2–3: 141–144.
- Borodic G.E., Joseph M., Fay L., Cozzolino D., Ferrante R.J. Botulinum A toxin for the treatment of spasmodic torticollis: dysphagia and regional toxin spread. *Head Neck.* 1990; 12: 392–399.
- 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.
- Simpson D.M., Gracies J.M., Yablou S.A., Barbano R., Brashear A. Botulinum neurotoxin versus tizanidine in upper limb spasticity: a placebo-controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009; 80: 380–385.
- Freilinger G., Happak W., Burggasser G., Gruber H. Histochemical mapping and fiber size analysis of facial muscles. *Plast Reconstr Surg.* 1990; 86: 422–428.
- Happak W., Liu J., Burggasser G., Flowers A., Gruber H., Freilinger G. Human Facial Muscles: Dimensions, Motor Endplate Distribution, and Presence of Muscle Fibers With Multiple Motor Endplates. *Anatom Record.* 1997; 249: 276–284.
- Brodsky M.A., Swope D.M., Grimes D. Diffusion of Botulinum Toxins. Tremor and Other Hyperkinetic Movements, 2012 (<http://www.tremorjournal.org>).