

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА НОВОГО БОТУЛІНІЧНОГО ТОКСИНУ ТИПУ А ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОМІРНИХ ТА РІЗКО ВИРАЖЕНИХ ГЛАБЕЛЯРНИХ ЗМОРШОК: РАНДОМІЗОВАНЕ ПОДВІЙНЕ СЛІПЕ БАГАТОЦЕНТРОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ З АКТИВНИМ КОНТРОЛЬНИМ ПРЕПАРАТОМ

CHONG H. WON, MD;* HYUNG M. LEE, MD;* WOO S. LEE, MD;† HOON KANG, MD;‡ BEOM J. KIM, MD;§ WONS. KIM, MD;§§ JU H. LEE, MD;*** DONG H. LEE, MD;†† AND CHANG H. HUH, MD ††

РЕЗЮМЕ Новий ботулотоксин типу А (NBoNT), вироблений з того ж штаму *Clostridium botulinum*, що й онаботулінумтоксина (OBoNT), широко використовується в Азії.

МЕТА Порівняння ефективності та безпеки NBoNT та OBoNT для лікування помірно та різко виражених глабелярних зморшок.

МЕТОДИ Проведено подвійне сліпе, рандомізоване, дослідження фази III з активним контрольним препаратом. Триста чотирнадцять пацієнтів були розподілені по групам випадковим чином у співвідношенні 1:1 для введення 20 ОД токсину. Основною кінцевою точкою була частота позитивної відповіді згідно з оцінкою дослідника в режимі реального часу, при максимальному насупленні брів на 4 тижні. Вторинними кінцевими точками була частота позитивної відповіді за оцінкою дослідника в режимі реального часу, при насупленні брів та у стані спокою на 8, 12 та 16 тижнях, з додатковою оцінкою фотографій через 4 тижні після ін'єкції групою оцінювачів, при маскуванні метода лікування. Також бралася до уваги ступінь суб'єктивного задоволення результатом.

РЕЗУЛЬТАТИ Через чотири тижні після лікування частота позитивної відповіді при максимальному насупленні становила 93,7% (133/142) у групі NBoNT та 94,5% (138/146) у групі OBoNT. Для вторинних кінцевих точок не було встановлено значущої різниці між двома групами щодо будь-якої змінної в будь-який момент часу. Було підтверджено, що ефективність препарату NBoNT не була меншою за контрольні показники. Серйозних побічних ефектів при використанні зазначених токсинів не виникало.

ВИСНОВОК Використання препарату NBoNT для лікування глабелярних зморшок виявилось таким самим ефективним, як і застосування препарату OBoNT. Обидва токсини добре переносились.

Спонсором дослідження виступила компанія "Медитокс Інк." (Medytox Inc.), Корея. Доктор Ву Шунь Лі - співробітник компанії "Медитокс Інк.", Корея.

Обсяги використання ботулотоксину типу А (ВТХ-А) в косметичних цілях для лікування динамічних зморшок обличчя, особливо у верхній частині, різко зросли за останні 2 десятиліття.¹⁻³ П'ять препаратів ботулінічних токсинів типу А (онаботулінумтоксина А (OBoNT), Ботокс, "Аллерган Інк." (Allergan Inc.), Ірвайн, Каліфорнія; абототулінумтоксина А (ABoNT), Диспорт, "Іпсен Інк." (Ipsen Inc.) / "Медікс Інк." (Medicis Inc.), Баскін Рідж, Нью-Джерсі; Ксеомін, "Мерц Фармасьютікалз" (Merz Pharmaceuticals),

Франкфурт-на-Майні, Німеччина; Нейронокс

(NBoNT), "Медитокс, Інк." (Medytox Inc.), Очанг, Корея; ВТХА, Інститут біологічних продуктів Ланчжоу, Гонконг, Китай) та один препарат ботулотоксину типу В (Міоблок, "Солстіс" (Solstice), Луїсвілл, Кентуккі) наявні у продажу в різних країнах світу, ще кілька препаратів перебувають на стадії розробки.^{4,5} Існували суперечки щодо взаємозамінності препаратів OBoNT та ABoNT, прототипних препаратів ВТХ-А, оскільки вони мають різні характеристики.^{6,7}

NBoNT (Нейронокс Ботуліфт/Сіакс/Медітоксин; "Медитокс, Інк." (Medytox Inc.)) - новий

* Відділ дерматології, Медичний центр "Асана", Медичний коледжісіне, Університет Ульсан, Сеул, Корея; †Дерматологічна клініка CNP, Кьонгі, Корея; ‡Кафедра дерматології Медичного коледжу Католицького університету Кореї, Сеул, Корея; §Кафедра дерматології Медичного коледжу Університету Чунг-Ан, Сеул, Корея; §§ Відділення дерматології лікарні Кангбук Самсунг, Медичний факультет Університету Сунгкьонкван, Сеул, Корея; *** Кафедра дерматології, Медичний коледж, Університет Йонсей, Сеул, Корея; ††Відділення дерматології лікарні Бунданг Сеульського національного університету, Кьонгі, Корея

