

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

# Проспективное рандомизированное двойное слепое исследование, сравнивающее ботулотоксины типа А (Botox) и Prosige для лечения блефароспазма и гемифациального спазма

Элизабет Мария Апаресида Барашневичус Квальято, доктор медицинских наук, Эдмур Франко Карелли, доктор медицинских наук,  
и Маура Апаресида Виана, доктор медицинских наук

**Резюме:** Ботулотоксин А (БТА) считается эффективным средством лечения блефароспазма и гемифациального спазма, однако существует мало исследований, позволяющих сравнить его различные формы. В этом проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивали препарат Prosige, ботулиннический токсин китайского происхождения, с Botox с целью установления безопасности, эффективности и эквивалентности доз этих двух препаратов при лечении блефароспазма и гемифациального спазма. В исследовании приняли участие пятьдесят семь пациентов: 21 случай блефароспазма (из которых 11 были пролечены Botox); и 10 — Prosige), а также 36 пациентов с гемифациальным спазмом (17 лечились Botox, а 19 — Prosige). Все пациенты были схожи по возрасту, длительности заболевания, количеству предыдущих инъекций и времени, прошедшему с момента последнего применения ботулиннического токсина типа А. Боль и жжение во время инъекции, а также результаты лечения были одинаковыми в обеих группах. Системных побочных эффектов не наблюдалось, а местные побочные эффекты отмечались с одинаковой интенсивностью и частотой в обеих группах. Средняя продолжительность эффекта была схожей как для пациентов с блефароспазмом (11,3 недели для обоих токсинов), так и для пациентов с гемифациальным спазмом (12,8 недели для Botox и 12,9 недели для Prosige). В обеих группах пациентов с блефароспазмом улучшение по сравнению исходным уровнем через 16 недель наблюдалось только в области эмоциональных аспектов по 36-пунктной краткой анкете оценки состояния здоровья. У всех пациентов с гемифациальным спазмом не было выявлено различий в результатах 36-пунктной краткой анкеты оценки состояния здоровья до и после лечения. Таким образом, был сделан вывод, что Botox и Prosige обладают схожей эффективностью, безопасностью и переносимостью, поэтому эквивалентность доз 1:1 может быть рассмотрена для лечения блефароспазма и гемифациального спазма.

**Ключевые слова:** блефароспазм, гемифациальный спазм, ботулотоксин типа А, рандомизированное клиническое исследование (Clin Neuropharm 2010;33: 27Y31)

Первичный блефароспазм (BS) — одна из наиболее распространенных форм очаговой дистонии у взрослых, чаще встречающаяся у женщин. По данным разных стран, распространенность заболевания варьируется от 1,6 до 13,3 случаев на 100 000 жителей.<sup>1,2</sup> Как правило, заболевание начинается незаметно в возрасте от пятидесяти до семидесяти лет, развивается медленно и в итоге стабилизируется. Это приводит к различным степеням затруднения при выполнении задач и часто влечет за собой профессиональные и социальные проблемы. Блефароспазм был одним из первых изученных показаний для применения ботулиннического токсина А (БТА); до сегодняшнего дня это считается методом лечения первой линии. Поскольку улучшение состояния наблюдается у 90% пациентов, использование плацебо затруднительно и неэтично, и это объясняет, почему было предпринято лишь несколько попыток провести должным образом контролируемые клинические испытания.<sup>2,3</sup>

Кафедра неврологии Факультета медицинских наук Университета Кампинас, Сан-Паулу, Бразилия.

Корреспонденцию и запросы на перепечатку следует направлять Элизабет Марии.

Апаресида Барашневичус Квальято, доктор медицинских наук,Rua Альфредо Калил, 187, Жардим-да-Палмейрас, Кампинас, СЕР 13101-507, Сан-Паулу, Бразилия; Эл. почта: [bethbara@yahoo.com](mailto:bethbara@yahoo.com)

Все права защищены(R) 2010 Lippincott Williams & Wilkins

DOI: 10.1097/WNF.0b013e3181c46f61

Гемифациальный спазм (HFS) имеет распространенность от 7,4 до 14,5 случаев на 100 000 жителей и характеризуется непроизвольными сокращениями лицевых мышц вследствие дисфункции лицевого нерва, вызывающими различные степени инвалидности, от социальной дезориентации до ухудшения зрения из-за непроизвольного закрытия век.<sup>2</sup>

Причиной гемифациального спазма может быть нейроваскулярная компрессия, вызванная аномальной ветвью передней нижней мозговой артерии (43%), задней нижней мозговой артерии (31%), позвоночной артерии (23%) или множественными сдавливающими сосудами (38%).<sup>6</sup> К другим причинам относятся восстановление после идиопатического паралича лицевого нерва, рассеянный склероз, травмы и опухоли.<sup>7</sup>

