

# Применение ботулотоксина типа А («Диспорта») по эстетическим показаниям с позиций доказательной медицины (обзор клинических испытаний)

## Часть I. Коррекция гиперкинетических морщин

В рамках доказательной медицины проведен ряд исследований применения «Диспорта» в эстетической медицине, где ботулинический токсин типа А широко используется для коррекции гиперкинетических морщин лица. Эти исследования посвящены определению оптимальных по эффективности и переносимости дозировок «Диспорта» и сроков проведения повторных курсов лечения, выработке эффективного паттерна инъекций, краткосрочным и долгосрочным результатам терапии, сопоставлению эффективности и продолжительности действия препаратов «Диспорт» и «Ботокс» при классических косметических показаниях. Полученные результаты, несомненно, способны помочь практикующим и особенно начинающим врачам в решении ряда вопросов тактики лечения пациентов с гиперкинетическими морщинами лица.

**С. Л. Тимербаева, к.м.н.**

**Р**ост числа научных медицинских публикаций, посвященных проблемам различных клинических направлений, стал одной из причин создания в 90-е годы XX столетия концепции доказательной медицины («evidence based medicine» — медицина, основанная на доказательствах).

Задача доказательной медицины — предоставить врачам надежную информацию о самых эффективных и безопасных на сегодняшний день методах лечения. Концепция доказательной медицины предполагает, что каждый врач должен принимать решение и выбирать ту или иную терапию, исходя из достоверных научных фактов. Значимость каждого из этих фактов тем выше, чем строже были условия проведения исследования.

Выделяют несколько уровней исследований в зависимости от степени доказательности полученных результатов: от наименее значимого типа исследования (описание отдельных случаев) до рандомизированных плацебо-контролируемых иссле-

дований, характеризующихся высокой степенью значимости. На вершине иерархической пирамиды доказательной медицины находится мета-анализ, базирующийся на обобщении и анализе результатов многочисленных исследований, спланированных по правилам доказательности.

Какова же ситуация с наличием доказательной базы для применения ботулинического токсина типа А (БТ-А) — «Диспорта» в эстетической медицине?

Препарат «Диспорт» успешно используется в этой области медицины более 10 лет, на протяжении которых происходило накопление клинического опыта и первых заключений о его эффективности и безопасности. В начале XXI века появились первые результаты наиболее значимых исследований, посвященных определению оптимальных дозировок «Диспорта», сроков проведения повторных курсов лечения, выработке эффективного паттерна инъекций и т. п. Большинство исследований касаются использования препарата с целью лечения морщин в области переносицы, которая считается одной из наиболее благоприятных для коррекции зон. Остановимся подробнее на некоторых темах и работах.

**С. Л. Тимербаева, ведущий научный сотрудник ГУ «Научный центр неврологии Российской академии медицинских наук», Москва, sofia@neurology.ru**

## 1. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ 3 ДОЗ «ДИСПОРТА» ПРИ ЛЕЧЕНИИ МОРЩИН В ОБЛАСТИ ПЕРЕНОСИЦЫ

В 2004 и 2007 годах были опубликованы результаты двух мультицентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности 3 доз «Диспорта» при лечении морщин в области переносицы [1, 5]. Испытания, в которых были рандомизированы пациенты с умеренно или грубо выраженными глabellaрными морщинами, проводились в 3 клиниках пластической хирургии и дерматологии Франции (119 пациентов) и 5 центрах Северной Америки (373 пациента). Для коррекции морщин использовали 3 дозы «Диспорта» — 20–25 ЕД, 50 ЕД и 75 ЕД, распределенные (каждая доза) на 5 внутримышечных введений, в сравнении с плацебо (рис. 1).

### Исследование Ascher В. и соавт.

Эффективность лечения определялась по оценкам степени выраженности морщин на «слепых» фотографиях (оценка производилась независимыми экспертами), а также по общей оценке данного показателя врачами и пациентами за 6-месячный период наблюдения [1]. «Слепота» фотографий означает, что независимые эксперты не имели информации о проводившемся в каждом

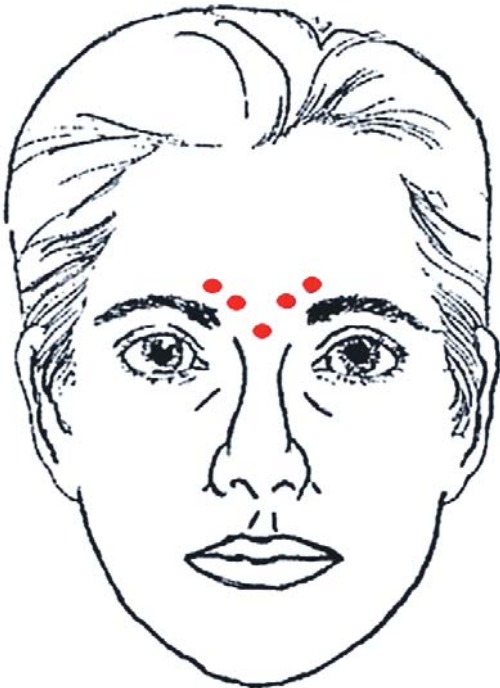


Рис. 1. Схема введения «Диспорта» в области переносицы (Ascher В. и соавт., 2004).

случае лечения. Выраженность глabellaрных морщин оценивали в состоянии покоя до лечения и через 1 месяц после инъекции одной из доз «Диспорта» или плацебо. Полученные результаты показали значимую эффективность всех трех доз «Диспорта» (25 ЕД, 50 ЕД, 75 ЕД) в сравнении с плацебо ( $p < 0.015$ ) на протяжении 3 месяцев наблюдения за пациентами.

