

К ВОПРОСУ ОБ ОТСУТСТВИИ ВЗАИМОЗАМЕЯЕМОСТИ

ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА ТИПА А

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

Ключевые слова:

ботулинический токсин типа А
Ботокс[®], Диспорт[®], Ксеомин[®], Лантокс[®], Релатокс[®]
невзаимозаменяемые биологические лекарственные препараты

Ботулинический токсин типа А (БТА) является бактериальным экзотоксином, который ингибирует высвобождение нейротрансмиттеров из везикул, воздействуя на механизм экзоцитоза на пресинаптическом уровне. Способность БТА ослаблять мышечные сокращения привела к идее применения в лечебных целях малых доз нейротоксина в виде локальных инъекций при состояниях мышечной гиперактивности, что впервые успешно продемонстрировано в конце 1970-х гг. в виде дозозависимой временной релаксации наружных мышц глаза у людей со страбизмом [1] и в дальнейшем доказано блестящими результатами при фокальных дистониях. Востребованность БТА в виде лекарственного средства определялась уникальностью механизма действия: становились курабельными некоторые ранее неизлечимые заболевания, для которых БТА оказался методом выбора, а иногда и безальтернативным лечением. Такой успех привел к разработке и выходу на коммерческий рынок нескольких препаратов БТА как во всем мире,

так и в России (табл. 1). В нашей стране для клинического применения доступны пять препаратов БТА, которые производятся компаниями «Аллерган» (Ботокс[®], OnabotulinumtoxinA; Allergan, Inc., Ирвайн, США), «Ипсен» (Диспорт[®], AbobotulinumtoxinA; Ipsen Ltd., Slough, Великобритания), Мерц (Ксеомин[®], IncobotulinumtoxinA, «Merz» Pharmaceuticals GmbH, Франкфурт-на-Майне, Германия), Ланчжоусским институтом биологической продукции (Лантокс[®], Ланчжоу, Китай) и ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России (Релатокс[®], Уфа, Россия).

Лекарственные препараты БТА не являются идентичными, так же как и не являются взаимозаменяемыми. Каждый препарат обладает уникальными индивидуальными особенностями и отличиями, хотя иногда дублируются основные показания к клиническому применению. Для обеспечения безопасного использования данных биологических продуктов необходимо внимательное отношение к их различиям, в т. ч. знание индивидуальных особенностей и активности каждого [2]. Исторически аббревиатура ВТХ (botulinum toxin) или ВТХ-А (botulinum toxin type A) широко использовалась в литературе для обозначения всех ботулинических токсинов или специально для препарата компании «Аллерган» (Ботокс[®]), вызывая тем самым путаницу. Ситуация усугубилась после выхода на рынок препарата производства Ланчжоусского института биологической продукции с коммерческим названием «ВТХА», который представлен у

нас в стране как Лантокс®. В целях стандартизации терминологии для минимизации возможных медицинских ошибок (серьезных побочных эффектов или осложнений) и обеспечения точности при научном общении в 2009 г. в США Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов утверждены непатентованные наименования для каждого зарегистрированного в этой стране препарата БТА (табл. 1) [2], которые помогают однозначно идентифицировать три лекарственных препарата БТА – OnabotulinumtoxinA (Ботокс®), AbobotulinumtoxinA (Диспорт®), IncobotulinumtoxinA (Ксеомин®). Удобство такой номенклатуры препаратов быстро оценили специалисты по всему миру, что привело к широкому распространению и ставшему уже привычным применению данных терминов в большинстве стран.

ОСОБЕННОСТИ ПРОИЗВОДСТВА

Производство всех препаратов БТА начинается с бактерии *Clostridium botulinum*, которые в природных условиях производят ботулинические токсины исключительно в виде белковых комплексов различных размеров, при этом серотип нейротоксина и белковый состав комплекса зависит от штамма микроорганизма [3, 4]. Штаммы протеолитических бактерий активируют одноцепочечный нейротоксиновый белок, в процессе называемый «ник» (от англ. *nicking* – одностековой, одноцепочечный), и далее образуют белок из двух цепочек, связанных дисульфидным мостиком [5, 6]. На следующем этапе производства

Таблица 1. Продукты ботулинического токсина типа А, зарегистрированные в РФ

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

* Утвержденные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в апреле 2009 г. и принятые в Канаде и некоторых странах Европы и Латинской Америки в дополнение к данным, опубликованным в рецензируемой литературе.

«Аллерган», Allergan, Inc. (Ирвайн, США).

«Ипсен», Ipsen Ltd. (Слай, Великобритания).

«Мерц», Merz Pharmaceuticals GmbH (Франкфурт-на-Майне, Германия).

ЛИБП, Ланчжоуский институт биологической продукции (Ланчжоу, Китай)

ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России (Уфа, Россия)

– ферментации – белки отделяются и очищаются, при этом очищенные продукты могут содержать один или более нейротоксиновых белковых комплексов («природный» вариант – как и создавалось бактерией) или только сам нейротоксин ~150 кДа (табл. 2).