Гемифациальный спазм, как правило, сохраняется неопределенно долго и не улучшается при применении системных препаратов. Даже в случаях компрессии лицевого нерва аномальным сосудом хирургическое лечение гемифациального спазма может привести к таким осложнениям, как потеря слуха и слабость лицевых мышц, и в этом случае его заменили ботулотоксином.<sup>2,3</sup>

Ботулотоксин А, используемый для лечения косоглазия и BS с 1985 года, является мощным нервно-мышечным блокатором для лечения изнурительных мышечных спазмов. Эффект длится от 12 до 16 недель, поскольку синаптическая функция нормализуется благодаря новому синтезу синаптосомного 25Y ассоциированного синаптического белка.<sup>8,10</sup>

Долгосрочные побочные эффекты БТА, такие как усталость, сухость во рту и гриппоподобные симптомы, связанные с системным распространением токсина, встречаются редко.<sup>11</sup> Считается, что основной причиной снижения эффективности лечения является выработка антител.<sup>11</sup> В ходе последовательных исследований был сделан вывод о том, что БТА является наиболее эффективным методом лечения BS, как с точки зрения краткосрочных, так и долгосрочных результатов.<sup>13</sup>

В связи с разработкой новых составов БТА (ботулиннического токсина) в настоящее время необходимы исследования, изучающие технические факторы, такие как интервал между применениями, методы инъекций, эквивалентность доз, типы ботулиннических токсинов и иммуногенность.<sup>4,14</sup>

В исследовании 1-го класса сравнивали Xeomin и Botox при раке молочной железы с использованием эквивалентных доз у 300 пациентов, при этом 256 пациентов завершили исследование. Различий в эффективности или побочных эффектах между двумя препаратами не наблюдалось.<sup>15</sup>

Коэффициент пересчета между Prosige и Botox считается равным 1:1, хотя существует немного исследований, демонстрирующих эквивалентность этих двух ботулиннических токсинов и сравнивающих эффективность и безопасность Prosige с другими ботулинническими токсинами.<sup>14,16</sup> В одном ретроспективном исследовании было выявлено соотношение 1,5:1 для препарата Prosige по отношению к Botox.<sup>14</sup>

С 1991 года ботулотоксин типа А (БТА) используется в нашей клинике двигательных расстройств для лечения очаговых дистоний, гемифациального спазма и спастичности с эффективными и безопасными результатами.

Botox (Allergan Laboratory) стал доступен в Бразилии в 1991 году, а Prosige (Lanzhou Laboratory, Китай), зарегистрированный в Бразильском национальном агентстве по надзору за здоровьем в 2003 году, доступен с 2005 года для лечения пациентов, финансируемых бразильской государственной системой здравоохранения. Последний препарат используется в Китае с 1992 года для лечения неврологических расстройств.<sup>17,20</sup> Ввиду высокой стоимости этих лекарственных препаратов сравнивательные клинические и фармакоэкономические исследования имеют первостепенное значение в такой развивающейся стране, как Бразилия.<sup>16,21,22</sup>

ТАБЛИЦА 1. Демографические и клинические характеристики пациентов

	BS			HFS		
	Botox, n = 11	Prosige, n = 10	P	Botox, n = 17	Prosige, n = 19	P
Мужской/женский	1:10	2:8	0,59	3:14	4:15	1,0
Возраст, среднее значение (стандартное отклонение), лет	67,5 (6,3)	65,9 (0,9)	0,96	59,8 (12,5)	58,9 (9,1)	0,59
Распространение информации о заболеваниях, среднее значение (стандартное отклонение), лет	9,3 (5,0)	12,1 (6,3)	0,23	9,1 (4)	13,5 (7,9)	0,09

**ЦЕЛИ**

Целью данного исследования было сравнение клинической эффективности, безопасности, переносимости и эквивалентности доз Botox и Prosige при лечении BS и HFS.

**МЕТОДЫ**

Проспективное рандомизированное двойное слепое исследование было разработано в Клинической больнице Государственного университета Кампинсса (Сан-Паулу, Бразилия) и проведено в соответствии с правилами надлежащей клинической практики (1997 г.), Хельсинкской декларацией и с учетом примененных национальных нормативных требований. Клинический протокол и форма информированного согласия были одобрены этическим комитетом учреждения, где проводилось исследование.

Критериями включения были: наличие у пациентов клинического диагноза первичного BS или HFS, отсутствие предшествующего лечения ботулотоксином типа А или отсутствие его применения в течение предыдущих 24 недель, а также возраст старше 18 лет.

Критериями исключения были известная гиперчувствительность к БТА или к компонентам формулы, активная инфекция или воспаление на лице, беременность или послеродовой период, нервно-мышечные заболевания, алкоголизм, а также терапия аминогликозидами или другими препаратами, которые могли бы повлиять на нервно-мышечную передачу в течение периода исследования.