Лечение характеризовалось хорошим профилем безопасности. Лишь в 7 из 119 случаев (5,9%) отмечались обусловленные лечением преходящие побочные эффекты, от легкой до умеренной степени выраженности. Наиболее часто наблюдаемой побочной реакцией была головная боль, беспокоившая пациентов максимум в течение 10 дней. Ни в одном из случаев не было зафиксировано такого нежелательного явления, как блефароптоз, появление которого часто описывается в литературе. По-видимому, использованные дозировки, небольшой объем инъецированного раствора и анатомическая локализация точек введения способствовали сведению к минимуму влияния диффузии токсина на близлежащие мышцы-леваторы верхнего века, предотвращая таким образом возможность развития птоза верхнего века.

Представляется интересным тот факт, что в работе Ascher В. и соавт. уровень чувствительности пациентов к лечению оценивался независимыми экспертами намного ниже, чем исследователями: вероятно, последние принимали во внимание изменения, не видимые на фотографиях. Наблюдавшееся явное различие между двумя оценками подчеркивает, по мнению авторов, значимость отбора критериев первичной объективной оценки для демонстрации эффективности инъекций БТ-А в лечении морщин в области переносицы и необходимость проведения оценки «слепых» фотографий независимыми исследователями. Ascher В. и соавт. полагают, что первичный анализ достигнутых результатов лечения необходимо выполнять в состоянии покоя лицевых мышц, поскольку эффективность других методов терапии морщин в области переносицы (введение наполнителей или хирургические методики) всегда оценивается в покое.

### Исследование Monheit G. и соавт.

В работе этих авторов, наоборот, эффективность лечения оценивалась по выраженности глabellaрных морщин в состоянии максимального нахмуривания [5]. Период наблюдения за пациентами составил 120 дней. Оценка результатов лечения показала, что эффективность всех использованных доз «Диспорта» (Reloxin) — 20 ЕД, 50 ЕД, 75 ЕД — значительно превышала эффект плацебо. Средняя продолжительность до-

стигнутого улучшения при лечении 75 ЕД и 50 ЕД «Диспорта» была выше, чем после инъекций 20 ЕД или плацебо. Дозы 50 ЕД и 75 ЕД имели одинаковую степень эффективности и ее продолжительности.

Наблюдение за пациентами показало хорошую переносимость инъекций. Частота и интенсивность наблюдавшихся нежелательных явлений при введении «Диспорта» (в основном легкой и умеренной степени выраженности) были аналогичны таковым в группе плацебо. Побочные эффекты расценивались врачами как «не связанные» или «вероятно, не связанные» с лечением. Наиболее часто встречавшимися нежелательными явлениями были головная боль и назофарингит. У 4 пациентов отмечался блефароптоз (1%), причем у 3 из них — после введения максимальной дозы «Диспорта» 75 ЕД, и у 1 пациента — после дозы 50 ЕД.

Участвовавшие в исследовании пациенты подвергались тестированию на наличие антител к БТ-А, отрицательные результаты были получены во всех случаях.

В обоих исследованиях, представленных Ascher В. и соавт. и Monheit G. и соавт., 50 ЕД «Диспорта» (по 10 ЕД в 0,05 мл в 5 точек) были определены авторами как наименьшая доза с оптимальной эффективностью, безопасностью и продолжительностью эффекта.

## 2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО ИНТЕРВАЛА МЕЖДУ ПОВТОРНЫМИ ИНЪЕКЦИЯМИ

Не менее важной задачей исследования применения БТ-А по эстетическим показаниям является определение оптимального интервала между повторными инъекциями. Данному вопросу посвятили свою работу Ascher В. и соавт., представившие полученные результаты на международном мастер-классе в Париже [2]. Испытание было спланировано в соответствии с принципами доказательной медицины как многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (III фаза) по изучению эффективности и безопасности 2 инъекций по 50 ЕД «Диспорта» при лечении морщин в области переносицы.

Цель исследования заключалась в определении сроков проведения 2-й инъекции после 1-го введения 50 ЕД «Диспорта» для коррекции глабеллярных морщин. Схема лечения состояла из 5 точек в области переносицы. Пациентов рандомизировали либо в группу лечения инъекциями 50 ЕД «Диспорта», либо в группу, где применялось плацебо.

При общей хорошей переносимости терапии возникавшие побочные реакции были преходя-

щими. Наиболее часто пациенты жаловались на головную боль. В группе лечения «Диспортом» головная боль наблюдалась в 10% случаев, а в группе плацебо — в 6%. В единичных случаях отмечались миоклонии фронтальной мышцы, спазм мышц переносицы и отек век, при этом не было зафиксировано ни одного случая блефароптоза.

Исследование подтвердило эффективность 50 ЕД «Диспорта» для коррекции глабеллярных морщин, результат сохранялся на протяжении не менее 4 месяцев. Именно этот интервал, по мнению авторов, оптимальный для проведения 2-го курса лечения, что и явилось ответом на поставленный в исследовании вопрос.

## 3. РАЗРАБОТКА НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНОЙ И БЕЗОПАСНОЙ СХЕМЫ ВВЕДЕНИЯ «ДИСПОРТА»

Разработка наиболее эффективной и безопасной схемы введения препарата в той или иной зоне лица, в частности в области переносицы, — еще одна активно обсуждаемая проблема в терапии гиперкинетических морщин с помощью БТ-А.

В 2006 году Rzany В. и соавт. опубликовали результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого 16-недельного исследования эффективности и безопасности паттернов из 3 и 5 инъекций (30 ЕД — 50 ЕД) «Диспорта» при лечении морщин переносицы и центральной области лба [6]. В испытании приняли участие 23 дерматологических центра. В исследование рандомизировали 221 пациента в возрасте от 18 до 75 лет с умеренными или выраженными вертикальными и диагональными морщинами в области переносицы. Схема лечения включала либо 3 точки /10 ЕД «Диспорта» или плацебо в *m. procerus* и *m. corrugator*, либо 5 точек /10 ЕД «Диспорта» или плацебо с 2 дополнительными точками, расположенными на 1 см краниальнее *m. corrugator* (рис. 2).

