

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО БОТУЛОТОКСИНА ТИПА А РЕЛАТОКС® В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Орлова
Ольга
Ратмировна**

д.м.н.,
профессор,
президент
МООСБТ



**Коновалова
Загидат
Наримановна**

к.м.н.,
невролог,
ЦМСиН



**Мингазова
Лениза
Рифкатовна**

к.м.н.,
невролог,
ЦМСиН



**Саксонова
Елена
Владимировна**

к.м.н.,
невролог,
ЦМСиН



**Сойхер
Марина
Ивановна**

к.м.н.,
стоматолог,
ЦМСиН



**Щелокова
Елена
Борисовна**

косметолог,
ЦМСиН



Введение

XXI век в медицине – век ботулинотерапии. Это утверждение справедливо, поскольку молекула ботулотоксина при введении в ткани-мишени человека имеет абсолютно целенаправленное воздействие на транспортные белки синаптической передачи. Ботулинотерапия – таргетная терапия, определяющая высочайшую эффективность и безопасность при локальном введении в целевую зону. Исходя из своего уникального универсального пресинаптического механизма действия, ботулотоксин можно определить как локальный миорелаксант, анальгетик, вегетоблокатор, а число заболеваний и синдромов, которые можно и нужно лечить локальными инъекциями препаратов ботулотоксина, давно перевалило за сто. Клиническая практика ботулинотерапии в мире составляет более 30 лет, в России – уже 20 лет. За это время накоплен богатый опыт лечения дистоний, спастичности, ДЦП, болевых синдромов, эстетических дефектов, вегетативных расстройств. Внедрены стандарты лечения и клинические рекомендации, утверждены медицинские технологии по клиническому применению ботулотоксина типа А (БТА). Активно работает Межрегиональная общественная организация специалистов ботулинотерапии (МООСБТ), выпускаются тематические периодические издания по ботулинотерапии. Итогом многолетней работы сообщества ботулинотерапевтов стал выпуск клинической монографии «Азбука ботулинотерапии» (под ред. С.Л. Тимербаевой, изд. «Практическая медицина», 2014).

Минул период мировой монополии одного препарата БТА, в прошлом осталась и конкуренция двух-трех препаратов. Наступил период, когда многие страны разрабатывают свои ботулотоксины, внедряя их в практику своего здравоохранения и распространяя на других

рынках. Таким образом, сегодня в мире существует более 10 препаратов БТА, меняются технологии и разрабатываются новые средства.

В чем заключается клиническая целесообразность нескольких препаратов БТА?

Практика показала, что особенности реагирования пациентов на различные препараты БТА могут различаться, поэтому больший выбор ботулотоксинов дает возможность найти «свой» препарат и быть ему приверженным. Однако создание нового высокотехнологичного биологического препарата, каким является лекарственная форма БТА, может произойти только в государстве, имеющем опыт, традиции и организационно-материальные возможности промышленного серийного выпуска биопрепаратов по правилам GMP.

В 2001 году группой научных сотрудников предприятия «Имунопрепарат» (филиал ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России, г. Уфа) была начата разработка первого российского ботулотоксина типа А (препарата Релатокс®).

В настоящее время Релатокс® выпускается на предприятии полного цикла: все сырье производится под контролем специалистов, имеющих многолетний опыт работы с ботулотоксином в России (на предприятии выпускается сыворотка против ботулизма).

Основные отличия препарата Релатокс®

Главное отличие препарата Релатокс® от большинства уже имеющихся на рынке препаратов БТА в том, что в процессе производства его очищают многократно, но не с помощью химических и устаревших физических методов, а посредством современной хроматографии.

Технология производства Релатокса® позволяет до стадии культивирования избавиться от 90% высокомолекулярных белковых загрязнителей и минимизировать накопление денатурированных молекул токсина вследствие минимального количества стадий и сокращения до одного рабочего дня длительности процесса очистки нейротоксина. Именно это обеспечивает защиту продукта от дополнительного загрязнения «химическими очистителями» и сохраняет активность и максимально обеспечивает заявленное количество самого нейротоксина во флаконе.

Лекарственная форма представляет собой лиофилизированный порошок или пористую массу, уплотненную в таблетку белого цвета.

Один флакон Релатокса® содержит: комплекс ботулинического токсина типа А и гемагглютинина – 50 или 100 ЕД; желатина – 6 мг; мальтозы – 12 мг. Хранить и транспортировать препарат следует при температуре от 2 до 8°C в отдельной закрытой маркированной пачке.

