

Сравнение двух различных форм ботулотоксина А для лечения блефароспазма и гемифациального спазма

Блефароспазм и гемифазный спазм, ботулинизм, токсины и другие формы

Чуань-цзе У, Цзи-хун ШЕН, Юань ЧЕН, Я-цзюнь ЛЯНЬ

Первая дочерняя больница Чжэнчжоуского университета, отделение неврологии, Чжэнчжоу, Китай

Адрес для корреспонденции: Лиан Я-Джун / Эл. почта: lianyajun369@gmail.com

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: Цель исследования — подтвердить и сравнить терапевтическую эффективность и побочные эффекты китайского ботулинического токсина типа А (CBTX-A, Ланчжоуский институт биологических продуктов, Китай) и современного Botox (Allergan Inc., Калифорния, США) при лечении блефароспазма (БС) и гемифациального спазма (ГФС).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ: С 2006 года мы провели открытое проспективное сравнительное исследование, в котором сопоставили CBTX-A и Botox для лечения БС и ГФС у 273 пациентов. 107 пациентам проводилось лечение современным Botox, а 166 — CBTX-A, при этом подбирались пациенты с одинаковым возрастом, длительностью заболевания и тяжестью спазмов. За пациентами, включенными в исследование, наблюдали в течение 6 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Не было выявлено существенных различий в клинических эффектах двух препаратов, включая начало действия, время достижения пикового эффекта и продолжительность действия ($p>0,05$). Показатели по шкале Козна продемонстрировали значительное снижение после инъекций ботулотоксина типа А. Значительное улучшение симптомов у пациентов с БС и ГФС наблюдалось через 7 дней, 4 недели, 12 недель и 24 недели после инъекции как Botox, так и CBTX-A ($p<0,05$). Между группами, получавшими CBTX-A и Botox, не было выявлено существенной разницы в показателях эффективности лечения как у пациентов с ГФС, так и у пациентов с БС ($p>0,05$). Статистически значимых различий в частоте побочных реакций между ними не выявлено ($p>0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Оба препарата оказались простыми и эффективными для пациентов с блефароспазмом и гемифациальным спазмом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Ботулотоксин типа А, блефароспазм, гемифациальный спазм, сравнение

ÖZ

AMAC: (CBTX-A, Lanzhou Biological Products Institute, China) Blefarospazm ve hemifasial spazmda Çin üretimi (CBTX-A, Lanzhou Biological Products Institute, China) Botulinismus toksininin (Tip A) etkinliği ile Amerikan üretimi Botulinismus toksininin (Allergan Inc., CA, USA) etkinliği karşılaştırılmıştır.

YÖNTEM VE GEREÇLER: Prospektif karşılaştırmalı çalışmada Çin üretimi (CBTX-A, Lanzhou Biological Products Institute, China) Botulinismus toksininin (Tip A) etkinliği ile Amerikan üretimi Botulinismus toksininin (Allergan Inc., CA, USA) etkinliği blefarospazmı veya hemifasial spazmı olan 273 hasta üzerinde 2006 yılından başlanarak incelenmiştir. Hastalardan 107'sine Amerikan üretimi Botulinismus toksini (Allergan Inc., CA, USA) verilirken 166 hastaya Çin üretimi Botulinismus toksini (CBTX-A, Lanzhou Biological Products Institute, China) blefarospazm ve hemifasial spazmda tedavi için kullanılmıştır. Hastaların yaşı, hastalığın süresi ve spazmların şiddetleri tedavi sonrası 6 ay boyunca takip edilmiştir.

BULGULAR: Etkinin başlama süresi, etkinin en üst düzeye ulaştığı dönem ve etkinliğin süresi göz önüne alındığında iki farklı madde arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($P>0,05$). Çin malı toksininin enjeksiyonundan sonra Kohen ölçütlemesine göre belirgin düşüş gözlemlendi. Her iki farklı üretim toksininin enjeksiyonundan sonra 7. gün, 4. hafta, 12. hafta ve 24. haftada blefarospazm ve hemifasial spazmda belirgin düzeltilmeler görüldü ($p<0,05$). Her iki farklı toksinin etkinliği ve yan etki sıklığı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

SONUÇ: Bleforospazm ve hemifasial spazmda basit bir uygulama ile kullanılan iki farklı Botulinismus toksini arasında etkinlik açısından fark saptanmamıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Tip A botulinismus toksini, Blefarospazm, Hemifasiyal spazm, Karşılaştırma

ВВЕДЕНИЕ

Блефароспазм (БС) и гемифациальный спазм (ГФС) — два хронических, вызывающих дискомфорт и смущение двигательных расстройства, с которыми приходится сталкиваться в неврологическом отделении. БС — это форма очаговой дистонии, характеризующаяся непроизвольным спазматическим закрытием века с одной или обеих сторон.

