

Сравнение четырех типов ботулинического нейротоксина

Препараты для лечения гипердинамических морщин на лбу у мужчин: Пилотное исследование

Орландо Оливейра де Мораис, доктор медицинских наук,^a Эухенио Матос Рейс-Фильо, доктор медицинских наук,^b Ларисса Вилела Перейра, доктор медицинских наук,^c Сиро Мартинс Гомес, доктор медицинских наук,^a

Гильван Алвес, доктор медицинских наук, магистр наук

^a Университетская больница Бразилии, Университет Бразилии, Бразилия, Бразилия

^b Региональная больница да Аса Норте, Бразилия, Бразилия

^c Дерматологическая клиника Аерит, Бразилия, Бразилия

РЕЗЮМЕ

Обоснование: Ботулинический нейротоксин типа А (BTXA) предлагает малоинвазивный подход к лечению морщин на лице и хорошо зарекомендовал себя у пациентов-мужчин. Однако сравнительных исследований эффективности различных препаратов ботулотоксина типа А в этой новой группе пациентов немного.

Цель: Оценить эффективность четырех препаратов ботулотоксина типа А в лечении гипердинамических морщин на лбу у мужчин.

Методы: В исследовании приняли участие двенадцать пациентов мужского пола со средним возрастом $30,5 \pm 5,26$ лет, с умеренной или выраженной гипердинамией морщин на лбу по шкале мимических морщин (FWS). В рамках контролируемого внутрииндивидуального исследования на каждую сторону лба пациента наносили либо 17 мышечных единиц (мЕд) Botox, Prosigne и Xeomin, либо 51 единицу Слейвуда (сЕд) Dysport. К группе реципиентов относились пациенты с отсутствующими или едва заметными морщинами на лбу. Оценка результатов исследования проводилась ежемесячно до 150-го дня.

Результаты: При сравнении результатов с противоположной стороной лица у всех пациентов наблюдалась положительная реакция, а асимметрии или различий в степени уменьшения гипердинамических морщин на лбу не отмечалось ни на 30-й, ни на 60-й день ($P=0,340$). Анализ всех обработанных сторон лба, подвергнутых воздействию данного препарата BTXA, не выявил статистически значимых различий в сохранении улучшения между различными препаратами BTXA на 150-й день ($P=0,528$).

Вывод: Полученные в данном исследовании данные показали аналогичную эффективность препаратов BTXA, оцениваемых при лечении гипердинамических морщин на лбу у мужчин, при соотношении доз 1 мЕд Botox, Xeomin или Prosigne к 3 сЕд Dysport.

J Drugs Dermatol. 2012;11(2):216-219.

ВВЕДЕНИЕ

Применение ботулинического нейротоксина типа А представляет собой малоинвазивный подход к лечению морщин на лице. Зачастую это первая косметическая процедура, которую выбирают мужчины-пациенты в дерматологической практике.¹ В Бразилии национальное агентство санитарного надзора одобрило четыре препарата ботулинического нейротоксина типа А, которые доступны для использования в эстетической медицине: онаботулинотоксин А (Botox, Allergan, Ирвайн, Калифорния, США); абботулотоксин А (Dysport, Ipsen Pharma, Булонь-Бийанкур, Франция); инкоботулотоксин А (Xeomin, Merz Pharmaceuticals GmbH, Франкфурт, Германия); а также недавно выпущенный китайский препарат ботулинического токсина (Prosignore, Ланьчжоуский институт биологических продуктов, Ланьчжоу, Китай). Эти препараты различаются по используемой в процессе производства технологии ферментации, а также по составу добавок и наличию стабилизирующих белков.

