
КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ

2'2020

■ А.Л. БАКУЛЕВ, А.Н. ГАЛУСТЯН, А.С. НЕЗАБУДКИНА, Н.Н. РЫНДЮК

**Исследование безопасности,
переносимости и эффективности
препарата ботулинического токсина
типа А в жидкой форме у пациентов
с мимическими морщинами
и блефароспазмом**

Исследование безопасности, переносимости и эффективности препарата ботулинического токсина типа А в жидкой форме у пациентов с мимическими морщинами и блефароспазмом

© А.Л. БАКУЛЕВ¹, А.Н. ГАЛУСТЯН², А.С. НЕЗАБУДКИНА², Н.Н. РЫНДЮК³

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

²ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

³Федеральное государственное учреждение здравоохранения Медико-санитарная часть №163 Федерального медико-биологического агентства, Кольцово, Новосибирская область, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — изучить безопасность, переносимость и эффективность ботулотоксина А у пациентов с мимическими морщинами и блефароспазмом.

Материал и методы. Информированное согласие на участие в двойном слепом сравнительном рандомизированном исследовании подписали 140 пациентов с мимическими морщинами и 60 пациентов с блефароспазмом. Возраст пациентов составил от 18 до 65 лет. Пациентов рандомизировали в экспериментальную и контрольную группы по 100 человек. Участникам 1-й группы вводили исследуемый препарат (новый препарат ботулинического токсина типа А в жидкой форме), участникам 2-й группы — препарат сравнения (ботулинический токсин типа А, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения) в терапевтических дозах. Длительность наблюдения за пациентами — 120 сут, 199 участников завершили исследование полностью.

Результаты. Оценка эффективности применения препаратов у участников с мимическими морщинами по шкале морщин лица FWS и оценка самими участниками показала существенно более быстрый эффект нового препарата в случае горизонтальных мимических морщин — 30 сут против 60 сут у препарата сравнения, а также в остальных случаях. При блефароспазме оба препарата показали сравнимую эффективность при хорошей переносимости и высоком профиле безопасности. Полученные данные свидетельствуют о возможности применения нового препарата ботулинического токсина типа А в жидкой форме по исследованным показаниям.

Ключевые слова: ботулотоксин типа А, препарат в жидкой форме, мимические морщины, блефароспазм, эффективность, безопасность.

Бакулев А.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>

Галустян А.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-9679-632X>

Незабудкина А.С. — <https://orcid.org/0000-0001-7819-5870>

Рындюк Н.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-2598-7481>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Бакулев А.Л., Галустян А.Н., Незабудкина А.С., Рындюк Н.Н. Исследование безопасности, переносимости и эффективности препарата ботулинического токсина типа А в жидкой форме у пациентов с мимическими морщинами и блефароспазмом. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(2):250-256. <https://doi.org/10.17116/klinderma202019021250>

Study of the safety, tolerability and efficacy of a liquid botulinum toxin type A drug in patients with mimic wrinkles and blepharospasm

© A.L. BAKULEV¹, A.N. GALUSTYAN², A.S. NEZABUDKINA², N.N. RYNDYUK³

¹V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

³The federal state budgetary establishment of health medical and sanitary unit No. 94 of Federal Medical Biological Agency, Koltsovo, Novosibirsk region, Russia

ABSTRACT

Objective — to study the safety, tolerability and efficacy of botulinum toxin A in patients with mimic wrinkles and blepharospasm.

Material and methods. Informed consent to participate in a double-blind comparative randomized study was signed by 140 patients with mimic wrinkles and 60 patients with blepharospasm. The age of patients ranged from 18 to 65 years. Patients were randomized into the experimental and control groups of 100 people. Participants of the 1st group were administered the study drug (a new liquid botulinum toxin type A drug), participants of the 2nd group were administered the comparator (botulinum toxin type A, lyophilisate for the solution for intramuscular injection) in therapeutic doses. Duration of observation of patients was 120 days, 199 participants completed the study in accordance with the Study Protocol.

Results. Evaluation of the efficacy of the use of drugs in participants with mimic wrinkles on the FWS facial wrinkle scale and an assessment by the participants themselves showed a significantly faster effect of the new drug in the case of horizontal mimic wrinkles — 30 days vs. 60 days in the comparator, as well as in other cases. With blepharospasm, both drugs showed comparable efficacy with good tolerance and

Автор, ответственный за переписку: Бакулев А.Л. — e-mail: sarderma@rambler.ru

Corresponding author: Bakulev A.L. — e-mail: sarderma@rambler.ru

a high safety profile. The data obtained indicate the possibility of using a new liquid botulinum toxin type A drug according to the studied indications.