Общие дозы на курс составили 30 и 50 ЕД «Диспорта» или плацебо. Эффективность лечения оценивалась независимыми экспертами по степени выраженности морщин в состоянии покоя на «слепых» фотографиях и по стандартизированной шкале до лечения и на протяжении 16 недель после начала лечения. Первичным критерием эффективности являлось количество чувствительных пациентов. Таковыми считались пациенты, у которых степень выраженности морщин в результате лечения уменьшалась на 1 балл. Терапия характеризовалась хорошей переносимостью препаратов.

При использовании схемы, включающей 3 точки, побочные реакции (в случаях, когда нельзя было

исключить взаимосвязь с лечением) были отмечены у 3 пациентов (1,3%), получивших 30 ЕД «Диспорта», и у 2 пациентов (0,9%) в группе плацебо. При лечении «Диспортом» побочные реакции включали в себя гипестезию, дискомфорт в месте инъекции и ощущение «тяжелых век», при применении плацебо — головную боль и лихорадку.

При использовании схемы из 5 точек число побочных реакций (в случаях, когда нельзя было исключить взаимосвязь с лечением) увеличилось в 2 раза и более. Так, при применении 50 ЕД «Диспорта» нежелательные явления были зафиксированы у 8 пациентов (3,6%), в группе плацебо — у 4 (1,8%). При лечении «Диспортом» наблюдались следующие побочные реакции: головная боль, охриплость голоса, головокружение и птоз век; при лечении плацебо — головная боль, головокружение, отечность лица и отвисание кожи век. В целом авторы исследования отметили, что обе дозировки «Диспорта» (30 ЕД, 50 ЕД) были безопасными.

Для большинства пациентов схема, состоявшая из 3 инъекций по 10 ЕД «Диспорта», являлась достаточной для коррекции морщин переносицы. Дополнительное использование 2 точек в области m.frontalis не привело к повышению эффективности.

#### 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПОВТОРНЫХ ДОЗ «ДИСПОРТА»

Предыдущие исследования продемонстрировали краткосрочные результаты лечения глабеллярных морщин «Диспортом». Rzany В. и соавт., занимаясь проблемой продолжительной терапии, провели ретроспективный кросс-секционный обзор медицинских документов 4103 курсов лечения 945 пациентов, получивших минимум 3 последовательных инъекции [7]. Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности повторных доз «Диспорта» при лечении морщин в области верхней части лица.

Чаще всего инъекции выполнялись в области переносицы (93,3%), а большинство пациентов (81,5%) получили инъекции более чем в 1 зону лица. В 57,5% случаев терапию «Диспортом» комбинировали с другими эстетическими процедурами, главным образом с филлерами (37,1%).

При проведении 4103 курсов не было отмечено ни одного случая тахифилаксии. Применявшаяся доза, межкурсовые интервалы, удовлетворенность результатами терапии оставались стабильными на протяжении всего курса инъекций.

Побочные эффекты легкой или умеренной интенсивности были типичными для лечения посредством БТ-А: наиболее часто наблюдались ло-



Лицензия Правительства Москвы, Департамента образования Москвы AN#004876 от 16 марта 2005 года

Учебный центр KOSMETIK international приглашает косметологов на курс повышения квалификации с выдачей сертификата и свидетельства о повышении квалификации. Семинары посвящены самым актуальным темам современной косметологии. Их проводят ведущие отечественные специалисты в области косметологии и дерматологии, преподаватели и методисты Учебного центра Ki и психологического центра «КРМ».

Дата проведения	Наименование семинара	Стоимость
15 октября 2007 г.	Наш клиент. Индивидуальный подход к созданию своей клиентуры	1200 руб.
24-25 октября 2007 г.	Розацеа. Методы коррекции и лечения в условиях салона	3500 руб.
28 октября 2007 г.	Программа anti-age. Инвазивные методы в сочетании с другими методиками	3500 руб.
24 ноября 2007 г.	Микротоковая терапия. Алгоритмы применения при различных эстетических состояниях	1500 руб.
14 ноября 2007 г.	Акне. Этиология, патогенез. Методы профилактики и коррекции в салонах красоты	3500 руб.

Запись осуществляется по тел.:  
(495) 510-65-04, 775-45-77;  
e-mail: center@ki-online.ru;  
www.ki-expo.ru

