

Сравнение двух препаратов ботулотоксина типа А при лечении гиперкинетических морщин на лице

Х.С. Ким, С.Х. Вон, К.Х. Хан, Ки Со, Х.С. Ын

Кафедра дерматологии, Медицинский факультет Сеульского национального университета

I. РЕЗЮМЕ

В настоящее время ботулотоксин широко используется в терапии против морщин. На рынке представлено несколько марок ботулотоксина типа А, однако проведено мало хорошо контролируемых сравнительных исследований их эффективности и побочных эффектов. Целью нашего исследования было сравнить терапевтическую эффективность и нежелательные эффекты BOTOX® (Allergan Inc, США) и ВТХА® (Ланчжоуский институт биологических продуктов, Китай) при лечении гиперкинетических мимических морщин. В рамках проспективного двойного слепого исследования были обследованы 58 здоровых женщин. Случайным образом выбирали либо BOTOX®, либо ВТХА® для инъекции в одну область между гусиными лапками и лбом, и такое же количество другого препарата вводили на противоположную сторону того же человека. Для разглаживания морщин вокруг глаз с каждой стороны было использовано двенадцать единиц токсина, а для инъекций в область лба с каждой стороны — шесть единиц. Оценка результатов проводилась путем визуального осмотра, а также сравнения фотографий пациентов во время мимических движений до и после лечения. Клиническая оценка морщин на лице проводилась до начала лечения, а также через 1 неделю, 4 недели и 12 недель после лечения.

Не было выявлено существенных различий в клинических эффектах двух препаратов, включая максимальный эффект и продолжительность действия. При применении обоих препаратов серьезных осложнений не наблюдалось. Однако частота возникновения отека век была несколько выше при применении ВТХА® (20,6%), чем при использовании Botox® (13,7%).

II. ВВЕДЕНИЕ

Ботулотоксин широко используется для лечения гиперкинетических морщин на лице. Ботулинический токсин бывает восьми типов, включая типы A, B, C, D, E, F и G. Среди них тип A является наиболее эффективным терапевтическим средством для блокирования высвобождения ацетилхолина. Поскольку гиперкинетические морщины на лице возникают из-за чрезмерного сокращения лицевых мышц и натяжения кожи, ботулотоксин подходит для лечения гиперкинетических морщин на лице благодаря своим миорелаксирующим свойствам. Ботулотоксин может блокировать нервно-мышечную проводимость, подавляя высвобождение нейромедиатора ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе, и, следовательно, вызывать локальный вялый паралич мышц.

На рынке представлены три основных марки ботулотоксина типа A, включая BOTOX[®], Dysport[®] и ВТХА[®]. Однако до настоящего времени существует лишь несколько хорошо контролируемых сравнительных исследований, посвященных их эффективности и побочным эффектам при лечении морщин на лице. Данное исследование проводилось именно таким образом.

III. ЦЕЛЬ

Цель исследования — сравнить терапевтическую эффективность и нежелательные эффекты BOTOX[®] и ВТХА[®] для гиперкинетических морщин на лице.

IV. ПАЦИЕНТЫ

В данном исследовании в качестве испытуемых были отобраны пятьдесят восемь здоровых женщин из Кореи. Их возраст составляет от 28 до 56 лет. Средний возраст составляет 47,6 лет.

V. МЕТОД

1. Дизайн исследования

Это проспективное, двойное слепое, рандомизированное 12-недельное исследование с разделением лица на две половины.

2. Исследуемые препараты

Были использованы два препарата. Один из препаратов — BOTOX® (Allergan Inc, Ирвайн, Калифорния, США), другой — BТХА® (Ланьчжоуский институт биологических продуктов).