Keywords: botulinum toxin type A, liquid drug, mimic wrinkles, blepharospasm, efficacy, safety.

Bakulev A.L. — <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>

Galustyan A.N. — <https://orcid.org/0000-0001-9679-632X>

Nezabudkina A.S. — <https://orcid.org/0000-0001-7819-5870>

Ryndyuk N.N. — <https://orcid.org/0000-0003-2598-7481>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bakulev AL, Galustyan AN, Nezabudkina AS, Ryndyuk NN. Study of the safety, tolerability and efficacy of a liquid botulinum toxin type A drug in patients with mimic wrinkles and blepharospasm. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2020;19(2):250–256. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202019021250>

Введение

Внешний вид оказывает существенное влияние на социальное благополучие, адаптацию в обществе и качество жизни человека [1]. За последние годы возросла популярность мини-инвазивных методов эстетической коррекции. Одним из лидирующих методов является ботулинотерапия, самая распространенная косметическая процедура в США и других странах [2–5]. Причины высокой востребованности ботулинотерапии не только в ее малой травматичности, предсказуемости и довольно продолжительном эффекте, но и в возможности существенно повлиять на качество жизни пациентов. Психологический диссонанс между высокой жизненной активностью, достаточными физическими и интеллектуальными ресурсами и постаревшей внешностью существенно сказывается на качестве жизни [6].

В настоящее время в эстетической медицине для временного устранения мимических морщин лица наиболее эффективными считают инъекции очищенного ботулинического токсина — мощного миорелаксанта [5, 7]. В основе действия ботулинического токсина типа А (БТА) лежит принцип ингибирования экзоцитоза нейромедиатора ацетилхолина в области нервно-мышечного синапса и в автономных холинэргических ганглиях [7–9]. Селективность воздействия ботулинического токсина определена уникальным механизмом действия токсина, который обусловлен высоким сродством к клеткам эктоакцепторов, что позволяет ему проникать в нервные клетки-мишени. Это означает, что токсин воздействует только на клетки с соответствующими эктоакцепторами на поверхности [7]. Комбинация этих характеристик подразумевает, что небольшие дозы ботулинического токсина можно назначать локально в необходимом месте и что токсин будет действовать только на соответствующие нервные клетки в пределах этой ткани [10].

В Российской Федерации зарегистрировано несколько препаратов БТА, которые применяют с целью коррекции и профилактики образования выраженных мимических морщин. Наиболее популярны

ботокс (Allergan Pharmaceuticals Ireland, Ирландия), диспорт (Ipsen Pharma, Франция), ксеомин (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Германия). Среди последних препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации и представленных на рынке, значатся релатокс (ФГУП «НПО «Микроген»», Россия) и ботулакс (Hugel Inc., Республика Корея) [11].

Блефароспазм — одна из наиболее часто встречающихся форм первичной фокальной дистонии краниальной локализации [12]. Прогноз течения блефароспазма радикально изменился с момента внедрения в клиническую практику эффективной ботулинотерапии. Локальные инъекции БТА признаны методом выбора в лечении больных с блефароспазмом.

В Российской Федерации зарегистрировано несколько препаратов БТА, которые применяют с целью коррекции блефароспазма: ботокс (Allergan Pharmaceuticals Ireland, Ирландия), диспорт (Ipsen Pharma, Франция), ксеомин (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Германия), релатокс (ФГУП «НПО «Микроген»», Россия), лантокс (ООО «НИКЕ-МЕД», Россия) [11].

Препарат *Миотокс* — новый препарат БТА, разработанный в Российской Федерации. По своему составу он является аналогом препарата ботокс, выпускается в жидкой форме, что снижает срок его хранения, но позволяет избежать потери активности вследствие лиофилизации. Жидкая форма позволяет также избежать ошибок при разведении препарата, определении дозировок и способствует оптимизации работы врача при проведении инъекций.

Цель исследования — изучение безопасности, переносимости и эффективности препарата *Миотокс* у добровольцев/пациентов с мимическими морщинами и блефароспазмом по сравнению с применяемым по тем же показаниям препаратом ботокс.

