

Сравнительное проспективное слепое split-face исследование эффективности двух препаратов ботулинического токсина типа А Диспорт® и Ксеомин® в коррекции латеральных периорбитальных морщин

А.Р. Артеменко^{1,5}, А.В. Сайбель^{2,6}, С.С. Никитин^{3,5}, А.Л. Куренков^{4,5}

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64

³ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

⁴ ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН

119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

⁵ Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль +»

125047, Москва, 1-й Тверской-Ямской пер., д.13/5

⁶ Клиника «Идеал» — центр эстетической медицины и косметологии

115054, Москва, Большой Строченовский переулок, 22/25, стр. 1

Проведено проспективное слепое split-face сравнительное исследование с оценкой по клиническим параметрам эффективности, переносимости и безопасности, а также впервые с электромиографической оценкой изменения функции круговой мышцы глаза, двух препаратов ботулинического токсина типа А (БТА), содержащего комплексобразующие белки (Диспорт®, «Ипсен», Франция/abobotulinumtoxinA) и препарат без комплексобразующих белков (Ксеомин®, «Мерц Фарма», Германия/incobotulinumtoxinA) при коррекции латеральных периорбитальных морщин («гусиные лапки»).

Материал и методы. Каждому из 20 здоровых добровольцев (женщины, средний возраст 40,9 года) с выраженными и умеренными латеральными периорбитальными морщинами (2—3-й степени по Шкале морщин лица [4-point Facial Wrinkle Scale/ FWS]) однократно одномоментно выполнялись инъекции двух препаратов БТА в эквивалентном соотношении доз 3:1 (27 ЕД Диспорт® и 9 ЕД Ксеомин®), которые вводили соответственно в левую и правую половины лица (круговые мышцы глаза). Клиническая и электромиографическая оценка проводилась через 2 нед., 4 и 6 мес. после инъекций.

Результаты. Эффекты однократных инъекций препаратов Диспорт® и Ксеомин® достоверно не различались во всех временных точках оценки: по показателям как первичного критерия оценки эффективности, так и всех вторичных критериев оценки эффективности; а также по клинической оценке исследователем, самооценке участников и динамике параметров М-ответа круговой мышцы глаза. Отмечалась хорошая переносимость и безопасность.

Заключение. Результаты исследования убедительно показали, что препараты Ксеомин® и Диспорт®, применяемые по предложенному протоколу, обладают сравнимой выраженностью эффекта и длительностью воздействия на латеральные периорбитальные морщины и круговую мышцу глаза.

Ключевые слова: гиперфункциональные мимические морщины, «гусиные лапки», круговая мышца глаза, ботулинический токсин типа А, abobotulinumtoxinA, incobotulinumtoxinA, Ксеомин®, Диспорт®, split-face исследование с введением разных препаратов в симметричные области лица, электромиография.

A comparative, prospective, split-face, blind study of the efficacy of two botulinum toxin Type A drugs (Disport® and Xeomin®) used to correct lateral periorbital wrinkles

A.R. Artemenko^{1, 5}, A.V. Saibel^{2, 6}, S.S. Nikitin^{3, 5}, A.L. Kurenkov^{4, 5}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Trubetskaya str., 8, bldg 2, Moscow, 119991, Russia

² South Ural State Medical University (SUSMU)
Vorovskogo str., 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

³ «Institute of General Pathology and Pathophysiology» under the Russian Academy of Medical Sciences
Baltiyskaya str., 8, Moscow, 125315, Russia

⁴ "Scientific Centre of Children Health" under the Russian Academy of Medical Sciences
Lomonosovsky prospekt, 2, bldg 1, Moscow, 119991, Russia

⁵ Clinic of Neurology and Dentistry "Cecil+"
First Tverskoy-Yamskoy Street Lane, 13/5, Moscow

⁶ Clinic "Ideal" — the center of aesthetic medicine and cosmetology
Bolshoy Strochenovskiy Street Lane, 22/25, bldg 1, Moscow

A prospective, blind, split-face, comparative study with evaluation of clinical efficacy, tolerability, and safety parameters of two botulinum toxin A (BTA) products (the one containing complexing proteins — Disport®, Ipsen, France/abobotulinumtoxinA and the one free from complexing proteins — Xeomin®, Merz Pharma, Germany/incobotulinumtoxinA) used for correction of lateral periorbital wrinkles (crow's feet) was performed (at that, electromyographic evaluation of changes in functions of the orbicular muscle of eye was performed for the first time).

Materials and Methods. Single injections of both BTA products with equal dose ratio of 3:1 (27 IU Disport® and 9 IU Xeomin®) were performed simultaneously to the right and left side half of the face (orbicular muscles of eye), respectively, to each of 20 volunteers (women at the age of 40.9) with marked and moderate lateral periorbital wrinkles (2—3 degree according to 4-point Facial Wrinkle Scale/FWS). Clinical and electromyographic assessment was performed 2 weeks, 4 and 6 months after injections.

Results. The effect of single dosing of Disport® and Xeomin® did not significantly differ at all assessment time points: both for primary efficacy criterion and for all secondary efficacy criteria; as well as for clinical evaluation by the investigator, subjects' self-evaluation, and dynamics of M-response parameters for the orbicular muscle of eye. Good tolerability and safety were registered.

Conclusion. Study results provided convincing evidence that Disport® and Xeomin® used in accordance with the proposed protocol had a comparable effect and duration of the effect on lateral periorbital wrinkles and the orbicular muscle of eye.

Key words: hyperfunctional expression wrinkles, crow's feet, eye sphincter, botulinum toxin Type A, abobotulinumtoxinA, incobotulinumtoxinA, Xeomin®, Disport®, split-face study with the injection of different drugs into symmetric facial parts, electromyography.

