

Многоцентровое, проспективное, сравнительное, рандомизированное, двойное слепое клиническое исследование, сравнивающее две формы ботулотоксина типа А, зарегистрированные в Бразилии для лечения межбровных морщин.

Многоцентровое исследование в клинической практике, перспективное, сравнительное, рандомизированное и двойное, среди двух формул ботулинического токсина, зарегистрированных в Бразилии для лечения морщин и глаз.

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201681738>

РЕЗЮМЕ

Введение: Несмотря на различия, обусловленные разными составами, ботулинический токсин типа А широко продаётся в Бразилии.

Цель: Цель исследования – сравнить эффективность и переносимость двух препаратов ботулинического токсина типа А, зарегистрированных в Бразилии: Применение ботулинического токсина типа А (токсин 1) и онаботулотоксина А (токсин 2) в лечении межбровных морщин в рамках многоцентрового проспективного сравнительного рандомизированного двойного слепого исследования.

Методы: Сто пятьдесят семь пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 (токсин 1: токсин 2) для получения 20 ед. токсина для лечения динамических морщин гlabelлы. Фотографические записи были сделаны в момент максимального нахмуривания во время пяти протокольных визитов независимыми экспертами. Оценка результатов включала в себя следующее: i) процент пациентов с улучшением на ≥ 1 балл по четырехбалльной шкале оценки морщин на лице при максимальном нахмуривании через пятнадцать дней после лечения; ii) улучшение состояния статических межбровных морщин; iii) боль и iv) продолжительность действия токсина.

Результаты: По данным независимых экспертов, через две недели после инъекции частота ответа при максимальном нахмуривании составила 98,4% в группе, получавшей токсин 1, и 98,2% в группе, получавшей токсин 2. Для лиц, получивших токсин 1, авторы обнаружили, что продолжительность эффекта составила $84,5 \pm 38,8$ дней, тогда как для тех, кто получил токсин 2, продолжительность эффекта составила $89,9 \pm 41,1$ дней ($p = 0,4303$).

Выводы: Ботулотоксин типа А (токсин 1) и токсин 2 обладают схожей эффективностью в лечении динамических межбровных морщин. Оба препарата хорошо переносились.

Ключевые слова: ботулинический токсин типа А; морщины; Prosigne; Botox

RESUMO

Introdução: Embora existam diferenças decorrentes de formulações diversificadas, a toxina botulínica tipo A é amplamente comercializada no Brasil.

Objetivo: Comparar a eficácia e a tolerabilidade de duas formulações de toxina botulínica A registradas no Brasil: Toxina botulínica tipo A (denominada Toxina 1) e Onabotulinumtoxin A (Toxina 2), no tratamento de linhas de expressão glabulares, por meio de um estudo multicêntrico, prospectivo, comparativo, randomizado e duplo-cego.

Métodos: 157 pacientes foram randomizadas em um 1:1 (Toxina 1:Toxina 2) para receber 20U de toxina para tratamento das rugas dinâmicas da glabela. Houve registro fotográfico em franzimento máximo, às cinco visitas do protocolo, por avaliadores independentes. A avaliação dos resultados incluiu: percentagem de resposta de pacientes com melhora de >1 ponto em escala facial de rugas de quatro pontos, no máximo de franzimento após 15 dias de tratamento, melhora de rugas estáticas glabulares, dor e duração do efeito da toxina.

Resultado: Duas semanas após a injeção, a taxa de resposta ao máximo franzido era 98,4% no grupo tratado com Toxina 1 e 98,2% no grupo tratado com Toxina 2, segundo os avaliadores independentes. Encontramos, para os indivíduos que receberam Toxina 1, a duração do efeito de $84,5 \pm 38,8$ dias e de $89,9 \pm 41,1$ dias para aqueles que receberam Toxina 2 ($p = 0,4303$). **Conclusões.** A toxina botulínica do tipo A denominada Toxina 1 é igualmente eficaz à denominada Toxina 2 no tratamento das rugas dinâmicas glabulares. Ambas as preparações foram bem toleradas. **Palavras-chave:** toxina botulínica tipo A; rugas; Prosigne; Botox

Оригинальные статьи

Авторы:

Адилсон Коста¹
Серджио Талариго Фильо²
Люсия Хелена Арруда³
Карла де Санктис Пекора⁴
Дамарис Громани Ортолан⁵
Эрика де Оливейра Монтеiro⁶
Реджина Челли Рибейро Патриот⁷

¹ Исследователь, Лаборатория Джека Арби, Отделение дерматологии, Университет Эмори, Атланта (Джорджия), США.

² Заведующий отделением дерматологии, Медицинская школа Паулиста, Федеральный университет Сан-Паулу (UNIFESP) – Сан-Паулу (SP), Бразилия.

³ Преподаватель и заведующий кафедрой дерматологии Папского Католического университета Кампинаса (PUC-CAMP) – Кампинас (Южная Каролина), Бразилия.

⁴ Сотрудничающий врач Косметология, хирургия, онкология и лазерное отделение, UNIFESP.

⁵ Ассистент врача-дерматолога, Клиническая больница, медицинский факультет Университета Сан-Паулу (FMUSP) – Сан-Паулу (Южная Каролина), Бразилия.

⁶ Заведующий косметологической клиникой, Клиническая больница медицинского факультета Университета Сан-Паулу (FMUSP) - Сан-Паулу (SP), Бразилия.

⁷ Сотрудничающий врач-дерматолог, Федеральный университет Сан-Паулу (Unifesp) – Сан-Паулу (SP), Бразилия.