Материал и методы

В двойное слепое сравнительное рандомизированное многоцентровое исследование включены

200 человек в возрасте 18—65 лет. Клиническая часть исследования продолжалась с 29.11.17 по 15.06.18.

Рандомизацию проводили методом конвертов. Участнику исследования присваивали рандомизационный номер по нарастаю (по порядку), состоящий из 3 цифр, — порядковый номер включенного участника. В исследовательский центр предоставляли непрозрачные запечатанные конверты. Конверты заранее подготавливали на основе рандомизационных таблиц методом случайных чисел. Распределение по группам осуществляли с помощью генератора случайных чисел.

Все участники рандомизированы в четыре группы. В 1-ю группу вошли 70 участников с мимическими морщинами, которым вводили препарат *Миотокс* (экспериментальная группа), во 2-ю — 70 участников с мимическими морщинами, которым вводили препарат ботокс (группа сравнения). В этих группах определены следующие подгруппы:

— участники с межбровными морщинами — 46 человек (по 23 человека в подгруппе), суммарная доза препарата *Миотокс* — 15—20 ЕД, введена в 5 точек в межбровной области, суммарная доза препарата ботокс — 20 ЕД, введена в 5 точек;

— участники с горизонтальными морщинами в области лба — 52 человека (по 26 человек в подгруппе), суммарная доза препарата *Миотокс* — 10—15 ЕД, введена в 5—10 точек (количество определял врач индивидуально для каждого участника) в лобную мышцу, суммарная доза препарата ботокс — 8—24 ЕД, введена в 4 точки;

Таблица 1. Шкала оценки пациентом результата коррекции
Table 1. Scale of patient assessment of correction result

Степень	Симптомы
+4	Полное усовершенствование
+3	Существенное усовершенствование
+2	Умеренное усовершенствование
+1	Небольшое усовершенствование
0	Отсутствие изменений
-1	Небольшое ухудшение
-2	Умеренное ухудшение
-3	Отмеченное ухудшение
-4	Очень выраженное ухудшение

Таблица 2. Шкала Скотта для оценки тяжести блефароспазма
Table 2. Scott scale for assessing the severity of blepharospasm

Степень	Симптомы
0	Отсутствие симптомов
1	Учащенное моргание и/или небольшая морщинистость лба (<25% максимальной интенсивности)
2	Глаз закрыт без зажмуривания и/или отчетливая морщинистость лба (>25%, но <50% максимальной интенсивности)
3	Закрытие глаза с зажмуриванием, способность открыть глаз в течение 10 с и/или отчетливая морщинистость лба (>50%, но <75% максимальной интенсивности)
4	Глаз закрыт, зажмурен, невозможность открыть глаз в течение 10 с и/или интенсивная морщинистость лба (>75% максимальной интенсивности)

— участники с морщинами в периорбитальной области — 42 человека (по 21 человеку в подгруппе), суммарная доза препарата *Миотокс* — 2,5—7,5 ЕД, введена в 6 симметрично расположенных точек, суммарная доза препарата ботокс — 6—18 ЕД, введена в 6 симметрично расположенных точек.

В 3-ю группу вошли 30 участников с блефароспазмом, им вводили препарат *Миотокс* (экспериментальная группа). Суммарная доза препарата *Миотокс* не превышала 25 ЕД с каждой стороны, режим введения и количество точек определял врач индивидуально для каждого участника.

4-я группа состояла из 30 участников с блефароспазмом, которым вводили препарат ботокс (группа сравнения). Суммарная доза препарата ботокс не превышала 25 ЕД с каждой стороны, режим введения и количество точек определял врач индивидуально для каждого участника.

Оценку переносимости и безопасности проводили по следующим показателям:

— анализ данных физикального осмотра и клинически значимых изменений витальных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела);

— частота и выраженность возникновения местных и системных реакций;

— частота и выраженность нежелательных, в том числе значительных нежелательных, явлений;

— результаты лабораторных исследований (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи);

— оценка неврологического статуса.

Эффективность устранения мимических морщин оценивали по следующим критериям:

— измерение глубины мимических морщин по 4-балльной шкале Facial Wrinkle Scale/FWS [13] в покое и при максимальном нахмуривании;

— измерение длины складок в покое и в состоянии максимального нахмуривания;

— оценка добровольцем/пациентом удовлетворенности проведенной коррекцией в покое и при максимальном нахмуривании (**табл. 1**).

Оценку эффективности при блефароспазме проводили по шкале Скотта (**табл. 2**).