В отличие от этого, ГФС — это расстройство, характеризующееся эпизодическими и прерывистыми подергиваниями, тоническими спазмами и синкинезией мышц одной стороны лица, иннервируемых лицевым нервом. Эти два неврологических расстройства принципиально различаются по своей природе, но лечатся одинаково. Сообщается, что ботулинический токсин типа А обеспечивает отличное симптоматическое облегчение у пациентов с БС и ГФС.

Ботулотоксин типа А с замечательным успехом применяется для лечения различных синдромов мышечной гиперактивности путем ингибирования высвобождения ацетилхолина из везикул в пресинаптическом нервном окончании в нервно-мышечном соединении. В 1989 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило использование Botox (Allergan, Inc, Ирвайн, Калифорния, США) для лечения косоглазия, блефароспазма и очаговых спазмов, включая гемифациальный спазм. Впоследствии использование этих токсинов резко возросло, и во всем мире стали доступны различные их формы. Для снижения риска образования антител (ABF) в 1997 году была представлена новая формула Botox с повышенной специфической биологической активностью, которая и является нынешним препаратом Botox (Allergan, Inc, Ирвайн, Калифорния, США). Китайский ботулинический токсин типа А (CBTX-A, Ланьчжоуский институт биологических продуктов) был одобрен Министерством здравоохранения Китая для клинического применения в октябре 1993 года. Существует немного статей, сравнивающих две разные рецептуры. Тан С (8) провел ретроспективное клиническое исследование, чтобы сравнить терапевтическую эффективность и отдаленные эффекты CBTX-A и дорогостоящего Botox (до 1997 года). Ридер (6) лечил 8 пациентов с блефароспазмом и 18 пациентов с гемифациальным спазмом. Квальято (5) лечил 21 пациента с блефароспазмом и 36 пациентов с гемифациальным спазмом. Оба исследования проводились в Бразилии, и авторы пришли к выводу, что применяемый Botox и CBTX-A обладают схожей эффективностью и безопасностью. Поскольку информации о CBTX-A и современном Botox крайне мало, мы собираем соответствующие данные в Китае с 2006 года.

МЕТОДЫ И ПАЦИЕНТЫ

Пациенты

У всех включенных в исследование пациентов в возрасте от 21 до 82 лет был подтвержден диагноз эссенциального блефароспазма или гемифациального спазма. Пациенты были отобраны из числа амбулаторных пациентов, посещавших неврологическое отделение Первой аффилированной больницы Чжэнчжоуского университета с 2006 года. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено этическим комитетом нашего учреждения. После полного неврологического обследования 273 пациента были разделены на группу, пожелавшие пройти лечение CBTX-A, и группу, получавшую только Botox, в соответствии с их пожеланиями. Как показано в Таблице I, не было различий в распределении возраста, пола, длительности заболевания и тяжести спазмов между двумя группами как у пациентов с БС, так и у пациентов с ГФС ($p > 0,05$).

Критерии включения и исключения

Критерии включения

Для участия в исследовании необходимо было выполнить все следующие требования:

1. У пациента подтвержден диагноз первичного блефароспазма или гемифациального спазма.
2. Пациенту никогда не проводилось лечение с использованием ботулотоксина типа А, или же данная процедура не проводилась в течение предыдущих 24 недель.
3. Пациенту было более 18 лет

Критерии исключения

Следующими основаниями для исключения из участия в исследовании были:

1. У пациента имелось нарушение передачи нервно-мышечных сигналов или он принимал какие-либо лекарства (например, пиридостигмин, неостигмин, дантролен, тубокурарин, стрептомицин, аминогликозиды), которые могли повлиять на передачу нервно-мышечных сигналов.
2. В течение рассматриваемого периода исследования пациент принимал участие в другом исследовании лекарственного препарата или в клиническом исследовании
3. У пациента было нестабильное состояние здоровья (например, диабет, гипертония, операция на сердце)
4. У пациента наблюдалась гиперчувствительность к ВТА или к компонентам формулы
5. У пациента наблюдалась активная инфекция или воспаление на лице
6. Пациентка находилась в состоянии беременности или послеродового периода
7. Пациент находился в послеоперационном периоде, перенес паралич Белла, страдал гемифациальным спазмом или имел известные противопоказания к применению ботулотоксина типа А