препарат, виготовлений з того ж штаму *Clostridium botulinum*, що й OBoNT. До складу обох препаратів входить 100 ОД ботулотоксину, 0,5 мг сироваткового альбуміну людини та 0,9 мг хлориду натрію, що дозволяє лікарям використовувати обидва препарати подібним чином. Вперше NBoNT було схвалено для проведення блефароспазму в Кореї в 2006 році, і з того часу він був затверджений у 22 країнах і став популярним в Азії. Ефективність NBoNT, що дорівнює ефективності OBoNT, була доведена при співвідношенні дози 1:1 під час клінічних досліджень фази III при застосуванні для лікування есенціального блефароспазму та фокальної спастичності при церебральному паралічі.^{8,9}

Це дослідження мало на меті продемонструвати ефективність препарату NBoNT у порівнянні з OBoNT при співвідношенні доз 1:1 для лікування помірних та різко виражених глабелярних зморшок.

Методи

Це дослідження представляє собою

проспективне, багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, паралельне, локальне клінічне дослідження з активним контрольним препаратом фази III щодо ефективності та безпеки препарату NBoNT, проведене у шести центрах Південної Кореї. Дослідження проводилося відповідно до рекомендацій Гельсінкської декларації 1975 р., після затвердження Інституційними наглядовими радами та Комітетами з питань етики кожного з центрів (<http://www.clinicaltrials.gov> номер NCT01237977). Інформована згода була отримана від кожного пацієнта перед проведенням всіх процедур.

Пацієнти

Пацієнти, які відповідали критеріям участі, - чоловіки та жінки у віці від 20 до 65 років з помірними та різко вираженими глабелярними зморшками при максимальному насупленні (ступінь вираженості 2 або 3 за шкалою вираженості зморшок обличчя (FWS), таблиця 1) До критеріїв виключення відносилися будь-які захворювання (наприклад, тяжка міастенія,

ТАБЛИЦЯ 1. Клінічні результати: шкали оцінки та визначення

Оцінка	Шкала	Визначення
Шкала вираженості зморшок обличчя, максимальна насупленість брів	3	Високий ступінь вираженості; зморшки чітко сформовані. Дно найглибших зморшок не видно з поверхні обличчя.
	2	Помірний ступінь вираженості; зморшки чітко сформовані. Дно найглибших зморшок видно з поверхні
	1	Слабко виражений ступінь; зморшки помітні
	0	Невиражені; зморшки непомітні
Шкала вираженості зморшок обличчя, розслаблений стан	3	Високий ступінь вираженості; зморшки добре помітні
	2	Помірний ступінь вираженості; зморшки помітні
	1	Слабко виражений ступінь; зморшки дещо помітні
	0	Невиражені; зморшки непомітні
	+4	Повністю покращився стан (~100% покращення)
Оцінка ступеня покращення пацієнтом	+3	Помітне покращення (~75% покращення)
	+2	Помірне покращення (~50% покращення)
	+1	Незначне покращення (деяке покращення, ~25% покращення)
	0	Без змін:
	-1	Незначне погіршення (~25% погіршення)
	-2	Помірне погіршення (~50% погіршення)
	-3	Помітне погіршення (~75% погіршення)
	-4	Сильно виражене погіршення (~100% погіршення)
Ступінь задоволеності пацієнта	7	Високий ступінь задоволеності
	6	Достатній ступінь задоволеності
	5	Помірний ступінь задоволеності
	4	Байдужість
	3	Незначний ступінь незадоволення
	2	Незадоволеність
1	Високий ступінь незадоволеності	

синдром Ламберта-Ітона, бічний аміотрофічний склероз), які могли створити для пацієнта загрозу при використанні ботулотоксину, попереднє застосування ліків, які можуть впливати на нервово-м'язовий синапс (наприклад, міорелаксанти, спектиноміцин, соляна кислота, аміноглікозиди, поліпептидні антибіотики, антихолінергічні засоби, бензодіазепіни), будь-яка алергія або підвищена чутливість до досліджуваних препаратів або їх компонентів, попереднє лікування ботулотоксином протягом 3 місяців, інші процедури, які можуть вплинути на глабеллярні зморшки та лобні зморшки протягом 6 місяців, або будь-яке лікування глабеллярних (зокрема лобних) зморшок в анамнезі, наприклад кругова підтяжка обличчя та/або постійні імплантати або рубці, що можуть мати вплив на результати лікування. Також були виключені пацієнти, у яких глабеллярні зморшки неможливо достатньо покращити при натисканні пальцями. Не були допущені до дослідження пацієнти з дерматологічними захворюваннями або інфекціями в місцях потенційного введення препарату, паралічем лицьового нерва або птозом в анамнезі. Вагітні або матері-годувальниці теж не допускалися до досліджень

