

---

# Исследование ботулинического токсина типа В (MYOBLOC) и ботулинического токсина типа А (BOTOX) в лобной мышце: скорость начала и радиус диффузии

ТИМОТИ КОРКОРАН ФЛИНН, ДОКТОР МЕДИЦИНЫ,\*<sup>†</sup> И РОБЕРТ Э. КЛАРК II, ДОКТОР МЕДИЦИНЫ\*

\*Центр дерматологии Кэри, Кэри, Северная Каролина, и <sup>†</sup>Кафедра дерматологии, Университет Северной Каролины в Чапел-Хилле, Чапел-Хилл, Северная Каролина

---

**ОБОСНОВАНИЕ.** Ботулотоксины типов А и В могут улучшить внешний вид морщин на лице. Различия во времени до начала заболевания и степени его распространения наблюдались на основе отдельных наблюдений, однако прямых сравнительных исследований не проводилось. **ЦЕЛЬ.** Цель исследования – сравнить скорость начала действия и радиус распространения ботулинического токсина типов А и В в морщинах на лбу.

**МЕТОДЫ.** Взрослым с симметричными морщинами на лбу средней и высокой степени тяжести, достигшими полной контрактуры, вводили ботулотоксин типа А (Botox; 5 ЕД.) на одну сторону лба и типа В (MYOBLOC; 500 ЕД.) на другую сторону. Фотографии, сделанные в состоянии покоя и при полной контрактуры лобной мышцы, были проанализированы на компьютере, и был создан показывающий видеоролик.

Т. С. Флинн, доктор медицинских наук, является консультантом компаний Elan Pharmaceuticals и Allergan Incorporated. Он проводил исследования совместно с компаниями Allergan Incorporated и Elan Pharmaceuticals, а также участвовал в исследованиях с компанией INAMED. Д-Р ФЛИНН ВЛАДЕЕТ АКЦИЯМИ КОМПАНИИ ALLERGAN, INC. Р.Е. КЛАРК II НЕ ПРОЯВЛЯЕТ СУЩЕСТВЕННОГО ИНТЕРЕСА К КОММЕРЧЕСКИМ СПОНСОРАМ.

---

Ботулинический токсин разглаживает морщины, расслабляя расположенные под ними мышцы. Токсины действуют, подавляя высвобождение ацетилхолина из пресинаптических нервных окончаний, вызывая химическую денервацию и, как следствие, мышечный парез.<sup>1</sup> Ботулинический токсин типа А (Botox) и типа В (MYOBLOC) представляют собой химически и антигенно различные формы ботулинического токсина. Оба препарата применялись для лечения двигательных расстройств, таких как мышечная дистония, блефароспазм и гемифациальный спазм.<sup>2–8</sup> Препараты хорошо переносятся, а побочные эффекты, как правило, проходят спонтанно. В зависимости от обрабатываемой области и мест инъекций, к распространенным побочным эффектам относятся локализованная боль в месте инъекции, гематома века, птоз, сухость во рту и дисфагия.<sup>2–8</sup>

В последние годы все чаще применяется ботулотоксин для коррекции гиперфункциональных мимических морщин.<sup>9</sup> Особенно хорошо поддаются лечению морщины и мышцы верхней части лица.

Были измерены радиус диффузии и время до достижения полного эффекта. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Ботулинический токсин типа В начал действовать несколько быстрее, чем токсин типа А. Все пациенты быстро отреагировали на препарат типа В, в то время как у некоторых наблюдалась замедленная реакция на препарат типа А. При применении ботулинического токсина типа В неизменно наблюдался больший радиус диффузии, что подтверждается большей площадью уменьшения морщин при использованных дозах. **ВЫВОДЫ.** В этом сравнительном исследовании пациентов с симметричными морщинами на лбу ботулотоксин типа В обеспечивал большую площадь распространения и более быстрое начало действия, чем ботулотоксин типа А.

