



основывались на содержании протеина во флаконе препарата, информация по содержанию которого не всегда была корректной в прошлом. [1, 9, 11] Таким образом, экстраполяция результатов испытаний на животных на клинические параметры должна производиться с осторожностью. К сожалению, замечают авторы, зачастую в ходе любого исследования изучается ограниченное количество доз/отношений препаратов. [1, 14, 15] Эти клинические сравнения обычно дают результаты, которые демонстрируют отсутствие эквивалентности препарата в исследуемой дозе/соотношении. В подобных случаях имеющиеся данные затем трансформируются в утверждения типа: «един препарат мигрирует в большей степени, чем другой». Это неверно. Подвергая критике исследования, спонсированные «Allergan» De Almeida AT, de Boille K с соавторами [1, 14] в которых представлены характеристики и причины возможной диффузии препаратов БТ-А (появлению разного «ореола действия» гипогидроза для каждого препарата), авторы письма утверждают, что в действительности, то, что наблюдалось - это результат применения различных доз препаратов, а не различная степень их диффузии. «Если вводитесь большая доза токсина, химическая денервация проявляется в большей степени и ореол действия будет больших размеров», пишет Andy Pickett с соавт. - Если сравнение продуктов показывает различие в размере ореолов действия, значит, доза соотношения, примененные в ходе исследования, были подобраны неправильно».

Далее авторы отмечают что никакие дозы/соотношения не могут рекомендоваться производителями, как указывали регулирующие органы. В исследовании применялись различные дозы/соотношения 2,5; 3 или 4 ЕД Дисторпа® к 1 ЕД Ботокса®, но не более низкое соотношение доз 2:1, что было бы более целесообразным для данной конкретной клинической модели определения зоны гипогидроза лица, чтобы продемонстрировать эквивалентный ореол действия - цель эквивалентности в каждом из исследований. [1, 14, 16, 17]

Следующее экстраполирование полученных в ходе исследований на животных и человеке данных также производится не на основе правильной эквивалентности, а именно на том, что миграция препаратов токсина типа А связана с молекулярным весом токсинного комплекса. [1, 14] Фактически предполагается, что, чем больше молекулярный вес комплекса, тем меньше диффузия от места инъекции. Это также неверно, утверждают Andy Pickett с соавторами. Комплекс БТ-А практически мгновенно диссоциирует после инъекции. [19, 20] Этот факт был зафиксирован учеными более 50 лет назад [21], и не связан с препаратом. Молекула нейротоксина отделяется от связанной с ней протеиновой комплекса под влиянием физиологических

условий. [19, 20] Далее механизм действия одинаков, при соответствующих дозе и соотношении. [22] Не существует различия между очищенным нейротоксином и токсинами в комплексе или после локализации в месте инъекции или последующей миграции в ткани организма. [23] Кроме того, отсутствуют прямые научные свидетельства по различным препаратам БТ-А, в которых содержалось бы описание молекулярной массы токсинных комплексов.

Таким образом, утверждают авторы, объяснения различий в диффузии препаратов, ограничиваются дифференциальными дозами, использованием неправильной дозы/соотношения или иными факторами, связанными с введением (наиболее типичные - больший объем препарата или разные техники инъекций). Но не с размером комплекса!

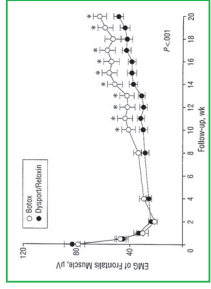
Кроме того, авторы этой статьи обращают наше внимание на представляемые клинические данные: исследования на небольшой выборке пациентов, не имеющие большой силы с прямым сопоставлением или с одним автором исследования; метод рандомизации по 3-х балльной оценочной шкале: «больше морщин на правой стороне», «нет различия между сторонами», «больше морщин на левой стороне». После завершения исследования экспертов были зафиксированы (0-«больше морщин на стороне с Ботоксом»; 1-«нет различия между сторонами»; 2-«больше морщин на стороне с Дисторпом®/Релоксином®»). Для статистической обработки данных, был использован парный t-тест.

**Результаты.** Мышечная ЭМГ активность была блокирована обоими препаратами течение первых 2-х недель после инъекций. Эффект от Дисторпа®/Релоксино® длится дольше начиная с 10-й недели после инъекций и до конца наблюдения (P<0,001) (Рис. 1). Степень выраженности морщин, оцененная экспертами (P<0,001 на 10 неделе), исследователями (P<0,001 на 10 неделе) и пациентами (P=0,03 на 10 неделе), была больше на стороне использования Ботокса®.

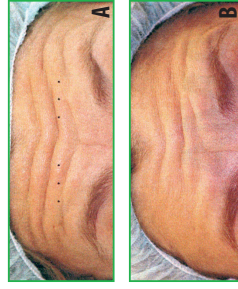
**Комментарии авторов.** Ранее, после определения разницы единичности Дисторпа® и Ботокса®, был выдвинут в качестве гипотезы конверсионный фактор 4:1 и 5:1. [11] Это соотношение для анализа используется производителями [2], однако в доказательной медицине и в сравнительных клинических исследованиях [3], согласно Сопстале стандартно, более подходящим конверсионным соотношением является 3:1, а не 4:1. По последним данным оптимальным является соотношение меньше, чем 3:1. [4-6] Авторы замечают, что например, рекомендуемое соотношение для лечения морщин в области губ Дисторпа® и 20 ЕД Ботокса® составляет 2,5:1 (50 ЕД Дисторпа® и 20 ЕД Ботокса®).