Корреспонденция:

Реджина Челли Рибейро Патриот
Руа Доктор Вейга Фильо, 350 – Сала 403 –
Итиенополис – Сан-Паулу-СП.
СЕР: 01229-000
Эл. почта: regiapatriota@terra.com.br

Получено: 28/06/2015

Утверждено: 20/03/2016

Данное исследование проводилось в следующих организациях: Kolderma Instituto de Pesquisa Clínica Ltda; Отделение косметологии, хирургии, онкологии и лазерной терапии (Unico), отделение дерматологии Медицинской школы Федерального университета Сан-Паулу; Отделение дерматологии, Клиническая больница, Медицинский факультет Университета Сан-Паулу (FMUSP) – Сан-Паулу (SP), Бразилия.

Финансовая поддержка: Это исследование спонсировалось компанией Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Конфликт интересов: Авторы заявляют, что не имеют личных, коммерческих, академических, политических или финансовых интересов в отношении данной рукописи.

ВВЕДЕНИЕ

Ботулинический нейротоксин подавляет высвобождение ацетилхолина из нервных окончаний, воздействуя главным образом на холинергические синапсы.^{1,2} Он широко изучается как в фундаментальных науках, так и в медицинских специальностях (дерматология, неврология, офтальмология и другие) для лечения заболеваний и многочисленных эстетических коррекций.³⁻²³ Семь различных серотипов ботулинического нейротоксина (A-G) поражают нервную систему человека. Однако препараты типа A широко используются в клинической практике благодаря их иммунологическому профилю, доступности, продолжительности действия, безопасности и эффективности.^{18, 21} Ввиду того, что это биологические препараты, представленные на рынке лекарственные формы ботулинического нейротоксина типа A не могут считаться биоэквивалентными или генерическими. Различия между различными версиями порождают многочисленные споры относительно силы действия, характеристик распространения, болевых ощущений при применении, продолжительности эффекта и других аспектов.²¹⁻²⁴ Таким образом, для выяснения этих вопросов проводится множество исследований (экспериментальных и/или клинических). Однако на все вопросы нет ответов; Тем не менее, уже опубликованные исследования показывают, что токсины, продаваемые в медицинском сегменте, эффективны и безопасны, и, несмотря на эти различия, можно найти коэффициенты пересчета между ними, позволяющие использовать их взаимозаменяемо в терапевтической практике.²¹⁻²³

В настоящем исследовании сравнивается эффективность и не меньшая эффективность ботулинического токсина серотипа A Prosigne® (Токсин 1) с токсином Botox (Токсин 2), сравнивая клиническую эффективность двух различных коммерческих препаратов, используя коэффициент пересчета 1:1 (Токсин 1: Токсин 2) для лечения динамических межбровных морщин у здоровых добровольцев.

МЕТОДЫ

Темы исследования

Все добровольцы были набраны в трех исследовательских центрах: Отделение дерматологии Клиники медицинского факультета Университета Сан-Паулу (FMUSP); Отделение косметологии, хирургии и онкологии (Unicco), кафедра дерматологии Медицинской школы Федерального университета Сан-Паулу (EPM/Unifesp); и Kolderma Instituto de Pesquisa Clínica Ltda. После ознакомления, понимания и разъяснения всех вопросов врачами-исследователями, проводившими исследование, все пациенты, включенные в исследование, подписали свободное и информированное согласие (СИС) до начала каких-либо процедур, связанных с исследованием. Протокол исследования и все материалы, предоставленные пациентам, были представлены и одобрены Комитетом по этике исследований (КЭИ) участвующих центров. В настоящем исследовании соблюдались руководящие принципы и нормы надлежащей клинической практики, резолюции 196/96, 251/97 Национального совета здравоохранения Бразилии и дополнительные резолюции, а также Хельсинкская декларация 1975 года, пересмотренная в 2000 году.

Критерии включения были следующими: Здоровые пациенты в возрасте от 35 до 50 лет, женщины, фототипы кожи по Фишпатрику I-IV, отсутствие предшествующего применения инъекционного ботулотоксина, наличие динамических межбровных морщин 2 или 3 степени (по четырехбалльной шкале [0-3] классификации тяжести межбровных морщин 25) и статических межбровных морщин 1 или 2 степени в состоянии покоя (с использованием аналогичной рейтинговой шкалы).

Критерии исключения: нарушения свертываемости крови, предыдущее применение любых препаратов, содержащих ботулинический токсин, применение препаратов, изменяющих свертываемость крови, в течение семи дней до включения в исследование, аминогликозидные антибиотики, циклоспорин, хлорхин и гидроксихлорохин, применение D-пеницилламина или любого вещества, нарушающего нервно-мышечную передачу, инфекция в месте инъекции, гиперчувствительность. воздействие ботулотоксина или любого другого компонента препарата, прием миорелаксантов за месяц до включения в исследование, предыдущие процедуры в глабеллярной области, гиперметаболизм, нервно-мышечные расстройства в анамнезе, беременность и период лактации, побочные эффекты от применения любого лекарственного средства, включенного в данное исследование, тяжелые аллергические реакции в анамнезе, анафилаксия, крапивница или ее повторное появление, болезнь Стивена Джонсона, участие в текущем клиническом исследовании или в течение 12 месяцев, предшествовавших включению, или любое состояние, которое, согласно врач-исследователь сделал добровольца непригодным для участия в исследовании.

Дизайн исследования

Было проведено многоцентровое сравнительное рандомизированное двойное слепое исследование не меньшей эффективности для сравнения двух ботулинических токсинов типа A: Prosigne® (Токсин 1) и Botox® (Токсин 2) в лечении динамических морщин межбровья в период 2012-2014 гг. Основная цель заключалась в следующем: оценка улучшения как минимум на один балл по шкале тяжести динамических межбровных морщин, проведенная на основе клинического осмотра и фотоанализа, через 15 дней после применения токсинов 1 и 2, выполненная тремя независимыми врачами.