Со временем этот эффект постепенно обращается вспять. Ботулотоксин типа А широко изучался в контексте косметических процедур на лице и лечения платизмальных складок.<sup>7–14</sup> В настоящее время препарат одобрен для лечения межбровных морщин. При лечении гиперкинетических морщин на лице, как правило, всегда наблюдается улучшение. Такие осложнения, как птоз, синяки, отеки или боль, проходят без вмешательства.<sup>11–14</sup> Ботулотоксин типа В также изучался в контексте лечения гиперфункциональных морщин на лице.<sup>15</sup> В исследовании, проведенном в одном центре, 24 пациентам вводили от 200 до 800 ЕД ботулинического токсина типа В в мышцу, сморщивающую лобную извилину, круговую мышцу глаза или лобную мышцу. Было установлено, что тип В эффективен в борьбе с межбровными, лобными морщинами и морщинами вокруг глаз («гусиными лапками»). Действие препарата проявилось быстро, почти полный парез развился в течение 24–72 часов после инъекции. Платцебо-контролируемое перекрестное исследование пациентов (N520) с гусиными лапками тяжелой или средней степени тяжести показало, что ботулотоксин типа В (1500 ЕД., три инъекции с каждой стороны) является эффективным и хорошо переносимым средством лечения.<sup>16</sup> В пилотном исследовании пациенты с морщинами между бровями получали ботулотоксин типа А (20 ЕД.) или ботулотоксин типа В (1000 или 2000 ЕД.).<sup>17</sup> Действие ботулинического токсина типа В наступило несколько быстрее.

---

Корреспонденцию и запросы на перепечатку следует направлять по адресу: Тимоти Коркоран Флинн, доктор медицины, Центр дерматологии Кэри, а/я 5129, Кэри, Северная Каролина 27519, или электронная почта: [flynn@caryskincenter.com](mailto:flynn@caryskincenter.com).

© 2003 г., American Society for Dermatologic Surgery, Inc.

• Опубликовано издательством Blackwell Publishing, Inc. ISSN: 1076-0512/03/\$15.00/0 • Dermatol Surg 2003;29:519-522

Продолжительность действия препарата составляла приблизительно 16 недель при применении препарата типа А, от 6 до 8 недель при применении 1000 ЕД. препарата типа В и от 10 до 12 недель при применении 2000 ЕД. препарата типа В. В настоящее время проводятся и другие исследования ботулинического токсина типа В. Например, Садик обнаружил, что ботулинический токсин типа В (1800 ЕД., распределенных по шести участкам) улучшил состояние межбровных морщин у 30 пациентов.<sup>18</sup> Хотя эффективность ботулотоксина в разглаживании морщин в верхней части лица описана достаточно подробно, сравнительных исследований, оценивающих ботулотоксины типов А и В, немного.<sup>19</sup> Целью данного исследования было оценить скорость начала действия и степень распространения ботулинического токсина типов А и В у пациентов с морщинами на лбу.

## Методы

### Популяция пациентов

В исследовании могли принять участие взрослые в возрасте от 21 до 60 лет. К участию в исследовании допускались пациенты с относительно симметричными морщинами на лбу, умеренной или выраженной при полном сокращении лобной мышцы. Из исследования были исключены пациенты, которым в течение последних 9 месяцев проводились инъекции ботулотоксина в верхнюю часть лица, а также пациенты, имевшие аллергию на ботулотоксин или человеческий сывороточный альбумин. те, у кого выражена асимметрия или морщины 4-го типа по Глогау (морщины в состоянии покоя); пациенты с нервно-мышечными расстройствами, такими как миастения гравис или мышечная дистрофия; женщины, которые были беременны или кормили грудью; а также пациенты, которые считали, что, возможно, не смогут завершить исследование. Все пациенты были в полной мере проинформированы о рисках и преимуществах и предоставили подписанное информированное согласие.

### Процедуры испытания

Это было исследование, проведенное в одном центре — в дерматологическом центре Кэри. Каждому пациенту вводили ботулотоксин типа А и типа В в соотношении 1:100. Пациенты были рандомизированы для получения инъекций ботулотоксина типа А и ботулотоксина типа В либо в правую, либо в левую сторону лба. Внутримышечные инъекции в лобную мышцу были выполнены по средней линии зрачка, посередине между бровями и линией роста волос. Места инъекций были отмечены на лбу маркерами, окрашенными генциановым фиолетовым. Затем были сделаны фотографии области лица каждого пациента в состоянии покоя и при полной контрактуры лобной мышцы (с поднятыми бровями) с использованием стандартизированной 35-мм фотосистемы Canfield и слайдовой пленки Kodachrome 64. Пациентам вводили ботулотоксин типа А (Botox; 5 ЕД.) с одной стороны и ботулотоксин типа В (MYOBLOC; 500 ЕД.) симметрично с другой стороны. Пациентам было рекомендовано не прикасаться к месту инъекции, не ложиться в течение 4 часов после инъекции и сокращать лобную мышцу каждую минуту в течение 2 часов после инъекции.