Для представления количественных данных использовали описательную статистику с определе-

нием среднего значения, среднеквадратичного отклонения, медианы, минимальных и максимальных величин. Качественные показатели описывали с помощью частотных таблиц.

Для межгрупповых сравнений использовали двухфакторный дисперсионный анализ с фиксированным фактором «препарат» и случайным фактором «исследовательский центр». Для анализа лабораторных показателей в динамике применяли парный *t*-тест. Для показателей, не соответствующих закону нормального распределения, дополнительно использовали критерий Уилкоксона.

Для сравнения демографических, витальных показателей, а также длины и глубины морщин у участников экспериментальных групп применяли *t*-критерий Стьюдента. Для показателей, не соответствующих закону нормального распределения, дополнительно проводили сравнение с помощью критерия Манна—Уитни. Показатели в динамике сравнивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Для показателей, не соответствующих закону нормального распределения, также приводили результаты анализа Фридмана.

Для сравнения показателей, измеренных в балловых шкалах, использовали только непараметрические критерии: Манна—Уитни — для сравнения между группами, Фридмана — для анализа внутригрупповой динамики. Анализировали показатели в динамике попарно во все визиты. Для параметрических критериев в апостериорных сравнениях использовали метод Бонферрони, для непараметрических — метод Данна—Бонферрони.

Для сравнений длины и глубины морщин у участников исследуемых групп брали не исходные значения, а изменения (Δ) значений относительно визита 1, чтобы исключить влияние начального уровня на результаты анализа. Для межгруппового анализа по шкале морщин лица (4-point Facial Wrinkle Scale) дополнительно сравнивали изменения в баллах в каждый визит относительно начального уровня. Для сравнения количества нежелательных явлений применяли точный критерий Фишера.

Проверку на соответствие нормальному распределению проводили с помощью критериев Шапиро—Уилка и Колмогорова—Смирнова (в зависимости от размера анализируемой группы), гомогенность дисперсий проверяли посредством теста Левена.

Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев. Критический уровень значимости принят равным 0,05.

Результаты

В подгруппах добровольцев с межбровными морщинами не выявлено статистически значимых различий. С помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями обнаружены статистически зна-

чимые изменения длины морщин в состоянии покоя и длины и глубины морщин в состоянии максимального нахмуривания ($p < 0,001$). Для глубины морщин в состоянии покоя *p*-критерий составляет 0,192 в группе, где применяли *Миотокс*, и 0,176 в группе применения ботокса.

Анализ Фридмана показал статистически значимые изменения длины и глубины морщин в состоянии покоя и максимального нахмуривания в обеих группах ($p < 0,001$). В 1-й группе длина морщин в состоянии покоя была статистически значимо меньше в визиты 2—5 относительно визита 1 ($p \leq 0,001$) и увеличилась к визиту 6 относительно визитов 3 и 4 ($p = 0,024$). Длина морщин в состоянии максимального нахмуривания также уменьшилась в визиты 2—5 относительно визита 1 ($p < 0,001$) и увеличилась к визиту 6 относительно визитов 3 и 4 ($p \leq 0,003$). Глубина морщин в состоянии покоя уменьшилась в визиты 3 и 4 относительно визита 1 ($p \leq 0,003$). Глубина морщин в состоянии нахмуривания уменьшилась в визиты 2—5 относительно визита 1 ($p < 0,001$) и увеличилась в визит 6 относительно визитов 3 и 4 ($p \leq 0,002$).

Во 2-й группе отмечены аналогичные изменения длины морщин в состоянии покоя: уменьшение в визиты 2—5 ($p \leq 0,006$) и увеличение в визит 6 относительно визитов 3 и 4 ($p = 0,018$). Дополнительно отмечено, что показатель был статистически значимо меньше в визит 6 по сравнению с визитом 1 ($p = 0,047$). Длина морщин при максимальном нахмуривании уменьшилась в визиты 2—5 относительно визита 1 ($p \leq 0,004$) и в визит 3 относительно визита 2 ($p = 0,016$), увеличилась в визит 6 относительно визитов 3 и 4 ($p \leq 0,001$). Глубина морщин в состоянии покоя уменьшилась в визиты 2—5 относительно визита 1 ($p \leq 0,028$) и увеличилась в визит 6 относительно визита 4 ($p = 0,047$). Глубина морщин при нахмуривании также уменьшилась в визиты 2—5 относительно визита 1 ($p \leq 0,001$) и в визит 3 относительно визита 2 ($p = 0,024$), увеличилась в визит 6 относительно визитов 3 и 4 ($p < 0,001$).