Полученная субстанция для производства лекарственного препарата БТА восстанавливается и разво-

Таблица 2. Характеристики процесса производства препаратов БТА

	Ботокс® [10–13]	Диспорт® [14–18]	Ксеомин® [19–22]	Лантокс® [23, 24]	Релатокс® [25]
Ферментация (штамм <i>Clostridium botulinum</i>)	Hall (Allergan)	Hall	Hall (NCC3502)	Hall	Нет информации в доступной литературе
Метод очистки	Кристаллизация	Хроматография	Хроматография	Хроматография	Хроматография
Очищенный продукт	БТА-комплекс ~900 кДа	БТА-комплекс ~500 кДа	БТА ~150 кДа	БТА-комплекс ~900 кДа	БТА-комплекс
Тестирование единиц действия	Разводится физиологическим раствором <ul style="list-style-type: none"> Активность оценивается на культурах клеток специфично для БТА-продукта Allergan (для препарата, импортируемого в Россию, используется LD₅₀, оценка, специфичная для БТА Allergan) 	Разводится желатин-фосфатным буфером <ul style="list-style-type: none"> LD₅₀ оценка специфична для БТА Ipsen 	Информация о разведении недоступна, но добавлен сывороточный альбумин человека <ul style="list-style-type: none"> LD₅₀ оценка специфична для БТА Merz 	Разводится физиологическим раствором <ul style="list-style-type: none"> LD₅₀ оценка специфична для БТА ЛИБП 	Нет информации в доступной литературе <ul style="list-style-type: none"> ЕД специфичны для БТА «Микроген»
Вспомогательные вещества	Во флаконе 100 Ед: <ul style="list-style-type: none"> 0,9 мг натрия хлорида 0,5 мг сывороточного альбумина человека 	Во флаконе 500 Ед: <ul style="list-style-type: none"> 2,5 мг лактозы 0,125 мг сывороточного альбумина человека 	Во флаконе 100 Ед: <ul style="list-style-type: none"> 4,7 мг сахарозы 1 мг сывороточного альбумина человека 	Во флаконе 100 Ед: <ul style="list-style-type: none"> 5 мг желатина 25 мг декстрана 25 мг сахарозы 	Во флаконе 100 Ед: <ul style="list-style-type: none"> 6 мг желатина 12 мг мальтозы
Окончательная обработка	Высушивание вакуумом	Высушивание замораживанием	Лиофилизация	Лиофилизация	Лиофилизация

ATCC (American Type Culture Collection) – американская коллекция типов культур; БТА – ботулинический токсин типа А; LD₅₀ (median lethal dose) – средняя летальная доза.

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

В отличие от химически синтезированных медикаментов, производимых запрограммированной последовательной серией химических реакций, биологические препараты вырабатываются живыми организмами или культурами клеток и представлены преимущественно белками, в т. ч. БТА

После тестирования единиц активности добавляются вспомогательные вещества, что обеспечивает достаточный объем лекарственного препарата и его стабильность при разведении в процессе клинического применения. Этот шаг необходим из-за очень высокой активности БТА и необходимости исключительно малого количества токсина для получения клинически значимого локального ответа при введении БТА в ткани-мишени [8]. Составленные по определенной рецептуре препараты далее проходят завершающие процессы в производственной цепочке, которые включают тот или иной способ высушивания: для AbobotulinumtoxinA таковым является высушивание при замораживании, для IncobotulinumtoxinA – лиофилизация; при этом оба процесса, при которых жидкость замораживается и лед испаряется, проходят в условиях низкого давления. OnabotulinumtoxinA сушат в вакууме, при этом жидкость удаляют при пониженном давлении воздуха без предварительного замораживания. Далее продукты БТА упаковываются во флаконы, и перед выпуском активность готовых лекарственных препаратов тестируется в соответствии с собственными патентованными стандартами производителя. Если активность и другие характеристики соответствуют спецификации, препарат выпускается для распространения и клинического применения.

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

Из-за сложности структуры таких биологических продуктов, как препараты БТА, их биохимических характеристик, чувствительности к методам производства, трудностей во всесторонней оценке активности производства данного класса лекарственных средств описывается как «процесс означает продукт» [26]. В отличие от химически синтезированных медикаментов, производимых запрограммированной последовательной серией химических реакций, биологические препараты вырабатываются живыми организмами или культурами клеток и представлены преимущественно белками, в т. ч. БТА. Молекулы белков значительно больше и сложнее по структуре, чем химически синтезированные препараты. Например, основной белок нейротоксина с молекулярным весом 150 кДа превышает размеры молекулы обычных синтетических лекарств в сотни или даже тысячи раз [27]. Вследствие таких размеров и химической структуры белки свернуты и закручены особым образом (вторичная и третичная структура белка), что исключительно важно для их биологической активности, включая процессы связывания с клеткой и активации. Белковые лекарственные средства трудны для производства, и даже кажущиеся небольшие модификации могут изменить их клинический профиль. Одним из примеров исключительной чувствительности белковых препаратов к минимальным изменениям процесса производства считается известный случай учащения возникновения осложнения – истинной эритроцитарной аплазии у получавших эритропоэтин пациентов вследствие изменения химического состава резиновых пробок для закупорки флаконов, что привело к изменениям в препарате эритропоэтина и развитию перекрестного иммунного ответа у части пациентов [28]. В другом примере изменение процесса производства биологического препарата алглүкозидаза альфа (ферментный лекарственный препарат для лечения болезни Помпе) привело к изменению его углеводной структуры. Данное изменение возникло в связи с переходом на использование больших по объему емкостей для «выращивания» белка при увеличении объемов производства препарата [29]. Поскольку данные изменения могут модифицировать активность препарата *in vivo*, в США Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов требует от производителя представлять алглүкозидазу альфа, производимую в больших емкостях, как отдельный продукт [30].

СТРОЕНИЕ МОЛЕКУЛЫ И РОЛЬ КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИХ БЕЛКОВ

В природном варианте БТА представлен в виде белковых комплексов, содержащих ~150 кДа самого нейротоксинового белка и один или более нетоксичных белков – дополнительных нейротоксиновых белков (ДНБ). Размеры белкового комплекса БТА зависят от штамма бактерий и могут составлять ~300 кДа, ~500 кДа и ~900 кДа [31, 32]. Ботокс®, Диспорт®, Лантокс® и Релатокс® содержат различные по размерам нейротоксиновые

белковые комплексы (табл. 2); Ксеомин® содержит только ~150 кДа-нейротоксиновый белок, лишенный каких-либо ДНБ, что не является природным вариантом, а получено в процессе производства препарата на этапе ферментации.