Пациентов фотографировали почти ежедневно в течение приблизительно 2 недель, при этом фотографии делались в состоянии покоя и при полной контрактуры лобной мышцы. Фотографии были сделаны в стандартных условиях, упомянутых ранее. Фотографическая система состоит из стабилизирующего головного крепления с камерой и двусторонней вспышкой, расположенными на фиксированном расстоянии от лица пациента. Камера и вспышка были расположены таким образом, что нижняя часть фотографии упиралась в нижнюю часть костной глазницы пациента. Фотографические слайды сканировались с помощью сканера Nikon Cool Scan EP, подключенного к двухпроцессорному компьютеру MacIntosh G4 с частотой 1 гигагерц, оснащенного большим кинематографическим экраном. Для обработки изображений использовалась программа Adobe Photoshop. Для создания покадровой видеосъемки было выполнено наложение фотографий, чтобы получить изображения, выровненные друг относительно друга.

### Анализ данных

Время до появления видимого эффекта было зафиксировано для определения скорости его начала. Этот параметр был оценен на основе фотографий, описанных ранее, и было отмечено количество дней до начала проявления эффекта. Радиус диффузии каждого токсина определяли, предварительно измерив расстояние от внутреннего угла глаза пациента с помощью цифрового микрометра. Расстояние между внутренними углами глаз на экране компьютера также измерялось микрометром. Площадь уменьшения морщин рассчитывалась путем обведения контуров на отсканированных изображениях с помощью прозрачной пластиковой пленки и несмываемого маркера (Рисунок 1). Были измерены высота и ширина зоны уменьшения морщин.



Рисунок 1. Площадь, на которой уменьшились морщины, рассчитывалась путем обведения контуров на отсканированных изображениях с помощью прозрачной пластиковой пленки и несмываемого маркера. Фактическая площадь диффузии была рассчитана с использованием полученных данных и цифрового микрометра.

Фактическая площадь уменьшения морщин была рассчитана с использованием методов соотношения и формулы для площади эллипса ( $\pi AB$ , где А и В - большая и малая оси эллипса). По завершении исследования всем пациентам, участвовавшим в исследовании, была предложена косметическая коррекция любых оставшихся асимметричных морщин на лбу.

### Результаты

В исследование были включены в общей сложности восемь пациентов: шесть женщин и два мужчины. Пяти пациентам были сделаны инъекции ботулотоксина типа А в левую лобную мышцу, а типа В — в правую лобную мышцу, тогда как трём пациентам были сделаны инъекции типа А в правую лобную мышцу, а типа В — в левую лобную мышцу. Пациентов просили ежедневно приходить на осмотр, но получить ежедневные фотографии не представлялось возможным. Таким образом, результаты измерений представлены только за те дни, когда было обследовано не менее половины пациентов.

Действие ботулинического токсина типа В начиналось несколько быстрее, чем при использовании типа А, что подтверждается более значительным уменьшением морщин в первые дни после инъекции (Рисунок 2). Радиус диффузии токсина, измеряемый площадью уменьшения морщин ( $\text{см}^2$ ), был неизменно выше при применении ботулинического токсина типа В (Рисунок 2). Разница в площади уменьшения морщин была видна на фотографиях каждого пациента.

Примеры этого эффекта показаны на Рисунке 3, где фотографии двух пациентов на 0-й и 2-й день демонстрируют большую площадь поражения на той стороне лба, куда был введен ботулинический токсин типа В.

### Обсуждение

Это первое сравнительное клиническое исследование относительного начала действия и зон распространения ботулинических токсинов типов А и В. В данном исследовании ботулинический токсин типа В начал действовать несколько быстрее, чем токсин типа А.

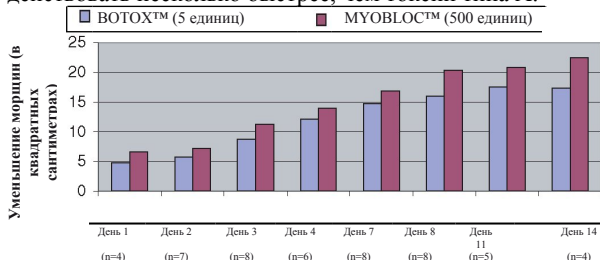


Рисунок 2. Фактическая площадь диффузии ботулинического токсина была указана в  $\text{см}^2$ . Пациентов просили приходить каждый день в течение приблизительно двух недель, но это было возможно не для всех пациентов. Здесь представлены результаты за дни, когда по меньшей мере половина пациентов (четверо из восьми) вернулись на повторный прием. Ботулинический токсин типа В начал действовать несколько быстрее, чем ботулинический токсин типа А. Радиус диффузии, измеренный по уменьшению морщин, был больше при использовании ботулинического токсина типа В в применяемых дозах.