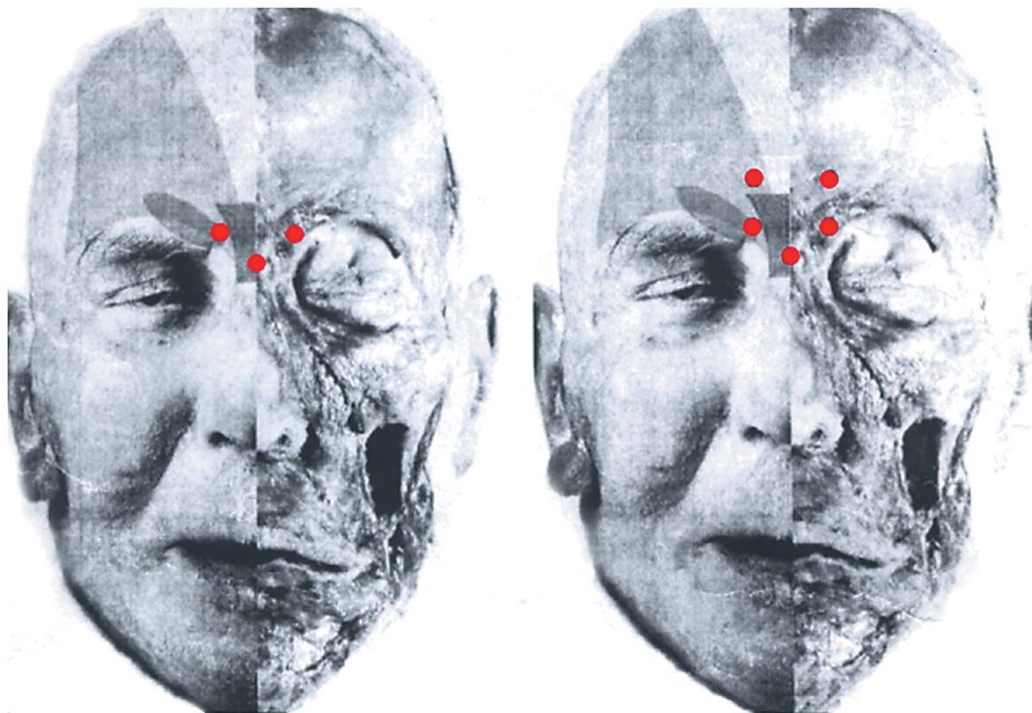


Рис. 2. Паттерны инъекций из 3 и 5 точек введения «Диспорта» (Rzany В. и соавт., 2006).

кальные кровоподтеки и птоз. Ни в одном из наблюдений не отмечалось каких-либо кумулятивных нежелательных реакций, наоборот, в более поздние курсы лечения уровень побочных эффектов снизился.

Полученные результаты позволяют говорить о том, что продолжительные повторные инъекции «Диспорта» с целью коррекции морщин верхней части лица обеспечивают постоянно высокий уровень безопасности и эффективности.

#### Общие выводы

Проведенные контролируемые исследования применения «Диспорта» в эстетической медицине, направленные, главным образом, на решение проблемы коррекции морщин в области переносицы, свидетельствуют о хорошей переносимости и эффективности препарата с оптимальной дозировкой 50 ЕД, разделенных на 3–5 точек введения и с межинъекционными интервалами в 4 месяца.

### 5. СОПОСТАВЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ «ДИСПОРТА» И «БОТОКСА»

Существование на современном рынке двух коммерческих препаратов БТ-А («Диспорт» и «Ботокс») ставит перед клиницистами ряд вопросов, касающихся прежде всего сопоставления их эффективности и безопасности. Этой проблеме было посвящено предварительное сравнительное

исследование Dewander L. и соавт. [3]. Цель — изучить эффективность и продолжительность действия препаратов «Диспорт» и «Ботокс» при наличии классических косметических показаний: морщины на лбу, в области переносицы и в углах глаз. Исследование проводилось в косметологической клинике Национального института косметологии г. Киева по открытому дизайну на «половине лица» для сравнения изменений на участках, инъецированных препаратами «Ботокс» (правая сторона) и «Диспорт» (левая сторона). В нем участвовало 13 пациенток в возрасте от 27 до 66 лет. Фотографирование пациенток осуществлялось на протяжении 190 дней. «Ботокс» разводили в 2 мл физиологического раствора, «Диспорт» — в 3 мл, чтобы при инъекции вводить одинаковый объем жидкости и ограничить возможные различия в параметрах диффузии. Было выделено 3 группы пациенток с различными коэффициентами перевода единиц активности препаратов «Диспорт» и «Ботокс» — 1:4, 1:3 и 1:2. Оценка фотографий выявила следующее: в 5 случаях оба препарата дали одинаковые результаты; в 6 случаях лучшие результаты были получены после введения «Диспорта», в 1 случае — после введения «Ботокса». Оценочные вопросы заполнили 11 пациенток: 9 из них отдали предпочтение препарату «Диспорт», 1 — препарату «Ботокс», 1 оценила результаты одинаково. Переносимость лечения была хорошей у всех пациенток. Лишь одну пациентку беспоко-

ила отечность носовых ходов, еще одну — устойчивый тик верхнего века.

В целом «Диспорт» оказался более эффективным при всех трех исследованных коэффициентах перевода единиц активности. По продолжительности эффекта 9 из 11 пациенток более высоко оценили препарат «Диспорт». В отношении развития асимметрии различие наблюдалось в течение 3–4 недель в пользу «Диспорта» (восстановление движения мышц и/или морщин).

Несмотря на то, что исследование Dewander L. и соавт. было предварительным, полученные данные свидетельствовали о большей эффективности «Диспорта» по сравнению с «Ботоксом» при соотношениях 1:4 и 1:3. Обнадеживающие результаты, полученные при коэффициенте 1:2 (симметричные результаты — 3 пациентки, результаты в пользу «Ботокса» — 1 пациентка, в пользу «Диспорта» — 1 пациентка), демонстрируют, что при косметических показаниях следует использовать коэффициент перевода единиц активности препаратов равный 1:3 или даже 1:2,5. Результатам, представленным Dewander L. и соавт., противоречат данные Lowe P.L., полученные в двойном слепом рандомизированном пилотном исследовании [4]. Сопоставление эффективности и переносимости препаратов «Ботокс Косметик» (20 ЕД) и «Диспорт» (50 ЕД) при лечении морщин в области переносицы — по оценкам врачей и пациентов и по фотографиям — показало,

что 20 ЕД «Ботокса» обеспечивали более продолжительный эффект, чем 50 ЕД «Диспорта».