В качестве второстепенных целей оценивались следующие пункты:

- 1) продолжительность воздействия токсинов при лечении гладилярных динамических морщин с использованием фотографических записей при максимальном нахмурении бровей, в течение пяти протокольных посещений (V) независимыми врачами-оценщиками (продолжительность эффекта определяется как сохранение улучшения по крайней мере на один балл по шкале гладилярных морщин по сравнению с V2 к V5);
- 2) оценка улучшения как минимум на один балл по степени выраженности статических межбровных морщин через 120 дней после (V5) применения токсинов 1 или 2;
- 3) переносимость ботулинического токсина типа A с использованием визуальной аналоговой шкалы боли²⁶ (ВАШ) сразу после введения токсина.

Визуальная аналоговая шкала боли представляет собой горизонтальную прямую линию длиной 100 мм, на которой пациент отмечает точку, отражающую интенсивность его или ее мгновенной боли. Ее значения (0 и 100) соответствуют отсутствию боли и максимальной боли, которую может испытывать пациент, соответственно. Значения менее 30 мм считаются признаком легкой боли; значения от 31 мм до 70 мм указывают на умеренный уровень боли; значения более 71 мм соответствуют сильной боли.

Всем пациентам был проведен подробный анализ медицинской истории и клиническое обследование квалифицированными врачами-дерматологами, а также оценка межбровных морщин в состоянии покоя и при движении по стандартизированной шкале оценки степени нахмуривания в этой области в течение пяти визитов (день 0 [V1], день 15 [V2], день 60 [V], день 90 [V4] и день 120 [V5]). Оценка степени выраженности динамических межбровных морщин проводилась с использованием четырехбалльной шкалы (A = 0 [отсутствие морщин], B = 1 [легкие морщины], C = 2 [умеренные морщины], D = 3 [сильные морщины]).

Для каждого пациента до и после периода лечения, а также при всех визитах, были сделаны стандартизированные цифровые фотофотоснимки (в состоянии покоя и при максимальном нахмуривании) с целью сравнения и оценки клинического ответа на лечение и побочных эффектов. В ходе визитов были выполнены следующие задачи: классификация степени выраженности морщин, оценка болевых ощущений при инъекции и оценка удовлетворенности пациента после лечения. Блок-схема исследования представлена на Рисунке 1.

Рандомизация пациентов

Пациенты были случайным образом разделены на две группы, каждая из которых получала либо Токсин 1, либо Токсин 2, в соотношении 1:1 (одна единица Prosigine®, соответствующая одной единице Botox®). Рандомизация проводилась блоками по четыре человека с использованием программного обеспечения Random Allocation Software 1.0 для распределения пациентов по группам.

Вмешательство

Каждому пациенту случайным образом вводили суммарную дозу 20 ЕД. токсина 1 или токсина 2 в область межбровья (в точке V1).

Лекарственные препараты и инъекции

Токсин 1: Prosigine® (Кристиалия, штат Сан-Паулу, Бразилия), 50 ЕД. ботулинического токсина типа А с вспомогательными веществами (желатин, дексстран и сахара). Токсин 2: Botox® (Allergan Inc., Ирвайн, Калифорния, США), 100 ЕД. ботулинического токсина типа А с вспомогательными веществами (человеческий альбумин и хлорид натрия). Оба токсина были упакованы в стерильные флаконы в вакуумной упаковке.

Перед разведением и применением инъекционного раствора препараты хранились в холодильнике при температуре от 2°C до 8°C.

Флаконы с токсинами восстанавливали непосредственно перед применением. Токсин 1: 50 ЕД. токсина 1, 0,5 мл 0,9% стерильного физиологического раствора без консервантов, с конечным разведением 1 ЕД./0,1 мл. Токсин 2: 100 ЕД. токсина 2, 1 мл 0,9% стерильного физиологического раствора без консервантов, с конечным разведением 1 ЕД./0,1 мл.

Флаконы с токсином 1 и токсином 2 были разведены врачом-исследователем, который откачал по 20 единиц каждого препарата с помощью шприцев BD объемом 1 мл с короткими иглами и передал их второму исследователю, который выполнил инъекции уже разведенных токсинов, не зная, какой именно препарат находится в шприце. Врач-аппликатор ввел препарат в межбровную область добровольца в соответствии со следующим протоколом: доза ботулинического токсина 4 ЕД. на каждую точку инъекции в месте лечения (2 точки в мышцах, сокращающих лоб, 2 точки в круговой мышце глаза и 1 точка в мышце, процирусевидной мышцы, всего 5 точек и 20 ЕД. в области гlabelлы) (Рисунок 2).

Сообщение о нежелательных явлениях

Пациентам было предписано наблюдать за любыми побочными эффектами (например, их длительностью и тяжестью) после инъекции (V1) и при каждом последующем визите (V2–V5) и сообщать о них. Их также расспрашивали о наличии боли в месте инъекции, гематом или любых других необычных наблюдений, заслуживающих внимания.

Анализ проведен независимыми врачами-экспертами.

Три независимых эксперта проанализировали все фотографии, сделанные в ходе исследования, и оценили степень выраженности межбровных морщин в соответствии со шкалой, стандартизированной для данного исследования. В случаях частичного расхождения в оценках, проведенных тремя врачами-экспертами, пациенту присваивалась оценка, основанная на мнении большинства.