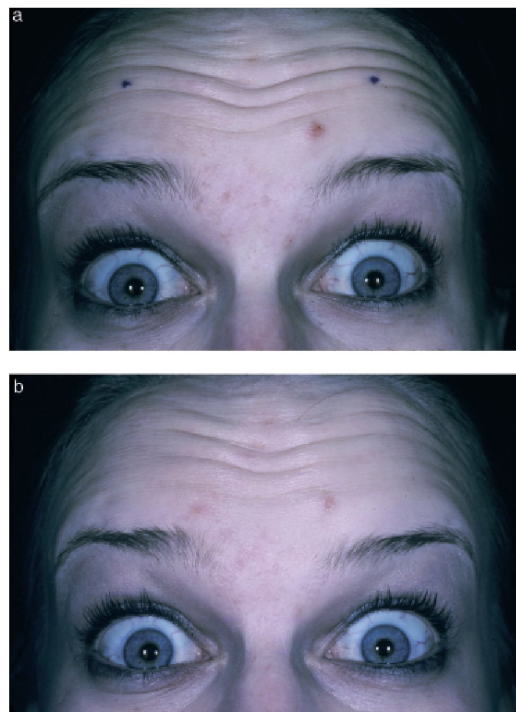


Рисунок 3. Здесь представлены фотографии пациента на нулевой и второй день после инъекции. Изображения перевернуты, при этом правая сторона пациента находится справа, если смотреть на картинку. Пациентке в правую часть лба был введен ботулотоксин типа В, а в левую — ботулотоксин типа А. Обратите внимание на опущенную бровь, демонстрирующую расслабленную лобную мышцу с правой стороны. Площадь уменьшения или распространения морщин была заметно больше при использовании ботулинического токсина типа В.

Широко распространено мнение, что ботулинический токсин типа В начинает действовать значительно быстрее, чем токсин типа А. Представленные здесь результаты не согласуются с предположением о значительно более быстром начале действия; После инъекции всплеска активности не наблюдалось. Скорее всего, при применении препарата типа В начало действия будет более плавным или более стабильным. Например, у одного пациента на первый день не было реакции на ботулинический токсин типа А, но впоследствии она появилась, тогда как у всех пациентов на первый день наблюдалась реакция на ботулинический токсин типа В.

Ещё одним интересным результатом стало то, что ботулинический токсин типа В неизменно имел большую площадь диффузии, чем тип А, что приводило к большему уменьшению морщин при используемых дозах. Увеличение зоны диффузии стало заметно вскоре после инъекции и может быть связано с клинически более быстрым и «более плавным» результатом, наблюдаемым при применении препарата типа В. Между двумя типами токсинов существуют различия. Например, легкая цепь каждого токсина

содержит цинк-зависимые эндопептидазы, каждая из которых расщепляет один белок.<sup>18</sup> Ботулинический токсин типа А расщепляет белок SNAP-25, тогда как ботулинический токсин типа В воздействует на комплекс VAMP синаптобrevина. Между этими токсинами также существуют различия в специфичности, фармакокинетике и других параметрах. Эти биохимические различия могут помочь объяснить различия в начале заболевания и области его распространения.

Сочетание несколько более быстрого начала действия ботулинического токсина типа В с увеличенной площадью диффузии может объяснить феномен быстрого клинического эффекта. Возможно, это связано с тем, что при обычном применении в область морщин делают несколько инъекций. Более быстрое начало действия при усиленной диффузии означает, что эллипсы эффекта сливаются раньше при использовании типа В с существующими схемами инъекций (например, пять точек инъекции в область межбровья). Разница в диффузии подтверждается тем фактом, что максимальная площадь уменьшения морщин, по-видимому, стабилизировалась как для типа А, так и для типа В в данном исследовании, при этом тип В демонстрировал большую площадь уменьшения морщин, что указывает не только на более быстрое начало, но и на устойчивую разницу в диффузии. В заключение, данное сравнительное исследование показало, что ботулинический токсин типа В имел более быстрое начало действия и больший радиус диффузии, чем токсин типа А, у пациентов с морщинами на лбу при использованных дозах. Учитывая быстрое расширение применения ботулотоксина для уменьшения морщин, проведение других сравнительных исследований будет представлять большой интерес для выяснения различий в эффектах ботулотоксинов типов А и В у пациентов с гиперфункциональными морщинами на лице.

## Ссылки

1. Сетлер П. Биохимия ботулинического токсина типа В. *Neurology* 2000;55(Suppl 5):22–8.
2. Прайс Дж., Фариш С., Тейлор Х., О'Дэй Дж. Блефароспазм и гемифациальный спазм: рандомизированное исследование для определения наиболее подходящего места для инъекций ботулотоксина. *Ophthalmology* 1997;104:865–8.