В комментарии Syrus Karsai критикует двойное-слепое рандомизированное пилотное исследование Lowe PL. [7], где приводятся данные, что эффект от Дисторпа® в области губ был примерно одного возраста, который составил 41,9±1,4 года. Пациентам случайным образом было назначено 2 разных препарата в каждую из сторон фронтальной мышцы в виде трех внутримышечных инъекций по 0,1 мл: 12 ЕД Ботокса® и 36 ЕД Дисторпа®/Релоксино® 0,3 мл. ЭМГ- электрод был помещен на три сантиметра выше линии бровей на т. frontalis. Все измерения электрической мышечной активности были выполнены в течение 16 недель после инъекции, что не было показано ни в одном исследовании, противоречит логике и многолетним клиническим наблюдениям. Подобные спорные результаты требуют независимого подтверждения.

**Результаты настоящего исследования показывают, что Дисторп® имеет более длительный и выраженный лечебный эффект, чем Ботокс® в соотношении 3:1 (Рис. 2), что подтверждается электромиографически.** Таким образом конверсионное соотношение равной биоэквивалентности должно быть меньше, чем 3:1. Авторы рекомендуют эту модель в качестве относительно простого и доступного способа получить количественные сравнительные данные в клинических исследованиях. Подобные данные были представлены в исследовании De-wander L. [8]



**Рис. 1** Электромиографические (ЭМГ) результаты с т. frontalis перед инъекцией и в течение последующего 20-ти недельного периода. Представлены средние значения микровольтовых показателей в каждой группе. \*Статистически значимые отличия между группами.



**Рис. 2** Область губ 41-летней женщины при максимальной сокращении до (А) и 10 недель спустя (В) инъекции 36 ЕД Дисторпа® (правая часть губ) и 12 ЕД Ботокса® (левая часть губ). Точки на рисунке А показывают местность инъекций.

### III. РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПИЛОТНОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОРЕОЛОВ ДЕЙСТВИЯ ДВУХ КОММЕРЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ТОКСИНА БОТУЛИЗМА ТИПА А

Doris Hexsel с соавторами. *Dermatol Surg* 2007 [11]

В сравнительном исследовании эффективности БТ-А, проведенном бразильскими врачами в 2006 г., использовались «модель ореола действия» и соотношения единичности Дисторпа® к Ботоксу® 2,5:1. Результаты исследования позволяют, по мнению авторов, более точно выбрать цель инъекции - мышцы или потовые железы - т.о. помогая избежать побочных эффектов. Авторы получили частичную спонсорскую поддержку компании Ипсен, которая предоставила флаконы с Дисторпом® и Ботоксом®, использованные в данном исследовании.

**Целью** проведенного исследования было сравнение результатов действия двух препаратов БТ-А: Дисторпа® (Ипсен, Франция) и Ботокса® (Аллерган, США) путем сравнения ореолов параллельно с агидроза мышц лица в результате введения этих препаратов произвольным способом с использованием эквивалентного соотношения 2,5:1 ЕД соответственно, в одинаковом объеме и на контролирующую глубину.

**Материалы и методы.** Восемнадцати добровольцам от 18 до 60 лет были сделаны внутримышечные инъекции обоих препаратов в произвольные выбранные стороны т. frontalis. Эквивалентные дозы Дисторпа® (5 ЕД) и Ботокса® (2 ЕД) были введены с помощью одной и той же техники в объеме по 0,02 мл (растворение в 2 мл 0,9% физиологического раствора для Дисторпа®, в 1 мл для Ботокса®) на контролируемую глубину. Двадцать восемь дней спустя была выполнена клиническая и фотографическая оценка результатов (в покое, при выражении удивления, после проведения пробы Минора).

**Результаты.** Все области в месте инъекций имели правильную, округлую или овальную форму. Препараты продемонстрировали одинаковое действие на мышцы и потовые железы. Измеряемый линейкой диаметр ореолов действия Дисторпа® варьировался от 2,1 до 3,7 см (2,48±0,37 см), в то время как у Ботокса® - от 2 до 3,2 см (2,49 ±0,33 см). При тесте Минора ореолы действия Дисторпа® варьировали от 1 до 2,5 см (1,69±0,34 см), а Ботокса® - от 1,3 до 2,5 см (1,73±0,37 см). Авторы заключили, что существенной разницы между средним размером диаметра ореолов, возникших под действием двух препаратов нет (Рис. 3, 4). Несмотря на отсутствие статистически значимой разницы между средним диаметром ореолов действия Дисторпа® и Ботокса® при мышечном расслаблении и гипогидрозе (Таблица 1), исследователями было отмечено, что радиус мышечной

расслабления, а так же субъективные ощущения некоторых пациентов при использовании Дисторпа® были больше, чем у пациентов при использовании Ботокса®.

**Переносимость.** В ходе исследования у пациентов не отмечалось случаев чрезмерного расслабления лобной мышцы, опущения бровей или позад, вызванных инъекциями.

**Заключение.** Инъекции Дисторпа® и Ботокса® в эквивалентном соотношении 2,5:1 ЕД, введенные в одинаковом объеме на стандартную глубину, с применением одинаковой техники, привели к появлению сходных ореолов действия, как в отношении мышц, так и в отношении потовых желез. Оба препарата являются безопасными и эффективными.



**Рис. 3** Пациент в состоянии покоя и с максимальной напряжением т. frontalis. На 28 день область границы мышечной слабости была выделена маркером и измерена линейкой.



**Рис. 4** Ореолы гипогидроза, полученные в результате инъекций тестируемых препаратов в области лица при тесте Минора.