Максимальный эффект от введения препаратов наблюдали в визит 3 для всех показателей, кроме длины морщин в состоянии покоя в 1-й группе, где максимальный эффект зарегистрирован в визит 4. В обеих группах наблюдали статистически значимое улучшение относительно начального уровня во все визиты. В последний визит зафиксировано значимое снижение эффекта относительно визитов 3—5 для длины морщин и относительно визитов 2—5 для глубины морщин в состоянии максимального нахмуривания в группе, где применяли *Миотокс*. В группе, где использовали препарат ботокс, эффект для глубины морщин в состоянии максимального нахмуривания начинал статистически значимо снижаться с визита 5.

В подгруппах добровольцев с горизонтальными морщинами в области лба также не выявлено ста-

статистически значимых различий. С помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями установлены статистически значимые изменения в динамике длины и глубины морщин в состоянии покоя и максимального нахмуривания в обеих группах ($p < 0,001$).

Анализ Фридмана аналогично параметрическому методу показал статистически значимые изменения длины и глубины морщин в состоянии покоя и максимального нахмуривания в обеих группах ($p < 0,001$).

В 1-й группе длина морщин в состоянии покоя была статистически значимо меньше в визиты 2—6 относительно визита 1 ($p \leq 0,007$) и больше в визит 6 относительно визита 3 ($p = 0,026$). В состоянии максимального нахмуривания зафиксирована меньшая длина морщин в визиты 2—5 относительно визита 1 ($p \leq 0,001$), а также в визиты 3 и 4 относительно визита 2 ($p \leq 0,029$). В визит 6 наблюдали статистически значимое увеличение показателя относительно визитов 3 и 4 ($p \leq 0,001$). Меньшая глубина морщин в состоянии покоя отмечена в визиты 3—5 относительно визита 1 ($p \leq 0,001$). В состоянии максимального нахмуривания глубина морщин уменьшилась в визиты 2—5 относительно визита 1 ($p \leq 0,005$), в визит 3 относительно визита 2 ($p = 0,010$) и увеличилась в визит 6 относительно визитов 3 и 4 ($p \leq 0,003$).

Во 2-й группе длина морщин в состоянии покоя была статистически значимо меньше в визиты 2—6 относительно визита 1 ($p \leq 0,004$), в визиты 3 и 4 относительно визита 2 ($p \leq 0,024$), а в визит 6 — больше, чем в визиты 3 и 4 ($p \leq 0,009$). Отмечена меньшая длина морщин в состоянии нахмуривания в визиты 2—6 относительно визита 1 ($p \leq 0,006$) и в визиты 3 и 4 относительно визита 2 ($p \leq 0,006$). Показатель увеличился к визиту 6 относительно визитов 3 и 4 ($p < 0,001$). Зафиксирована меньшая глубина морщин в состоянии покоя в визиты 2—5 относительно визита 1 ($p \leq 0,005$) и большая — в визит 6 относительно визитов 3 и 4 ($p \leq 0,045$). Глубина морщин в состоянии максимального нахмуривания в визиты 2—6 была меньше, чем в визит 1 ($p \leq 0,010$), а в визит 6 — больше, чем в визиты 3 и 4 ($p \leq 0,024$).

В группе, где применяли *Миотокс*, максимальный эффект пришелся на визит 3 по всем показателям, в группе применения Ботокса для длины морщин — на визит 4, для глубины морщин — на визит 3. В обеих группах показатели статистически значимо улучшились относительно начального уровня во все визиты. В последний визит отмечено значимое снижение эффекта по сравнению с визитами максимальной эффективности. Для длины морщин в состоянии максимального нахмуривания в обеих группах наблюдали снижение эффекта в визит 5 относительно визита 4, для глубины морщин — снижение эффекта относительно визита 3 в группе применения препарата ботокс.

Статистически значимых различий в показателях эффективности между подгруппами участников

с морщинами в периорбитальной области также не обнаружено. С помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями выявлены статистически значимые изменения длины и глубины морщин в состоянии покоя и максимального нахмуривания в обеих группах ($p \leq 0,005$).