Лечение, наблюдение, оценка степени спастичности

Пациенты были рандомизированы на две группы: получавшие CBTX-A или Botox в обычно эффективной дозе, в соотношении 1:1 (1 единица CBTX-A = 1 единица Botox). Эффективность каждого препарата выражалась в единицах, при этом 1 единица представляла собой расчетную LD50 для мышей. Каждый флакон с 100 ЕД ботулотоксина типа А был разведен 2 мл 0,9% стерильного физиологического раствора (5 ЕД./0,1 мл) и введен в течение 4 часов для обеспечения его эффективности. Доза ботулотоксина типа А на одно место инъекции составляла от 2,5 до 5 ЕД. Состояние пациентов оценивали еженедельно после инъекций. Оценивались следующие показатели эффективности: Начало реакции, продолжительность эффекта, изменения степени спазма и побочные эффекты. Тяжесть спазма как при БС, так и при ГФС оценивалась клинически по шкале Козна от 0 до 4 баллов (2): 0 — отсутствие спазмов; 1 — легкий спазм только при стимуляции; 2 — видимый спазм без нарушения повседневной жизни; 3 — видимый спазм, нарушающий качество повседневной жизни; 4 — сильный спазм, нарушающий качество повседневной жизни.

Статистический анализ

Анализ данных проводился с помощью программного пакета SPSS V13.0. Количественные данные оценивались с использованием медианы или среднего значения \pm SD ($\bar{x} \pm s$). Для сравнения возраста, длительности заболевания, времени начала заболевания, времени достижения пикового эффекта и длительности эффекта между CBTX-A и используемым в настоящее время Botox были проведены U-тест и t-тест. Тестирование χ^2 проводилось для выявления различий по полу, эффективности, скорости действия и побочных эффектов; для демонстрации изменений уровня успеваемости до и после лечения использовался анализ Ridit. Для оценки статистической значимости был установлен уровень значимости AP, равный 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Начало реакции, время достижения пикового эффекта и продолжительность действия CBTX-A по сравнению с существующим Botox.

Как показано в Таблице II, между двумя составами не было различий по всем показателям эффективности, включая начало действия, время достижения пикового эффекта и продолжительность эффекта ($p > 0,05$).

2. Изменения в интенсивности спазма.

Таблица I: Демографические характеристики пациентов (n=273)

	CBTX-A (n=131)	Botox (n=95)	P
ГФС Возраст	45,83±9,25	45,30±11,80	>0,05
Ж:М	53:78	31:64	>0,05
Продолжительность	49,36±34,31	45,12±31,97	>0,05
Предварительная инъекция SS			
1	2	2	
2	20	12	
3	72	44	>0,05
4	37	37	
БС Возраст	54,19±10,40	57,12± 11,78	>0,05
Ж:М	14:21	3:9	>0,05
Продолжительность	47,33±36,52	36,06±30,31	>0,05
Предварительная инъекция SS			
1	2	2	
2	6	3	
3	14	4	>0,05
4	13	3	

Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение, * t-критерий (возраст), * критерий Манна-Уитни (другие данные); Для статистического анализа использовался критерий χ^2 . Ж = женщина; М = мужчина; n=кол-во; SS = степень тяжести спазма.

Таблица II: Сравнение эффектов CBTX-A и Botox (t-критерий)

ГФС	CBTX-A	Botox	P
Начало реакции (дни)	4,40±1,64	4,16±2,43	>0,05
Время достижения пикового эффекта (в днях)	11,81 ± 1,42	8,25±4,55	>0,05
Длительность действия (недели)	16,21 ± 19,54	16,50±5,92	>0,05
БС			
Начало реакции (дни)	3,21 ± 1,88	5,25±2,01	>0,05
Время достижения пикового эффекта (в днях)	7,50±5,40	7,75±4,69	>0,05
Длительность действия (недели)	11,55±2,11	17,58±5,34	>0,05