Делать выводы на основе сопоставительных исследований лекарственных средств, несомненно, наиболее сложно и ответственно. Поэтому имеющиеся данные в пользу одного или другого препарата нуждаются в многократном подтверждении в повторных, более обширных доказательных исследованиях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как видно из представленных данных, опубликованные доказательные исследования нацелены преимущественно на решение проблемы лечения морщин в глабеллярной области как наиболее оптимальной зоны коррекции. Доказательная база применения «Диспорта» по эстетическим показаниям пока невелика, но имеющиеся результаты, несомненно, способны помочь практикующим и особенно начинающим врачам в выборе эффективных дозировок, оптимальных межкурсовых интервалов и других приемов тактики лечения пациентов с гиперкинетическими морщинами лица. Существенным пробелом в изучении эффективности применения «Диспорта» в эстетической медицине является отсутствие доказательных российских исследований, которые могли бы подытожить имеющийся к настоящему времени богатый национальный опыт и акцентировать внимание на особенностях и стандартах отечественной практики. ■

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ascher B., Zakine B., Kestemont P. et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety of 3 doses of botulinum toxin A in the treatment of glabellar lines // *J. Am Acad Dermatology*. – 2004; 51: 223-233.
2. Ascher B., Zakine B., Kestemont P. et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study (III phase) of efficacy and safety of 2 injections of 50U Speywood botulinum toxin A IPSEN in the treatment of glabellar lines // *IMCAS Meeting*. – Paris, 2004.
3. Dewander L., Voloshchenko I., Trembach A. Pilot study to compare the efficacy and the duration of activity of Dysport vs Botox in classical esthetic indications (forehead, glabella, crow's feet) // *J. Med. Esth. et Chir. Derm.* – 2003, Jun.; V. XXX, 118: 101-107.
4. Lowe P. L. A comparison of two botulinum type a toxin preparations for the treatment of glabellar lines: double-blind, randomized, pilot study // *Dermatol Surg.* – 2005, Dec.; 31(12): 1651-1654.
5. Monheit G., Carruthers A., Brandt F., Rand R. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of botulinum toxin A for the treatment of glabellar lines: determination of optimal dose // *Dermatol Surg.* – 2007, Jan; Suppl. 1; S: 51-59.
6. Rzany V. B., Ascher B., Fratila A. et al. Efficacy and safety of 3 – and 5-injection patterns (30 and 50 U) of botulinum toxin A (Dysport) for the treatment of wrinkles in the glabella and the central forehead region // *Arch Dermatol.* – 2006; 142: 320-326.
7. Rzany B., Dill-Muller D., Grablowitz D. et al. Repeated botulinum toxin A injections for the treatment of lines in the upper face: a retrospective study of 4103 treatments in 945 patients // *Dermatol Surg.* – 2007, Jan; Suppl. 1; S: 18-25.

## Часть II. Лечение гипергидроза

В последнее время растет интерес к новым методам лечения гипергидроза. Одним из таких новшеств стало применение инъекций ботулинического токсина типа А (БТ-А). Сегодня блокирующее действие БТ-А на потовые железы, иннервируемые холинергическими нервными волокнами, успешно используется в лечении пациентов с фокальным гипергидрозом, о чем не раз сообщалось в научных публикациях. Представленные в данном обзоре результаты исследований свидетельствуют о том, что поверхностно выполненные инъекции БТ-А являются эффективным методом лечения локального гипергидроза. Эти инъекции сравнительно безопасны и обеспечивают продолжительное снижение уровня потоотделения в случаях резистентного к традиционной терапии гипергидроза.

**В** течение последних 10 лет во врачебной практике все шире применяются результаты исследований, проведенных по принципам доказательной медицины. Одним из таких примеров в эстетической медицине является использование инъекций ботулинического токсина типа А (БТ-А) при лечении гипергидроза. Железистая ткань стала следующей после мышц мишенью для введения БТ-А. Сегодня блокирующее действие БТ-А на потовые железы, иннервируемые холинергическими нервными волокнами, успешно используется в лечении пациентов с фокальным гипергидрозом, о чем не раз сообщалось в научных публикациях.

Основная цель исследований, посвященных лечению гипергидроза «Диспортом», — изучение эффективности и безопасности краткосрочных и долгосрочных результатов терапии. Несмотря на многолетний опыт применения БТ-А в лечении гипергидроза, до сих пор существует ряд проблем, касающихся, в частности, общего соглашения по вопросу продолжительности ангидротического эффекта БТ-А, необходимости выполнения повторных инъекций, адекватных методов анестезии и т. п. К настоящему моменту получено недостаточно доказательных данных об оптимальном режиме лечения, технике выполнения инъекций, эффективных дозировках, разведении препаратов.

Большее количество опубликованных исследований посвящено лечению повышенного потоотделения в подмышечной области, меньшее — тера-

пии ладонного и лицевого гипергидроза. В данной статье мы предлагаем вашему вниманию обзор и краткий анализ некоторых из них.

### 1. ЛЕЧЕНИЕ АКСИЛЛЯРНОГО ГИПЕРГИДРОЗА «ДИСПОРТОМ»

1. В 1998 году Нескманн М. и соавт. опубликовали одну из первых работ, посвященных лечению аксиллярного гипергидроза «Диспортом» и наблюдению за результатами терапии в течение 1 года [3].

Лечением «Диспортом» были удовлетворены 9 из 12 (75%) исследованных пациентов. Уровень потоотделения снизился у них до 100 мг/мин. (исходно — тяжелый гипергидроз с секрецией потовых желез более 800 мг/мин.). По окончании исследования 75% пациентов по-прежнему оставались удовлетворенными контролируемым потоотделением, степень которого, по данным нескольких измерений при помощи гравиметрического метода, была стойко ниже 100 мг/мин. В 3 случаях (25%), к сожалению, наблюдался умеренно выраженный рецидив гипергидроза через 3, 4 и 7 месяцев соответственно, который нуждался, по мнению авторов, в коррекции повторным введением «Диспорта».

2. В 1999 году Schnider P. и соавт. продемонстрировали результаты первого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого испытания «Диспорта» при лечении тяжелого аксиллярного гипергидроза [7]. Общая доза 200 ЕД

«Диспорта» vs плацебо была введена 13 пациентам внутривенно в 6 точек подмышечной впадины. Результаты инъекций объективизировали с помощью нингидринового теста, показавшего достоверное снижение выделения пота после введения «Диспорта» через 3, 8 и 13 недель в сравнении с плацебо.