Пациенты, пришедшие в клинику на лечение, были обследованы во время первого визита (В1), им был разъяснен протокол исследования, и было получено подписанное информированное согласие. На этапе В2 третье лицо (всегда один и тот же врач) независимо от других лиц проводило рандомизацию пациентов, назначало один из препаратов, подготавливало шприцы без маркировки, после чего медсестра передавала их врачу, проводившему процедуру. Ни врач, ни пациенты не знали, что данный коммерческий продукт подходит для их лечения. Размер выборки был рассчитан эмпирически на основе результатов предыдущих аналогичных исследований.<sup>4,21,23</sup> На этапе В1 пациенты были отобраны и оценены с помощью шкалы оценки блефароспазма (BSGS) или шкалы оценки гемифациального спазма (HFSES)<sup>11</sup>, которая оценивает повседневную активность, трудовые и социальные аспекты. Для оценки качества жизни используется краткая анкета из 36 пунктов.

Была применена анкета для оценки состояния здоровья (SF-36). Через неделю, на втором этапе (В2), пациентам были сделаны инъекции Botox или Prosige. Из 21 пациента с BS (38,84%) 11 получили Botox (52,38%), а 10 — Prosige (47,62%), и из 36 пациентов с HFS (63,15%) 17 получили Botox (47,22%), а 19 — Prosige (52,78%). Каждый флакон с 100 ЕД. Botox или Prosige разбавляли 2 мл 0,9%-ного стерильного физиологического раствора и немедленно вводили инъекционно.

Каждому пациенту, проходящему лечение по поводу BS, вводили в общую сложности 60 ЕД. Botox или Prosige (30 ЕД. на каждую круговую мышцу глаза и мышцу, поднимающую глаз). Для каждого пациента с HFS общая примененная доза составляла 35 ЕД. (25 ЕД. Botox или Prosige на круговую мышцу глаза и 10 ЕД., распределенных между большой и малой склеральной мышцей, мышцей, поднимающей угол рта, мышцей, поднимающей верхнюю губу, мышцей, поднимающей мышцы, угловой депрессор, подбородочной мышцей платизмы). Для анестезии места инъекции использовалась мазь с кислокаином и лидокаином, а сразу после инъекции оценивались болевые ощущения и жжение.

На этапе В3, через 4 недели после инъекции, состояние пациентов оценивалось с помощью клинических шкал, а нежелательные явления (НЯ) оценивались исследователем, который не знал, какая коммерческая форма БТА была применена. Переносимость и эффективность оценивались как исследователем, так и пациентами. Побочные эффекты были классифицированы как легкие (легко переносимые, с минимальным дискомфортом, не мешающие повседневной деятельности), умеренные (вызывающие дискомфорт, мешающие обычной деятельности) и тяжелые (препятствующие обычной деятельности).

В группе В4, через 16 недель после инъекции, была проведена вторая оценка с использованием клинических шкал, опросника SF-36, оценки побочных эффектов и переносимости, а также продолжительности наблюдения за результатами. Пациенты оценивали результаты В4 по следующим категориям: отличный, очень хороший, хороший, обычный и плохой.

Критерии переносимости оценивались как отличные (отсутствие побочных эффектов), очень хорошие (от 1 до 2 легких побочных эффектов), хорошие (1 умеренный и 1 или 2 легких побочных эффекта), удовлетворительные (1 или 2 умеренных и 3 или более легких побочных эффекта) или плохие (1 или более серьезных побочных эффектов). Побочные эффекты были классифицированы как не связанные, возможно связанные и вероятно связанные с инъекцией.

Данные были введены в программу Microsoft Access, а описательный анализ и построение графиков проводились с помощью системы статистического анализа для Windows. Для статистического анализа пропорции сравнивались с помощью теста  $W^2$  и, при необходимости, с помощью точного теста Фишера; а для непрерывных переменных — критерий Манна-Уитни и дисперсионный анализ (ANOVA; с ранжированными значениями).

ТАБЛИЦА 2. Побочные эффекты у 21 пациента с BS через 4 недели после инъекции БТА

НЯ	Botox, n (%)	Prosige, n (%)	НЯ	Botox, n (%)	Prosige, n (%)
Жжение в глазах	6 (54,5)	6 (60)	Жжение в глазах	7 (41)	10 (52,6)
Боль в глазах	2 (18,2)	2 (20)	Местная боль	2 (11,8)	8 (42,1)
Слезотечение	7 (63,6)	6 (60)	Слезотечение	0 (0)	3 (15,8)
Лагофтальмия	5 (45,4)	1 (10)	Лагофтальмия	5 (29,4)	5 (26,3)
Легкий птоз век	1 (9)	5 (50)	Легкий птоз век	5 (29,4)	6 (31,6)
Диплопия	2 (18,2)	0 (0)	Диплопия	0 (0)	1 (5,3)
Конъюнктивит	1 (9)	0 (0)	Слабость лицевых мышц	12 (70,6)	14 (73,5)
P < 0,05 для всех.					