Как только белки БТА при инъекции попадают в ткани, они начинают диффундировать и распространяться в них, что детерминировано их пространственными, реологическими и биохимическими характеристиками, а также взаимодействием с микроокружением, в т. ч. с другими белками. Кроме того, в физиологических условиях происходит диссоциация (разъединение) ~150 кДа-нейротоксинового белка и ДНБ, но необходимое для этого процесса время в условиях *in vivo* неизвестно, а полученные в условиях *in vitro* и при пероральном поступлении БТА результаты неоднозначны и зависят от множества факторов [33, 34]. Так, в одних работах показано, что ~150 кДа-нейротоксиновый белок остается в значительной степени связанным с ДНБ при физиологических значениях рН [34, 35], в других – что комплекс нейротоксин-ДНБ диссоциирует еще во флаконе при растворении препарата до инъекции или вскоре после введения в ткани [21, 36]. Например, в одном из исследований приготовленного в лабораторных условиях БТА (900 кДа-белковый комплекс) комплекс нейротоксин-ДНБ диссоциировал менее чем за 1 минуту при уровне рН, превышающем 7,0 [36]. Однако особые условия эксперимента (использование только молекул БТА без дополнительных веществ, входящих в рецептуру лекарственных препаратов БТА) могли оказать влияние на результаты. Например, сывороточный альбумин человека (ЧСА) – известный белковый стабилизатор, который входит в рецептуру многих лекарственных препаратов БТА. Проведенный авторами анализ готовых лекарственных форм OnabotulinumtoxinA и AbobotulinumtoxinA показал, что эти фармацевтические препараты не содержат нейротоксины в виде комплексов [36]. К данным результатам, полученным в эксперименте *in vitro*, необходимо относиться с пониманием того, что в клинической практике подобных условий работы с препаратами БТА не происходит. Во-первых, препараты никогда не разводятся до таких высоких концентраций нейротоксина, как это необходимо для проведения экспериментального анализа (800 Ед/мл для всех продуктов), что может нарушать целостность комплекса нейротоксин-ДНБ из-за высокой концентрации наполнителей и соли. Во-вторых, методическое обеспечение исследования с применением анионообменной колонки могло способствовать изменению химических параметров с повышением уровня рН [37] и/или электрохимических характеристик (электростатическое поле), способствующих диссоциации комплекса нейротоксин-ДНБ.

Также изучалась роль ДНБ в формировании иммунного ответа на инъекции БТА [38–40]. Известно, что при клиническом применении БТА возможно образование антител против ДНБ, но это не нарушает и не нейтрализует клиническую активность препаратов, а данный тип антител носит название «не-нейтрализующие» антитела [39, 41].

Кроме того, некоторые данные доклинических исследований свидетельствуют о том, что ДНБ могут физически защищать нейротоксин [38] таким образом, что иммунная система не «видит» ту часть токсина, которая вызывает образование нейтрализующих антител, т. е. антител, которые могут помешать клиническому эффекту.

РАЗЛИЧИЯ ТЕСТИРОВАНИЯ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ

Клинические дозировки препаратов БТА имеют прямое отношение к тестированию биологической активности субстанции, из которой производится каждый лекарственный препарат. Большинство производителей используют биологический тест LD₅₀ (средняя летальная доза) на животных, но методики тестирования различаются и выполняются по собственным патентованным протоколам. Особенностью биологических тестов на животных считается высокая чувствительность к различиям в породах животных, возрасту, полу, диете, температуре, сезону и конкретным экспериментальным процедурам, таким как используемые для разведения препарата вещества [22, 42, 43]. Известно, что производители используют разные жидкости для разведения препаратов при LD₅₀ тестировании. «Аллерган» использует физиологический раствор (этот же растворитель используется для восстановления при клиническом применении) [43]; «Ипсен» – желатин-фосфатный буфер [15]; «Мерц» добавляет сывороточный альбумин человека как стабилизатор для своего растворителя, который отдельно не указывается [22], а также стабилизаторы, способные повысить активность продукта БТА в низких концентрациях, что было показано в доклинических исследованиях [44].

Клинические дозировки препаратов БТА имеют прямое отношение к тестированию биологической активности субстанции, из которой производится каждый лекарственный препарат

Мышиный LD₅₀-тест считается общепринятым мировым стандартом для тестирования активности БТА и применяется всеми производителями. Для ряда стран (ЕС и Северная Америка) «Аллерган» осуществляет оценку активности с использованием культур клеток, оптимизированную для OnabotulinumtoxinA, которая одобрена органами государственного регулирования в качестве замены LD₅₀ тестов на животных [12]. Этот перекрестный проверочный тест не меняет продукт или активность продукта, но является важным шагом в сокращении использования животных для биологических опытов. Для России до настоящего момента используется тестирование LD₅₀. Биофармацевтические тесты обычно включают в себя международный стандарт, на который дается ссылка («стандартный образец»), но, как отмечалось ранее, препараты БТА не имеют применимых ко всем продуктам международных эталонов. Каждый производитель исполь-

зует уникальный, специфичный для своего препарата БТА эталон тестирования биологической активности.