Процедури та лікування, передбачені дослідженням

Після підтвердження можливості участі в дослідженні пацієнтів поділили на дві групи випадковим чином у співвідношенні 1:1 і провели процедуру під час першого відвідування (тиждень 0, вихідний рівень). Кожен пацієнт отримував загальну дозу 20 ОД (4 ОД/0,1 мл) препарату NBoNT або OBoNT подвійним сліпим способом. Загальний об'єм ін'єкцій, який становив 0,5 мл, був розподілений на п'ять ін'єкцій: 0,1 мл (4 ОД) у пірамідальний м'яз носа, 0,1 мл (4 ОД) у кожний медіальний м'яз-зморщувач брови і 0,1 мл (4 ОД) в середню частину кожного м'яза-зморщувача (рисунок 1).

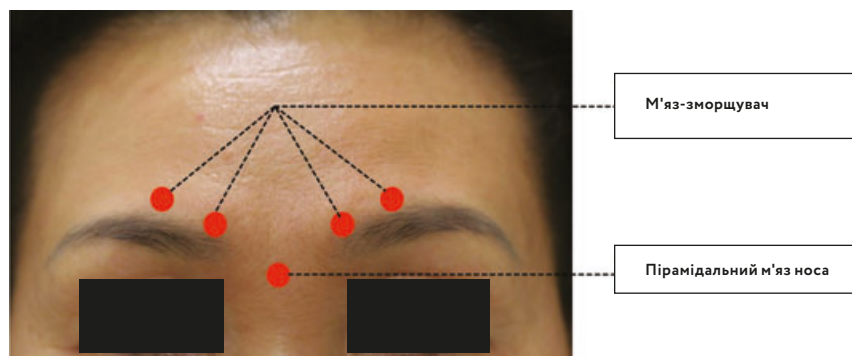


Рисунок 1. Місця введення препарату.

Протягом 16-тижневого періоду спостереження стан пацієнтів оцінювали раз на 4 тижні. Під час кожного візиту дослідник та пацієнт оцінювали ефективність та безпеку, а також робили стандартні цифрові фотографії обробленої ділянки обличчя з однаковими параметрами та обладнанням (EOS-350D; "Кенон Інк." (Canon Inc.), Токіо, Японія) для забезпечення відтворюваності. Троє спеціалістів, що проводили сліпе дослідження, оцінювали фотографії за шкалою FWS.

Показники ефективності

Лікарі оцінювали ступінь вираженості глабеллярної зморшки за шкалою FWS. Пацієнти оцінювали зміни у вираженості зморшки за 9-бальною шкалою та ступінь задоволення лікуванням за 7-бальною шкалою (таблиця 1). Основною кінцевою точкою була частота позитивної відповіді при максимальному насупленні брів на 4 тижні на основі оцінки дослідника в режимі реального часу (під час особистої зустрічі для обстеження). Вторинними кінцевими точками була частота позитивної відповіді при максимальному насупленні брів протягом 8, 12 та 16 тижнів; частота позитивної відповіді на лікування глабеллярних зморшок при оцінюванні в стані спокою в режимі реального часу на 4, 8, 12 та 16 тижнях; а також частота позитивної відповіді при максимальному насупленні брів та в розслабленому стані на основі оцінки фотографій на 4 тижні. За результатами попередніх досліджень використання OBoNT після проведення лікування пацієнтів їх стан було оцінено на 0 або 1 бал за шкалою, в той час як оцінка до початку терапії становила 2 або 3 бали.^{10,13-15} Це означає поліпшення принаймні на 1 бал у пацієнтів з помірними зморшками та щонайменше на 2 бали у пацієнтів з різко вираженими зморшками. Крім того, вторинні кінцеві точки включали також показники поліпшення стану глабеллярної зморшки відповідно до

оцінки самими пацієнтами та рівня їх задоволеності. Оцінки, що перевищували 2 бали (помірне покращення) вважалися поліпшенням стану, а оцінки, що перевищували 6 балів (задовільно) - задоволеністю пацієнта.

Показники безпеки

Побічні явища (ПЯ) були задокументовані на основі повідомлень дослідників та пацієнтів про ознаки та симптоми, за результатами медичного огляду та лабораторних досліджень. Дослідження наявності антитіл до ВТХ-А проводили для 100 пацієнтів у двох із шести дослідницьких центрів (Медичний центр "Асан" та лікарня Сеульського Національного університету, Бунданг) на 0 (перше відвідування) та 16 (п'яте відвідування) тижнях за допомогою біологічного експерименту на мишах.

Статистичні методи

Всі пацієнти, розподілені по групам випадковим чином, які пройшли процедури дослідження, а також дані про основні кінцеві точки були включені до повної вибірки для аналізу (FAS). Вибірка пацієнтів без порушень протоколу (PP) представляла собою підмножину пацієнтів з повної вибірки FAS, які виконали всі умови протоколу.