Анализ Фридмана, как и параметрический метод, показал статистически значимые изменения длины и глубины морщин в состоянии покоя и максимального нахмуривания в обеих группах ($p < 0,001$).

В 1-й группе длина морщин статистически значимо уменьшилась в визиты 2—5 относительно начального уровня в состоянии покоя ($p \leq 0,017$) и при максимальном нахмуривании ($p \leq 0,008$). К визиту 6 также увеличилась длина морщин в состоянии максимального нахмуривания относительно визитов 3 и 4 ($p \leq 0,006$). Глубина морщин в покое была меньше в визиты 3—5 относительно визита 1 ($p \leq 0,006$). Глубина морщин в состоянии максимального нахмуривания в визиты 2—5 оказалась меньше начального уровня ($p \leq 0,008$), в визит 6 она увеличилась относительно визитов 3 и 4 ($p \leq 0,004$).

Во 2-й группе длина морщин уменьшилась в визиты 2—5 относительно начального уровня в состоянии покоя ($p \leq 0,013$) и максимального нахмуривания ($p \leq 0,001$). В состоянии нахмуривания длина морщин была статистически значимо больше в последний визит относительно визита 3 ($p = 0,002$). Глубина морщин в покое уменьшилась в визиты 3—5 относительно начального уровня ($p \leq 0,003$), в состоянии максимального нахмуривания — в визиты 2—6 относительно начального уровня ($p \leq 0,034$).

Динамика в обеих группах была схожей. Максимальный эффект в обеих группах пришелся на визит 4. Во всех случаях, кроме глубины морщин в состоянии покоя для 2-й группы, наблюдали статистически значимое снижение эффекта в последний визит относительно визита 4, на который приходился максимальный эффект, в некоторых случаях — относительно визитов 3 и 5. Но по сравнению с начальным уровнем статистически значимый эффект сохранялся во все визиты, включая последний.

Статистически значимых различий при сравнении групп участников с блефароспазмом между собой как в исходных данных, так и в изменениях относительно визита 1 не обнаружено. При сравнении данных в динамике с помощью анализа Фридмана установлено статистически значимое снижение симптомов в визиты 2—6 относительно визита 1 в обеих группах ($p < 0,001$).

Критерий эффективности (препарат считается эффективным, когда симптомы улучшаются больше чем на 1 балл через 4 нед после инъекции по шкале Скотта) достигнут в обеих группах в 100% случаев. У всех пациентов симптомы улучшились на 2 балла и более через 4 нед после инъекции.

Таблица 3. Местные реакции в течение 7 сут после введения препаратов

Table 3. Local reactions within 7 days after drug administration

Побочные реакции	Миотокс (n=100)	Ботокс (n=100)	Всего (n=200)
Отсутствие реакций	93 (90%)	94 (94%)	187 (93,5%)
Наличие реакций	7 (7%)	6 (6%)	13 (6,5%)

Таблица 4. Тяжесть местных и системных реакций в первые 7 сут после введения препаратов

Table 4. The severity of local and systemic reactions in the first 7 days after drug administration

Группа	n	Местные реакции			Системные реакции		
		слабые	средние	сильные	слабые	средние	сильные
Миотокс	100	4 (4%)	4 (4%)	—	1 (1%)	1 (1)	—
Ботокс	100	3 (3%)	2 (2%)	—	1 (1%)	—	—
Всего	200	7 (3,5%)	6 (3%)	—	2 (1%)	1 (0,5%)	—

В исследовании все местные и системные реакции, выявленные после введения препарата, определены врачом-исследователем как нежелательные явления. Всего зарегистрировано 16 реакций у 13 добровольцев, из них 13 (6,5%) местных реакций и 3 (1,5%) системные реакции (табл. 3 и 4). Ни одного серьезного нежелательного явления в ходе исследования не выявлено.

Оценку безопасности по физикальным данным проводили перед введением препаратов и при каждом посещении участником клинической базы (на 7, 30, 60, 90 и 120-е сутки после введения исследуемых препаратов). Отклонений в состоянии здоровья участников исследования не выявлено. Таким образом, можно сделать вывод об отсутствии влияния препаратов *Миотокс* и ботокс на физикальные данные добровольцев. Не отмечено также их влияния на неврологический статус и функцию миокарда.

Обсуждение

Оценка эффективности у участников с мимическими морщинами по шкале FWS и оценка эффекта добровольцами показала увеличение эффекта с пиком на 30-е сутки и дальнейшим его снижением в обеих группах к 120-м суткам.