ТАБЛИЦА 3. Нежелательные явления у 36 пациентов с HFS через 4 недели после инъекций ботулотоксина типа А

НЯ	Botox, n (%)	Prosige, n (%)
Жжение в глазах	7 (41)	10 (52,6)
Местная боль	2 (11,8)	8 (42,1)
Слезотечение	0 (0)	3 (15,8)
Лагофтальмия	5 (29,4)	5 (26,3)
Легкий птоз век	5 (29,4)	6 (31,6)
Диплопия	0 (0)	1 (5,3)
Слабость лицевых мышц	12 (70,6)	14 (73,5)
P < 0,05 для всех.		

ТАБЛИЦА 4. Эффект Длительность в неделях

Препарат	BS		HFS	
	Botox	Prosigne	Botox	Prosigne
Среднее значение (стандартное отклонение)	11,3 (2,1)	11,3 (4,5)	12,8 (2,8)	12,9 (2,9)
Средн. Макс.	8 15	0 16	6 8	16 20
P	0,45		0,87	

Уровень значимости составил 5% ( $\geq 0,05$ ), а степень ( $1/j A$ ) составила 80% ( $A G 0,20$ ).<sup>24</sup>

В группе BS побочные эффекты наблюдались у 10 из 11 пациентов, получавших Botox, и у всех 10 пациентов из группы Prosigne. Как показано в Таблице 2, различий в частоте возникновения каждого типа побочных эффектов между группами лечения не наблюдалось.

Побочные эффекты, вероятно, были связаны с инъекцией у всех пациентов с BS, и их интенсивность была одинаковой в обеих группах: 90% — легкие и 10% — умеренные.

Не было выявлено существенной разницы в болевых ощущениях и жжении, о которых сообщали пациенты с синдромом ладонно-подошвенной эритемы (HFS), получавшие Botox (82,4% и 83,3% соответственно), и пациенты, получавшие Prosigne (89,5% и 84,2% соответственно) во время инъекций ( $P = 0,65$  для боли и  $P = 1,00$  для жжения). Также не было различий в частоте возникновения местного отека, который наблюдался у 1 пациента в каждой группе (5,9% в целом), или экхимозов, которые возникали у 8 пациентов в каждой группе (23,5%, 2 в группе Botox и 6 в группе Prosigne;  $P = 0,26$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические и клинические характеристики 57 пациентов представлены в Таблице 1. Как у пациентов с BS, так и у пациентов с HFS не было различий в распределении возраста, пола и длительности заболевания между двумя подгруппами исследования, получавшими Botox или Prosigne.

У пациентов с BS предшествующая экспозиция к БТА была аналогичной, и в группах, получавших Botox и Prosigne (8,5 и 8,7 инъекций соответственно), и в среднем интервал с момента последней инъекции в обеих группах составлял 16 месяцев.

У пациентов группы BS не было существенной разницы в сообщаемой боли или жжении во время инъекции между двумя подгруппами, и на эти симптомы жаловались 81,8% из 11 пациентов, получавших Botox, и 60% из 10 пациентов группы Prosigne ( $P = 0,06$ ). Также не было выявлено существенной разницы в частоте возникновения местного отека и экхимоза, которые наблюдались соответственно у 9,1% и 36,4% пациентов в группе, получавшей Botox, и у 20% и 50% пациентов в группе, получавшей Prosigne ( $P = 1,00$ ).

На третьем этапе исследования 31 (86,1%) из 36 пациентов с синдромом ладонно-подошвенной эритемы сообщали о побочных эффектах, все из которых, вероятно, были связаны с инъекцией (Таблица 3). Побочные эффекты наблюдались у 13 пациентов, получавших лечение Botox (76,5%), и у 18 пациентов, получавших лечение препаратом Prosigne (94,7%). Интенсивность побочных эффектов была одинаковой в обеих группах: Легкая форма наблюдалась у 13 пациентов (38,2%), из которых 7 получали лечение Botox, а 6 — Prosigne, а умеренная — у 21 пациента (61,8%), из которых 8 получали лечение Botox, а 13 — Prosigne ( $P = 0,37$ ).

Профили переносимости у пациентов с BS, получавших Botox и Prosigne, были соответственно отличными у 9,1% и 0%, очень хорошими у 36,6% и 60%, хорошими у 36,6% и 40%, и обычными у 18,2% и 0%. У пациентов с HFS переносимость Botox и Prosigne была отличной у 25,5% и 5,3% пациентов, хорошей у 64,7% и 57,9%, а также удовлетворительной у 11,8% и 36,8% пациентов.