Таблица I. Подробная информация о лекарственных препаратах, участвовавших в исследовании

Наименование	Botox®	ВТХА®
Производитель	Allergan Irvine, Калифорния, США	Ланьчжоуский институт, Китай
Форма	Вакуумная сушка	Сублимированная сушка
Содержание	Токсин типа А (100 ЕД./флакон) 1,5 мг альбумина (человеческого) 0,9 мг хлорида натрия	Токсин типа А (100 ЕД./флакон) 5 мг желатина (крупный рогатый скот или свиньи) 25 мг декстрана 25 мг сахарозы
Транспортировка	Заморожено (-5°C)	Заморожено (-5°C)
Рекомендуемое восстановление	Да (физиологический раствор без консервантов)	Да (физиологический раствор без консервантов)
Жизнеспособность после восстановления	Восстановлено: Охлаждено в течение 4 часов	Восстановлено: Охлаждено в течение 4 часов
Одобрение FDA	Шейная дистония Косоглазие Блефароспазм Гемифациальный спазм Межбровная складка	Нет

3. Рандомизация и ослепление

3.1 Рандомизация

Применялся метод случайной перестановки блоков с использованием рандомизационного конверта, при этом препарат BOTOX® или BТХА® назначался либо на правую, либо на левую сторону лица.

3.2 Ослепление

В данном исследовании применялось двойное слепое исследование, при котором ни испытуемые, ни экспериментаторы не знали состава тестовой и контрольной групп в ходе самих экспериментов.

4. Места инъекций

Места инъекций показаны на Рис. 1 и Рис. 2 следующим образом:

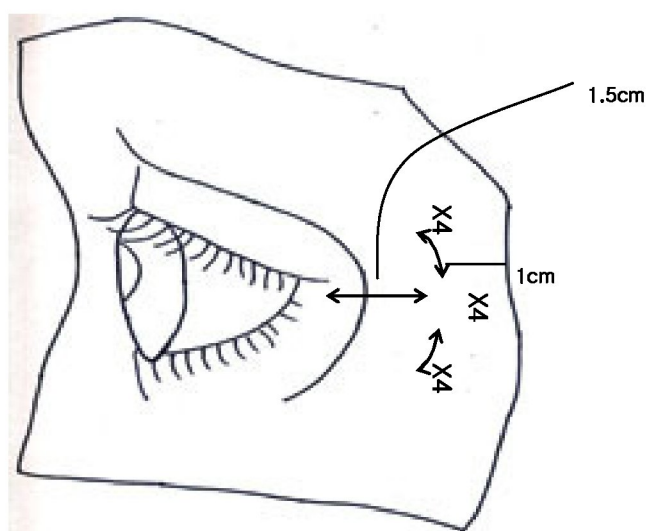


Рис. 1. Места инъекций для лечения морщин вокруг глаз. В каждую точку X было введено по четыре единицы.

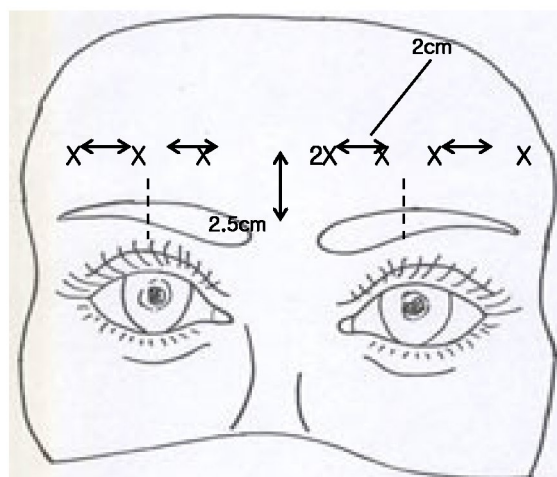


Рис. 2. Места инъекций для терапии морщин на лбу. В каждую точку X было введено по две единицы.