Для встановлення параметра основної кінцевої точки було розраховано нижню межу в 97,5% одностороннього довірчого інтервалу (ДІ) для різниці в частоті позитивних відповідей між двома групами. Інтерпретація ДІ здійснювалася на основі нульової гіпотези, згідно з якою очікувана різниця в частоті позитивних відповідей між групами, що проходили лікування, була нижчою, ніж межа не меншої ефективності - 15%. Якби нижня межа розрахованого ДІ перевищила межу -15%, можна було б зробити висновок, що препарат NBoNT не поступався за ефективністю препарату OBoNT. Такий підтверджувальний аналіз проводився на основі аналізу PP. Для вторинних кінцевих точок проводили парні t-критерії, критерій хі-квадрат (тест Пірсона) або точні критерії Фішера. Аналіз безпеки здійснювався на основі вибірки для оцінки безпеки, куди входили всі пацієнти, ким було введено досліджуваний препарат.

Результати

Двісті дев'яносто один із 314 зареєстрованих пацієнтів завершили дослідження без значних відхилень і, отже, становили вибірку PP: 142 у групі NBoNT та 146 у групі OBoNT (Рис. 2). Демографічні показники обох

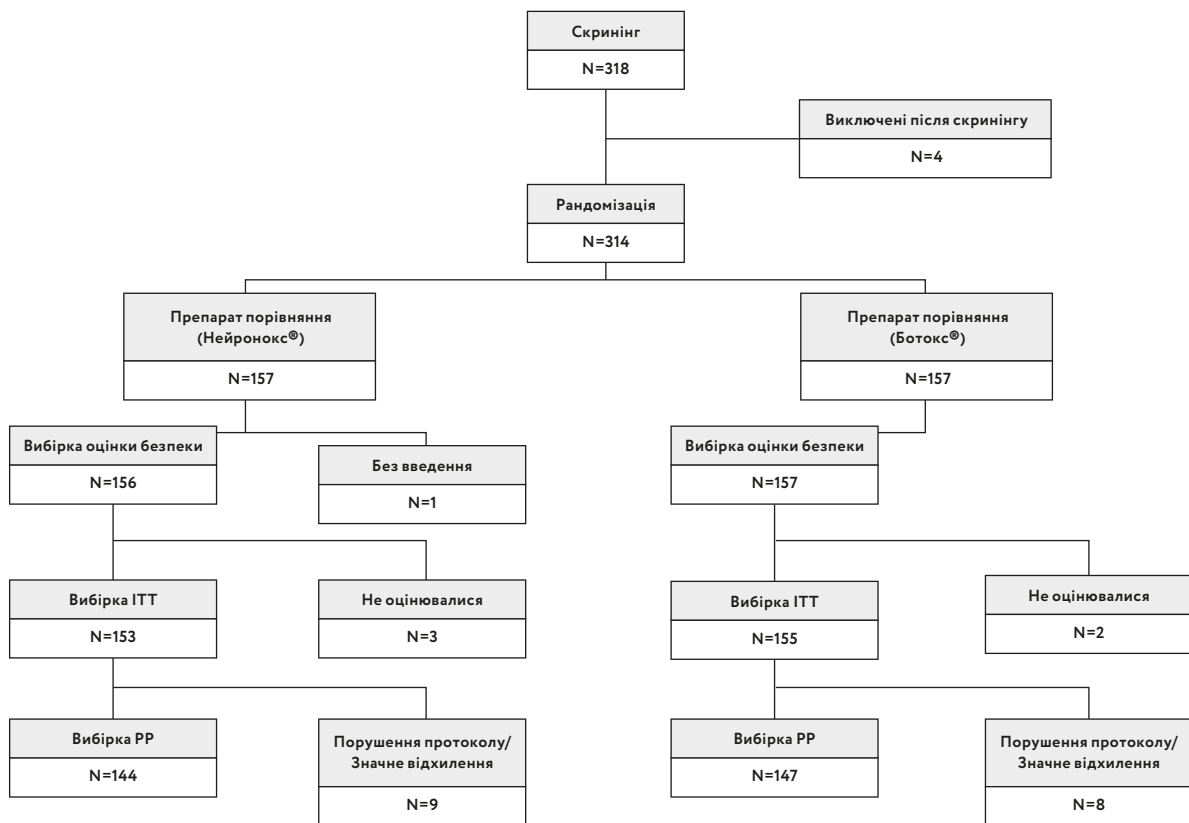


Рисунок 2. Розподіл пацієнтів.

груп були зіставними, групи не відрізнялися за ступенем вираженості зморшки до лікування в стані спокою або при максимальній насупленості брів. У більшості пацієнтів були помірні чи різко виражені глабелярні зморшки в розслабленому стані (54,9% - група NBoNT, 56,1% - група OBoNT) та різко виражені глабелярні зморшки при максимальному насупленні брів (53,5% - група NBoNT; 54,8% - група OBoNT) (таблиця 2).