Каких-либо связанных с лечением побочных эффектов, особенно транзиторной слабости соседних мышц, выявлено не было. Благодаря отчетливому ангидротическому эффекту «Диспорта», все пациенты предпочли продолжить лечение в открытом испытании.

При лечении гипергидроза препаратами БТ-А обычно наблюдается фаза ангидротического плато с последующим медленным возвращением гипергидроза на протяжении нескольких недель. Относительно продолжительности состояния ангидроза и сроков эффектов от повторных инъекций пока существует мало данных, полученных в результате исследований на большом количестве пациентов.

3. Следующее доказательное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование применения БТ-А в лечении аксиллярного гипергидроза было проведено Neckmann M. и соавт. на большей выборке больных [2]. В испытании участвовали 24 центра, которые рандомизировали 145 пациентов с тяжелой степенью гипергидроза (ср.  $192 \pm 136$  мг/мин.).

Дозировки «Диспорта» составили 100 ЕД и 200 ЕД в сравнении с плацебо. И «Диспорт», и плацебо вводили внутривенно в 10 точек аксиллярной области. Объективизация гипергидроза осуществлялась с помощью метода гравиметрии. Продолжительность исследования — 14 недель.

При хорошей в целом переносимости лечения нежелательные реакции были редкими и обратимыми, наиболее частые из них — головная боль, боль в области мышц плечевого пояса. В единичных случаях имело место увеличение потоотделения в области лица и зуд в подмышечной впадине. Результаты лечения показали, что через 2 недели после введения «Диспорта» появилось достоверное снижение степени гипергидроза (в сравнении с плацебо), сохранявшееся и после 24 недель. 98% пациентов были удовлетворены результатами и намеревались рекомендовать инъекции «Диспорта» для лечения аксиллярного гипергидроза другим пациентам.

4. В 2007 году Talarico-Filho S. и соавт. сообщили о результатах двойного слепого рандомизированного сравнительного исследования применения двух препаратов БТ-А — «Ботокса» (Allergan, Inc.)



Лечение аксиллярного гипергидроза с помощью инъекций препарата «Диспорт».

и «Диспорта» (Beaufour Ipsen Biotech) при лечении первичного аксиллярного гипергидроза (использовался конверсионный фактор 1:3 соответственно) [9]. Каждому из 10 пациентов с уровнем потоотделения, превышающим 50 мг/мин., в одну подмышечную область ввели 50 ЕД препарата «Ботокс», а в другую — 150 ЕД препарата «Диспорт». Тест Минора и гравиметрию выполняли до лечения, через 15 дней после него и затем ежемесячно в течение 1 года.

Спустя 1 месяц у всех пациентов в области обеих подмышечных впадин был достигнут положительный эффект. При использовании «Ботокса» уровень потоотделения снизился на 97,7%, при использовании «Диспорта» — на 99,4%, без достоверных различий. Продолжительность улучшения при лечении обоими препаратами была схожей, в среднем составив 260 дней для «Ботокса» и 290 дней для «Диспорта», также без достоверных различий. Наибольший период ангидроза равнялся 12 месяцам (55,6% случаев).

Авторы пришли к заключению, что при использовании конверсионного фактора 1:3 лечение первичного аксиллярного гипергидроза препаратами «Ботокс» и «Диспорт» демонстрирует одинаковые уровни безопасности и эффективности.



5. Повышенное потоотделение, особенно в аксиллярной области, часто ассоциируется с неприятным запахом тела. При лечении гипергидроза с помощью БТ-А влияние ботулотоксина на запах в подмышечной области остается малоизученным. Первое пилотное исследование возможной коррекции запаха с помощью БТ-А провели Neskmann M. и соавт. [4]. Каждому из 16 добровольцев в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в одну подмышечную область были выполнены инъекции 100 ЕД «Диспорта», в другую – инъекции физиологического раствора.

Спустя 7 дней интенсивность запаха оценивали при помощи T-shirt теста. На стороне, подвергнутой лечению «Диспортом», наблюдалось существенное снижение выраженности запаха тела.

Кроме того, запах был расценен как отчетливо менее неприятный. Полученные результаты позволяют предположить, что инъекции БТ-А способны снижать степень выраженности запаха тела или даже улучшать его. Лежащий в основе этого эффекта механизм может, по мнению авторов, включать в себя результат взаимодействия с кожными микробами и денервацию апокриновых потовых желез.

Очевидно, что проведение дальнейших исследований по данной проблеме, причем с большей выборкой пациентов, представляется оправданным.

6. В 2001 году Schnider P. и соавт. посвятили свое исследование оценке сроков ангидротического эффекта после повторных инъекций, а также эффективности и безопасности долгосрочного лечения пациентов с аксиллярным и ладонным гипергидрозом [7].

В открытое исследование включили 61 участника. Все пациенты были нечувствительны к общепринятой консервативной терапии и получали повторные курсы лечения на протяжении 3 лет. Пациентам, страдающим аксиллярным гипергидрозом, в 10 точек с каждой стороны внутривожно были выполнены инъекции 200 ЕД «Диспорта» (разведение в 1,25 мл физиологического раствора), пациентам с ладонным гипергидрозом – в 30 точек с каждой стороны (16 точек на ладони и 14 точек на пальцах) инъекции 230 ЕД «Диспорта» (разведение в 2,5 мл физиологического раствора). Лечение повторяли после рецидивов гипергидроза. В целом было выполнено от 1 до 6 курсов инъекций.

Для того чтобы свести к минимуму риск формирования антител, повторные введения проводились не ранее чем через 3 месяца после предыдущего лечения. Средний межкурсовой интервал составил 34 недели при аксиллярном ги-

пергидрозе и 25 недель – при ладонном гипергидрозе.