■ Эстетические процедуры на лице с использованием препаратов ботулинического токсина типа А (БТА), применяемые в течение многих лет со стабильно высокой эффективностью и хорошей переносимостью, считаются уже рутинным методом и основой коррекции возрастных изменений лица [1]. Широкая известность и привлекательность сделали метод одним из признаков современной культуры [2, 3]. Популярность безопасных малоинвазивных эстетических процедур, в том числе инъекций БТА, связана не только с минимальным риском нежелательных явлений и осложнений по сравнению с хирургическими методами «омоложения», но во многом определяется более коротким периодом реабилитации после процедуры для возвращения к обычному образу жизни и социальной активности [3].

Однако в данной области медицины непрерывно происходит движение вперед, в том числе стали доступны новые технологии получения лекарственных средств, способные снизить антигенные свойства БТА за счет освобождения от комплексообразующих белков, как в препарате incobotulinumtoxinA (Ксеомин®/Хеомеел®/Восcouture®) [4—6]. Это может снижать риск формирования нейтрализующих антител и соответственно вероятность потери чувствительности к БТА и эффективности метода [7]. При этом эффективность нового препарата не отличается от таковой содержащих комплексообразующие белки препаратов БТА, что показано в сравнительных исследованиях на примере коррекции как эстетических проблем, так и лечения неврологических расстройств [8—16]. Популярными становятся процедуры не только в верхней, но и в нижней части лица с комбинированным применением ботулинического токсина, филлеров и других методов.

Уменьшение выраженности (разглаживание) мимических морщин под воздействием БТА, применяемого в виде инъекционных лекарственных препаратов, происходит в результате снижения активности, расслабления мышц в зоне введения БТА вследствие блокирования пресинаптического высвобождения ацетилхолина из терминалей двигательного нерва [1, 17]. Возникающая хемоденервация носит временный, дозозависимый и обратимый характер.

Для достижения более естественного результата и предотвращения развития нежелательных эффектов постоянно совершенствуются техники и схемы инъекций, сравниваются возможности и особенности разных лекарственных препаратов БТА, разрешенных к применению в эстетической практике. Таких препаратов в нашей стране зарегистрировано четыре: Ботокс® (onabotulinumtoxinA; «Аллерган», США); Диспорт® (abobotulinumtoxinA; «Ипсен», Франция); Ксеомин® (incobotulinumtoxinA; «Мерц Фарма», Германия); Лантокс (Ланьчжоуский институт биологических продуктов, КНР). При этом по клиническому действию сегодня нет убедительных доказательств превосходства

препарата БТА одного производителя над другим. Сравнение опубликованных результатов затруднено из-за различий дизайна работ, выбранных критериев эффективности, выбора анатомических областей, отсутствия фиксированного коэффициента пересчета доз между ними и др.

Наиболее востребованными остаются инъекции БТА с целью разглаживания мимических морщин области глabella, лба и латеральных периорбитальных морщин («гусиных лапок»), что обусловлено высокой эффективностью и безопасностью, доказанными в клинических исследованиях [15, 18—24]. В соответствии с методическими рекомендациями по применению доза препаратов Ботокс® и Ксеомин® для коррекции «гусиных лапок» у женщин составляет от 8 до 16 ЕД, которая обычно распределяется между 3 или 4 точками инъекции [2, 3, 25]. Для препарата Диспорт® относительно препаратов Ботокс® и Ксеомин® эквивалентным предлагается считать соотношение 3:1 (3 ЕД Диспорт® и 1 ЕД Ботокс® и/или Ксеомин®) [26].

К настоящему времени накоплены некоторые результаты сравнительных исследований клинической эффективности однократного применения препаратов БТА у одного и того же пациента с использованием техники split-face. Среди них наибольший интерес вызывают работы, сравнивающие Ксеомин® — препарат «нового» поколения без комплексообразующих белков и препараты БТА, содержащие таковые белки, представляющие «золотой стандарт» ботулинотерапии, — Ботокс и Диспорт® [26, 27]. Для сравнительной оценки влияния препаратов БТА применялись различные клинические шкалы и опросники, однако объективной оценки состояния мышц-мишеней БТА с применением метода электромиографии (ЭМГ) выполнено не было.

Цель исследования: сравнение двух препаратов ботулинического токсина — Диспорт® (abobotulinumtoxinA) и Ксеомин® (incobotulinumtoxinA) в соотношении дозировок 3:1 при коррекции латеральных периорбитальных морщин («гусиные лапки») с оценкой по клиническим параметрам эффективности и безопасности, а также ЭМГ-данным оценки изменения функции круговой мышцы глаза (КМГ).

Критерии включения в исследование:

1. Умеренные и выраженные латеральные периорбитальные мимические морщины/гиперкинетические линии («гусиные лапки»), соответствующие 2-й и 3-й степени по Шкале морщин лица (4-point Facial Wrinkle Scale/FWS).

2. Возраст 30—55 лет.

3. Отсутствие асимметрии лица и/или скрытых изменений функции КМГ, подтвержденное данными ЭМГ.

4. Отсутствие ранее проводимых инъекций препаратов БТА.

Критерии невключения в исследование:

1. Беременность и лактация.

2. Острые инфекционные или соматические заболевания.

3. Обострение или декомпенсация хронических заболеваний.

4. Наличие в зоне инъекций БТА биodeградируемых филлеров на основе гиалуроновой кислоты, введенных в течение последних 12 мес.

5. Другие планируемые косметологические процедуры в зоне инъекции на протяжении исследования.

6. Нейропатия лицевого нерва в анамнезе.