Оцінка дослідника

В обох групах спостерігалось значне поліпшення вигляду глабелярних зморшок (рисунок 3). Через чотири тижні після ін'єкції частота позитивної відповіді при максимальному насупленні брів для вибірки PP становила 93,7% (133/142) у групі NBoNT та 94,5% (138/146) у групі OBoNT. Крім того,

ТАБЛИЦЯ 2. Демографічні показники та вихідні характеристики пацієнта (вибірка пацієнтів без порушень протоколу)

Показники	Новий ботулінічний токсин типу А	Онаботулі- нумтоксин А
Демографічні	n = 157	n = 157
Вік		
Середнє ± стандартне відхилення, середнє значення (діапазон)	48 ± 8,8, 49 (25-64)	47 ± 8,8, 48 (27-64)
<50, n (%)	79 (50,3)	85 (54,1)
> 50, n (%)	78 (49,7)	72 (45,9)
Стать, n (%)		
Чоловіча	22 (14,0)	33 (21,0)
Жіноча	135 (86,0)	124 (79,0)
Попереднє введення ботулотоксину, n (%)		
Не отримував	146 (93,0)	142 (90,4)
Отримував	11 (7,0)	15 (9,6)
Вихідний рівень Шкала вираженості зморшок обличчя бали, n (%) [*]	n = 142	n = 146
У розслабленому стані		
Відсутні	8 (5,5)	16 (10,9)
Слабо виражені	58 (40,3)	48 (32,6)
Помірно виражені	38 (26,4)	46 (31,3)
Різко виражені	40 (27,8)	37 (25,2)
При максимальному насупленні брів		
Відсутні	0 (0,0)	0 (0,0)
Слабо виражені	0 (0,0)	0 (0,0)
Помірно виражені	66 (47,5)	66 (45,2)
Різко виражені	76 (53,5)	80 (54,8)

^{*}Глабелярні зморшки за оцінкою дослідника в режимі реального часу (вибірка пацієнтів без порушень протоколу).

коєфіцієнт позитивної відповіді повної вибірки FAS (94,1%) був подібним до показника вибірки PP (94,8%). 95% ДІ для різниці в частоті позитивних відповідей між двома групами пацієнтів (-6,3 - 4,6% для вибірки PP; -5,8 - 4,4% для вибірки FAS) чітко підтверджували гіпотезу про те, що NBoNT не поступається за ефективністю препарату OBoNT, оскільки нижня межа в 97,5% одностороннього ДІ (-6,3 для PP; -5,8 для FAS) перевищила заздалегідь визначену межу не меншої ефективності - 15%. Статистично значущої різниці між частотою позитивних відповідей в обох групах на 4-му тижні у вибірці PP або FAS ($p = ,77$) встановлено не було. Частота позитивних відповідей залишалася високою в обох групах на 8 та 12 тижнях (85,1% та 75,0% в групі NBoNT, 86,9% та 70,8% в групі OBoNT) і знизилася до 46,0% в групі NBoNT та 48,3% в групі OBoNT на 16 тижні. Статистично значущої різниці в частоті позитивних відповідей між групами в будь-який момент часу виявлено не було ($p = ,42$) (рисунок 4А).

Частота позитивних відповідей при перебуванні в розслабленому стані на основі оцінки, проведеної дослідником в реальному часі, була нижчою, ніж при максимальній насупленості брів в будь-який момент часу, за відсутності різниці між групами (41,6%, 44,0%, 42,9% та 40,3% для групи NBoNT; 45,2%, 45,5%, 43,8% та 38,6% для групи OBoNT на 4, 8, 12 та 16 тижнях, $p = ,53$). Зважаючи на більшу частку пацієнтів з вихідними показниками в стані спокою, що становили 0 або 1 балів, був проведений підгруповий аналіз пацієнтів з вихідними показниками, що становили 2 або 3 бали. Цей аналіз охоплював 78 пацієнтів у групі NBoNT та 82 у групі OBoNT. В цьому аналізі частота позитивних відповідей була нижчою, ніж при максимальному насупленні брів на 4 та 8 тижнях, але вищою на 12 та 16 тижнях (рисунок 4В).

Під час оцінки фотографій сліпим методом подібні результати спостерігались для обох груп (таблиця 3). Частота позитивних відповідей при максимальному насупленні брів була вищою, ніж у розслабленому стані, і значної різниці між двома групами виявлено не було ($p = ,39$). Дослідники спостерігали вищу частоту позитивних відповідей під час безпосередніх зустрічей, ніж під час оцінки фотографій в обох групах пацієнтів у розслабленому стані та при максимальному насупленні брів (рисунок 4, таблиця 3).