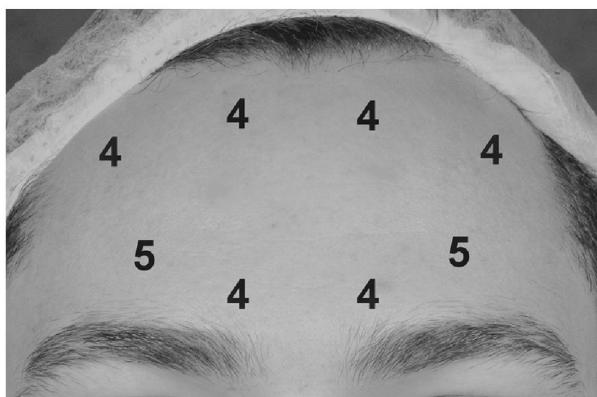
Среди коммерчески доступных токсинов только Xeomin содержит чистый нейротоксин с молекулярной массой 150 кДа. Остальные представлены белковыми комплексами массой от 500 до 900 кДа, которые в результате диссоциации молекул высвобождают тот же активный токсин массой 150 кДа, который будет воздействовать на ткань.² Считается, что наличие таких белковых добавок влияет на иммуногенные свойства токсина *in vivo*.³⁵ Поскольку в литературе мало сравнительных исследований эффективности этих продуктов, мы разработали рандомизированное двойное слепое пилотное исследование с разделением лица на две половины для оценки эффективности четырех ботулинических нейротоксинов при лечении мужчин с гипердинамическими морщинами на лбу.

МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие двенадцать здоровых мужчин со средним возрастом $30,5 \pm 5,26$ лет, имевших гипердинамические морщины на лбу, классифицированные при максимальном нахмуривании как умеренные или выраженные по шкале морщин на лице (FWS).

Испытуемые были случайным образом разделены на шесть групп, каждая из которых должна была получать воздействие различных токсинов на каждую из сторон лба; то есть, двум разным препаратам ботулинического нейротоксина вводили поочередно каждой паре пациентов (n=2). В этом исследовании с разделением лица на две половины на каждую сторону лба пациента наносили либо 17 мышечных единиц (мЕд) Botox, Prosigne и Xeomin (1 мЕд/0,2 мл), либо 51 единицу Слейвуда (сЕд) Dysport (3 сЕд/0,2 мл). Места инъекций и дозы были выбраны с целью полной инактивации любой мышцы, включая ее нижние участки, где ее волокна перекрываются с мышцами гlabelлярного комплекса (Рисунок 1).

РИСУНОК 1. Инъекции ботулинического нейротоксина: места и дозы (мЕд). Соотношение доз 1:3 (мЕд:сЕд).

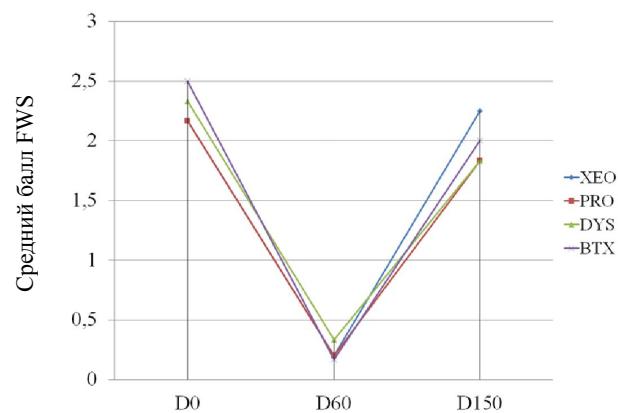


Критерии исключения включали наличие в анамнезе нейропатических заболеваний, лечение любым ботулиническим нейротоксином менее чем за 6 месяцев до начала исследования, прием лекарственных препаратов, которые могли нарушить синаптическую передачу, а также любую известную аллергию на любой компонент используемых препаратов ботулинического нейротоксина. Кроме того, исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией. У всех участвующих пациентов было получено письменное информированное согласие. Для оценки реакции на препарат ботулинического нейротоксина и сохранения его действия использовались стандартизованные изображения лба пациентов с любой мышцей в положении максимального нахмуривания. Снимки делались в день инъекции (D0), а затем каждые 30 дней в течение 150 дней (D30, D60, D90, D120 и D150) с использованием цифровой системы визуализации (Visia®, Canfield Imaging Systems - Fairfield, США). Фотографии были оценены всплеску двумя опытными дерматологами, которые оценили степень выраженности морщин на каждой стороне лба, как в исходном состоянии, так и в дальнейшем, в соответствии с проверенной шкалой FWS (0 — отсутствуют, 1 — легкие, 2 — умеренные и 3 — выраженные морщины на лбу). К числу респондентов относились те, у кого через 30-60 дней после нанесения токсинов наблюдалось слабое или полное отсутствие морщин на лбу. Статистическая оценка проводилась с помощью критерия хи-квадрат, используя программное обеспечение SYSTAT 13³ для Windows®. Различия считались статистически значимыми при P<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты показали, что у всех обследованных пациентов наблюдался положительный ответ на лечение с обеих сторон лба, при этом асимметрия не отмечалась при обследованиях на 30-й и 60-й день (n=11 пациентов). Кроме того, различные составы не показали различий в степени уменьшения гипердинамических морщин на лбу в один и тот же период по сравнению с первоначальной оценкой (n=22 стороны лба, P=0,340) (Рисунок 2).