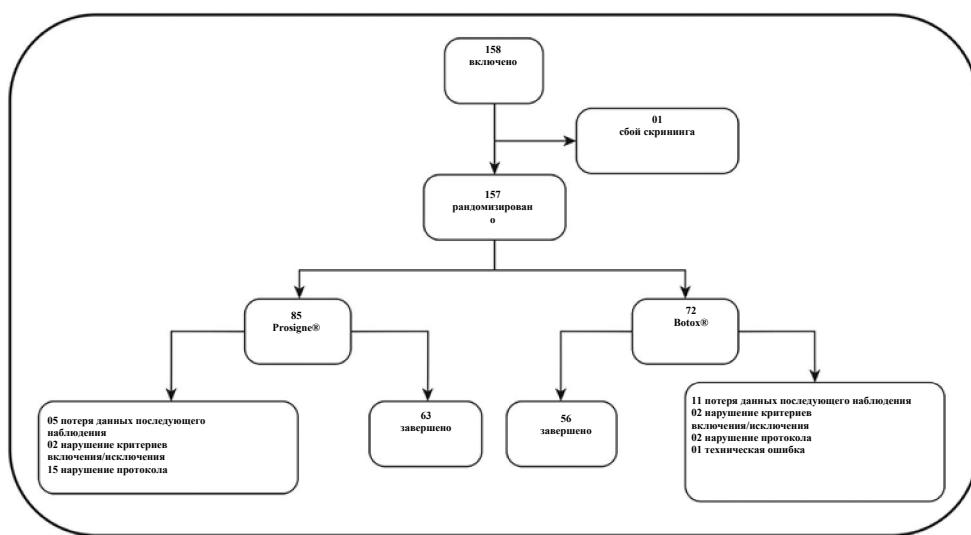


Рисунок 1:
Диаграмма
исследования

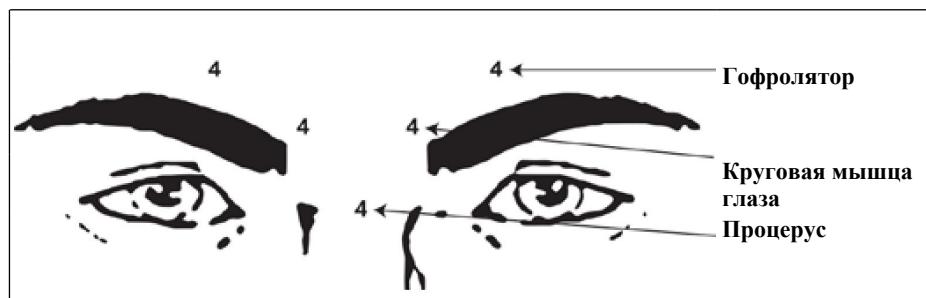


Рисунок 2: Стандартизация точек применения: В каждую из пяти точек межбровья вводили по 4 ЕД. ботулинических токсинов 1 и 2.

В случаях полного расхождения между оценками для анализа эффективности учитывалась самая низкая оценка.

Статистическое исследование: размер выборки и анализ данных

Для демонстрации не меньшей эффективности использовалась формула оценки размера выборки для процентного соотношения двух параллельных выборок с заданной погрешностью $\beta = 20\%$ (Программное обеспечение: nQuery 4.0 PTE01a). Для демонстрации не меньшей эффективности исследуемого вещества (токсина 1) было выбрано значение, представляющее наибольшую разницу, не означающую меньшую эффективность по сравнению с эталонным препаратом (токсином 2), то есть наибольшую клинически приемлемую разницу (предел не меньшей эффективности). Предполагая, что реальная разница между группами равна 0, при 15% допустимой разнице в эффективности, 5% уровне значимости и 95% проценте ответов через 15 дней после применения препаратов, 100 пациентов, подлежащих оценке (50 в каждой группе), было бы достаточно, чтобы продемонстрировать не меньшую эффективность Токсина 1 по сравнению с Токсином 2 при лечении динамических межбровных морщин. Учитывая, что в 20% случаев возможны последующие потери участников и другие нарушения протокола, было набрано не менее 120 человек.

Статистический анализ проводился с помощью статистического программного обеспечения, используя непарный параметрический t-тест и дисперсионный анализ (ANOVA) (дисперсионный анализ с повторными измерениями в одном факторе и непараметрические критерии хи-квадрат/Фишера с уровнем значимости 5%). Однородность оценивали с использованием неравномерных N-HSD-тестов Левена и Тьюки для сравнений *после операции*.

Сфериность была учтена при расчете дисперсионного анализа (поправки Гринхауса/Гейссера и Хунха/Фельдта, а также тест Маухли). Хотя это не было указано в протоколе применения дисперсионного анализа, было принято решение использовать этот метод, чтобы избежать завышения уровня значимости.

Для демонстрации не меньшей эффективности использовался доверительный интервал (95% ДИ) разницы в доле респондентов в двух группах (улучшение как минимум на один балл по степени выраженности динамических межбровных морщин через 15 дней).

Также был рассчитан доверительный интервал (95% ДИ) для

разницы в доле ответивших (улучшение как минимум на один балл в степени выраженности статических межбровных морщин через 120 дней).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 158 пациенток женского пола в возрасте от 35 до 50 лет (медиана = 45 лет). Из них одна была исключена до randomизации и не получила заявку, поскольку была моложе 35 лет. В результате 157 участников исследования были случайным образом распределены для получения лечения токсином 1 или 2. В ходе второго визита (V2) было зафиксировано шесть случаев прекращения наблюдения (1 случай связан с токсином 1 и 5 — с токсином 2) из-за трудностей, с которыми пациенты сталкивались при посещении визитов в даты, установленные протоколом. В период с V2 (15 дней) по V6 (120 дней) было зафиксировано 16 случаев потери данных в ходе последующего наблюдения из-за пропущенных визитов (пациенты были недоступны или не могли следовать графику исследования). В исследовании приняли участие 119 пациентов (56 и 63 в группах исследования «Токсин 1» и «Токсин 2» соответственно). (Рисунок 1)

Выборка была однородной по биодемографическим данным, различий между двумя группами не наблюдалось. Средний возраст составил 43,9 года для группы, подвергшейся воздействию токсина 1, и 43,7 года для группы, подвергшейся воздействию токсина 2.