Невзаимозаменяемость единиц активности показана в исследовании по изучению IncobotulinumtoxinA и OnabotulinumtoxinA при проведении теста LD₅₀ в соответствии со стандартами «Аллерган» [43], когда препараты растворялись физиологическим раствором и сравнивались со 100 ЕД стандарта «Аллерган». При заданных условиях анализа активность препаратов различалась, что было подтверждено также в нескольких сериях независимых анализов, включая анализ ферментативного расщепления, Шкалу Отведения Пальца в баллах (физиологическая модель оценки БТА-индуцированного паралича скелетной мышцы задней конечности у мышей или крыс), а также повторением результатов с тестированием LD₅₀ [45, 46]. В специальном сравнительном исследовании этих же двух препаратов БТА по тесту LD₅₀ в соответствии со стандартами Мерц при разведении раствором, содержащим сывороточный альбумин человека в качестве стабилизатора, активность препаратов была сопоставимой [22]. Эти результаты подтверждают, что активность двух препаратов БТА по-разному изменяется под воздействием растворителя и стабилизаторов, что явно указывает на влияние условий тестирования на измеряемые показатели активности вследствие базовых различий продуктов БТА.

Трудность определения универсального коэффициента пересчета дозы между препаратами отражает основные различия в эффективности препаратов в зависимости от дозы (параметр «доза – ответ») в рамках определенных показаний, а также несоответствия между эффективностью и побочными явлениями в заданном соотношении доз

Различия в биологических тестах и имеющиеся в результате колебания показателей биологической активности препаратов ботулинического токсина давно признаны контролирующими органами, которые требуют заявления от производителей об отсутствии взаимозаменяемости единиц дозирования препаратов БТА [47, 48].

Исторически пункт «невзаимозаменяемость единиц» стал частью категории маркировки с 2000 г. в США при регистрации препарата ботулинического токсина серотипа В – RimabotulinumtoxinB [49], а в Европе с 1994 г. – препаратов AbobotulinumtoxinA и OnabotulinumtoxinA. Этот пункт в наиболее полной формулировке в настоящее время звучит следующим образом:

Единицы активности [название препарата ботулинического токсина] для инъекции специфичны для примененных при изготовлении и тестировании методов. Они не являются взаимозаменяемыми с другими препаратами ботулинического токсина, и, следовательно, единицы биологической активности [название препарата] не могут сравниваться и не могут конвертироваться в единицы

других препаратов ботулинического токсина, оцениваемые любыми другими специфическими методами тестирования [10, 16, 17, 20, 47].

Данная информация указана и в действующих в нашей стране инструкциях к препаратам Ботокс®, Диспорт®, Ксеомин®, Релатокс® [23, 25, 50–52].

ДАнные по эффективности в зависимости от применяемой дозы

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

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

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В течение многих лет в сравнительных исследованиях OnabotulinumtoxinA и AbobotulinumtoxinA пытались определить коэффициент пересчета доз, при котором препараты могут быть взаимозаменяемыми [57–62]. Трудность определения универсального коэффициента пересчета дозы между препаратами отражает основные различия в эффективности препаратов в зависимости от дозы (параметр «доза – ответ») в рамках определенных показаний, а также несоответствия между эффективно-

стью и побочными явлениями в заданном соотношении доз. Недавно опубликованы работы по сравнению IncobotulinumtoxinA с OnabotulinumtoxinA при лечении блефароспазма, цервикальной дистонии и межбровных морщин [19, 63–65], а также Prosigne с OnabotulinumtoxinA при лечении блефароспазма, гемифациального спазма, цервикальной дистонии, морщин в области лба, фокальной спастичности [66–71]. Целью большинства исследований было получение доказательств того, что IncobotulinumtoxinA или Prosigne не менее эффективны, чем OnabotulinumtoxinA в идентичных дозах, указанных в инструкции по применению [19, 63, 64], т. е. эффект одной лечебной процедуры инъекций одного препарата не уступает другому более чем на статистически допустимый предел [72]. Авторами опубликованных работ были получены сравнимые клинические результаты и сделаны выводы о том, что исследуемый препарат не менее эффективен, чем препарат сравнения. Однако это не означает доказательств эквивалентности или эквипотенциальности: заключения об этом не могут быть сделаны на основе подобных клинических исследований. Напротив, выводы о статистически эквивалентной эффективности препаратов могут быть сделаны при оценке определенного показателя в определенный момент времени при условии, что эквивалентные границы определены заранее.

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

В другом небольшом сравнительном исследовании 30 ЕД OnabotulinumtoxinA и 20 ЕД IncobotulinumtoxinA в коррекции межбровных морщин [74] показано, что все 100% участников в обеих группах имели улучшение не менее чем на 1 пункт по оценочной шкале выраженности морщин, а не менее чем на 2 пункта – 94% участников в обеих группах. При этом авторами сделано заключение о том, что 30 ЕД OnabotulinumtoxinA не превы-

шает по эффективности 20 ЕД IncobotulinumtoxinA. Действительно, оба БТА были высокоэффективны в данном исследовании, однако 100- и 94%-ное улучшение свидетельствует о наличии т. н. потолочного эффекта использованных доз препаратов для данной области применения и, поэтому при указанных условиях различия не могут быть установлены.

Отсутствие достоверных различий по эффективности сравниваемых БТА в исследованиях, оценивающих параметры однократно или небольшое число раз, не может быть приравнено к взаимозаменяемости: БТА могут показывать различия в эффективности и побочных эффектах в другие моменты времени

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

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

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЭФФЕКТА

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

Одно из исследований отдаленного распространения БТА на доклинической модели показало достоверное различие в границах терапевтической безопасности у Ona- и AbobotulinumtoxinA, что указывает на различия в их способности при изучаемых условиях диффундировать из мышцы, в которую была сделана инъекция

В исследованиях, сравнивавших препараты БТА, не всегда получали идентичные выводы. Это объясняется не только различиями в эффектах препаратов, но и отличающимися методами оценки длительности эффекта в каждом сравнительном исследовании. Работы по изучению сопоставимости эффективности, в которых доказывалось, что эффективность IncobotulinumtoxinA не ниже препарата сравнения (OnabotulinumtoxinA) при применении в одинаковых дозах, указанных в инструкции к препаратам, не обнаружили различий в длительности эффекта по параметру времени, необходимого для достижения клинического эффекта (исследования блефароспазма и цервикальной дистонии) [19, 63], или по процентной доле пациентов-респондеров через 12 нед. (межбровные морщины) [64]. В другом двойном слепом исследовании у пациентов с межбровными морщинами не было обнаружено достоверных различий в длительности действия трех препаратов БТА, которую оценивали по видеопроколам мимической активности через 120, 150 и 180 дней относительно исходного уровня (21 ЕД OnabotulinumtoxinA или IncobotulinumtoxinA и 63 ЕД AbobotulinumtoxinA) [80].