Показатель Коэна продемонстрировал значительное снижение симптомов после инъекций ботулотоксина типа А, а также существенное улучшение симптомов у пациентов с синдромом Бругада и ладонно-подошвенным энцефалитом наблюдалось через 7 дней, 4 недели, 12 недель и 24 недели после инъекции как Botox, так и CBTX-A. По определению, ожидаемое значение R для эталонного набора данных всегда равно 0,5. Как показано в Таблицах III и IV, тяжесть спазма значительно изменилась после инъекции, и значения R во всех случаях были больше 0,5 через 7 дней, 4 недели, 12 недель и 24 недели после лечения, что указывает на значительные различия в SS между CBTX-A и Botox как у пациентов с ГФС, так и с БС ($p<0,05$). Значение R снизилось и приблизилось к 0,05 через 12 и 24 недели после инъекции, что указывает на рецидив у некоторых пациентов.

3. Эффективный показатель

Как показано в Таблице V, через 4 недели после инъекции не было выявлено различий в эффективности между CBTX-A (97%) и Botox (99%) у пациентов с ГФС ($p>0,05$).

В то же время, не было выявлено различий в эффективности между CBTX-A (100%) и Botox (100%) у пациентов с БС ($p>0,05$).

4. Нежелательные явления

Как показано в Таблице VI, различий в частоте возникновения каждого типа нежелательных явлений между двумя лекарственными формами не наблюдалось ($p>0,05$). Ощущение стянутости лица и опущение уголков рта, два наиболее распространенных побочных эффекта, отмечались одинаково в обеих группах. Серьезных нежелательных явлений не наблюдалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Инъекции ботулотоксина А являются хорошо зарекомендовавшим себя методом лечения блефароспазма и гемифациального спазма. Ботулинический токсин А представляет собой двухцепочечный полипептид, состоящий из тяжелой цепи массой 100 кДа, соединенной дисульфидной связью с легкой цепью массой 50 кДа. Эта легкая цепь представляет собой фермент (протеазу), который атакует один из белков слияния (SNAP-25, синтаксин или синаптобревин) в нервно-мышечном соединении, препятствуя прикреплению везикул к мембране для высвобождения ацетилхолина.

Подавляя высвобождение ацетилхолина, токсин нарушает передачу нервных импульсов и вызывает вялый паралич мышц при ботулизме, в отличие от спастического паралича, наблюдаемого при столбняке.

Botox для инъекций — это стерильный, высушенный в вакууме очищенный ботулинический токсин типа А, полученный путем ферментации штамма Hall Clostridium botulinum типа А, и предназначенный для внутримышечного и внутрикожного применения.

Он очищается из культурального раствора путем диализа и серии кислотных осаждений до комплекса, состоящего из нейротоксина и нескольких вспомогательных белков. Комплексы растворяют в стерильном растворе хлорида натрия, содержащем человеческий альбумин, и перед розливом и вакуумной сушкой стерильно фильтруют (0,2 микрона).

Таблица III: Сравнение показателей SS между CBTX и Botox при ГФС (анализ Ridit)

	CBTX-A 4 3 2 1 ИЛИ ± S	Botox 4 3 2 1 ИЛИ ± S
0д	37 72 20 2 0 0,50	37 44 12 2 0 0,50
7д	0 8 5 44 34 0,94±0,26	1 21 28 24 21 0,91±0,27
4н	0 4 8 45 74 0,98±0,26	0 2 13 23 57 0,98±0,27
12н	0 8 12 46 65 0,96±0,26	0 7 12 24 27 0,96±0,27
24н	12 45 40 30 4 0,74±0,26	7 17 20 27 24 0,85±0,27

Таблица IV: Сравнение эффективности CBTX и Botox при раке молочной железы (анализ Ridit)

	CBTX-A 4 3 2 1 ИЛИ ± S	Botox 4 3 2 1 ИЛИ ± S
0д	13 14 6 2 0 0,50	3 4 3 2 0 0,50
7д	0 9 10 12 4 0,84±0,32	0 3 3 5 1 0,75±0,35
4н	0 0 8 6 21 0,96±0,32	0 0 3 4 5 0,90±0,35
12н	0 1 7 6 21 0,90±0,32	0 1 2 4 5 0,88±0,35
24н	0 7 7 13 8 0,82±0,32	0 3 2 5 2 0,77±0,35

Таблица V: Сравнение эффектов CBTX-A и Botox (через 4 недели после лечения) (тест χ^2)