VI. ИЗМЕРЕНИЯ

1. Параметры результата

Таблица II. Степень образования морщин на лице

0	Отсутствие морщин при мимических движениях
1	Незначительное образование морщин на лице при мимических движениях
2	Умеренное образование морщин на лице при мимических движениях
3	Сильные морщины на лице при мимических движениях

Таблица III. Шкалы оценки клинического улучшения

Отлично:	$\{\text{pre-Tx. FWG} - \text{post-Tx. FWG}\} \geq 1,5$
Хорошо:	$\leq 0,75 \quad \{\text{pre-Tx. FWG} - \text{post-Tx. FWG}\} < 1,5$
Удовлетворительн	$0 < \{\text{pre-Tx. FWG} - \text{post-Tx. FWG}\} < 0,75$
о:	
Плохо:	$\{\text{pre-Tx. FWG} - \text{post-Tx. FWG}\} < 0$

2. Статистические методы

2.1 Оценка улучшений

Оценка проводится на основе следующих показателей: Шкалы клинического улучшения (ШКУ)

Парный t-тест средних значений FWG

2.2 Разница между двумя препаратами

Предыдущих упоминаний нет. Разница в среднем показателе FWG составляет 0,5 балла.

VII. РЕЗУЛЬТАТЫ

Таблица III. Шкалы оценки клинического улучшения (ШКУ) для морщин вокруг глаз.

Результаты	Количество пациентов, которым вводили Botox®			Количество пациентов, получавших БТХА®		
	1 неделя	4 недели	12 недель	1 неделя	4 недели	12 недель
Отлично	36(62,1%)	28(48,3%)	11(19,0%)	34(58,6%)	30(51,7%)	8(13,8%)
Хорошо	20(34,5%)	25(43,1%)	30(51,7%)	20(34,5%)	25(43,1%)	29(55,2%)
Удовлетворительно	2(3,4%)	-	-	4(6,9%)	-	-
Плохо	-	5(8,6%)	17(29,3%)	-	3(5,2%)	21(31,0%)
Всего	58(100%)	58(100%)	58(100%)	58(100%)	58(100%)	58(100%)

Примечание: №; Номер

**Морщины вокруг глаз («гусиные лапки») (лечение
BTXA[®])**

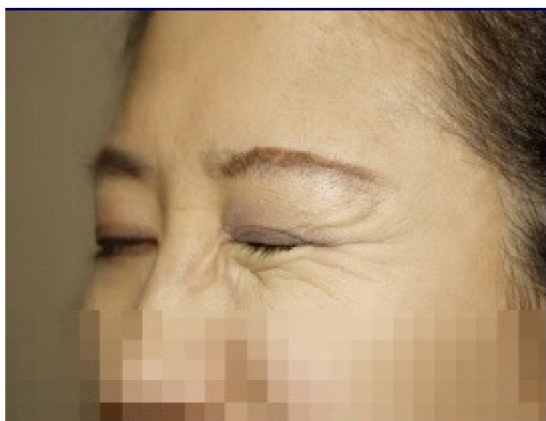


Исходное значение

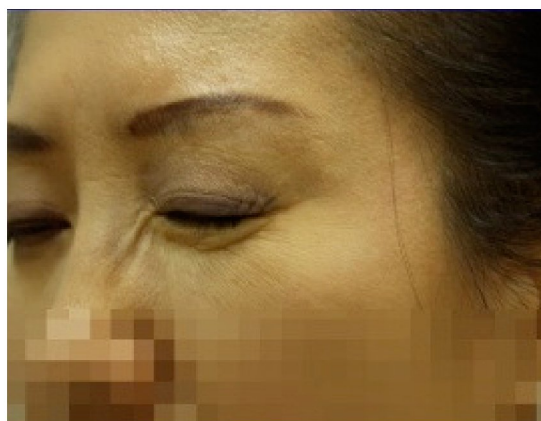


Неделя 1

**Морщины вокруг глаз («гусиные лапки») (лечение
Botox)**



Исходное значение



Неделя 1

Таблица V. Шкалы клинического улучшения (ШКУ) для морщин на лбу.