## Описательный анализ шкалы оценки степени блефароспазма – сравнение Botox и Prosigne.

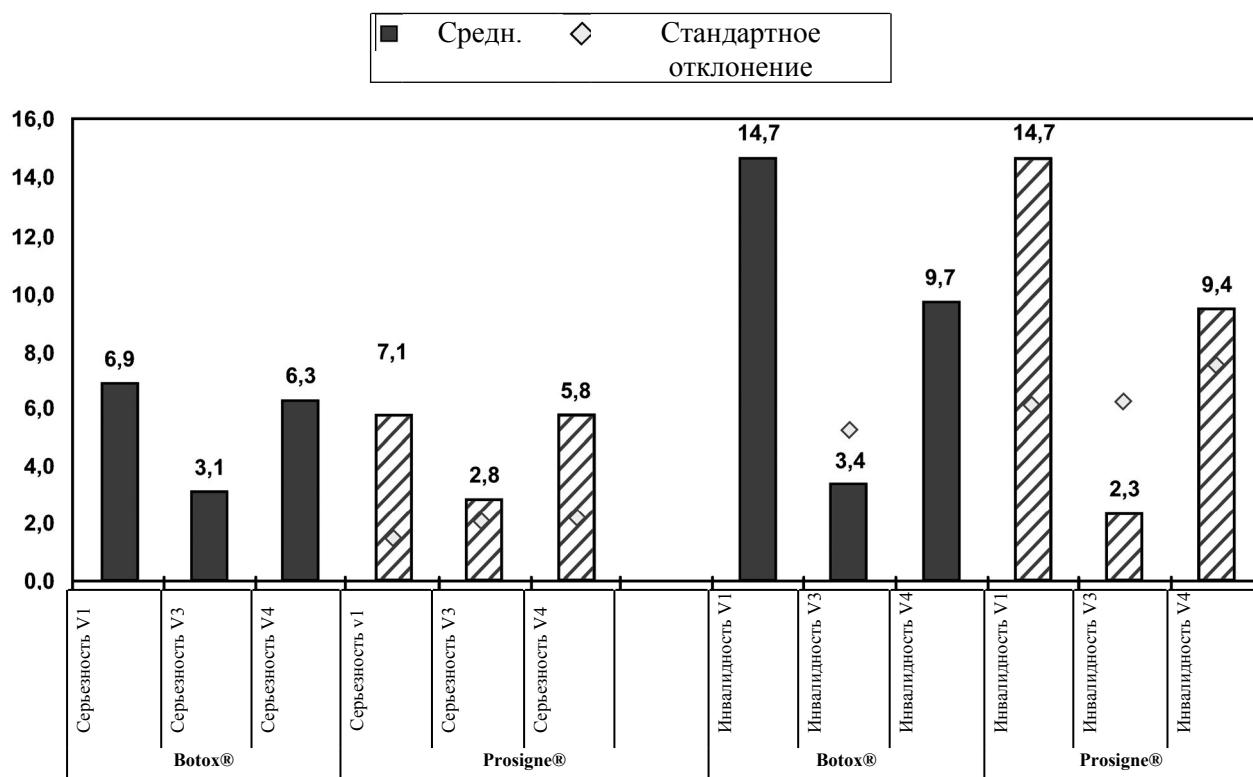


РИСУНОК 1. Описательный анализ сравнения эффективности Botox и Prosigne при BSGS.

Продолжительность действия методов лечения показана в Таблице 4.

Результаты лечения методом BS были оценены как отличные 3 пациентами (14,3%; 1 пациент лечился Botox и 2 — Prosigne), очень хорошие — 7 (33,3%; 3 пациента лечились Botox и 4 — Prosigne), хорошие — 7 (33,3%; 5 пациентов лечились Botox и 2 — Prosigne), и удовлетворительные — 4 пациентами (19,5%; по 2 пациента из каждой группы).

Среди пациентов с HFS 8,3% оценили результаты лечения как отличные (1 пациент лечился Botox и 2 — Prosigne); 22,2% — как очень хорошие (по 4 человека из каждой группы); 63,9% — как хорошие (11 пациентов лечились Botox и 12 — Prosigne); и 5,6% — как удовлетворительные (по 1 человеку из каждой группы).

Показатель BSGS продемонстрировал значительные различия между V1, V3 и V4 ( $P G 0,0001$ ) в обеих группах. Значимых различий между двумя методами лечения не наблюдалось ни по общему баллу тяжести заболевания ( $P = 0,96$ ), ни по баллам каждого отдельного визита (профилактический тест с контрастом;  $P = 0,49$ ). Шкала оценки инвалидности показала значительные различия между показателями V1, V3 и V4 (ANOVA;  $P G 0,0001$ ). Не было выявлено различий ни между двумя вариантами лечения ( $P = 0,63$ ), ни по показателям посещений между вариантами лечения (профилактический тест с контрастом;  $P = 0,61$ ), как показано на Рисунке 1.

Между обеими группами пациентов с BS не было различий по общему баллу BSGS при посещениях V1, V3 и V4 ( $P = 0,77$ ).

Показатель HFSES не отличался между группами, получавшими Botox и Prosigne, на этапе V1 (13,6 против 12,4;  $P = 0,45$ ), V3 (2,7 против 2,4) и V4 (7,4 против 6,6;  $P = 0,98$ ). Между группами V1 и V3, V1 и V4, а также V3 и V4 наблюдалась разница ( $P G 0,0001$ ). На Рисунке 2 показано качество жизни пациентов с BS, оцененное с помощью опросника SF-36 по шкалам V1 и V4.