РИСУНОК 2. Средние значения FWS при максимальном нахмуривании любой мышцы на 0-, 60- и 150-й день. Снижение интенсивности гипердинамических морщин на лбу: день 0 против дня 60 (n=22 стороны лба, P=0,340). день 0 против дня 150 (n=20 сторон лба; P=0,528). XE0 - Xeomin; PRO - Prosigne; DYS - Dysport; BTX - Botox.



Однако в одном случае у пациента 5 (PA5), у которого изначально наблюдалась асимметрия лба и которому были сделаны инъекции Prosigne на левую сторону лба (FWS=2) и Dysport на правую сторону лба (FWS=3), после достижения полного двустороннего улучшения на 60-й день (FWS=0) было отмечено более быстрое восстановление мышечной функции на стороне, где применялся Dysport. С другой стороны, у пациента 10 (PA10), у которого отсутствовала исходная асимметрия лба и которому были сделаны инъекции Prosigne на левую сторону лба и Botox на правую, после достижения полного двустороннего улучшения на 60-й день наблюдалось более быстрое восстановление мышечной функции на стороне, обработанной Botox, на 90-й и 120-й день, с двусторонним возвращением к исходному состоянию на 150-й день. Полученные данные также показали, что у 30% пациентов наблюдалось снижение как минимум на один балл по шкале FWS при оценке, проведенной на 150-й день. Однако статистически значимых различий в сохранении улучшения при сравнении всех сторон лба (n=20 сторон лба; P=0,528) выявлено не было. На Рисунках 3 и 4 представлены клинические контрольные фотографии пациента 1 (PA1) и пациента 6 (PA6) соответственно.

РИСУНОК 3. Контрольные снимки РА1 при максимальном нахмуривании лба, после инъекций Prosignore (левая сторона лба) и Botox (правая сторона лба) на 0, 30, 60, 120 и 150 день.**РИСУНОК 4.** Контрольные снимки РА6 при максимальном нахмуривании лба, после применения Dysport (левая сторона лба) и Xeomin (правая сторона лба) на 0, 60, 90, 120 и 150 день.

ОБСУЖДЕНИЕ

Растущий спрос на косметические процедуры для лица со стороны мужчин побудил Каррутерса и Каррутерса (2005) опубликовать исследование, целью которого было определение оптимальных доз Botox для лечения межбровных морщин у мужчин.⁶ В дальнейшем на коммерческом рынке появились новые токсины; Однако лишь немногие клинические исследования были посвящены сравнению эффективности этих продуктов.

Это исследование показало, что 100% пациентов положительно реагировали на применение относительно низких доз для лечения лба (34 мЕд или 51 сЕд), с аналогичной эквивалентностью результатов при использовании соотношения 1:3 (мЕд:сЕд). Исследование Лове и др., в котором сравнивалось применение Botox и Dysport в двух группах пациентов (n=20) с использованием соотношения доз 1:4 (мЕд:сЕд), продемонстрировало превосходство токсина Dysport в лечении обеих форм гипердинамии лба линии и глабеллярный комплекс при обследовании, проведенном через 14 и 30 дней после инъекции, авторы предполагают, что соотношение этих токсинов составляет 1:2,5-3 (мЕд:сЕд).⁷