Результаты	Количество пациентов, которым вводили Botox®			Количество пациентов, получавших БТХА®		
	1 неделя	4 недели	12 недель	1 неделя	4 недели	12 недель
Отлично	45(77,6%)	41(70,7%)	25(43,1%)	46(79,4%)	39(67,3%)	27(46,5%)
Хорошо	13(22,4%)	15(25,9%)	18(31,0%)	12(20,6%)	17(29,3%)	19(32,8%)
Удовлетворительно	-	-	-	-	-	-
Плохо	-	2(3,4%)	15(25,9%)	-	2(3,4%)	12(20,7%)
Всего	58(100%)	58(100%)	58(100%)	58(100%)	58(100%)	58(100%)

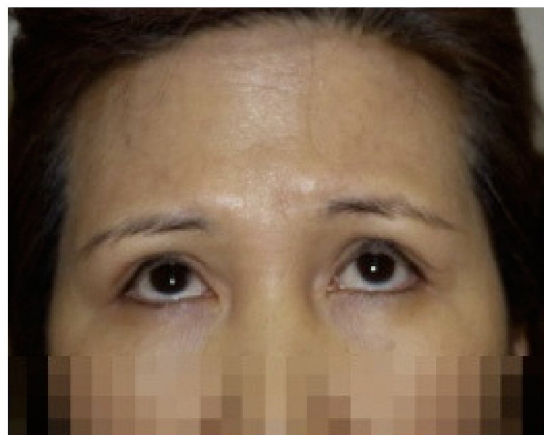
Примечание: №; Номер

Морщины на лбу

Исходное значение



Неделя 1



Пациентке была проведена инъекция Botox в правую сторону лица и инъекция ботулотоксина типа А в левую сторону.

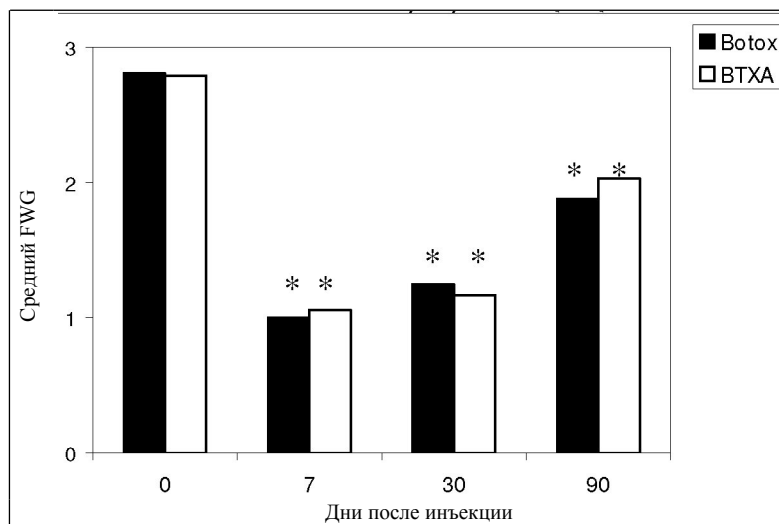


Рис. 3. Оценка врача при максимальном сокращении. Черные полосы, Botox®; белые полосы, BТХА®. Морщины вокруг глаз. Изменение средней степени выраженности морщин на лице (FWG) по сравнению с исходным уровнем было значительно больше в обеих группах, получавших разные препараты, на всех этапах исследования после инъекций. * $P < 0,001$. Средние значения шкал клинического улучшения (ШКУ) статистически не различались между двумя препаратами.