В другом исследовании с непосредственным сопоставлением было обнаружено, что у 23% участников, получавших по 20 ЕД OnabotulinumtoxinA по поводу межбровных морщин, состояние вернулось к исходному в течение 4 мес., в сравнении с 40% у участников, получивших по 50 ЕД AbobotulinumtoxinA [81]. Это исследование включало еще два визита наблюдения – через 12 и 16 нед., и в обоих временных точках отмечались отличия в эффекте препаратов.

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

РАЗЛИЧИЯ В ДИФфуЗИИ И РАСПРОСТРАНЕНИИ БТА

Применяемые в зарегистрированных дозах препараты БТА обычно хорошо переносятся, а встречающиеся нежелательные явления могут быть связаны с распространением или диффузией токсина из области введения в соседние анатомические структуры (например, дисфагия при цервикальной дистонии вследствие распространения действия БТА на мышцы глотки или птоз вследствие действия БТА на мышцу, поднимающую верхнее веко, при блефароспазме или коррекции межбровных морщин), а также на удалении от мест введения БТА (отдаленное распространение) [10].

Одно из исследований отдаленного распространения БТА на доклинической модели показало достоверное различие в границах терапевтической безопасности у Ona- и AbobotulinumtoxinA, что указывает на различия в их способности при изучаемых условиях диффундиро-

вать из мышцы, в которую была сделана инъекция [84]. Пределы безопасности устанавливали как соотношение LD₅₀ (системное действие) после внутримышечного введения к ED₅₀ в тесте мышечной слабости [84]. Высокий предел безопасности означает большую разность между дозой, требуемой для эффективного ослабления мышцы, и дозой, вызывающей системную токсичность после внутримышечного введения. Гибель мышечной массы после внутримышечного введения препаратов БТА в заднюю конечность отражает системное распространение токсина [84]. Преимуществом данной модели является возможность использования неограниченных доз препаратов для оценки кривой «доза – ответ» для каждого препарата, в т. ч. дозы, выше которой не происходит дальнейшего усиления ответа (максимальная доза). На основании этих кривых затем оценивают значения ED₅₀ и LD₅₀ в соответствии с обычной практикой фармакологических исследований «доза – ответ», причем каждый эксперимент воспроизводится несколько раз.

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

При оценке зоны ангидроza [88], иногда называемой «зоной действия» [89], препарат БТА чаще всего вводят в мышцу или в кожу и отмечают зону отсутствия потоотделения с помощью йодо-крахмального теста Минора [90]. В нескольких исследованиях сравнивали зоны

ангидроza, образуемые OnabotulinumtoxinA и AbobotulinumtoxinA [88, 89, 91–94], а еще одно исследование включало IncobotulinumtoxinA [95]. Использовали различные дозы, объемы и соотношения доз. Тем не менее если рассматривать в целом, то различные результаты в этих исследованиях дополнительно подтверждают, что препараты не являются взаимозаменяемыми. Функциональные свойства препарата, как показано в модели ангидроza, зависят от дозы (концентрации и вводимого объема), от типа ткани и от препарата [96]. Однако при применении соотношений доз 1:2,5 для Ona- и AbobotulinumtoxinA при коррекции межбровных морщин [10, 17] различия носят устойчивый характер. Кроме того, дозы БТА, применяемые в клинической практике [60, 97], обычно превышают соотношения доз, демонстрирующие сопоставимое местное распространение БТА в данных моделях. Наконец, хотя эксперименты с зоной ангидроza позволяют дифференцировать препараты, не установлено, каким образом можно непосредственно сопоставить эти эффекты в коже с эффектами препаратов в скелетной мускулатуре [91].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ И БЕЗОПАСНОСТЬ

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

Таблица 3. Показания к применению лекарственных препаратов БТА, утвержденные в РФ

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

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

из-за различий в дизайне исследований. В пострегистрационных исследованиях прямого сравнения препаратов БТА некоторые авторы отмечали различия в частоте нежелательных явлений [59, 61, 64], в то время как другие авторы не находили такого различия [62, 65].

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

ИММУНОГЕННОСТЬ

Являясь чужеродными белками, все препараты БТА могут вызывать иммунный ответ, который способен привести к ослаблению или отсутствию клинического эффекта. Только образующиеся против нейротоксина массой ≈ 150 кДа антитела могут нейтрализовать биологическую активность БТА или препятствовать такой активности. Антитела, образующиеся против ДНБ, не нарушают активности препаратов [41]. Частота возникновения нейтрализующих антител в настоящее время значительно ниже, чем в прошлом, что связано с улучшением производства и качества препаратов БТА на протяжении последних десятилетий [98, 99]. Частота образования нейтрализующих антител является низкой при применении современных препаратов БТА [100]. Показано, что она составляет 0% для OnabotulinumtoxinA (к концу исследования) при коррекции межбровных морщин и 1,2% – при лечении цервикальной дистонии [10, 99]; 0% – при применении AbobotulinumtoxinA при коррекции морщин межбровья и менее 3% – при цервикальной дистонии [17]; 1,1% – в общем в программе клинического изучения IncobotulinumtoxinA [21, 101]. Сравнительные клинические исследования по оценке частоты образова-

ния нейтрализующих антител не проводили, но низкие значения этого параметра для всех препаратов позволяют предполагать, что явного статистически значимого различия между препаратами обнаружено не будет.