Исследовательская база

Доклинический контроль препарата проведен в ФГБУ «Государственный научно-исследовательский институт стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича» Минздравсоцразвития России. В опытах на лабораторных животных установлена низкая реактогенность, высокая безопасность и выраженная фармакологическая активность Релатокса®, сравнимые с соответствующими характеристиками Ботокса [1, 2]. Полученные данные позволили рекомендовать дальнейшее изучение препарата Релатокс® в клинических испытаниях на добровольцах, которые были успешно пройдены, и в марте 2012 года получено **регистрационное удостоверение на применение Релатокса® для лечения блефароспазма и мимических морщин верхней и нижней половины лица** (рег. удостоверение № ЛП-001593, лицензия № 12226 ЛС-П от 19.02.2013). В течение последующих 2,5 лет идет внедрение нового ботулотоксина в клиническую практику, наряду с этим организованы

и активно ведутся многоцентровые исследования для расширения показаний к применению Релатокса® (спастичность, дистонии, ДЦП и др.).

Клинический опыт применения Релатокса® в рутинной практике

Центр междисциплинарной стоматологии и неврологии (ЦМСиН, Москва), являясь клинической базой кафедр неврологии и стоматологии и научно-методической базой МООСБТ, имеет возможность широкого применения ботулинотерапии по различным показаниям, что позволило специалистам Центра (неврологам, косметологам и стоматологам) апробировать препарат Релатокс® в своей повседневной практике и обобщить первые результаты.

С 01.04.2014 по 31.10.2014 терапия Релатоксом® была применена 44 пациентам (мужчин – 11, женщин – 33) для лечения следующих заболеваний и синдромов (в скобках – аббревиатура диагноза, которая сохраняется в **таблице**):

- цервикальная дистония (ЦД) – 13 (из них 4 пациента лечились впервые);
- краниальная дистония с ведущими проявлениями блефароспазма (КД) – 5 (2 пациента лечились впервые);
- гемифациальный спазм (ГФС) – 4 (все пациенты лечились ранее другими препаратами БТА);
- нейропатия лицевого нерва (7) – 6 (3 пациента лечились впервые);
- гипертонус жевательных мышц, включая бруксизм и болевую мышечно-суставную дисфункцию (ГЖМ), – 6 (1 пациент лечился впервые);
- спастичность (Сп) – 2 (оба пациента лечились впервые);
- миофасциальный синдром (МФС) – 3 (все пациенты лечились впервые);
- гипергидроз аксиллярный и ладонный (ГГ) – 1 (пациент лечился ранее другими препаратами БТА);
- эстетическая коррекция (Э) – 4 (2 пациента лечились впервые).

Все пациенты, обращающиеся в ЦМСиН за процедурой ботулинотерапии, получают исчерпывающую информацию обо всех пяти препаратах ботулотоксина, зарегистрированных в РФ, для того чтобы они могли самостоятельно

сделать свой выбор. При выборе препарата определяющими доводами в пользу Релатокса® пациенты указывали следующие критерии: доступная цена, желание попробовать новый препарат, доверие к российским продуктам, чувство патриотизма, положительные отзывы из источников информации.

Средние дозы Релатокса® при инъекции пациентам, уже леченным ранее, сохранялись сопоставимыми с дозами ранее применявшихся препаратов. Для пациентов, лечившихся впервые, дозы выбирались по аналогии и в соответствии с тяжестью и выраженностью клинического синдрома. Все пациенты подписывали информированное согласие на применение нового препарата БТА, в ряде случаев – off label, что в настоящее время является общепринятой мировой практикой.

Средние дозы Релатокса® на одну процедуру составляли:

ЦД – 170 ЕД, КД – 70 ЕД, ГФС – 69 ЕД, 7 – 42 ЕД, ГЖМ – 82 ЕД, Сп – 100, МФС – 63 ЕД, ГГ (аксиллярный) – 100 ЕД, ГГ (ладонный) – 100 ЕД, Э – 22 ЕД.

ЭМГ-контроль процедуры с применением портативного анализатора МИСТ проводился 10 пациентам с ЦД, всем пациентам со спастичностью и ГЖМ, что позволило достичь более высоких результатов лечения средними дозами препарата с минимизацией нежелательных явлений.