7. Другие инъекции в зоне исследования, выполненные в течение последних 6 мес. или планируемые к выполнению в период исследования.

Материал и методы

В исследование были включены 20 взрослых здоровых добровольцев. Группа представлена только женщинами (средний возраст $40,9 \pm 8,2$ года) с умеренными или выраженными латеральными периорбитальными морщинами (2-я или 3-я степень по FWS).

Закончили исследование 18 человек, двое выбыли по причине неявки на контрольные осмотры.

Исследование носило проспективный характер, с применением split-face (контралатеральной) модели: каждому испытуемому в правую половину лица вводили Ксеомин® (incobotulinumtoxinA), в левую — Диспорт® (abobotulinumtoxinA). «Слепой» характер исследования обеспечивался тем, что ни здоровые добровольцы, которым выполнялись инъекции, ни независимый эксперт, оценивавший клинические эффекты инъекций по стандартным фотографиям, ни врачи, выполнявшие электромиографическое исследование, не владели информацией о стороне введения каждого из двух препаратов БТА. Только врач-инжектор, выполнявший однократную процедуру инъекций каждому участнику, был информирован и выполнял инъекции в соответствии с утвержденным протоколом (табл. 1).

Методика инъекций

Оба препарата БТА восстанавливали непосредственно перед инъекциями с применением 0,9% стерильного раствора хлорида натрия согласно инструкциям: флакон Ксеомин® 100 ЕД — в 2,0 мл; флакон Диспорт® 500 ЕД — в 2,5 мл.

Каждому участнику выполняли инъекции в латеральные отделы КМГ в три точки с каждой стороны, расположенные на 1 см кнаружи (латеральнее) кост-

ного края орбиты на уровне верхнего и нижнего орбитального края, а также наружного кантуса (рис. 1).

В правую половину лица вводили Ксеомин® в три точки по 3 ЕД (суммарно 9 ЕД). В левую половину лица вводили Диспорт® в три точки по 9 ЕД (суммарно 27 ЕД). Процедура инъекций проводилась каждому участнику однократно. Все инъекции были выполнены одним врачом-косметологом (дерматологом), сертифицированным специалистом по работе с препаратами Ксеомин® и Диспорт®.

Оценка эффективности, переносимости и безопасности

Клиническая оценка исследователями. Оценка эффективности и безопасности инъекций БТА проводилась трижды: через 2 нед., 4 и 6 мес. после процедуры инъекций. Независимый эксперт (врач-косметолог) при помощи Reveal Imager (Canfield Imaging Systems, США) выполнял стандартизированные фотографии лиц участников в состоянии покоя и в пробе с максимальным произвольным усилием (напряжением) КМГ (мимическая проба с улыбкой). Фотографирование было выполнено 4 раза: до введения БТА для оценки исходного состояния и трижды после процедуры инъекций (через 2 нед., 4 и 6 мес). Оценка выраженности морщин проводилась по фотографиям вторым независимым экспертом-косметологом «слепым» методом после окончания исследования, с использованием валидизированной Шкалы морщин лица (4-point Facial



Рис. 1. Расположение точек инъекций препаратов БТА при коррекции латеральных периорбитальных морщин (по три точки с каждой стороны)

Таблица 1 Особенности протокола инъекций препаратов БТА

Препарат	Сторона лица	Суммарная доза	Общее число точек инъекций	Доза на одну точку инъекций
Ксеомин®	Правая	9 ЕД	3	3 ЕД
Диспорт®	Левая	27 ЕД	3	9 ЕД

Wrinkle Scale/FWS), в соответствии с которой 0 означает отсутствие морщин, 1 — очень легкие морщины, 2 — легкие морщины, 3 — умеренно выраженные морщины, 4 — выраженные морщины (рис. 2).

Безопасность оценивалась по данным карт участников, в которых врачом-исследователем отмечались любые возникшие после инъекций БТА нежелательные явления и осложнения в течение всего периода наблюдения.

Оценка испытуемыми. Эффективность инъекций БТА в коррекции латеральных периорбитальных морщин сами участники оценивали по шкале Глобальной (общей) самооценки пациента из 9 пунктов (от -4 — очень выраженное ухудшение, до +4 — очень выраженное улучшение). Переносимость инъекций БТА оценивалась по отчетам испытуемых согласно Субъективной шкале самооценки из 5 пунктов (очень хорошо, хорошо, умеренно, плохо, очень плохо).

ЭМГ-оценка. Для объективной оценки изменения функции КМГ, что может считаться косвенным отражением терапевтического действия БТА, были использованы следующие ЭМГ-показатели:

1. Амплитуда М-ответа КМГ; отражает суммарное значение амплитудных параметров всех отдельных мышечных волокон, которые активируются на электрическую стимуляцию лицевого нерва.

2. Площадь М-ответа КМГ; интегративный показатель, отражающий сократительную функцию мышечных волокон КМГ, которые активируются на электрическую стимуляцию лицевого нерва.

3. Длительность М-ответа КМГ; отражает временную дисперсию проведения импульса по лицевому нерву и его терминальным окончаниям при формировании М-ответа, что связано с активацией отдельных мышечных волокон, составляющих КМГ, которые активируются на электрическую стимуляцию лицевого нерва.

ЭМГ проводили на миографе «Keypoint Portable» (фирма «Medtronic», Дания). Регистрацию М-ответа КМГ осуществляли с помощью стандартных одноразовых накожных электродов с записывающей площадью 7 мм x 4 мм, при фильтрах усилителя 2 Гц—5кГц. Электрическая стимуляция ветви лицевого нерва проводилась накожным стимулирующим электродом, который располагали вдоль скуловой кости напротив козелка уха. Параметрами стимуляции были: длительность стимула 0,2 мс; частота стимуляции 0,5 Гц; интенсивность стимула подбиралась индивидуально и составляла от 8 до 17 мА (в среднем 12,7 мА).