Рисунок 3. Репрезентативні клінічні фотографії пацієнтів при максимальній насупленості: (А) пацієнт, якому вводили новий ботулотоксин типу А, (В) пацієнт, якому вводили онаботулінумтоксина. Стандартні фотографії двох пацієнтів при максимальному насупленні брів, на початковому етапі лікування (ліворуч) та через 4 (центр) та 16 (праворуч) тижнів після лікування. Слід зазначити різке зменшення глабеллярних зморшок у всіх пацієнтів на 4 тижні. До 16 тижня глабеллярні зморшки почали з'являтися знову, але вони були не такими різко вираженими, ніж на початку лікування.

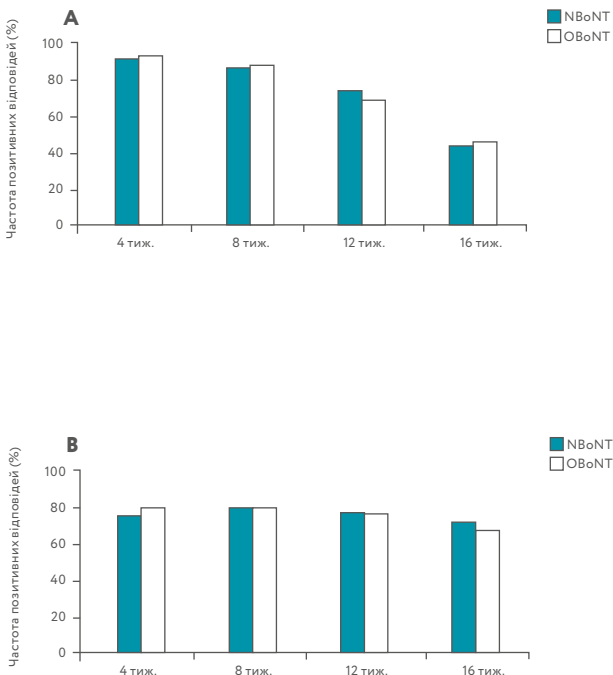


Рисунок 4. Частота позитивних відповідей в процентах на основі оцінки лікаря під час огляду в режимі реального часу для вибірки пацієнтів без порушень протоколу. (А) При максимальному насупленні частота позитивних відповідей становила 93,7%, 85,1%, 75,0% та 46% і групі, для якої застосовували новий ботулотоксин типу А (NBoNT) та 94,5%, 86,9%, 70,8% та 48,3% в групі, для якої використовували онаботулінумтоксина (OBoNT), на 4, 8, 12 та 16 тижнях відповідно; (В) у розслабленому стані частота відповідей складала 75,6%, 80,5%, 79,0% та 74,7% для групи NBoNT та 80,5%, 80,5%, 77,8% та 68,3% для групи OBoNT на 4, 8, 12 та 16 тижнях відповідно.

ТАБЛИЦЯ 3. Оцінка фотографії дослідником на 4 тижні для вибірки

	NBoNT n = 142	OBoNT n = 146	p- [*]
Розслаблений стан			
Позитивна відповідь	42 (29,2)	36 (24,7)	,56
Відсутня позитивна відповідь	102 (70,8)	110 (75,3)	
При максимальному насупленні брів			
Позитивна відповідь	103 (73,6)	113 (77,9)	,39
Відсутня позитивна відповідь	37 (26,4)	32 (22,1)	

Відсутні значення: 1 у групі онаботулінумтоксина (OBoNT) у розслабленому стані, 2 у групі нового ботулотоксину типу А (NBoNT) та 1 у групі OBoNT при максимальному насупленні брів. ^{*} Критерій хі-квадрат (тест Пірсона).

Оцінка пацієнта

Оцінка покращення стану глабеллярних зморшок та задоволення пацієнтів (таблиця 1) дала зіставні результати для обох груп. Піковий коефіцієнт поліпшення стану, який визначається як частка пацієнтів, які отримали оцінку вищу на 2 бали (помірне покращення), становив 86,5% (122/142 пацієнта) в групі NBoNT та 90,3% (131/146) в групі OBoNT на 8 тижні (рисунок 5А), а потім поступово зменшився до 71,2% та 66,9% до 16 тижня. Ступінь суб'єктивного задоволення досяг свого піку на 4 тижні