Результаты выполнения основной задачи

По мнению независимых экспертов, как Токсин 1, так и Токсин 2 оказались значительно эффективными в улучшении, по крайней мере, на один пункт, степени выраженности динамических межбровных морщин через 15 дней после применения (Рисунок 3). В настоящем исследовании 98,4% и 98,2% участников в группах Токсин 1 и Токсин 2 достигли этой цели соответственно, согласно анализу по протоколу (PP), 95% ДИ = [-4,8% до 4,4%]; и 97,1% и 91,0%, 95% ДИ = [-13,9 до 1,9%], соответственно, согласно анализу по принципу «намерение лечить» (ITT).

Ожидалось, что разница в ответах между пользователями двух продуктов составит менее 15%, что и было подтверждено с 95% доверительным интервалом в анализах PP и ITT, а это значит, что Токсин 1 не уступал Токсину 2 по своему воздействию на динамические межбровные морщины. Аналогичным образом, по оценке исследователей, у 98,4% 95% и 95,5% пациентов, соответственно, в отношении токсинов 1 и 2, наблюдалось улучшение как минимум на один балл по степени выраженности динамических межбровных морщин. Мнения независимых экспертов и исследователей совпали в 89,7% случаев при применении токсина 1 и в 92% случаев при применении токсина 2 (Рисунок 4).



Рисунок 3: Клинические фотографии пациентов из групп Botox® и Prosline®, соответственно, до и через 15 дней после лечения (всегда при максимальном нахмуривании межбровной области)

Результаты второстепенных целей

Одной из второстепенных задач было оценить улучшение по крайней мере на один балл по шкале выраженности статических гlabelлярных морщин через 120 дней после применения токсина, согласно оценке трех независимых врачей-оценщиков. Только у 7 пациентов (10, 8%) в группе, получавшей токсин 1, и у 12 (17,9%) в группе, получавшей токсин 2, наблюдался такой уровень улучшения, при этом статистически значимых различий между ними не выявлено. По мнению исследователей, улучшение составило 44,9% и 53,9% в группах, получавших токсин 1 и 2, соответственно, при отсутствии статистически значимой разницы между группами. Мнения исследователей, проводивших исследование, и независимых экспертов совпали в 58,2% случаев при применении токсина 1 и в 46,2% случаев при применении токсина 2 (Рисунок 5).

Второй второстепенной задачей было оценить продолжительность действия ботулинического токсина при динамических морщинах при максимальном нахмурении бровей, согласно фотографий, проведенной независимыми экспертами, для проверки того, как долго сохранялось улучшение хотя бы на один пункт по шкале гlabelлярных морщин. В настоящем исследовании было установлено, что у пациентов, получавших Токсин 1, продолжительность действия токсина составляла $84,5 \pm 38,8$ дней, а у пациентов, получавших Токсин 2, — $89,9 \pm 41,1$ дней, при этом статистически значимой разницы не наблюдалось ($p = 0,4303$). По мнению исследователей, продолжительность воздействия токсина на динамические морщины составила $76,8 \pm 46,6$ и $88,1 \pm 43,6$ дней для групп, получавших токсин 1 и 2 соответственно, при этом статистически значимой разницы между группами не наблюдалось ($p = 0,1455$ -нС) (Рисунок 6).

С целью достижения третьей второстепенной цели авторы данной статьи изучили переносимость препарата во время инъекции токсинаов 1 и 2, используя визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) боли сразу после введения токсина. Различий между группами не наблюдалось ($p = 0,2839$ -ns).

Аналогично, не было выявлено различий между двумя продуктами ($p = 0,4805$ -ns) в отношении болевых ощущений в конце дня, на который был нанесен токсин (Таблица 1). Частота нежелательных явлений, наблюдавшихся у участников обеих групп, существенно не различалась ($p = 0,4507$ -ns): 44,4% и 66,7% были легкой степени тяжести, а 54,2% и 33,3% — умеренной степени тяжести в группах, получавших токсин 1 и токсин 2 соответственно. Большинство побочных эффектов, таких как легкая боль, покраснение и самопроизвольно проходящее кровотечение в месте инъекции, не были серьезными и проходили спонтанно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ботулинический токсин серотипа А является хорошо зарекомендовавшим себя методом лечения динамических морщин на лице. Кристаллическая форма ботулинического токсина типа А была внедрена в медицинскую практику в 1980 году для лечения косоглазия. С тех пор появилось множество других показаний, включая блефароспазм, лицевой спазм, спастичность, а также различные косметические применения, такие как динамические морщины на лице и гипергидроз (подмышечные впадины, ладони и другие участки). 1, 3-11, 15-18

Botox® (онаботулинуимтоксин А - BoNT/A) производится в Ирландии компанией Allergan Pharmaceuticals Ireland. В Бразилии он импортируется и распространяется компанией Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda., Сан-Паулу. Это был первый тип токсина, поступивший в продажу для косметических целей, и он служит отправной точкой для сравнения эффективности токсинаов типа А. В 1988 году исследовательская группа Ланьчжоуского института биологических продуктов разработала и выпустила на рынок высокочистый и стабильный китайский ботулинический токсин типа А под торговым названием BTX-A®.

В 1997 году, после доклинических и клинических исследований, Национальный комитет по оценке лекарственных средств Китайской Народной Республики одобрил его применение в медицинских целях, в частности, для лечения гемифациального спазма, блефароспазма и косоглазия. 5-9