Первичным критерием оценки эффективности было выбрано уменьшение выраженности латеральных периорбитальных морщин в пробе с максимальным произвольным усилием (сокращением КМГ при улыбке) после введения БТА в сравнении с исходным состоянием, оценка проводится врачом-исследователем. Респондентами считались участники с улучшением по шкале FWS не менее чем на 1 балл в пробе с максимальным усилием (сокращением) после введения БТА в сравнении с исходным состоянием.

Вторичными критериями оценки эффективности были выбраны:

1) уменьшение выраженности латеральных периорбитальных морщин не менее чем на 1 балл по шкале FWS в состоянии покоя после введения БТА в сравнении с исходным состоянием, оцениваемое врачом-исследователем;

2) улучшение не менее чем на 1 балл по шкале Глобальной (общей) самооценки пациента из 9 пунктов;

3) снижение амплитуды М-ответа КМГ.

Статистический анализ результатов проводился с использованием программы Statistica 6.1. Статистическая значимость показателей была определена при $p \leq 0,05$.



Рис. 2.

Изменения выраженности латеральных периорбитальных морщин («гусиных лапок») при введении препаратов БТА в правую и левую КМГ у испытуемой 46 лет. Ксеомин® (incobotulinumtoxinA) был введен в правую половину лица, Диспорт® (abobotulinumtoxinA) — в левую половину лица: а — в состоянии покоя; б — при максимальном произвольном усилии (зажмуривании); исходно — состояние до инъекций; 2 нед., 4 и 6 мес. — состояния после инъекций в указанные сроки

Результаты

В течение периода наблюдения из 20 включенных в исследование участников двое выбыли в связи с неявкой на два последних контрольных осмотра (через 4 и 6 мес. после процедуры инъекций БТА). Поэтому данные 20 участников были включены в статистический анализ тестируемых параметров на моменты до инъекций (исходно) и через 2 нед.; данные 18 участников — через 4 и 6 мес.

Клиническая оценка исследователями

Динамика выраженности латеральных периорбитальных морщин при максимальном произвольном усилии (сокращения КМГ при улыбке). Исходно участники исследования при максимальном произвольном усилии имели латеральные периорбитальные морщины умеренной и выраженной степени: средний балл по шкале FWS составлял справа 2,75, слева — 2,65 (без достоверной разницы сторон) (рис. 3, а).

Через 2 нед. после процедуры инъекций отмечена положительная динамика: выраженность морщин соответствовала очень легкой степени по шкале FWS на стороне введения как Ксеомина (средний балл 0,99), так и Диспорта (средний балл 1,05); без достоверных различий между сторонами.

Через 4 мес. сохранялась положительная динамика: средний балл по шкале FWS на стороне введения Ксеомина составил 1,23, Диспорта — 1,26; без достоверных различий между сторонами.

Через 6 мес. также сохранялся положительный эффект: выраженность морщин соответствовала в основном легкой степени по шкале FWS (средний балл на стороне введения Ксеомина — 1,84, Диспорта — 1,88; также без достоверных различий между сторонами).

При сравнении эффективности обоих препаратов БТА по количеству респондентов не отмечено достоверных различий на протяжении всего периода исследования (табл. 2). Максимальное число респондентов зарегистрировано через 2 нед. после процедуры инъекций: на стороне введения Ксеомина — 100% (20 человек) и Диспорта — 100% (20 человек).

Динамика выраженности латеральных периорбитальных морщин в покое. Исходно у участников исследования в состоянии покоя выраженность латеральных периорбитальных морщин соответствовала легкой и умеренной степени: средний балл по шкале FWS составлял 2,1 на обеих сторонах лица (рис. 3, б).

Через 2 нед. после инъекций отмечена положительная динамика: выраженность морщин соответствовала очень легкой степени по шкале FWS или морщины отсутствовали на стороне введения как Ксеомина (средний балл 0,44), так и Диспорта (средний балл 0,44); без достоверных различий сторон.

Через 4 и 6 мес. сохранялась положительная динамика, хотя выраженность морщин постепенно увеличивалась: средний балл по шкале FWS на стороне введения Ксеомина составил 0,5 и 0,9 соответственно, Диспорта — 0,5 и 1,0 соответственно (без достоверных различий между сторонами).

Динамика указанных параметров выраженности морщин по шкале FWS, представленная в % улучшения от исходного уровня, также показательна. Так, на стороне введения Ксеомина отмечено улучшение в состоянии морщин через 2 нед., 4 и 6 мес. на 79, 76 и 57% соответственно; на стороне введения Диспорта — на 79, 76 и 52% соответственно.