Спустя 4 недели после лечения «Диспортом» среднее снижение уровня потоотделения по данным нингидринового теста в сравнении с исходными значениями равнялось 71% ( $P < 0.001$ ) в «аксиллярной» группе и 42% ( $P = 0.005$ ) в «ладонной» группе.

Субъективная оценка потоотделения самими пациентами с использованием визуальной аналоговой шкалы показала его существенное снижение как в «аксиллярной» ( $P < 0.001$ ), так и в «ладонной» группах лечения ( $P < 0.001$ ). Средняя продолжительность максимального эффекта по субъективным оценкам равнялась 28 неделям при аксиллярном гипергидрозе и 11 неделям – при ладонном гипергидрозе.

В обеих группах у больных заметно уменьшились вторичные нарушения, возникшие вследствие фокального гипергидроза и мешавшие повседневной активности. Все пациенты хорошо переносили лечение. При аксиллярном гипергидрозе лишь в 3 случаях отмечался локальный зуд, в 4 случаях – компенсаторное потоотделение. У пациентов (42%), лечившихся по поводу ладонного гипергидроза, наблюдалось временное легкое снижение силы пальцев и болезненность в месте инъекций. Уменьшение дозы БТ-А в области возвышения большого пальца кисти минимизировало риск развития слабости при последующих курсах инъекций. Авторы исследования с осторожностью относились к вопросу проведения региональной анестезии, поскольку повторное выполнение блокад может, в частности, привести к повреждению нерва, вызванному ишемическим, механическим и химическим факторами.

Полученные результаты позволили Schnider P. и соавт. признать повторные внутривожные инъекции БТ-А эффективным методом лечения 1-го ряда аксиллярного и ладонного гипергидроза.

Авторам удалось показать:

а) повторные инъекции БТ-А на протяжении 3-летнего периода были такими же эффективными, как при первом курсе лечения;

б) образование нейтрализующих антител не играет главной роли после 3 курсов терапии.

Многолетний мировой опыт лечения других заболеваний позволяет применять к лечению гипергидроза общие рекомендации по минимизации риска формирования антител. Рекомендуются следующее:

- использовать дозу, при которой наибольшая эффективность достигается одновременно с минимальным риском формирования нейтрализующих антител;

- избегать выполнения дополнительных инъекций между курсами лечения;
- придерживаться межинъекционного интервала сроком не менее 3 месяцев.

## II. ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРГИДРОЗА ЛАДОНЕЙ

1. Гипергидроз ладоней — такая же важная и социально значимая проблема, как и аксиллярный гипергидроз. В тяжелых случаях «мокрые ладони» могут быть причиной серьезных психологических и профессиональных проблем. Schnider P. и соавт. одними из первых сообщили в 1997 году о результатах рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности лечения БТ-А фокального гипергидроза ладоней [5].

Каждый из 11 больных получил в область одной ладони курс лечения 120 ЕД «Диспорта», распределенных на 6 точек, в область другой ладони — плацебо с объективизацией результатов нингидриновым тестом. Спустя 3 недели достоверная в сравнении с плацебо редукция потоотделения при лечении «Диспортом» составила 26%, через 8 недель — 26%, через 13 недель — 31%. В 3 случаях после инъекции БТ-А отмечалась легкая проходящая (2–5 недель) слабость кисти при рукопожатии.

Данное исследование показало эффективность однократной инъекции «Диспорта» на протяжении 13 недель, а уменьшенное потоотделение сохранялось в сравнении с плацебо и после 1 года наблюдения. Для изучения возможности достижения устойчивого продолжительного эффекта необходимо длительное наблюдение за больными. Описанные результаты позволяют авторам признать инъекции БТ-А эффективным методом лечения ладонного гипергидроза.

К недостаткам этого вида терапии Schnider P. и соавт. относят боль при инъекции и возможную обратимую локальную мышечную слабость. Локального пареза мышц кисти можно избежать, по мнению исполнителей работы, уменьшением общей дозы токсина и увеличением числа повторных инъекций, а уменьшение боли достигается применением охлаждения при введении токсина.

2. Целью работы Simonetta-Moreau M. и соавт. явилось сравнение эффективности «Ботокса» и «Диспорта» в лечении ладонного гипергидроза, с конвертирующим коэффициентом дозировок 1:4 соответственно [8]. Исследование было спланировано как двойное слепое рандомизированное. Средние дозировки составили 283,7 ЕД «Диспорта» и 69,3 ЕД «Ботокса» при введении внутривожно в среднем в 28 точек. Объективизация гипергидроза осуществлялась с помощью

пробы Минора через 1, 3 и 6 месяцев после лечения.

Наблюдавшиеся побочные реакции характеризовались локальностью и обратимостью. Наиболее часто (50%) отмечавшиеся снижения силы большого и указательного пальцев были подобны тем, что описывались в предыдущих исследованиях (4 случая лечения «Диспортом», 2 — «Ботоксом»). Поскольку количество точек инъекций и объемы вводимых препаратов в каждую ладонь были одинаковыми в обеих группах лечения, большая частота побочных эффектов при введении «Диспорта» может быть обусловлена, по мнению авторов, более высокой тенденцией препарата к диффузии в тканях.

Оценка результатов показала, что через 1 месяц после лечения уровень потоотделения существенно снизился, более выраженное снижение имело место при использовании «Диспорта». Спустя 3 месяца сохранялось значимое уменьшение гипергидроза, после 6 месяцев снижение потоотделения отмечалось только у пациентов, получивших лечение «Диспортом».