	ГФС		БС	
	CBTX-A (n=131)	Botox (n=95)	CBTX-A (n=35)	Botox (n=12)
Полная ремиссия	74 (56%)	57 (60%)	21 (60%)	5 (42%)
Очевидная ремиссия	37 (28%)	32 (34%)	9 (26%)	4 (33%)
Частичная ремиссия	16 (12%)	5 (5%)	5 (14%)	3 (25%)
Аннулирование	4 (3%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
Эффективный показатель	127 (97%)	94 (99%)	3 (100%)	12 (100%)
P-значение	>0,05		>0,05	

Таблица VI: Количество пациентов с клиническими побочными эффектами (n = 273)

Нежелательные явления	CBTX-A(n=166)	Botox (n=107)	X ²	P
Ощущение стянутости в области лица	35 (21,1%)	17 (15,9%)	1,139	0,286
Опушенный рот	19 (11,4%)	12 (11,2%)	0,003	0,953
птоз	8 (4,8%)	4 (3,7%)	0,015	0,902
Энтропион/Эктропион	13 (7,8%)	3 (2,8%)	2,981	0,084
Экхимоз	7 (4,1%)	1 (0,9%)	1,445	0,229
Гриппоподобные симптомы	3 (1,8%)	2 (1,9%)	0,000	1,000
Отек век	2 (1,2%)	1 (0,9%)	0,000	1,000
Эпифора	1 (0,6%)	1 (0,9%)	0,000	1,000
Затуманенное зрение	4 (2,4%)	1 (0,9%)	0,191	0,671
Оттягивание нижнего века	2 (1,2%)	1 (0,9%)	0,000	1,000

Каждый флакон BOTOX содержит 100 единиц нейротоксического комплекса Clostridium botulinum типа А, 0,5 мг человеческого альбумина и 0,9 мг хлорида натрия в вакуумно-высушенной форме без консервантов. Современный Botox с повышенной специфической биологической активностью был разработан для снижения риска развития АБФ; при использовании современного Botox специфическая биологическая активность может быть увеличена с 4 МЕ/нл нейротоксин-нетоксичного белкового комплекса предыдущего Botox до 20 МЕ/нл нейротоксин-нетоксичного белкового комплекса (4). В результате риск АБФ у пациентов с БС и 18 пациентов с ГФС было показано, что СВТХ-А обеспечивает эквивалентное общее улучшение, время начала ответа и продолжительность эффективности при аналогичном профиле побочных эффектов, как и BOTOX (6). Долгосрочные данные, полученные от 305 пациентов с гемифациальным спазмом, блефароспазмом и цервикальной дистонией, подтвердили, что инъекции СВТХ-А значительно улучшают качество жизни большинства пациентов и являются безопасным, эффективным и сравнительно экономичным методом лечения (9).

Наличие наиболее распространенных ботулинических токсинов для лечения дистонии и гемифациального спазма привело к дискуссии относительно сравнительной эффективности и безопасности, а также соотношения эквивалентных доз, которое следует использовать в клинической практике (7). В данном исследовании сравнивались терапевтическая эффективность и побочные эффекты СВТХ-А и современного Botox при лечении БС и ГФС. Вывод соответствовал результатам предыдущего бразильского перекрестного исследования (6), которое показало, что не было различий в краткосрочной эффективности или безопасности между этими двумя токсинами при лечении БС и ГФС. Тан С.Ф. (8) сравнил СВТХ-А и ценный Botox и указал, что оба препарата безопасны и эффективны для пациентов с очаговой дистонией и мышечным спазмом. В нашем исследовании пациенты получали лечение одинаковой дозировкой, разведением СВТХ-А или существующим Botox одинаковым способом. Результаты показали отсутствие существенных различий во времени реакции, максимальном эффекте, продолжительности улучшения, эффективности и побочных реакциях. Мы пришли к выводу, что обе формации одинаково безопасны и эффективны при лечении БС и ГФС, что соответствует данным литературы (5, 6). Оба исследования, проведенные Ридером и соавторами, а также Куальято и соавторами, были выполнены в Бразилии. Все пациенты в нашем исследовании были китайцами, но мы пришли к одному и тому же выводу. Это свидетельствует о том, что современные методы лечения с помощью Botox и СВТХ-А сопоставимы по эффективности при лечении блефароспазма и гемифациального спазма у различных этнических групп.