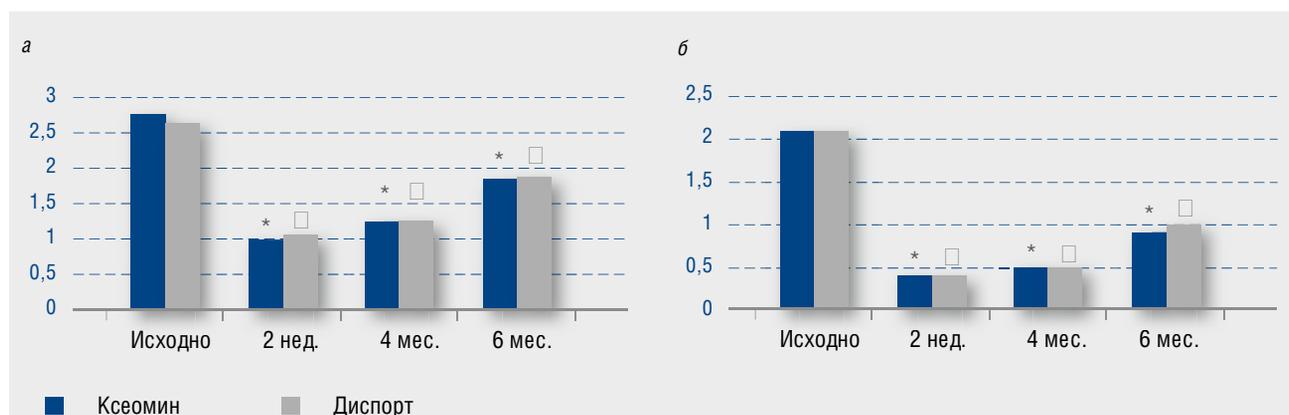


Рис. 3. Динамика выраженности латеральных периорбитальных морщин (средний балл по шкале FWS; оценка врачом-исследователем) после инъекций препаратов Ксеомин® и Диспорт®: а — проба с максимальным произвольным усилием; б — в состоянии покоя.

Достоверные ($p \leq 0,05$) отличия показателей на стороне введения препарата Ксеомин (*) и на стороне введения препарата Диспорт (□) от исходных данных

Таблица 2

Динамика числа респондентов после инъекций препаратов Ксеомин® и Диспорт® при коррекции латеральных периорбитальных морщин (проба с максимальным произвольным усилием), %/абс.

Препарат	Срок после инъекций		
	2 нед. (n = 20)	4 мес. (n = 18)	6 мес. (n = 18)
Ксеомин®	100/20	83/15	67/12
Диспорт®	100/20	83/15	61/11

Примечание. Респондентами считались участники с улучшением по шкале FWS не менее чем на 1 балл в пробе с максимальным усилием (сокращением) после введения БТА по сравнению с исходным состоянием.

Оценка испытуемыми (участниками)

Эффективность инъекций БТА в коррекции латеральных периорбитальных морщин по шкале Глобальной (общей) самооценки пациента из 9 пунктов была оценена следующим образом. Через 2 нед. после инъекций большинство участников — 70% (14 человек) в группе введения Ксеомина и 70% (14 человек) — в группе введения Диспорта оценили динамику своих морщин — «гусиных лапок» — на обеих сторонах лица как очень выраженное улучшение и выраженное улучшение (табл. 3).

Через 4 мес. оценивали динамику своих морщин как очень выраженное улучшение и выраженное улучшение — по 17% участников (по 3 человека) в каждой группе, в то время как большинство участников — 83% (15 человек) в группе введения Ксеомина и 78% (14 человек) в группе введения Диспорта — оценили динамику на обеих сторонах лица как умеренное улучшение.

Через 6 мес. наивысшей оценкой было выраженное улучшение, которое отметили 11% участников (по

2 человека) в каждой группе; большинство участников оценивали динамику как умеренное улучшение — 55% (10 человек) в группе введения Ксеомина и 61% (14 человек) — в группе введения Диспорта.

Переносимость инъекций двух препаратов БТА, оцениваемая по Субъективной шкале самооценки из 5 пунктов, отмечена как «очень хорошая» в течение всего периода наблюдения большинством участников: 90% — через 2 нед., 100% — через 4 и 6 мес.; без разницы относительно сторон лица. Только 10% участников (2 человека) отметили переносимость как хорошую через 2 нед. после инъекций.

Безопасность: серьезных нежелательных явлений и осложнений в течение всего периода наблюдения зарегистрировано не было. У 2 (10%) участников в течение первых 2 нед. после инъекций отмечалась легкая пастозность как правой, так и левой периорбитальной области, не требовавшая каких-либо дополнительных вмешательств. Отмеченные нежелательные явления могут оцениваться как возможно связанные с применением препаратов.

Таблица 3

Эффективность Ксеомина® и Диспорта® в коррекции латеральных периорбитальных морщин по шкале Глобальной (общей) самооценки пациента из 9 пунктов

Препарат и оценка его эффективности	Срок после инъекций (число участников)		
	2 нед. (n = 20)	4 мес. (n = 18)	6 мес. (n = 18)
Ксеомин®			
Очень выраженное улучшение	5	1	0
Выраженное улучшение	9	2	2
Умеренное улучшение	3	15	10
Легкое улучшение	3	0	6
Без изменений	0	0	0
Диспорт®			
Очень выраженное улучшение	5	2	0
Выраженное улучшение	9	1	2
Умеренное улучшение	4	14	11
Легкое улучшение	2	1	5
Без изменений	0	0	0

Динамика ЭМГ-показателей

Амплитуда М-ответа КМГ. Через 2 нед. после инъекций БТА наблюдалось максимальное снижение амплитуды М-ответа относительно исходного показателя и уже на этом уровне сохранялось в течение 4 мес. (рис. 4, а).

Через 6 мес. было отмечено нарастание амплитуды М-ответа, однако не достигающее исходных значений. Это означало, что действие препаратов БТА частично сохранялось и через 6 мес. после инъекций. Достоверных различий в действии препарата Ксеомин® и препарата Диспорт® (по параметру снижения амплитуды М-ответа и времени его восстановления после инъекций) при использовании по предложенному протоколу не отмечено.

Площадь М-ответа КМГ. Максимальное снижение площади М-ответа наблюдалось уже через 2 нед. после инъекций БТА, которое стойко сохранялось на этом уровне в течение не менее 4 мес. (рис. 4, б). Через 4 мес. после инъекций БТА отмечались первые видимые признаки восстановления в виде увеличения площади М-ответа по сравнению с уровнем через 2 нед. после инъекций.