Средняя продолжительность достигнутого эффекта после инъекций «Диспорта» составила 17 недель (от 8 до 30 недель), «Ботокса» — 18 недель (от 8 до 32 недель). Таким образом, при использованном авторами конвертирующем коэффициенте 1:4 эффективность инъекций «Ботокса» и «Диспорта» была одинаковой. При этом, однако, тенденция к более отчетливому улучшению состояния отмечалась при лечении «Диспортом», но с несколько большей частотой возникновения побочных явлений.

Авторы приходят к заключению, что для достижения одинаковой эффективности без различий в частоте выявления побочных явлений следует использовать либо меньшие дозы «Диспорта», либо более высокие дозы «Ботокса». Для одинакового количественного снижения площади потоотделения при гипергидрозе с одинаковой продолжительностью положительного эффекта для «Ботокса» в сравнении с «Диспортом» конвертирующий коэффициент 1:3,5 или 1:3 может быть более подходящим фактором конверсии, чем 1:4.

## III. ЛЕЧЕНИЕ ЛИЦЕВОГО ГИПЕРГИДРОЗА

1. Boger A. и соавт. исследовали эффективность БТ-А у 12 пациентов, страдающих идиопатическим краниофациальным гипергидрозом [1]. Лечение осуществляли внутривожными инъекциями 2,5–4 нгр «Диспорта» в одну половину лба. Через 4 недели оценивалась эффективность при помощи йодокрахмального теста Минора, а затем проводилось лечение другой половины лба.

Через 1–7 дней краниофациальная потливость полностью прекратилась у 91% пациентов. Единственным побочным эффектом являлась легкая слабость в течение 1–12 недель при наморщивании лба. У большинства пациентов потоотделение не восстанавливалось на протяжении 27 месяцев наблюдения.

2. При лечении лицевого гипергидроза Trindade D.E. и соавт. также сравнили характеристики диффузии двух препаратов БТ-А [10]. 20 пациентов получили 4 инъекции БТ-А: по 2 инъекции каждого из препаратов, рандомизированно распределенных в одну или другую половину лба. Доза «Ботокса» составила 3 ЕД, «Диспорта» – в соотношении 1:2,5, 1:3 или 1:4. Область гипергидроза верифицировали при помощи йодокрамального теста. В течение 6 месяцев после лечения у 93% пациентов при медиальном-медиальном или латеральном-латеральном сравнении двух препаратов и при всех соотношениях дозировок область ангидроза была больше после инъекций «Диспорта».

Полученные данные позволили авторам говорить о более обширной зоне диффузии «Диспорта», что, в свою очередь, может препятствовать точной локализации клинического эффекта и увеличивать возможность развития побочных эффектов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в данном коротком обзоре результаты свидетельствуют о том, что поверхностно выполненные инъекции БТ-А являются эффективным методом лечения локального гипергидроза. Эти инъекции сравнительно безопасны и обеспечивают долгосрочное уменьшение уровня потоотделения. Более продолжительный период клинического улучшения при лечении гипергидроза (до 1 года) в сравнении с подобным показателем при инъектировании БТ-А в мышцы (3–4 месяца) вследствие замедленного спрутинга холинергических нервных окончаний делает это показание весьма привлекательным в клинической практике.

Перед будущими исследователями применения БТ-А в лечении гипергидроза стоят такие проблемы, как: критерии отбора пациентов и оптимальной дозы, продолжительность лечения, взаимодействие различных методов лечения, совершенствование техники выполнения инъекций и др. Данные прошлых и будущих качественных контролируемых клинических испытаний в соответствии с принципами доказательной медицины помогут найти ответы на поставленные вопросы и выработать оптимальную методологию лечения больных с гипергидрозом. ■

## ЛИТЕРАТУРА

1. Boger A., Herath H., Rompel R., Ferbert A. Botulinum toxin for treatment of craniofacial hyperhidrosis // *J Neurol.* – 2000; 415: 857-861.
2. Heckmann M., Ceballos-Baumann A. O., Plewig G. Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating) // *N Engl. J. Med.* – 2001; 344: 488-493.
3. Heckmann M., Schaller M., Ceballos-Baumann A., Plewig G. Follow-up of patients with axillary hyperhidrosis after botulinum toxin injection // *Arch Dermatol.* – 1998, October; V.134, № 10: 1298-1299.
4. Heckmann M., Teichmann B., Pause B. M., Plewig G. Amelioration of body odor after intracutaneous axillary injection of botulinum toxin type A // *Arch Dermatol.* – 2003; V.139: 57-59.
5. Schnider P., Binder M., Auff E., Kittler H., Berger T., Volff K. Double-blind trial of Botulinum A toxin for the treatment of focal hyperhidrosis of the palms // *Br. J. Dermatol.* – 1997; 136: 548-552.
6. Schnider P., Binder M., Kittler H., Birner P., Starkel D. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Botulinum A toxin for severe axillary hyperhidrosis // *Br. J. Dermatol.* – 1999; 140: 677-680.
7. Schnider P., Moraru E., Kittler H. et al. Treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin type A: long-term follow-up in 61 patients // *British Journal of Dermatology.* – 2001; 145: 289-293.
8. Simonetta-Moreau M., Cauhepe C., Magues J. P., Senard J. M. A double-blind, randomized, comparative study of Dysport vs. Botox in primary palmar hyperhidrosis // *Br. J. Dermatol.* – 2003, Nov.; 149(5): 1041-1045.
9. Talarico-Filho S., Mendonca D. O., Nascimento M. et al. A double-blind, randomized, comparative study of two type A botulinum toxins in the treatment of primary axillary hyperhidrosis // *Dermatol Surg.* – 2007, Jan; Suppl 1; S: 44-50.
10. Trindade D. E., Almeida A. R., Marques E. et al. Pilot study comparing the diffusion of two formulations of botulinum toxin type A in patients with forehead hyperhidrosis // *Dermatol Surg.* – 2007, Jan.; Suppl 1; S: 37-43.