Эти два продукта также имеют некоторые различия. Botox содержит определенную долю человеческого сывороточного альбумина, компонента крови, поэтому он потенциально опасен из-за своей антигенности. Желатин, содержащийся в СВТХ-А, является сильным сенсибилизатором кожи. СВТХ-А может вызывать аллергические реакции на коже после любого воздействия, поэтому он обладает большей восприимчивостью, чем Botox.

Через несколько дней после инъекции СВТХ-А было отмечено появление эритроцитов, что может быть связано с составом и чистотой препарата, поскольку подобных случаев при применении Botox ранее не наблюдалось. В современных препаратах Botox содержится меньше токсина, поэтому вероятность образования антител ниже, чем в случае с СВТХ-А. Брин сообщил, что у пациентов, получавших непрерывное лечение цервикальной дистонии Botox, иммунной резистентности обнаружено не было (1). В данном исследовании мы не проводили статистического сравнения доз двух препаратов, однако у пациентов, получавших Botox, наблюдалась более высокая вероятность побочных реакций, таких как птоз, слюнотечение и стягивание волос на лице, чем у пациентов, получавших СВТХ-А, даже при схожем возрасте, типе телосложения, степени спазма или при одинаковой дозировке инъекций в одно и то же место. Мы пришли к выводу, что оптимальная доза Botox может обладать большей эффективностью, чем СВТХ-А, и, возможно, это также связано со стабильностью препарата или методом измерения биологической активности. Кроме того, цена Botox в 2-3 раза выше, чем цена СВТХ-А, что ограничивает клиническое применение Botox. Как показало наше исследование, 131 пациент выбрал СВТХ-А по экономическим причинам. По сравнению с 95 пациентами, получавшими Botox, количество пациентов, лечившихся Botox, меньше, чем количество пациентов, получавших СВТХ-А, как среди пациентов с синдромом ладонно-подошвенной эритемы, так и среди пациентов с ГФС и БС.

В заключение, местное введение Botox или СВТХ-А является безопасным, эффективным и осуществимым методом лечения, и наши результаты показывают, что существующие методы применения Botox и СВТХ-А сопоставимы в лечении блефароспазма и гемифациального спазма. Поскольку лечение ботулотоксином считается дорогостоящим неврологическим методом лечения, наши результаты расширили клинические данные о СВТХ-А и могут представлять интерес с фармакоэкономической точки зрения, особенно в развивающихся странах.

ССЫЛКИ

1. Брин М.Ф., Комелла К., О Брайен К.: Промежуточный анализ клинического состояния пациентов, получающих текущий препарат Botox (партия 2024 или последующие партии) для лечения цервикальной дистонии (ЦД). *Mov Disord* 15: 28-29, 2000
2. Коэн Д.А., Савино П., Стерн М.Б., Хуртиг Х.И.: Инъекционная терапия ботулотоксином при блефароспазме: Обзор и отчет по 75 пациентам. *Clin Neuropharmacol* 9: 415-429, 1986
3. Дресслер Д. Новая формула BOTOX: Полная неэффективность терапии антителами при гемифациальном спазме. *J Neurol* 251:360, 2004
4. Янкович Дж., Вуонг К.Д., Ахсан Дж.: Сравнение эффективности и иммуногенности оригинального и современного ботулинического токсина при цервикальной дистонии. *Neurology* 60:1186-1188, 2003
5. Квальято Э.М., Карелли Э.Ф., Виана М.А.: Проспективное рандомизированное двойное слепое исследование, сравнивающее ботулотоксины типа А (Botox) и Prosigne для лечения блефароспазма и гемифациального спазма. *Clin Neuropharm* 33: 27-31, 2010
6. Ридер К.Р., Шестатски П., Сокал М.П., Монте Т.Л., Фрике Д., Коста Дж., Пикон П.Д.: Двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование препарата Prosigne против Botox у пациентов с блефароспазмом и гемифациальным спазмом. *Clin Neuropharmacol* 30: 39-42, 2007
7. Сампайо К., Коста Х., Феррейра Х.Дж.: Клиническая сопоставимость представленных на рынке препаратов ботулинического токсина. *Mov Disord* 19: 129-136, 2004
8. Тан Х., Ван Х.: Сравнение Botox с китайским ботулиническим токсином типа А. *Chin Med J* 113: 794-798, 2000
9. Ван Х.Х., Тан Х.Ф., Ван И.С.: Свойства и многолетний опыт применения китайского ботулинического токсина типа А для лечения очаговой дистонии и гемифациального спазма. *Chin Med Sci J* 18: 254-259, 2003