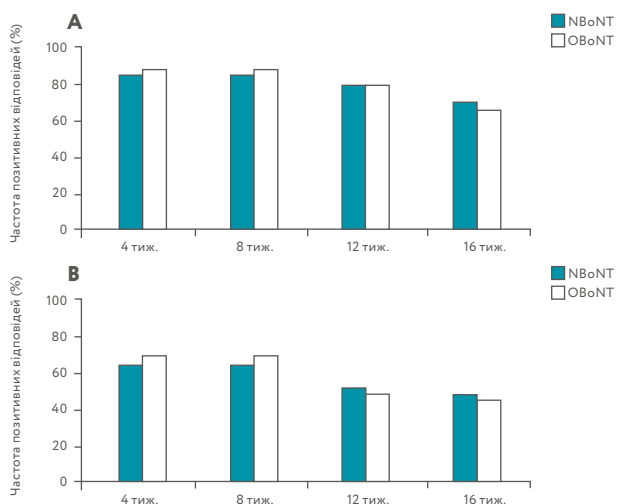


Рисунок 5. Оцінка поліпшення стану та задоволеність пацієнтів для вибірки пацієнтів без порушення протоколу. (А) Згідно з оцінкою пацієнтів, показники поліпшення становили 85,2%, 86,5%, 79,3% та 71,2% для групи, в якій застосовувався новий ботулотоксин типу А (NBoNT), та 90,4%, 90,3%, 77,8% та 66,9% для групи, в якій використовували онаботулінумтоксинА (OBoNT), на 4, 8, 12 та 16 тижнях відповідно. (В) Рівень задоволеності пацієнтів становив 67,6%, 67,4%, 60,0% та 56,8% для групи NBoNT та 70,6%, 70,3%, 53,5% та 49,7% для групи OBoNT на 4, 8, 12 та 16 тижнях відповідно.

і поступово зменшувався протягом 8, 12 та 16 тижнів (Рисунок 5В). Статистично значущої різниці між двома групами щодо будь-якої вторинної кінцевої точки в будь-який момент часу виявлено не було.

Безпека

Проведено оцінку стану трьохсот тринадцяти пацієнтів: 156 з групи NBoNT та 157 з групи OBoNT. Загальна частота ПЯ становила 26,9% у групі NBoNT та 22,3% у групі OBoNT. У групі NBoNT було два випадки серйозних ПЯ (1,3%); перший - випадок гастроентериту, а другий - гострого пієлонефриту. Обидва випадки були визнані як такі, що не пов'язані з лікуванням. Частота ПЯ, для яких неможливо виключити причинно-наслідковий зв'язок із лікуванням, становила 10,9% (17/156) у групі NBoNT та 7,6% (12/157) у групі OBoNT. Усі випадки були легкими. Поширеними (> 1%) ПЯ, пов'язаними з лікуванням, були птоз повік (5/156, 3,2% для групи NBoNT; 3/157, 1,9% для групи OBoNT) та дисфункція окорухових м'язів (1/156, 0,6% для групи NBoNT; 4/157, 2,6% для групи OBoNT). Загальна частота інших ПЯ, пов'язаних з лікуванням, склала <1%. Випадків пов'язаних з лікуванням ПЯ, які призвели до припинення дослідження, не було в жодній групі, а також не було виявлено статистично значущої різниці у частоті та тяжкості ПЯ між цими двома групами.

В жодного пацієнта з двох вибраних центрів не було виявлено нейтралізуючих антитіл до ВТХ-А протягом дослідження.

Обговорення

Це дослідження проводилося з метою порівняння ефективності та безпеки застосування препаратів NBoNT та OBoNT, частка яких на світовому ринку є найбільшою. Використання обох препаратів призвело до поліпшення стану пацієнтів, причому суттєвої різниці між двома групами за будь-якими показниками в будь-який момент часу виявлено не було. Не менша ефективність препарату NBoNT у порівнянні з OBoNT була підтверджена частотою позитивної відповіді пацієнтів на 4 тижні при максимальному насуپленні брів. Ці результати свідчать про те, що препарати NBoNT та OBoNT є однаково ефективними, як показали попередні клінічні випробування із використанням співвідношення доз 1:1.^{8,9}

Дія препарату OBoNT вивчалася в ході масштабних клінічних випробувань в різних країнах, оскільки його використання для лікування глабеллярних зморшок було затверджене Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів у 2002 році. Результати попередніх досліджень з використанням 20 ОД препарату OBoNT свідчили про можливість існування різниці у відповіді залежно від етнічної групи. Частота позитивних відповідей при максимальному насупленні на 4 тижні становила 76,7% і 83,7% в ході опорного дослідження препарату OBoNT, проведеного у Сполучених Штатах, тоді як в ході подібних досліджень у Китаї та Японії частота відповідей становила 88,6%, 95,1% та 94,1%.^{2,10-15} Результати, отримані в ході цього дослідження - 93,8% і 94,6% - порівнянні з результатами досліджень, проведених в Азії, які можуть відображати різницю в м'язовій масі або наявності звички насуплюватися між пацієнтами з азіатських країн та країн Заходу. Середній вік пацієнтів, що брали участь в нашому дослідженні, був зівставний із віком пацієнтів, які були учасниками досліджень в США (48,2 та 47,5 у нашому дослідженні у порівнянні з 44,7 та 47,7 у дослідженні в США), причому зморшки були більш різко вираженими на початку лікування (53,5% та 55,8% проти 33,5% та 46,0%).

Основною кінцевою точкою була частота позитивної відповіді на 4 тижні, встановлена на основі безпосередньої оцінки при максимальному насупленні брів, і для забезпечення додаткової об'єктивності було додано показники оцінки фотографій.