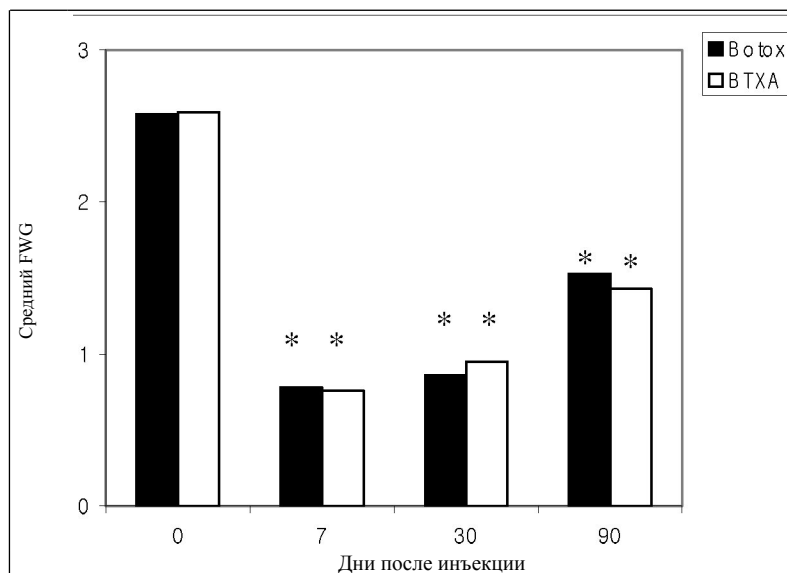


Рис. 4. Оценка врача при максимальном сокращении. Черные полосы, Botox®; белые полосы, BTXA®. Морщины на лбу. Разница в среднем показателе степени выраженности морщин на лице (FWG) при всех последующих визитах по сравнению с исходным уровнем была значительно больше при использовании обоих препаратов. $*P < 0,001$. Средние значения шкалы клинического улучшения (ШКУ) для морщин на лбу не отличались более чем на 0,5 балла и, следовательно, статистически не различались между двумя составами.

VIII. ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

1. Кожные реакции

После инъекции обоих препаратов кожная реакция отсутствует.

2. Экхимоз

Существует одинаковая частота инъекций ВТХА® и Botox®. Она появилась у 5,1% пациентов.

3. Отек век

Частота возникновения отека век у пациентов, получавших Botox®, составила 13,7% (8 из 58), а у пациентов, получавших ВТХА®, - 20,8% (12 из 58). Тяжесть отека век при применении Botox® была легкой (8 из 8), в то время как при применении ВТХА® от легкой (10 из 12) до тяжелой (2 из 12) степени тяжести. Для Botox® это продолжалось 3,5 недели, в то время как для ВТХА® - 4,6 недели. Таким образом, у тех, кто применял ВТХА®, отек век был сильнее, чем у тех, кто применял Botox®, но незначительный.

4. Блефароптоз

Частота возникновения блефароптоза составляет 3,4% при использовании обоих препаратов (2 случая из 58). Продолжительность лечения блефароптоза составляет 4 недели при применении Botox® и от 8 до 12 недель при применении ВТХА®.

Отек век

Исходное значение



Неделя 12



Пациентке была проведена процедура введения ВТХА® на правой стороне лица и процедура введения Botox® на левой стороне.

Птоз бровей

Исходное значение



Неделя 4



Пациентке была проведена инъекция Botox в правую сторону лица и инъекция ботулотоксина типа А в левую сторону.

IX. ОБСУЖДЕНИЕ

1. Эффективность (исследование эффективности препарата)

По результатам клинических исследований, существенной разницы в клиническом эффекте двух препаратов, включая максимальную пользу и продолжительность действия, не выявлено.

2. Побочные эффекты

Клинические результаты показывают, что аллергических кожных реакций не возникает даже при применении ВТХА® с использованием бычьего желатина. После инъекции также не наблюдалось серьезных побочных эффектов, требующих специального лечения. Что касается отека век, то он выше и более выражен в случае ВТХА®.

Отек век вызывается лимфатической недостаточностью, возникающей после паралича лобной мышцы. За этим также следует птоз бровей. Судя по клиническим результатам, частота возникновения отека век после инъекции выше у пациентов, использующих ВТХА® (20,6%) чем у Botox®, а продолжительность отека век у ВТХА® больше (4,6 недели), чем при применении Botox® (3,5 недели). Причина, по которой ВТХА® вызывает более сильный отек век, может заключаться в том, что методы измерения биологической активности у двух препаратов могут отличаться.

X. ВЫВОДЫ

Обе формулы оказались эффективными для лечения морщин на лице. Однако, ВТХА® имел больше побочных эффектов, чем Botox®, но не на значительном уровне. Необходимо достичь консенсуса относительно коэффициента пересчета для определения эффективности двух лекарственных форм.