## Комментарий

Флинн и соавторы представляют типично элегантное исследование, сравнивающее ботулинический токсин типа А и ботулинический токсин типа В на соответствующей модели человека. Лечение лобной мышцы уже зарекомендовало себя как чувствительный индикатор активности ботулинического токсина типа А и широко используется в неврологии. Данное исследование, сравнивающее воздействие на лобную мышцу, по-видимому, сопоставимых доз двух ботулинических токсинов, хорошо спланировано.

3. Янкович Дж., Шварц К.С. Долгосрочный опыт применения инъекций ботулотоксина для лечения блефароспазма и цервикальной дистонии. *Neurology* 1993;43:834–6.
4. Лью М.Ф., Адорнато Б.Т., Дуэйн Д.Д. и др. Ботулинический токсин типа В: двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности при цервикальной дистонии. *Neurology* 1997;45:701–7.
5. Брашир А., Лью М.Ф., Дайкстра Д.Д. и др. Безопасность и эффективность препарата NeuroBloc (ботулотоксин типа В) при цервикальной дистонии, поддающейся лечению по типу А. *Neurology* 1999;53:1439–46.
6. Лью М.Ф., Брашир А., Фактор С. Безопасность и эффективность ботулинического токсина типа В при лечении пациентов с цервикальной дистонией: краткое изложение результатов трех контролируемых клинических исследований. *Neurology* 2000;55: S29–35.
7. Фагиан С. Botox для лечения динамических и гиперкинетических морщин и складок на лице: Дополнительное применение в эстетической хирургии лица. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:701–13.
8. Блитцер А., Брин М.Ф., Кин М.С., Авиш Дж.Е. Ботулотоксин для лечения гиперфункциональных морщин на лице. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119:1018–23.
9. Видер Дж. М. Мой Р. Л. Понимание ботулинического токсина: Хирургическая анатомия области межбровья, лба и окологлазничной области. *Dermatol Surg* 1998;24:1172–4.
10. Бенедетто А. Косметическое применение ботулинического токсина типа А. *Int J Dermatol* 1999;38:641–55.
11. Гудман Г. Ботулотоксин для коррекции гиперкинетических морщин на лице. *Australas J Dermatol* 1998;39:158–63.
12. Ан Кыю, Пак Ми, Пак Дх, Хан Дг. Применение ботулотоксина А для лечения гиперкинетических морщин на лице у корейцев. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:778–84.
13. Геррисси Дж., Саркисян П. Местное введение ботулотоксина А в мимические мышцы для лечения мимических морщин. *Ann Plast Surg* 1997;39:447–53.
14. Блицер А., Биндер В.Дж., Авиш Дж.Е., Кин М.С., Брин М.Ф. Лечение гиперфункциональных морщин на лице с помощью ботулотоксина: совместное исследование 210 мест инъекций.
15. Рамирес А.Л., Рик Дж., Маас К.С. Применение ботулинического токсина типа В (MyoBloc) для лечения гиперкинетических морщин на лице. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:459–67.
16. Бауманн Л., Слезингер А., Брайд Дж. и др. Пилотное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности препарата Миоблок (ботулотоксин типа В) для лечения морщин вокруг глаз [плакат]. Париж: Всемирный конгресс дерматологии, июль 2002 г.
17. Лоу, Нью-Джерси, Ямаути П.С., Ласк Г.П. и др. Ботулинические токсины типов А и В для лечения морщин на лбу: Предварительный опыт дозирования токсина типа В. *J Cosmet Laser Ther* 2002;4:15–8.
18. Садик Н.С. Ботулотоксин типа В для лечения межбровных морщин: проспективное открытое исследование эффективности лечения. *Dermatol Surg* 2002;28: 817–21.
19. Матарассо С.Л. Сравнение ботулинических типов А и В: двусторонняя и двойная слепая рандомизированная оценка эффективности лечения морщин вокруг глаз. *Dermatol Surg* 2003;29:7–13.

Это наглядно демонстрирует более раннее начало действия и большую диффузию ботулотоксина типа В по сравнению с ботулотоксином типа А. Некоторые исследования на животных, по-видимому, предполагают более высокую степень распространения ботулинического токсина типа А, но это, очевидно, не относится к лобной мышце человека, которая является более подходящей моделью.

АЛАСТЕР КАРРУТЕРС, ДОКТОР МЕДИЦИНЫ  
ДЖИН КАРРУТЕРС, ДОКТОР МЕДИЦИНЫ  
Ванкувер, Канада