Являясь чужеродными белками, все препараты БТА могут вызывать иммунный ответ, который способен привести к ослаблению или отсутствию клинического эффекта. Только образующиеся против нейротоксина массой ≈ 150 кДа антитела могут нейтрализовать биологическую активность БТА или препятствовать такой активности

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

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

РАЗЛИЧИЯ В ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ ПОКАЗАНИЯХ

С учетом чрезвычайно высокой активности ботулинического нейротоксина и длительности эффекта после однократного инъекционного введения необходимо применять в клинической практике только препараты с гарантированным качеством, что контролируется государственными регуляторными органами. Для регистрации препарата представляются свидетельства эффективности и безопасности продукта для каждого показания к применению в отдельности, основанные на клинических исследованиях. Эти длительные исследования в результате дают врачам важную информацию по дозированию препарата, выбору локализации и схем инъекций, а также доказывают эффективность и безопасность по конкретным показаниям к применению, что обеспечивает уве-

ренность в качестве препарата и в его клиническом действии при состояниях, для лечения которых он рекомендован. Разрешенные к клиническому применению в РФ препараты БТА имеют различные лицензированные показания к применению (табл. 3).

Публикация информации об основных фармакологических свойствах, клинической эффективности и безопасности, а также о производственных стандартах препаратов БТА дает уверенность в качестве этих лекарственных средств. В 2013 г. на Втором международном конгрессе по лечению дистонии в Ганновере были представлены данные о хорошей изученности БТА как класса лекарственных препаратов. Согласно этому докладу, OnabotulinumtoxinA упомянут в 2 838 статьях о клинических и доклинических исследованиях, AbobotulinumtoxinA – в 987 статьях, а IncobotulinumtoxinA – в 87 статьях [103]. С того времени прошло уже больше года и число публикаций неуклонно растет. В рецензируемой литературе, доступной для поиска в интернет-ресурсах, также имеется 13 статей о препарате CBTX-A/ Prosigne®/ Лантокс®, в т. ч. по результатам двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, показавших эффективность и безопасность препарата при фокальных дистониях, спастичности и коррекции мимических морщин, а также исследований при хронических болевых расстройствах и урологической патологии. В отечественных рецензируемых журналах имеются две публикации, посвященные результатам открытых сравнительных исследований препарата Релатокс® при лечении блефароспазма и коррекции мимических морщин [104, 105].

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

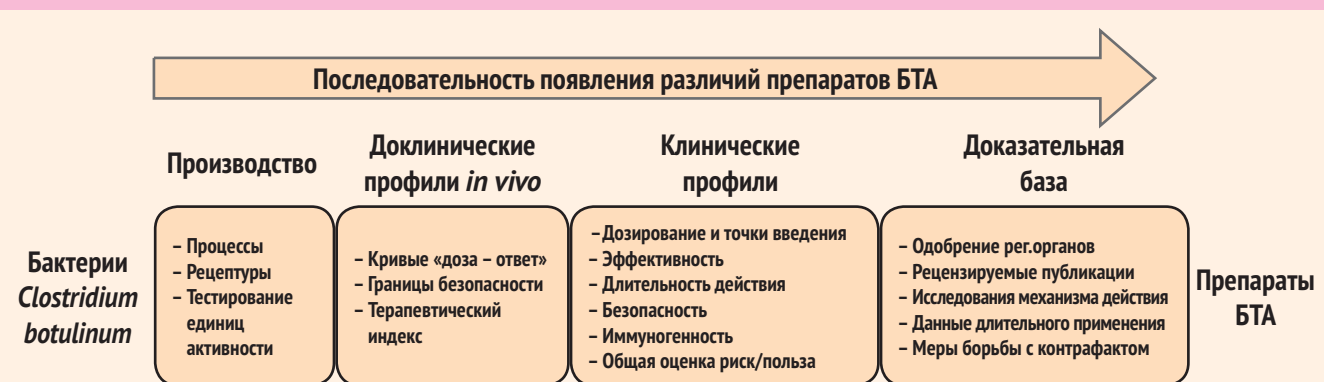
Кроме того, в некоторых исследованиях оценивали эффекты введения БТА не в скелетные, а в гладкие

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

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

Периодически появляются поддельные и нелегальные продукты, доступные для приобретения через Интернет. В 2007 г. препарат БТА, коммерчески доступный в Китайской Народной Республике (CNBTX-A; Nanfeng Medical Science and Technology Development Company, Шицзячжуань, Китайская Народная Республика), не был лицензирован, не имел листка-вкладыша или рекомендаций по дозированию, хотя флаконы были маркированы

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



Примечание. Препараты БТА являются биологическими продуктами, получаемыми из бактерий *Clostridium botulinum*. Все препараты различаются по производственному процессу, рецептуре и методу определения единиц активности. Эти факторы приводят к различиям в профилях препаратов *in vivo*, в т. ч. к различиям в кривых параметра «доза – ответ», построенных в доклинических исследованиях, к различиям в клинических дозах, величине и длительности эффекта, в безопасности (нежелательных явлениях) и в иммуногенности. Препараты далее дифференцируют по доказательной базе эффективности, безопасности и уверенности в его качестве, полученном на основании числа и качества клинических исследований, опубликованных в рецензируемых журналах, исследований механизма действия, данных о длительном применении препаратов и мер борьбы с подделками.