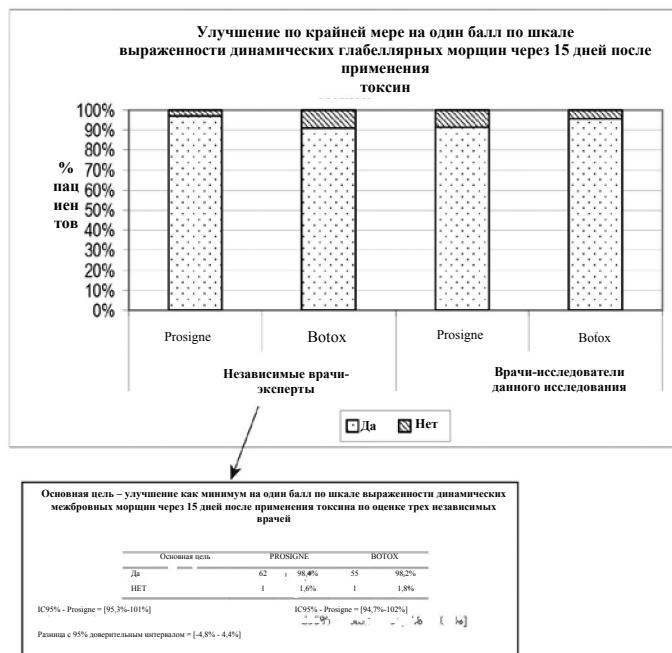
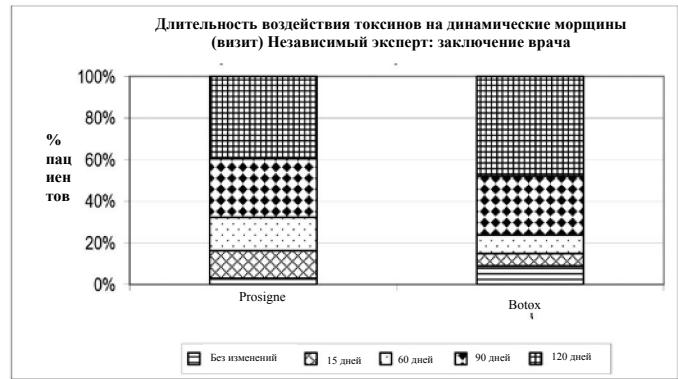


Рисунок 4: Графическое представление основной цели исследования: улучшение как минимум на один балл по шкале тяжести динамических межбровных морщин через 15 дней после применения токсина, согласно оценке трех независимых врачей (выделено оранжевым цветом). Также представлена оценка, данная исследователями, проводившими это исследование.



| ВТОРИЧНАЯ ЦЕЛЬ - Длительность воздействия токсина на динамические морщины - Миссие З независимых врач-экспертов | |
|---|---|
| Продолжительность действия токсина (дни) | PROSIGNE BOTOX |
| Количество пациентов | N = 68 N = 67 |
| Среднее значение ± стандартное отклонение | 64,5 ± 38,8 (91,5) 69,1 ± 41,1 (97,0) Мин. - Макс. 0 - 129 0 - 136 |
| t = 0,79 - p=0,4303-ns | |
| Практическость действия токсина (визит) | PROSIGNE BOTOX |
| Количество пациентов | N = 68 N = 67 |
| Среднее значение ± стандартное отклонение (медиана) | 84,5 ± 38,4 (90,0) 89,1 ± 39,9 (90,0) Мин. - Макс. 0 - 120 0 - 120 |
| t = 0,68 - p=0,4946-ns | |

| ВТОРИЧНАЯ ЦЕЛЬ - Длительность воздействия токсина на динамические морщины - Миссие врач-исследователей, проводивших исследование | |
|--|--|
| Продолжительность действия токсина (дни) | PROSIGNE BOTOX |
| Количество пациентов | N = 68 N = 67 |
| Среднее значение ± стандартное отклонение (медиана) | 76,8 ± 46,6 (92,0) 88,1 ± 43,6 (115,0) Мин. - Макс. 0 - 133 0 - 136 |
| t = 1,46 - p=0,1455-ns | |
| Практическость действия токсина (визит) | PROSIGNE BOTOX |
| Количество пациентов | N = 70 N = 67 |
| Среднее значение ± стандартное отклонение | 77,1 ± 46,5 (90,0) 87,3 ± 42,6 (120,0) Мин. - Макс. 0 - 120 0 - 120 |
| t = 1,33 - p=0,1845-ns | |

Рисунок 6: Результаты выполнения второй второстепенной задачи (выделены оранжевым цветом): Длительность (в днях) воздействия токсинов на динамические морщины при максимальном нахмуривании, на основе фотооценки, проведенной независимыми врачами-экспертами, подтверждающими длительность улучшения в одной точке шкалы межбровных морщин, без статистически значимой разницы. Также представлена оценка, данная врачами-исследователями в рамках данного исследования (дни также выделены оранжевым цветом).

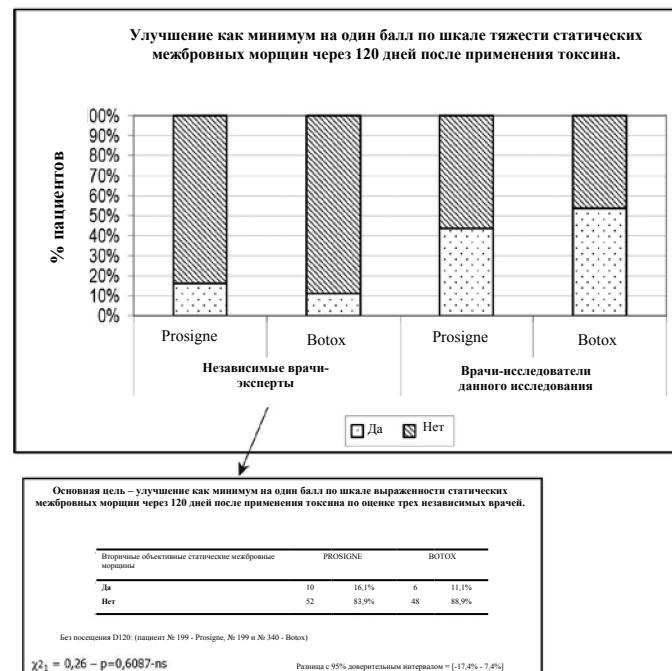


Рисунок 5: Результаты выполнения первой второстепенной задачи (выделены оранжевым цветом): Улучшение как минимум на один балл по шкале тяжести статических межбровных морщин через 120 дней после инъекции токсинов, без статистически значимой разницы между ними. В исследовании также представлена оценка, данная врачами-исследователями.