Дослідники спостерігали вищу частоту позитивної відповіді під час безпосереднього огляду, ніж в ході оцінки фотографій, що було продемонстровано в інших дослідженнях.^{2,12-14} Оцінка при безпосередньому обстеженні має переваги перед оцінкою за фотографією, оскільки дослідник, що здійснює таку оцінку, може побачити, скільки зусиль докладає учасник при спробі нахмуритись; іноді фотографії не передавали максимального ступеня насупленості.

Дослідження обмежувалося також тим, що більшість пацієнтів були жінками і що всі пацієнти були корейцями, що не представляє ширшої вибірки пацієнтів. Загальна тривалість дослідження становила 16 тижнів, тому дані, отримані в довгостроковій перспективі, відсутні.

Стосовно безпеки препарату, птоз був найпоширенішим захворюванням, асоційованим з лікуванням. В останніх широкомасштабних клінічних дослідженнях повідомлялося, що частота виникнення птозу при застосуванні ВТХ-А коливається від 0,7% до 3%.¹⁶ Згідно з результатами недавнього мета-аналізу безпеки ОВоNT, про виникнення птозу повік повідомили 3,6% пацієнтів, яким було введено препарат ОВоNT.¹⁷ Результати цього дослідження не суперечать даним попередніх досліджень.

На закінчення слід сказати, що препарат NBoNT є настільки ж ефективним і безпечним, як і препарат OBoNT, при лікуванні помірно та різко виражених глабеллярних зморшок протягом принаймні 16 тижнів.

Посилання

1. Carruthers A, Carruthers J. Botulinum toxin type A: history and current cosmetic use in the upper face. *Semin Cutan Med Surg* 2001;20:71–84.
2. Carruthers JA, Lowe NJ, Menter MA, Gibson J, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in

the treatment of glabellar lines. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:840–9.

3. Lowe NJ, Ascher B, Heckmann M, Kumar C, et al. 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.
4. Pickett A, Perrow K. Formulation composition of botulinum toxins in clinical use. *J Drugs Dermatol* 2010;9:1085–91.
5. Klein AW, Carruthers A, Fagien S, Lowe NJ. Comparisons among botulinum toxins: an evidence-based review. *Plast Reconstr Surg* 2008;121:413e–22e.
6. Simonetta Moreau M, Cauhepe C, Magues JP, Senard JM. A double-blind, randomized, comparative study of Dysport vs. Botox in primary palmar hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 2003;149:1041–5.
7. Karsai S, Raulin C. Current evidence on the unit equivalence of different botulinum neurotoxin A formulations and recommendations for clinical practice in dermatology. *Dermatol Surg* 2009;35:1.
8. Kim K, Shin HI, Kwon BS, Kim SJ, et al. Neuronox versus BOTOX for spastic equinus gait in children with cerebral palsy: a randomized, double-blinded, controlled multicentre clinical trial. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:239–44.
9. Yoon JS, Kim JC, Lee SY. Double-blind, randomized, comparative study of Meditoxin(R) versus Botox(R) in the treatment of essential blepharospasm. *Korean J Ophthalmol* 2009;23:137–41.
10. Carruthers JD, Lowe NJ, Menter MA, Gibson J, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of botulinum toxin type A for patients with glabellar lines. *Plast Reconstr Surg* 2003;112:1089–98.
11. Monheit G, Carruthers A, Brandt F, Rand R. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of botulinum toxin type A for the treatment of glabellar lines: determination of optimal dose. *Dermatol Surg* 2007;33:S51–9.
12. Ascher B, Zakine B, Kestemont P, Baspeyras M, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety of 3 doses of botulinum toxin A in the treatment of glabellar lines. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:223–33.
13. Harii K, Kawashima M. A double-blind,

randomized, placebo-controlled, two-dose comparative study of botulinum toxin type A for treating glabellar lines in Japanese subjects. *Aesthetic Plast Surg* 2008;32:724–30.

14. Wu Y, Zhao G, Li H, Zheng Z, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of glabellar lines in Chinese: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Dermatol Surg* 2010;36:102–8.

15. Kawashima M, Harii K. An open-label, randomized, 64-week study repeating 10- and 20-U doses of botulinum toxin type A for treatment of glabellar lines in Japanese subjects. *Int J Dermatol* 2009;48:768–76.

16. Rzany B, Ascher B, Monheit GD. Treatment of glabellar lines with botulinum toxin type A (Speywood Unit): a clinical overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1–14.

17. Brin MF, Boodhoo TI, Pogoda JM, James LM, et al. Safety and tolerability of onabotulinumtoxinA in the treatment of facial lines: a meta-analysis of individual patient data from global clinical registration studies in 1678 participants. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:961–70.

Address correspondence and reprint requests to: Chang Hun Huh, MD, PhD, Department of Dermatology, Seoul National University Bundang Hospital, 300 Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam, Gyeonggi, 463-707, Korea, or

e-mail: chhuh@snu.ac.kr