Максимальный эффект от введения исследуемых препаратов у участников с межбровными морщинами наблюдали на 30-е сутки для всех показателей, кроме длины морщин в состоянии покоя в группе применения *Миотокса*, где максимальный эффект был на 60-е сутки. В обеих группах отмечено статистически значимое улучшение относительно начального уровня во все визиты. В последний визит наблюдали статистически значимое снижение эффекта для глубины морщин в состоянии максимального нахмуривания в группе, где применяли *Миотокс*.

В группе препарата ботокс эффект для глубины морщин в состоянии максимального нахмуривания начинал статистически значимо снижаться с 90-х суток. По оценке самих участников, эффект в состоя-

нии покоя улучшался на 7—30-е сутки. В состоянии нахмуривания эффект улучшался на 7—30-е сутки и ухудшался на 90—120-е сутки.

У участников с горизонтальными морщинами в группе, где применяли *Миотокс*, максимальный эффект зарегистрирован на 30-е сутки по всем показателям, в группе применения ботокса для длины морщин — на 60-е сутки, для глубины морщин — на 30-е сутки. В обеих группах статистически значимое улучшение относительно начального уровня установлено во все визиты. В последний визит отмечено статистически значимое снижение эффекта по сравнению с визитами максимальной эффективности. Для показателя длины морщин в состоянии максимального нахмуривания эффект снизился на 90-е сутки в обеих группах, для глубины морщин — на 30-е сутки в группе препарата ботокс. По оценке самих участников, эффект в состоянии покоя улучшался на 7—30-е сутки и ухудшался на 90—120-е сутки. В состоянии нахмуривания наблюдали аналогичную динамику.

Максимальный эффект у добровольцев с морщинами в периорбитальной области в обеих группах отмечен на 60-е сутки. Во всех случаях, кроме глубины морщин в состоянии покоя для группы применения ботокса, наблюдали статистически значимое снижение эффекта в последний визит относительно максимального эффекта, но по сравнению с начальным уровнем статистически значимый эффект сохранялся во все визиты, включая последний. По оценке самих участников, эффект препарата в состоянии покоя и нахмуривания улучшался на 7—60-е сутки и ухудшался к последнему визиту.

При оценке эффективности у пациентов с блефароспазмом критерий эффективности (улучшение симптомов больше чем на 1 балл через 4 нед после инъекции по шкале Скотта) достигнут в обеих группах в 100% случаев. У всех пациентов симптомы улучшались на 2 балла и более через 4 нед после инъекции.

Вывод

Данные исследования подтверждают хорошую переносимость, высокий профиль безопасности и сопоставимую эффективность нового препарата БТА в жидкой форме по сравнению с аналогичным препаратом в форме лиофилизата для приготовления

Информация о финансировании

Исследование проведено в соответствии с разрешением Министерства здравоохранения Российской Федерации на проведение клинических исследований от 03.11.17 №580.

Спонсор исследования — ООО «Иннофарм», Российская Федерация, организатор исследования — ООО «РИК-Фарма», Российская Федерация.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

раствора для внутримышечного введения при применении у добровольцев с мимическими морщинами и пациентов с блефароспазмом, что подтверждает возможность использования нового препарата (*Миотокс*) по этим показаниям в качестве взаимозаменяемого лекарственного средства с препаратом ботокс.

Financing information

The study was conducted in accordance with the Approval of the Ministry of Health of the Russian Federation for clinical trials dated November 3, 2017 No. 580.

The Study Sponsor is Innofarm LLC, Russian Federation, CRO is RIC-Pharma LLC, Russian Federation.