В Бразилии Национальное агентство по надзору за здравоохранением (ANVISA) одобрило BTX-A® для клинического применения в 2003 году и для косметического применения в 2005 году под торговой маркой Prosigne®. В настоящее время продается в Бразилии (компания Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Сан-Паулу) и во многих странах Европы, Азии и Америки. Ботулинические токсины являются биологическими препаратами, а это значит, что концепция биоэквивалентности различных лекарственных форм к ним не применяется; тем не менее, с учетом результатов сравнительных клинических испытаний этих различных продуктов, возможна взаимозаменяемость коммерческих составов между ними. Таким образом, настоящее исследование предоставило ценные данные для понимания ботулинического токсина типа A Prosigne® (токсин 1) в сравнении с тем, который продается под торговым названием Botox® (токсин 2).

Таблица 1: Результаты выполнения третьей второстепенной задачи: Тolerантность к боли (оценеваемая с помощью визуальной аналоговой шкалы боли) непосредственно после нанесения токсинов 1 и 2 в конце дня, в который было произведено нанесение. Различий между группами не наблюдалось.

| Визуальная аналоговая шкала боли (см) | PROSIGNE | BOTOX |
|---|-------------------|-------------------|
| В конце дня, в который был нанесен токсин | N=69 | N=67 |
| Среднее значение ± стандартное отклонение (медиана) | 0,64 ± 1,46 (0,0) | 0,49 ± 1,07 (0,0) |
| Мин. - Макс. | 0 - 7 | 0 - 5,8 |

t = 0,71 - p=0,4805-ns

В настоящем исследовании была достигнута основная цель – улучшение как минимум на один балл по шкале тяжести динамических межбровных морщин через 15 дней после инъекции токсина 1 или 2, согласно оценке трех независимых врачей-экспертов. Таким образом, по мнению независимых экспертов и исследователей, через 15 дней после лечения оба токсина оказались значительно эффективнее в улучшении как минимум на один балл по шкале тяжести динамических межбровных морщин. Ожидалось, что разница между ответами в двух группах составит менее 15%, что и подтвердилось, судя по 95% доверительному интервалу, как в группе PR, так и в группе ITT. Кроме того, заслуживает внимания тот факт, что оценки независимых экспертов совпали с оценками исследователей, проводивших это исследование.

Кроме того, исследование выявило и другую важную информацию, связанную с тем, что одной из второстепенных целей была оценка улучшения как минимум на один балл по шкале тяжести статических межбровных морщин через 120 дней после применения токсина, согласно оценке трех независимых врачей-экспертов.

Вторая второстепенная задача заключалась в оценке длительности действия ботулотоксина на динамические морщины при максимальном нахмуривании путем независимого анализа фотографий независимыми врачами, с проверкой длительности улучшения как минимум на один балл по шкале выраженности межбровных морщин. В этом отношении, по мнению как исследователей, так и независимых экспертов, статистически значимой разницы не было.

Третья второстепенная цель заключалась в оценке переносимости лекарственных препаратов во время инъекции токсинов 1 и 2 по визуально-аналоговой шкале боли непосредственно после введения токсина. Различий между группами не наблюдалось.

Кроме того, не было выявлено никакой разницы между двумя продуктами в отношении болевых ощущений в конце дня, в который был нанесен токсин.

Частота нежелательных явлений, наблюдавшихся у отдельных лиц, существенно не различалась между двумя группами. Большинство из них были несерьезными, легкой или умеренной степени тяжести. Среди симптомов были легкая боль, покраснение и самопроизвольно прекращающееся кровотечение в месте инъекции, которое уменьшалось при местном ручном надавливании. Это согласуется с результатами нескольких исследований, в которых внутримышечное введение любого вещества могло вызывать местную боль, аномальную чувствительность к сдавливанию, образование гематом или экхимозов и/или местное повреждение. Все это незначительные и ожидаемые явления.

Результаты настоящего исследования в совокупности повторяют результаты других контролируемых клинических исследований, в которых сравнивались Botox® и Prosine®, и показывают, что эти препараты эквивалентны при лечении блефароспазма и гемифациального спазма, цервикальной дистонии, гиперактивности мышц детрузора и спастичности. 18, 20, 22-24

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты сравнительного анализа показали, что токсины 1 и 2 одинаково эффективны и безопасны в улучшении как минимум на один балл по шкале тяжести динамических межбровных морщин через 15 дней после применения, по мнению как исследователей, так и независимых врачей-экспертов.

Благодарности

Мы хотели бы поблагодарить всех соисследователей, принявших участие в этом исследовании: Эдилля Багатин, Кариме Хассун, Рената Валенте Карнейро, Ана Паула Маюми Такеучи, Камила Анна Хоффбаэр Парра и Вивиан Барзи Лоурейро.