как содержащие 55 ЕД продукта. При тестировании этого продукта с помощью биологического теста «Аллерган» было обнаружено, что каждый флакон содержит количество БТА, эквивалентное 243 единицам «Аллергана» [119]. Если бы этот продукт был ошибочно использован в тех же дозах, что и зарегистрированный препарат OnabotulinumtoxinA (предполагая взаимозаменяемость препаратов), могли бы развиться серьезные побочные явления. Действительно, проблема поддельных препаратов БТА актуальна для всех стран. Так, в Китайской Народной Республике в 2007 г. было выявлено более десяти контрафактных препаратов БТА [119].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Отсутствие взаимозаменяемости важно, поскольку это непосредственно отражается на клинической эффективности и безопасности, а также на удовлетворенности пациентов результатами лечения. Эти два параметра являются взаимосвязанными, и у каждого продукта имеется специфический профиль «польза – риск»

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

Особое внимание к производственному процессу имеет практическую значимость. С целью обеспечения качества производители основных препаратов БТА придерживаются положений Надлежащей производственной практики (GMP), которые требуют проведения периодических проверок на соответствие GMP. Каждый этап производства данных препаратов требует регуляторного утверждения: от контроля процесса синтеза БТА бактериями *C. botulinum* до упаковки и поставок. Изменения производственного процесса могут влиять на чистоту, стабильность и активность препарата, что, в свою очередь, может влиять на его безопасность и на предсказуемость клинического ответа. Такая предосторожность особенно требуется с учетом доступности различных препаратов БТА в разных странах мира, причем некоторые из этих продуктов не подлежат такому же строгому регуляторному контролю, как описанный выше. Периодически появляются поддельные и нелегализованные продукты, доступные для приобретения через Интернет [117]. Применение таких продуктов опасно вследствие возможности развития серьезных побочных явлений и должно строго отслеживаться.

Несмотря на то что эквивалентность двух препаратов была установлена в определенный заранее момент времени, их клинические профили не являются идентичными

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

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

В последнее десятилетие у клиницистов появилось больше показаний к применению различных препаратов БТА, преимущественно при заболеваниях скелетных мышц, но также и при других заболеваниях. Например, при хронической мигрени и при гиперактивности мочевого пузыря (нейрогенной или идиопатической). Дозировка при некоторых показаниях к применению является очень специфичной и применяется для обеспечения приемлемого соотношения «польза – риск». Дозировки, применимые для скелетных мышц, не всегда

можно использовать при введении в другие ткани-мишени. Затраты времени и усилий на разработку новых показаний к применению помогает повысить информированность о данных состояниях, стимулировать исследования патофизиологии и лечения этих заболеваний. Представления о том, что препараты БТА

не являются взаимозаменяемыми, становятся все более значимыми по мере расширения спектра терапевтического применения БТА в новых терапевтических областях.