На первом этапе (V1) у пациентов с BS не было выявлено различий между двумя препаратами по эмоциональному аспекту опросника SF-36 ( $P = 0,81$ ), а на четвертом этапе (V4) в обеих группах наблюдалось улучшение ( $P = 0,01$ ). Различий между обеими группами по результатам этих визитов не наблюдалось ( $P = 0,09$ ).

В физической сфере не было обнаружено различий ни между токсинами ( $P = 0,59$ ), ни между посещениями ( $P = 0,10$ ), ни между оценками при каждом посещении ( $P = 0,46$ ). Что касается социальных аспектов, существенных различий между V1 и V4 не наблюдалось ( $P = 0,98$ ), а также между двумя токсинами ( $P = 0,85$ ), и не было выявлено различий между обоими токсинами по оценкам посещений ( $P = 0,55$ ). Аналогично, не было расхождений в результатах дисперсионного анализа (ANOVA) в отношении области функциональной способности между V1 и V4 ( $P = 0,17$ ) для обоих токсинов ( $P = 0,25$ ) или между показателями токсинов при обоих посещениях ( $P = 0,78$ ). Что касается болевого синдрома, то не было выявлено различий по обоим показателям БТА ( $P = 0,50$ ) между V1 и V4 (ANOVA;  $P = 0,63$ ), а также между показателями токсичности за два визита ( $P = 0,68$ ).

В области общего состояния здоровья не было выявлено существенных различий между V1 и V4 ( $P = 0,78$ ) для обоих БТА ( $P = 0,61$ ) или показателей токсичности между двумя визитами ( $P = 0,15$ ). Что касается психического здоровья, то не было выявлено существенных различий между V1 и V4 ( $P = 0,64$ ) для обоих БТА ( $P = 0,90$ ), а также не было различий между двумя токсинами за эти два визита ( $P = 0,22$ ). В области жизнеспособности не было выявлено существенных различий в оценках ни для одного из визитов ( $P = 0,34$ ), ни для обоих токсинов ( $P = 0,64$ ), и то же самое относится к различиям в оценках между токсинами для разных визитов ( $P = 0,87$ ).

У пациентов с HFS не было выявлено различий в показателях SF-36 между V1 и V4 ни в одной из областей, а также между различными токсинами при каждом посещении.