Через 6 мес. отмечено ожидаемое увеличение площади М-ответа, но которое по-прежнему не достигало исходных значений. Таким образом, это однозначно говорит о том, что действие препаратов БТА продолжает частично сохраняться через 6 мес. после инъекций. Достоверных различий в действии препаратов Ксеомин® и Диспорт® (по степени снижения площади

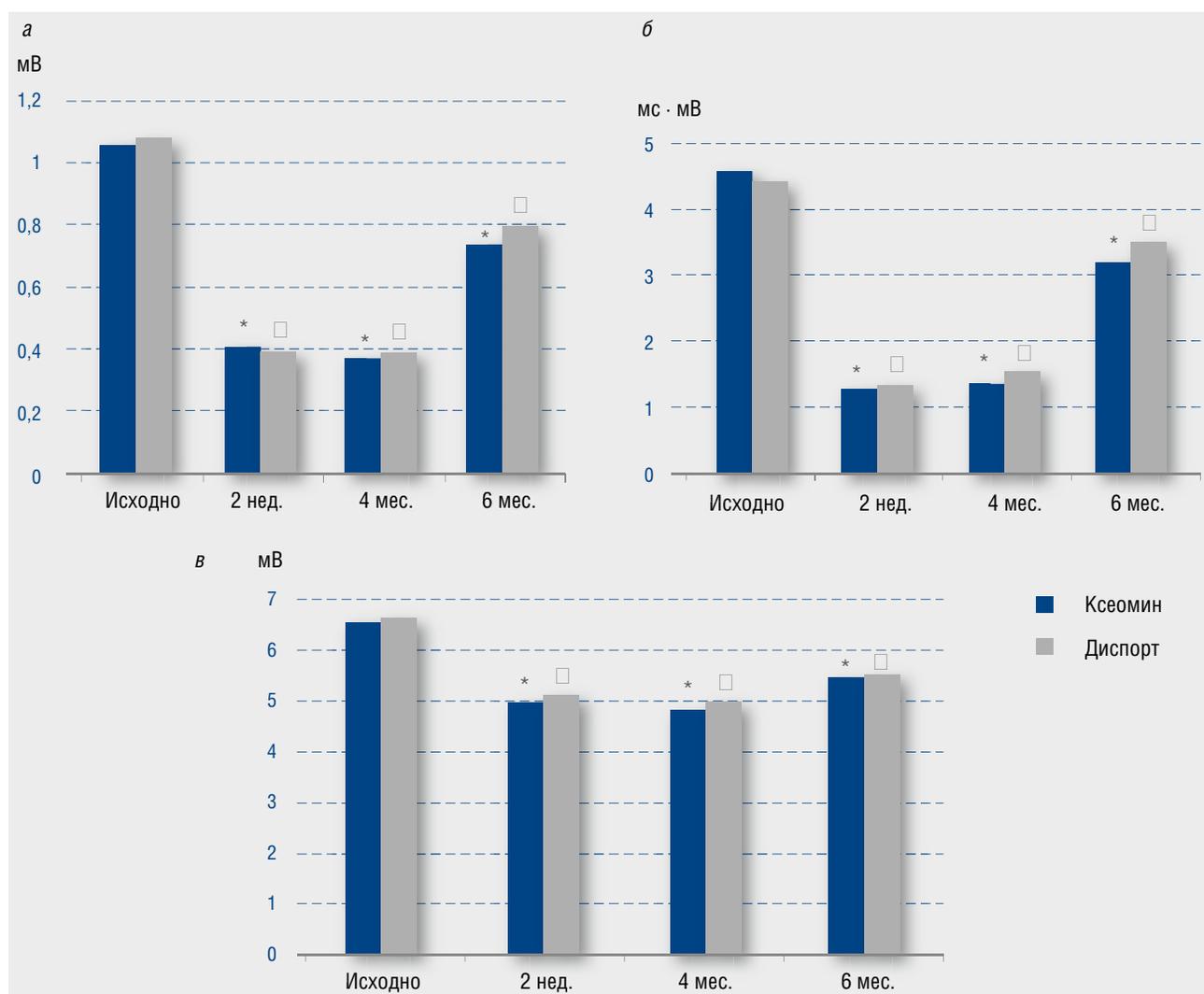


Рис. 4. Динамика амплитуды (а), площади (б) и длительности (в) М-ответа КМГ после инъекций Ксеомина® и Диспорта®. Достоверные отличия показателей на стороне введения Ксеомина (*) и на стороне введения Диспорта (□) от исходных показателей: а — $p \leq 0,05$; б, в — $p \leq 0,01$

М-ответа, времени начала восстановления и прироста площади через 6 мес. после инъекций) при использовании их в выбранных дозах не отмечено.

Длительность М-ответа КМГ. Небольшое уменьшение длительности М-ответа наблюдалось уже через 2 нед. после инъекций БТА и сохранялось примерно на одном уровне на всем протяжении исследования (рис. 4, в). К 6-му месяцу было отмечено увеличение длительности М-ответа, но оно не достигало исходных значений. Таким образом, можно говорить о том, что действие препаратов БТА частично сохранялось и через 6 мес. после инъекций. Достоверных различий в действии препаратов Ксеомин® и Диспорт® (по параметру уменьшения длительности М-ответа и времени его восстановления после инъекций) при использовании их в выбранных дозах не отмечено.