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



ЛИТЕРАТУРА

- Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology*, 1980, 87(10): 1044-1049.
- Information for Healthcare Professionals: OnabotulinumtoxinA (marketed as Botox/Botox Cosmetic), AbobotulinumtoxinA (marketed as Dysport) and RimabotulinumtoxinB (marketed as Myobloc) [веб-страница]. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; 2013. Доступно по адресу: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174949.htm>
- Sakaguchi G, Kozaki S, Ohishi I. Structure and function of botulinum toxins. In: Alouf JE, editor. *Bacterial Protein Toxins*. London: Academic Press, 1984: 435-443.
- Hatheway C. Bacterial sources of clostridial neurotoxins. In: Simpson LL, editor. *Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin*. San Diego, CA: Academic Press, 1989: 4-24.
- Schantz EJ, Johnson EA. Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. *Microbiol Rev*, 1992, 56(1): 80-99.
- Das Gupta BR, Sugiyama H. Role of a protease in natural activation of Clostridium botulinum neurotoxin. *Infect Immun*, 1972, 6(4): 587-590.
- WHO international biological reference preparations [веб-страница]. Geneva: World Health Organization. Доступно по адресу: http://www.who.int/biologicals/reference_preparations/en
- Schantz EJ, Johnson EA. Botulinum toxin: the story of its development for the treatment of human disease. *Perspect Biol Med*, 1997, 40(3): 317-327.
- Schantz EJ, Johnson EA. Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. *Microbiol Rev*, 1992, 56(1): 80-99.
- BOTOX® (onabotulinumtoxinA) [prescribing information]. Irvine, CA: Allergan, Inc., 2013.
- Zhang L, Lin WJ, Li S, Aoki KR. Complete DNA sequences of the botulinum neurotoxin complex of Clostridium botulinum type A-Hall (Allergan) strain. *Gene*, 2003, 315: 21-32.
- Fernández-Salas E, Wang J, Molina Y, Nelson JB, Jacky BP, Aoki KR. Botulinum neurotoxin serotype A specific cell-based potency assay to replace the mouse bioassay. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49516.
- Lietzow MA, Gielow ET, Le D, Zhang J, Verhagen MF. Subunit stoichiometry of the Clostridium botulinum type A neurotoxin complex determined using denaturing capillary electrophoresis. *Protein J*, 2008, 27(7-8): 420-425.
- Hambleton P. Clostridium botulinum toxins: a general review of involvement in disease, structure, mode of action and preparation for clinical use. *J Neurol*, 1992, 239(1): 16-20.
- Panjwani N, O'Keefe R, Pickett A. Biochemical, functional and potency characteristics of type A botulinum toxin in clinical use. *Botulinum J*, 2008, 1(1): 153-166.
- Ipsen, Ltd. Dysport Summary of Product Characteristics [веб-страница]. Surrey, UK: Datapharm Communications Ltd; 2013. Доступно по адресу: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/870>
- Dysport® (abobotulinumtoxinA) [prescribing information]. Boulogne-Billancourt: Ipsen Biopharm Ltd, 2012.
- Center for Drug Evaluation and Research. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Application #125274. Chemistry reviews. BLA STN 125286/0. Reloxin (Botulinum Toxin Type A). Silver Spring, MD: Center for Drug Evaluation and Research; 2009. Доступно по адресу: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/125274s000_ChemR.pdf
- Roggenkämper P, Jost WH, Bihari K, Comes G, Grafe S; NT 201 Bлеphароспазм Study Team. Efficacy and safety of a new Botulinum Toxin Type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm*, 2006, 113(3): 303-312.
- Xeomin (incobotulinumtoxinA) [prescribing information]. Frankfurt am Main: Merz Pharmaceuticals, LLC, 2013.
- Frevert J, Dressler D. Complexing proteins in botulinum toxin type A drugs: a help or a hindrance? *Biologics*, 2010, 4: 325-332.
- Dressler D, Mander G, Fink K. Measuring the potency labelling of onabotulinumtoxinA (Botox®) and incobotulinumtoxinA (Xeomin®) in an LD50 assay. *J Neural Transm*, 2012, 119(1): 13-15.
- Инструкция по применению лекарственного препарата Лантокс. Регистрационный номер ЛСР-001587/08, 12.09.2008.
- Yinchun W. The structure, function and the hot points in clinical use of botulinum toxin (including the quality of BТХА). BТХА Congress, Beijing, China, 2007. Congress proceedings: P. 60-71.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Релатокс® № ЛП 001593 – 190312, 2012.
- Schellekens H. When biotech proteins go off-patent. *Trends Biotechnol*, 2004, 22(8): 406-410.
- Schellekens H. Follow-on biologics: challenges of the "next generation". *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(Suppl. 4): iv31-iv36.
- Woodcock J, Griffin J, Behrman R, Cherney B, Crescenzi T, Fraser B et al. The FDA's assessment of follow-on protein products: a historical perspective. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6(6): 437-442.
- Ledford H. Biotech go generic: the same but different. *Nature*, 2007, 449(7160): 274-276.
- Genzyme Corporation. Genzyme provides details of October Myozyme (alglucosidase alfa) Advisory Panel meeting and additional regulatory updates [press release]. Cambridge, MA: Genzyme Corporation; September 23, 2008. Доступно по адресу: <http://news.genzyme.com/press-release/genzyme-provides-details-october-myozyyme-alglucosidase-alfa-advisory-panel-meeting-and-function-of-botulinum-toxins>
- Sakaguchi G, Kozaki S, Ohishi I. Structure and function of botulinum toxins. In: Alouf JE, editor. *Bacterial Protein Toxins*. London: Academic Press, 1984: 435-443.
- Inoue K, Fujinaga Y, Watanabe T, Ohshima T, Takeshi K, Moriishi K et al. Molecular composition of Clostridium botulinum type A progenitor toxins. *Infect Immun*, 1996, 64(5): 1589-1594.
- Ohishi I, Sugii S, Sakaguchi G. Oral toxicities of Clostridium botulinum toxins in response to molecular size. *Infect Immun*, 1977, 16(1): 107-109.
- Wagman J, Bateman JB. Botulinum type A toxin: properties of a toxic dissociation product. *Arch Biochem Biophys*, 1953, 45(2): 375-383.
- Cai S, Sarkar HK, Singh BR. Enhancement of the endopeptidase activity of botulinum neurotoxin by its associated proteins and dithiothreitol. *Biochemistry*, 1999, 38(21): 6903-6910.
- Eisele KH, Fink K, Vey M, Taylor HV. Studies on the dissociation of botulinum neurotoxin type A complexes. *Toxicol*, 2011, 57(4): 555-565.
- Scopes RK. *Protein Purification: Principles and Practice*. 3rd ed. New York: Springer, 1994.
- Chen F, Kuziemko GM, Amersdorfer P, Wong C, Marks JD, Stevens RC. Antibody mapping to domains of botulinum neurotoxin serotype A in the complexed and uncomplexed forms. *Infect Immun*, 1997, 65(5): 1626-1630.
- Göschel H, Wohlfarth K, Frevert J, Dengler R, Bigalke H. Botulinum A toxin therapy: neutralizing and nonneutralizing antibodies – therapeutic consequences. *Exp Neurol*, 1997, 147(1): 96-102.
- Kukreja R, Chang TW, Cai S, Lindo P, Riding S, Zhou Y et al. Immunological characterization of the subunits of type A botulinum neurotoxin and different components of its associated proteins. *Toxicol*, 2009, 53(6): 616-624.
- Joshi SG, Elias M, Singh A, Al-Saleem FH, Ancharski D, Nasser Z et al. Modulation of botulinum toxin-induced changes in neuromuscular function with antibodies directed against recombinant polypeptides or fragments. *Neuroscience*, 2011, 179: 208-222.
- McLellan K, Das RE, Ekong TA, Sesardic D. Therapeutic botulinum type A toxin: factors affecting potency. *Toxicol*, 1996, 34(9): 975-985.
- Hunt T, Clarke K. Potency evaluation of a formulated drug product containing 150-kd botulinum neurotoxin type A. *Clin Neuropharmacol*, 2009, 32(1): 28-31.
- Sesardic D, Leung T, Gaines Das R. Role for standards in assays of botulinum toxins: international collaborative study of three preparations of botulinum type A toxin. *Biologicals*, 2003, 31(4): 265-276.
- Brown M, Nicholson G, Ardila MC, Satorius A, Broide RS, Clarke K et al. Comparative evaluation of the potency and antigenicity of two distinct BoNT/A-derived formulations. *J Neural Transm*, 2013, 120(2): 291-298.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.