### SF-36 - Botox против Prosigne

■ Средн. ◇ Стандартное отклонение

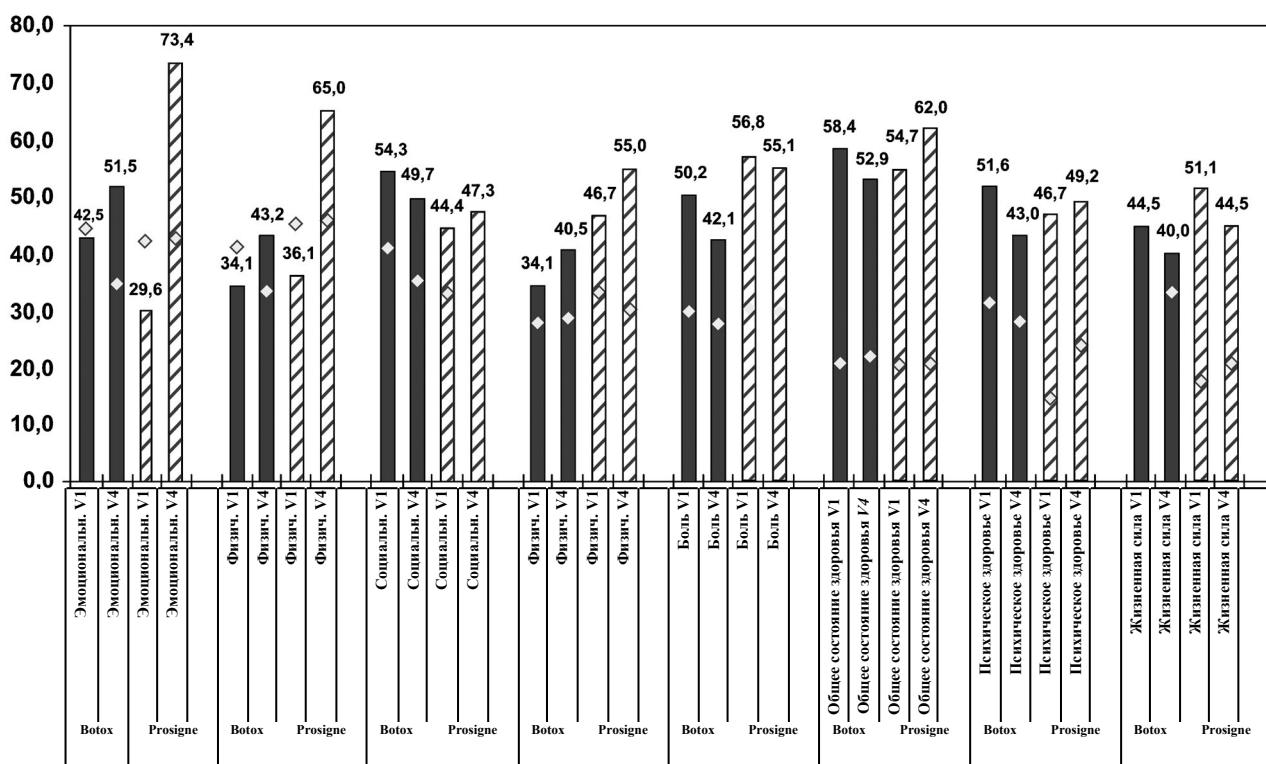


РИСУНОК 2. Описательный анализ SF-36 и сравнение методов лечения с V1 и V4 у пациентов с BS.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В этом рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивались препараты Botox и Prosigne для лечения BS и HFS. Предыдущее бразильское перекрестное исследование показало, что между этими двумя токсинами не было различий в краткосрочной эффективности или безопасности при лечении BS и HFS.<sup>16</sup>

Хотя пациенты с BS имели схожий возраст в обеих группах и схожий анамнез заболевания, в обеих группах наблюдалась схожая более высокая доля женщин, как это сообщается в литературе по BS.<sup>2</sup> Прощедшее с момента последнего воздействия БТА время было достаточно большим, чтобы исключить возможность отдаленного эффекта.

Боль и жжение в местах инъекций, а также незначительные побочные эффекты, такие как слезотечение и жжение, хорошо переносились и были схожими в обеих группах, получавших BS. Снижение слезоотделения вследствие ослабления интрапальпебральной части круговой мышцы глаза приводит к усиленному задержке слез в этой области, что и является причиной данного симптома.<sup>25</sup>

У пациентов с BS частота возникновения нежелательных явлений, их интенсивность и переносимость были одинаковыми в обеих группах. Средняя продолжительность периода, в течение которого наблюдался эффект от лечения, составила 11,3 недели для обеих групп, что соответствует данным литературы, где продолжительность эффекта описывается в диапазоне от 10,2 до 14 недель.<sup>16,25</sup> Результаты лечения оценивались пациентами одинаково в обеих группах с BS.

Клиническая картина BS была однородной в обеих группах, что объективно подтверждалось при проведении BSGS. При сравнении суммарных баллов по степени тяжести и инвалидности через 4–16 недель наблюдались различия между тремя показателями, что свидетельствует об улучшении состояния обеих групп к моменту последней оценки.

У пациентов с HFS также наблюдались схожие возрастные группы и аналогичная история болезни. Боль и жжение в местах инъекций были одинаковыми в обеих группах с HFS. Частота возникновения, интенсивность и переносимость нежелательных явлений были одинаковыми в обеих группах. Средняя продолжительность периода, в течение которого наблюдался эффект от лечения, а также оценка пациентами результатов лечения были схожими в обеих группах.

Показатель HFSES продемонстрировал улучшение у всех пациентов, однако симптомы возобновились через 16 недель, хотя и с меньшей интенсивностью по сравнению с исходным уровнем.

Несмотря на объективное улучшение состояния пациентов, опросник SF-36 оказался ограниченным инструментом для оценки пациентов с BS и HFS, поскольку в большинстве своих разделов он не показал значительных изменений, за исключением эмоциональных аспектов у пациентов с BS.

В нашем исследовании, где использовалось соотношение 1:1 между Botox и Prosigne, были получены те же результаты и одинаковая частота побочных эффектов. Мы пришли к выводу, что Botox и Prosigne одинаково безопасны и эффективны при лечении BS и HFS. Необходимы дальнейшие исследования для установления соотношения затрат и выгод среди всех существующих на рынке БТА для лечения двигательных расстройств, таких как BS и HFS. Вопросы осуществимости и этики делают проведение плацебо-контролируемых исследований маловероятным, и следует разработать другие стратегии для доказательства эффективности этих методов лечения в эпоху доказательной медицины.

## ССЫЛКИ

1. Дефацио Г., Ливреа П. Эпидемиология первичного блефароспазма. Mov Disord 2002;17:7Y12.
2. Брин М.Ф., Даниси Ф., Блицер А. Блефароспазм, оромандибулярная дистония, синдром Мейте и гемифациальный спазм. В: Мур П., Науманн М., ред. Справочник по лечению ботулотоксином. 2-е изд. Blackwell Science; 2003;6:119Y141.
3. Янкович Дж. Лечение дистонии. В: Уоттс Р.Л., Коллер, ред. Двигательные расстройства. 2-е изд. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк: Макгроу-Хилл; 2004;32:527Y539.
4. Коста Дж., Эспириту-Санто С., Борхес А. и др. Терапия ботулотоксином типа A при блефароспазме. База данных систематических исследований Кокрейна

Обзоры 2005 г., выпуск 1. №: CD004900.DOI: 10.1002/14651858.CD004900.pub2.