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Панова О.С. Современная косметология — проблемы, поиски, решения. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2003;1:2-5. Panova OS. Modern cosmetology — problems, searches, solutions. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya dermatokosmetologiya*. 2003;1:2-5. (In Russ.)
2. Hessel D, Spenser JM, Woolery-Lloyd H, Gilbert E. Practical applications of a new botulinum toxin. *J Drugs Dermatol*. 2010;9(3):31-37.
3. Jaspers GW, Pijpe J, Schepers RH, Jansma J. Cosmetic facial surgery. The application of botulinum neurotoxin type A. *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 2011;118(10):488-494. <https://doi.org/10.5177/ntvt.2011.10.11164>
4. Jandhyala R. Relative potency of incobotulinumtoxinA vs onabotulinumtoxin A a meta-analysis of key evidence. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(6):731-736.
5. Brin MF. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity and immunology. *Muscle Nerve Suppl*. 1997;6:146-168.
6. Taub AF, Sarnoff D, Gold M, Jacob C. Effect of multisyringe hyaluronic acid facial rejuvenation on perceived age. *Dermatol Surg*. 2010;36(3):322-328.
7. Jandhyala R. Impact of botulinum toxin a on the quality of life of subjects following treatment of facial lines. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(9):41-45.
8. Круглова Л.С., Жукова О.В., Орлова О.Р., Финешина Е.И., Финешина В.И. Терапевтическая эквивалентность препаратов БТА. Результаты. *Клиническая дерматология и венерология*. 2014;4:80-90. Kruglova LS, Zhukova OV, Orlova OR, Fineshina EI, Fineshina VI. Therapeutic equivalence of BtA preparations. Results of a comparative randomized clinical trial in aesthetic treatment of dynamic rhytides. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venereologiya*. 2014;4:80-90. (In Russ.)
9. Орлова О.Р., Яхно Н.Н. *Применение Ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике*. Учебное пособие. М.: ПМГМУ им. И.М. Сеченова; 2001. Orlova OR, Yakhno NN. *Primenenie Botoksa (toksina botulizma tipa A) v klinicheskoy praktike*. Uchebnoe posobie. M.: PMGMU im. I.M. Sechenova; 2001. (In Russ.)
10. Zhang L, Lin WJ, Li S, Aoki KR. Complete DNA sequences of the botulinum neurotoxin complex of Clostridium botulinum type A-Hall (Allergan) strain. *Gene*. 2003;315:21-32. [https://doi.org/10.1016/s0378-1119\(03\)00792-3](https://doi.org/10.1016/s0378-1119(03)00792-3)
11. *Государственный реестр лекарственных средств*. Дата обращения 15.01.20. *Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv*. Accessed January 15, 2020. (In Russ.) <https://grls.rosminzdrav.ru>
12. Тиммербаева С..Л. Блефароспазм — поиск новых терапевтических опций. *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений*. 2013;3:16-19. Timerbaeva SL. Blefarospasm — search for new therapeutic options. *Byulleten' Natsional'nogo obshchestva po izucheniyu bolezni Parkinsona i rasstrojstv dvizhenij*. 2013;3:16-19. (In Russ.)

Поступила в редакцию 27.03.20

Received 27.03.20

Принята к печати 07.04.20

Accepted 07.04.20

Ботулинический токсин
типа А-гемагглютинин комплекс

МИОТОКС®

ПЕРВАЯ В МИРЕ

жидкая
стабильная
форма БТА

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ^{1,3}

Коррекция
мимических морщин
в области лица

Блефароспазм

Цервикальная дистония

- удобная в использовании форма выпуска
- высокая степень очистки
- высокая стабильность
- высокая активность
- доказанная безопасность и эффективность²

- **МИОТОКС®** – комплекс ботулинического токсина типа А и гемагглютина, стабилизированный сывороточным альбумином¹
- После таргетной терапии целевых мышц **МИОТОКС®** быстро¹ ингибирует транспортные белки синаптической передачи
- Выраженная обратимая миорелаксация максимально проявляется через 7–14 дней¹ разглаживанием гиперкинетических морщин
- Достигнутый клинический эффект стабильно сохраняется и не снижается на протяжении 3–6 месяцев¹

100 ЕД

Лекарственная форма: раствор
для внутримышечного введения.

После вскрытия (прокалывания пробки флакона) препарат может храниться в оригинальном флаконе при температуре от 2 до 8°C не более 72 часов.

После разведения препарат может быть использован в течение 24 часов при условии правильного хранения.



Владелец РУ:

ООО «Иннофарм», 115093, Москва,
3-й Павловский пер., 14, комн. 1
8 499 964 16 00

Производитель:

ФГБНУ «ФНЦИРИП
им. М.П. Чумакова РАН», Россия
Тел.: +7 495 841 90 02

Дистрибьютор:

ООО «Эстемарко»
+ 7 495 911 67 50

www.miotox.ru

1. Инструкция по применению медицинского препарата. 2. Данные клинических исследований.
3. В настоящее время проводится пострегистрационное клиническое исследование III фазы лекарственного препарата «МИОТОКС» у детей с детским церебральным параличом на основании разрешения Минздрава России № 481 от 04.09.2019 г.