Результаты

Переносимость препарата всеми пациентами была отмечена как хорошая и очень хорошая, лишь три пациента отметили местную реакцию в виде папул в местах инъекций (на лице), разрешившихся через неделю. Гриппоподобного синдрома не отмечено ни у одного пациента. Таких нежелательных явлений, как дисфагия, птоз и иные, связанных в большей степени с техникой инъекции, не отмечалось, однако это скорее является заслугой опыта врачей, проводивших лечение, чем только характеристик препарата. Эффект наступал на 7–10-е сутки при лечении ЦД и спастичности и на 3–6-е сутки – при остальных нозологиях. В настоящее время оценить длительность эффекта можно только по косвенным

Таблица. Клинический опыт применения Релатокса®

№	Пол	Возраст (лет)	Диагноз	I – инъекция произведена впервые, II – пациент ранее лечился БТА	Суммарная вводимая доза (ЕД) (знак «-» означает недостаточную удовлетворенность пациента результатом)	Субъективная оценка удовлетворенности эффектом процедуры в %
1	М	36	ЦД	I	230	65
2	Ж	56	КД	I	75	80
3	М	37	КД	II	50 –	
4	Ж	30	ГЖМ	II	100	80
5	М	38	Э	I	20	85
6	Ж	40	ЦД	II	200	75
7	Ж	63	КД	II	60	65
8	Ж	40	ЦД	II	100 + 100	70; 70
9	Ж	55	7	I	10	60
10	Ж	56	ЦД	II	100	65
11	Ж	73	ГФС	II	50	90
12	Ж	61	ЦД	II	100	85
13	Ж	43	ГЖМ	II	100	90
14	Ж	39	ГЖМ	II	40	70
15	Ж	32	Сп	I	100	
16	Ж	51	ГЖМ	I	100	85
17	Ж	39	ГЖМ	II	50	55
18	Ж	35	ГФС	II	50	90
19	Ж	63	Э	II	30	85
20	Ж	54	7	II	55	70
21	М	54	ГФС	II	100 –	
22	М	40	7	II	60	75
23	М	67	КД	I	100	70
24	Ж	48	ЦД	II	200	85
25	Ж	45	ЦД	II	200	75
26	М	63	КД	II	65	85
27	Ж	81	ГФС	II	75	85
28	М	42	ЦД	II	100	65
29	М	48	ЦД	I	250	75
30	Ж	56	7	II	15	55
31	М	45	МФС	I	110	100
32	Ж	40	Э	II	60	90
33	Ж	43	ЦД	II	135	80
34	Ж	43	Э	I	15	100
35	Ж	46	ЦД	I	220	80
36	Ж	65	7	I	90	75
36	Ж	27	ЦД	I	180	75
38	Ж	46	Сп	II	100	
39	Ж	28	МФС	I	50	80
40	Ж	33	МФС	I	30	70
41	Ж	69	7	I	20	75
42	Ж	40	ГЖМ	II	100	100
43	Ж	75	ЦД	II	200 –	
44	М	30	ГГ	II	200	100

признакам. Из всей группы пациентов, первые из которых начали лечение в апреле 2014 года, на повторные инъекции пришли четыре пациента. Одна пациентка с ЦД обратилась за повторной инъекцией через 4 месяца после предыдущей процедуры, при этом она попросила повторить инъекцию Релатокса®, так как была удовлетворена эффектом от первой инъекции. Один пациент с ГФС, один – с КД и одна пациентка с ЦД сообщили, что результат лечения Релатоксом® по эффективности их удовлетворил меньше, чем ранее применявшиеся препараты, и получили повторную инъекцию другим препаратом БТА. Остальные 40 пациентов до настоящего времени не обратились за повторной инъекцией, что может свидетельствовать о том, что результат

сохраняется, и наблюдение за ними продолжается.

И в заключение

Таким образом, результаты клинического анализа лечения пациентов новым российским препаратом БТА Релатокс® в реальной рутинной практике специализированной клиники ботулинотерапии позволяет сделать следующие предварительные выводы:

- эффективность и переносимость препарата сопоставима с другими препаратами БТА;
- создается впечатление о достаточной длительности эффекта препарата;
- нежелательные явления незначительны, повысят эффективность и уменьшить риск нежелательных

явлений позволяет ЭМГ-контроль процедуры;

- пациенты испытывают доверие к российскому препарату;
- целесообразно расширение зарегистрированных показаний к применению препарата. ■

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Елькин В.Д., Плотникова Е.В., Клиническая безопасность и терапевтические возможности применения препарата «Релатокс» для коррекции мимических морщин // Вестник эстетической медицины. – 2012. – № 3, Т. 11.
- [2] Елькин В.Д., Плотникова Е.В. Результаты лечения косметических недостатков лица препаратом «Релатокс» // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2013. – № 6.