5. Симпсон Д.М., Блицер А., Брашир А. и др. Оценка: нейротоксин ботулина для лечения двигательных расстройств (обзор, основанный на доказательствах). Отчет Подкомитета по оценке терапевтических средств и технологий Американской академии неврологии. Neurology 2008;70:1699Y1706.
6. Кампос-Бенитес М., Кауфманн А.М. Результаты нейроваскулярной компрессии при гемифациальном спазме. J Neurology 2008;109930:416Y420.
7. Танкере Ф., Бернат И., Паралич Бела: от вирусной этиологии к диагностической реальности [на французском языке]. Rev Med Interne 2009;30:769Y775.
8. Скотт Н.А., Кеннеди Р.А., Стабис Х.А. Инъекции ботулинического токсина типа A в качестве лечения блефароспазма. Arch Ophthalmol 1985;103:347Y350.
9. Шанц Э. Дж., Джонсон Э. А. Свойства и применение ботулинического токсина и других микробных нейротоксинов в медицине. Microbiol Rev 1992;56(1):80Y99.
10. Россетто О., Каучин П., Ригони М. и др. Металлопротеазная активность нейротоксинов столбняка и ботулотоксина. В: Брин М.Ф., Янкович Дж., Халлелт М., ред. Научные и терапевтические аспекты ботулинического токсина. Филадельфия, штат Пенсильвания: Lippincott Williams & Wilkins; 2002;1:3Y10.
11. Ван Икс, Тан Икс, Цуй Л. Отдаленные последствия местной инъекции ботулинического токсина типа A. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao 1999;21(5):362Y367.
12. Дресслер Д., Бигалке Х., Ротвель Д. К. Тест на грудино-ключично-сосцевидный отросток: методика исследования *in vivo* для изучения образования антител к ботулиническому токсину у человека. J Neurol 2000;247(8):630Y632.
13. Богуцкий А. Серийные исследования SFEMG круговой мышцы глаза после первого введения ботулинического токсина. Eur J Neurol 1999;6:461Y467.
14. Тан Х., Ван Х. Сравнение Botox с китайским ботулиническим токсином типа A. Chin Med J (Engl) 2000;113(9):794Y798.
15. Рогтенкампер П., Йост В.Х., Бихари К. и др. Эффективность и безопасность нового ботулинического токсина типа A, не содержащего комплексообразующих белков, при лечении блефароспазма. J Neural Transm 2006;113:303Y312.
16. Ридер С.Р.М., Шестаков П., Сокал М.П. и др. Двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование препарата Prosigne против Botox у пациентов с блефароспазмом и гемифациальным спазмом. Clin Neuropharmacol 2007;30(1):39Y42.
17. Ван Ю.С., Чжан Х., Хуан Б.Г. и др. Получение кристаллического ботулинического токсина типа A для терапевтического применения и создание экспериментальной модели на животных. J Biol Prod 1990;3(3):121Y125.
18. Дай З., Лу В., У С. и др. Клинические испытания II фазы лечения блефароспазма и гемифациального спазма с помощью инъекционного ботулотоксина типа A. China J Ophthalmol 1993;29(3):144Y145.
19. Чжан Л.Дж., Фэн С.Л., Чжан С.М. и др. Исследование применения ботулинического токсина А для лечения блефароспазма и лицевого спазма. Shanxi Med J 1998;27(1):50Y51.
20. Чжао С.Д., Чен Х.С., Не З.М. и др. Клиническое исследование ботулинического токсина типа А при лечении блефароспазма и лицевого спазма. China J Nerv Ment Dis 1996;22(2):83Y85.
21. Сампайо С. DYSBOT: Одностороннее слепое рандомизированное параллельное исследование для определения возможности выявления каких-либо различий в эффективности и переносимости двух форм ботулинического токсина типа AVDysport и BotoxV при соотношении 4:1. Mov Disord 1997;12(6):1013Y1018.
22. Ласальвия К.Г., Переира Л де С., да Куния М.С. и др. Стоимость и эффективность ботулинического токсина типа А для лечения эссенциального блефароспазма и гемифациального спазма. Arq Bras Oftalmol 2006;69(5):701Y705.
23. Гирланде П., Квартарони А., Синикропи С. и др. Односторонняя инъекция ботулотоксина при блефароспазме: электромиография отдельных волокон и исследование мигательного рефлекса. Mov Disord 1996;11:27Y31.
24. Уолпол Р.Е., Майерс Р.Х., Майерс С.Л. и др. Вероятность и статистика для инженеров и ученых. 8-е изд. Pearson Prentice Hall; 2007.
25. Мауринело Дж. А. младший. Роль ботулинического токсина типа А в лечении блефароспазма и гемифациального спазма. В: Брин М.Ф., Янкович Дж., Халлелт М., ред. Научные и терапевтические аспекты ботулинического токсина. Филадельфия, штат Пенсильвания: Lippincott Williams & Wilkins; 2002;19:197Y205.