Обсуждение

Инъекции препаратов БТА являются методом выбора в коррекции мимических морщин, при этом одним из наиболее востребованных показаний остается коррекция латеральных периорбитальных морщин («гусиные лапки»). Выполненное проспективное слепое split-face сравнительное исследование двух препаратов ботулинического токсина — Диспорт® (abobotulinumtoxinA) и Ксеомин® (incobotulinumtoxinA) — в соотношении дозировок 3:1, с оценкой по клиническим параметрам эффективности и безопасности, а также ЭМГ-данными оценки изменения функции КМГ, показало высокую эффективность, длительность действия и хорошую переносимость обоих исследуемых препаратов БТА в коррекции латеральных периорбитальных морщин при использовании их в выбранных дозах и локализации точек инъекций. Полученные нами данные соотносятся с результатами выполненных ранее исследований по коррекции латеральных периорбитальных морщин методами ботулинотерапии [18, 25, 26].

Первичный критерий оценки эффективности — уменьшение выраженности периорбитальных морщин не менее чем на 1 балл по шкале FWS в пробе с максимальным усилием — был достигнут уже через 2 нед. после процедуры инъекций на стороне введения как препарата Ксеомин® (100% респондентов), так и препарата Диспорт® (100% респондентов). Необходимо отметить, что респондентами оставались большинство участников на протяжении всего исследования (через 4 и 6 мес.): Ксеомин® — 83 и 67% участников соответственно; Диспорт® — 83 и 61% соответственно.

Вторичные критерии оценки эффективности были также достигнуты в данном исследовании: 1) уменьшение выраженности периорбитальных морщин не менее чем на 1 балл по шкале FWS в покое; 2) улучшение не менее чем на 1 балл по шкале Глобальной (общей) самооценки пациента из 9 пунктов; 3) сниже-

ние амплитуды М-ответа КМГ. Все три критерия оценки эффективности были достигнуты уже через 2 нед. после инъекций на стороне введения как препарата Ксеомин®, так и препарата Диспорт® у 100% участников. Выявленные небольшие различия между эффективностью использованных в соответствии с предложенным протоколом препаратов БТА в соотношении 3 ЕД Диспорт® : 1 ЕД Ксеомин® были статистически незначимы.

Переносимость инъекций препаратов Ксеомин® и Диспорт®, выполненных по предложенному протоколу, оценивалась подавляющим большинством участников как «очень хорошая» в течение всего периода наблюдения. Также результаты исследования показали высокую безопасность препаратов Ксеомин® и Диспорт® в коррекции латеральных периорбитальных морщин при использовании в рекомендованных дозах.

Изменения ЭМГ-показателей подтвердили клинические данные и позволили уточнить особенности воздействия использованных препаратов БТА на КМГ при коррекции латеральных периорбитальных морщин. Так, оба препарата БТА при использовании в предложенных дозах приводили к снижению мышечной активности КМГ. Предложенные дозы препаратов Ксеомин® и Диспорт® вызывали сопоставимые обратимые изменения вызванной мышечной активности по выраженности, времени возникновения и длительности сохранения эффекта. Изменения параметров М-ответа на введение использованных препаратов БТА по предложенному протоколу являлись обратимыми и по степени восстановления достоверно не различались за период наблюдения. Восстановление функциональных возможностей КМГ, оцениваемое по амплитуде М-ответа, начиналось не ранее 4 мес. от момента введения БТА и при этом даже к 6-му месяцу наблюдения не достигало исходного уровня, что свидетельствовало о частичном сохранении действия препаратов, а также сравнимой целевой эффективности использованных препаратов.

Заключение

Согласно данным, полученным в проведенном проспективном слепом сравнительном split-face исследовании, Ксеомин® и Диспорт®, применяемые по предложенному протоколу, обладают сравнимой выраженностью эффекта и длительностью воздействия как на латеральные периорбитальные морщины, так и на КМГ. Оба препарата могут быть препаратами выбора для коррекции морщин в данной зоне лица. Полученные данные помогут расширить осведомленность специалистов эстетической медицины в вопросах сходства и различий между обладающими уникальными характеристиками коммерческими препаратами БТА — Ксеомин® и Диспорт® и помогут врачам в принятии решения по выбору препарата в каждом конкретном случае. ■