ССЫЛКИ

1. Скотт А.Б., Розембаум А., Коллинз С.С. Фармакологическое ослабление экстраокулярных мышц. *Invest Ophthalmol*. 1973;12(12):924-27.
2. Ван Ю.К., Чжунан Х., Хуан Б.Г., Дай З. Получение кристаллического ботулинического токсина типа А для терапевтического применения и создание экспериментальной модели на животных. *Chinese J Biologicals*. 1990;3(3):121-5.
3. Скотт А.Б. Введение ботулотоксина в экстраокулярные мышцы как альтернатива хирургическому лечению косоглазия. *Ophthalmology*. 1980;87(10):1044-9.
4. Каррутерс Дж.Д., Каррутерс Дж.А. Лечение межбровных морщин экзотоксином C. *botulinum-A*. *J Dermatol Surg Oncol*. 1992;18(1):17-21.
5. Шанц Э. Дж., Джонсон Э. А. Свойства и применение ботулинического токсина и других микробных нейротоксинов в медицине. *Microbiol Rev*. 1992;56(1):80-99.
6. Дай З., Ван Ю.С. Лечение блефароспазма, гемифациального спазма и косоглазия ботулиническим токсином типа А. *Chin Med J*. 1992;105(6):476-8.
7. Дай З., Лу В., Ву Х., Ли Чж., Чжан Ф.Х., Ван Ю.К. Клинические испытания II фазы лечения блефароспазма и гемифациального спазма с помощью инъекционного ботулотоксина типа А. *Chin J Ophthalmology*. 1993;29(3):144-145.
8. Чжако Ч.Д., Чен Х.Си., Ни З.М. Клиническое исследование ботулинического токсина типа А при лечении блефароспазма и лицевого спазма. *Chinese J Nervous Mental Diseases*. 1996;22(2):83-85.
9. Чжан Л.Дж., Фэн Си.Л., Чжан С.М., Шэнь З.Л., Ши С.Ю. Исследование применения ботулинического токсина А для лечения блефароспазма и лицевого спазма. *Shaanxi Medical Journal*. 1998;27(1):50-1.
10. Ван Икс, Тан Икс, Цуй Л. Отдаленные последствия местной инъекции ботулинического токсина типа А. Чжунго И Сюэ Кэ Сюэ Юань Сюэ Бао. 1999;21(5):362-7.
11. Кин М., Блицер А., Авив Дж. и др. Ботулотоксин А для лечения гиперкинетических морщин на лице: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. *Plast Reconstr Surg*. 1994;94(1):94-9.
12. Фостер Дж.А., Барнхорст Д., Папай Ф., О П.М., Вулк А.Е. Применение ботулинического токсина типа А для уменьшения мимических морщин на лбу. *Ophthalmology*. 1996;103:618-22.
13. Клейн А.В. Осложнения, побочные реакции и новые сведения об использовании ботулинического токсина. *Dermatol Surg*. 2003;29(5):549-56.
14. Кимура Дж. Нарушения нервно-мышечного соединения, миопатии и аномальная мышечная активность. В: Кимура Дж. Электродиагностика при заболеваниях нервов и мышц – принципы и практика. Филадельфия: Ф.А. Дэвис; 1985, стр. 511-26.
15. Димитрова Д.М., Шалл М.С., Голдерг С.Дж. Кратковременное воздействие ботулинического токсина на латеральную прямую мышцу глаза кошки. *Exp Brain Res*. 2002;147(4):449-55.
16. Монтеиро Э.О. Мы используем ботулиническую токсину на типе лица. *RBM Rev Bras Med*. 2009; 66(Supl 4).
17. Таларико-Фильо С., Багатин Е., Монтеиро Э.О., Пиньейро М.В.Б., Хассун К.М. Эффективность и защита от ботулинического нейротоксина типа «Нет лечения, направленного на выдавливание глабеллеров». *RBM Rev Bras Med*. 2008;65(espl), 28-33.
18. Феррейра Л.М., Таларико-Фильо С., Коста Р.О., Годай А., Штайнер Д., Фляйссиг Л. и др. Эффективность и переносимость нового ботулинического токсина, тип А для эстетической обработки динамических морщин на лице: исследование многоцентрового перспективного этапа III. *Surg Cosmet Dermatol*. 2009;1(2):58-63.
19. Квальято Э.М., Карелли Э.Ф., Виана М.А. Проспективное рандомизированное двойное слепое исследование, сравнивающее ботулинический токсин типа А (Botox) и препарат Prosigne для лечения блефароспазма и гемифациального спазма. *Clin Neuropharmacol*. 2010; 33(1): 27-31.
20. Лейси Д.Б., Тенн В., Коэн А.С., ДаcГупта Б.Р., Стивенс Р.К. Кристаллическая структура ботулинического нейротоксина типа А и ее значение для токсичности. *Nat Struct Biol*. 1998; 5(10): 898-902.
21. Пэн Л., Бернтссон Р.П., Тенн В.Х., Питкин Р.М., Джонсон Е.А., Стенмарк П. и др. Ботулинический нейротоксин DC использует синаптотагмин I и II в качестве рецепторов, а человеческий синаптотагмин II не является эффективным рецептором для токсинов типа B, DC и G. *J Cell Sci*. 2012; 125(13):3233-42.
22. Саттлер Дж., Калландер М.Дж., Грабловиц Д. и др. Не меньшая эффективность инкотубулинотоксина А, не содержащего комплексообразующих белков, по сравнению с другим ботулиническим токсином типа А при лечении межбровных морщин. *Dermatol Surg*. 2010; 36(Supl 4):2146-54.
23. Юн Дж.С., Ким Дж.Ч., Ли С.Ю. Двойное слепое рандомизированное сравнительное исследование препарата Meditoxin® и препарата Botox® при лечении эссенциального блефароспазма. *Korean J Ophthalmol*. 2009; 23(3):137-141.
24. Ридер Ч.Р., Щестацкий П., Сокал М.П., Монте Т.Л., Фрике Д., Коста Дж. и др. Двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование препарата Prosigne против Botox у пациентов с блефароспазмом и гемифациальным спазмом. *Clin Neuropharmacol*. 2007; 30(1):39-42.
25. Хонек, П., Вайс С., Стерри В., Рзани Б. Клинические и лабораторные исследования. Воспроизводимость четырехбалльной шкалы оценки клинической тяжести межбровных морщин. *Br J Dermatol*. 2003; 149(2): 306–10.
26. Дженсен М.П., Миллер Л., Фишер Л.Д. Оценка болевых ощущений во время медицинских процедур: сравнение трех шкал. *Clin J Pain*. 1998;14(4):343-9.