Прагер и др. недавно опубликовали первое исследование с использованием метода сравнения эффективности ботулинических нейротоксинов Botox и Xeomin на одной половине лица.⁸ В этом рандомизированном двойном слепом исследовании приняли участие 21 пациент с периорбитальными морщинами 2-3 степени по шкале FWS. При оценке, проведенной через 30 дней после применения, процент пациентов, отреагировавших на лечение (улучшение как минимум на один балл по шкале FWS), был несколько выше на стороне применения Botox по сравнению со стороной применения Xeomin (95% против 90% соответственно). По прошествии четырех месяцев обе стороны по-прежнему демонстрировали хорошие результаты: процент ответов составил 84%, а количество обращений за медицинской помощью сократилось более чем на 30%. Фактически, авторы не выявили статистически значимых различий между токсинами.⁸

Клинические исследования, сравнивающие токсины Prosignore и Botox, используемые в косметических целях, пока не опубликованы.

Однако недавнее перекрестное исследование с участием 26 пациентов показало, что эти токсины оказывают схожее воздействие при лечении блефароспазма и лицевой дистонии.⁹ В данном исследовании, хотя у пациента РА10 наблюдалось более быстрое снижение эффективности после 60-го дня на стороне, получавшей Prosignore, по сравнению со стороной, получавшей Botox, эти данные не были подтверждены при оценке пациента РА1, которому также применялись эти два токсина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в данном исследовании данные показывают, что исследованные ботулинические нейротоксины демонстрируют схожую эффективность при эквивалентности 1:1 (мЕд:мЕд) для Botox, Xeomin и Prosignore и эквивалентности 1:3 (мЕд:сЕд) между этими токсинами и Dysport. Однако рекомендуется анализировать полученные результаты с учетом ограничений исследования, таких как небольшой размер использованной выборки.

БЛАГОДАРНОСТИ

Мы хотели бы поблагодарить Линни Энн Деокампо за проверку английского текста рукописи.

РАСКРЫТИЕ ИНФОРМАЦИИ

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо существенных конфликтов интересов.

ССЫЛКИ

1. Инъекции Botox FlynnTC у мужчин. *Dermatol Ther.* 2007;20(6):407-413.
2. Эйзель К.Х., Финк К., Вей М., Тейлор Х.В. Исследования диссоциации комплексов ботулинического нейротоксина типа А. *Toxicon.* 2011;57(4):555-65.
3. Йост В.Х., Блюмель Дж., Графе С. Ботулинический нейротоксин типа А, не содержащий комплексообразующих белков (ХЕОМИН), при очаговой дистонии. *Drugs.* 2007;67(5):669-683.
4. Хексел Д., Спенсер Дж.М., Вулери-Ллойд Х., Гилберт Э. Практическое применение нового ботулинического токсина. *J Drugs Dermatol.* 2010;9(Suppl 3):31S-37S.
5. Бородич Г. Иммунологическая резистентность после повторных инъекций ботулинического токсина типа А для лечения морщин на лице. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2006;22(3):239-240.

6. Каррутерс А, Каррутерс Дж. Проспективное, двойное слепое, рандомизированное, параллельное исследование с подбором дозы ботулотоксина типа А у мужчин с межбровными морщинами. *Dermatol Surg.* 2005;31(10):1297-1303.
7. Лоу Н.Дж., Шах А., Лоу П.Л., Патнаик Р. Дозировка, эффективность и безопасность, а также использование компьютерной фотографии для применения ботулинического токсина типа А при лечении морщин в верхней части лица. *J Cosmet Laser Ther.* 2010;12(2):106-111.
8. Прагер В., Виссмюллер Э., Коллхорст и др. Сравнение двух препаратов ботулотоксина типа А для лечения морщин вокруг глаз: раздвоенное, двойное слепое исследование, подтверждающее правильность концепции. *Dermatol Surg.* 2010;36(Suppl 4):2155-2160.
9. Ридер Ч.Р., Щестацкий 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):39-42.

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**Орландо Оливейра Мораис, доктор медицинских наук****Кафедра дерматологии****Университетская больница Бразилии****Университет Бразилии****SGAN 604/605 //Av L2 Norte****Аса Норте Бразилии — Федеральный округ СЕР: 70910-900****Бразилия**

Тел.:+55(61)9916-2339

Факс:+55(61)3448-5324

Эл. почта: orlando.unb@gmail.com