Литература

1. Pierard GE, Lapir CM. The microanatomical basis of facial frown lines. *Arch Dermatol* 1989; 125: 1090—2.
2. Carruthers J, Fagien S, Matarasso SL, and the Botox Consensus Group. Consensus recommendations on the use of botulinum toxin type A in facial aesthetics. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114 (Suppl 6): 1—22.
3. Sommer B, Bergfeld D, Sattler G. Konsensusempfehlungen zum Gebrauch von Botulinumtoxin A in der ästhetischen Medizin — Klinische Erfahrungen und Empfehlungen langjähriger Anwender. *JDDG* 2007; 5 (Suppl 1): 1—29.
4. Bigalke H. Properties of pharmaceutical products of botulinum Neurotoxins. In: Jankovic J., Albanese A., Atassi M.Z., Dolly J.O., Hallett M., Mayer N., editors. *Botulinum Toxin Therapeutic Clinical Practice & Science*. Amsterdam: Elsevier; 2009, chapter 32.
5. Dressler D, Benneck R. Pharmacology of therapeutic botulinum toxin preparations. *Disabil Rehabil* 2007; 29: 1762—8.
6. Dressler D. Pharmacological aspects of therapeutic botulinum toxin preparations. *Nervenarzt* 2006; 77: 912—21.
7. Lee SK. Antibody-induced failure of botulinum toxin type A therapy in a patient with masseteric hypertrophy. *Dermatol Surg* 2007; 33: 105—10.
8. Benecke R, Jost WH, Kanovsky P, et al. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2005; 64: 1949—51.
9. Blumel J, Frevert J, Schwaier A. Comparative antigenicity of three preparations of botulinum neurotoxin type A in the rabbit. *Neurotoxic Res* 2006; 9: 238.
10. Roggenkamper P, Jost WH, Bihari K, et al. Efficacy and safety of a new botulinum toxin type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm* 2006; 113: 303—12.
11. Jost W. Efficacy and safety of botulinum neurotoxin type A free of complexing proteins (NT201) in cervical dystonia and blepharospasm. *Future Neurol* 2007; 2: 485—93.
12. Nestor M.S., Ablon G.R. Duration of action of abobotulinumtoxinA and onabotulinumtoxinA: a randomized, double-blind study using a contralateral frontal model. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2011; 4(9): 43—49.
13. Jandhyala R. Effectiveness of type A botulinum toxins for aesthetic indications and their relative economic impact. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012; 65(6): 720—731.
14. Kerscher M., Roll S., Becker A., Wigger-Alberti W. Comparison of the spread of three botulinum toxin type A preparations. *Arch. Dermatol. Res.* 2012; 304 (2): 155—161.
15. Carruthers A., Carruthers J., Coleman W.P. 3rd, Donofrio L., Flynn T., Gold M., Heinz M., Harrington L., Jones D., McDaniel D., Rohrer T., Schlobe A., Solish N., Weiss R.A. Multicenter, randomized, phase III study of a single dose of incobotulinumtoxinA, free from complexing proteins, in the treatment of glabellar frown lines. *Dermatol. Surg.* 2013; 39 (4): 551—558.
16. Prager W. Differential characteristics of incobotulinumtoxinA and its use in the management of glabellar frown lines. *Clin Pharmacol.* 2013; 5: 39—52.
17. Fagien S. Botox for the treatment of dynamic and hyperkinetic facial lines and furrows: adjunctive use in facial aesthetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103: 701—3.
18. Панова О.С., Санчес Е.А. Клиническое исследование «Нимфы». Оценка эффективности и безопасности введения разовой дозы БТА (Ксеомин®) с целью коррекции морщин области лба и перiorбитальной области. Ретроспективное исследование эффективности коррекции различных зон. *Инъекционные методы в косметологии.* 2011; 3: 38—44. [Panova O.S., Sanches E.A. Клиническое исследование «Нимфы». Оценка эффективности и безопасности введения разовой дозы БТА (Ксеомин®) с целью коррекции морщин области лба и перiorбитальной области. Ретроспективное исследование эффективности коррекции различных зон. *Инъекционные методы в косметологии.* 2011; 3: 38—44.]
19. Lowe NJ, Ascher B, Heckmann M, et al. Botox Facial Aesthetic Study Team. Double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-response study of the safety and efficacy of botulinum toxin type A in subjects with crow's feet. *Dermatol Surg* 2005; 31: 257—62.
20. Lowe N, Lask G, Yamauchi P, et al. Bilateral, double-blind, randomized comparison of 3 doses of botulinum toxin type A and placebo in patients with crow's feet. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 834—40.
21. Matarasso SL. Comparison of botulinum toxin types A and B: a bilateral and double-blind randomized evaluation in the treatment of canthal rhytides. *Dermatol Surg* 2003; 29: 7—13.
22. Klein AW, Carruthers A, Fagien S, Lowe NJ. Comparison among botulinum toxins: an evidence-based review. *Plast Reconstr Surg* 2008; 121: 413e—22e.
23. Carruthers A., Kane M.A., Flynn T.C., Huang P., Kim S.D., Solish N., Kaeuper G. The convergence of medicine and neurotoxins: a focus on botulinum toxin type A and its application in aesthetic medicine—a global, evidence-based botulinum toxin consensus education initiative: part I: botulinum toxin in clinical and cosmetic practice. *Dermatol Surg.* 2013; 39 (3 Pt 2): 493—509.
24. Carruthers J., Fournier N., Kerscher M., Ruiz-Avila J., Trindade de Almeida A.R., Kaeuper G. The convergence of medicine and neurotoxins: a focus on botulinum toxin type A and its application in aesthetic medicine—a global, evidence-based botulinum toxin consensus education initiative: part II: incorporating botulinum toxin into aesthetic clinical practice. *Dermatol Surg.* 2013; 39 (3 Pt 2): 510—525.
25. Carruthers JD, Glogau RG, Blitzer A. Facial Aesthetics Consensus Group Faculty. Advances in facial rejuvenation: botulinum toxin type A, hyaluronic acid dermal fillers, and combination therapies — consensus recommendations. *Plast Reconstr Surg* 2008b; 121(5 Suppl): 5—30.
26. Prager W., Wissmuller E., Kollhorst B., Boer A., Zschocke L. Treatment of crows feet with two different botulinum toxin type A preparations in split-face technique. *Hautarzt.* 2011; 62, 5: 375—379. (Ксеомин® и Диспорт®)
27. Prager W., Wissmuller E., Kollhorst B., Williams S., Zschocke I. Comparison of Two Botulinum Toxin Type A Preparations for Treating Crow's Feet: A Split-Face, Double-Blind, Proof-of-Concept Study. *Dermatol. Surg.* 2010; 36: 2155—2160.

об авторах:

А.Р. Артеменко — д.м.н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского отдела неврологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

А.В. Сайбель — к.м.н., врач-дерматовенеролог, ассистент кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО «ЮУГМУ» Минздрава России, Челябинск

С.С. Никитин — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения патологии мотонейрона НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

А.Л. Куренков — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГБУ «НЦЗД» РАМН, Москва