

Терапевтическая эквивалентность препаратов БтА. Результаты сравнительного рандомизированного клинического исследования при эстетической коррекции мимических морщин

Л.С. КРУГЛОВА¹, О.В. ЖУКОВА, О.Р. ОРЛОВА, Е.И. ФИНЕШИНА, В.И. ФИНЕШИНА

Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы, 119071, Москва, Российская Федерация

Therapeutic equivalence of BtA preparations. Results of a comparative randomized clinical trial in aesthetic treatment of dynamic rhytides

L.S. KRUGLOVA, O.V. ZHUKOVA, O.R. ORLOVA, E.I. FINESHINA, V.I. FINESHINA

Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, 119071, Russian Federation

Ботулинотерапия — область медицины, которая изучает механизмы действия препаратов ботулинического токсина и обосновывает его применение при различных заболеваниях, а также с целью эстетической коррекции признаков старения. Именно последнее показание является наиболее востребованным в косметологической практике. В статье приводятся данные клинического сравнительного рандомизированного исследования эффективности и безопасности применения нового препарата ботулотоксина — *Ботулакса* — в сравнении с препаратом ботокс. В исследовании принимали участие 100 практически здоровых добровольцев в возрасте от 23 до 65 лет ($43,69 \pm 1,55$ года). Эффективность и безопасность применения препарата *Ботулакс* оценивали с учетом лабораторных данных (общий и биохимический анализ крови и общий анализ мочи) и инструментальных (макрофотографирование и 3D-моделирование) методов, а также клинических методов исследования (врачебная оценка и самооценка пациентом степени выраженности морщин в покое и в состоянии максимальной нахмуренности, степени удовлетворенности процедурой). Статистический анализ проводился с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0, с применением параметрического и непараметрического анализа. Результаты проведенного исследования доказана высокая эффективность препарата в отношении коррекции мимических морщин, полностью идентичная эффективности препарата ботокс.

Ключевые слова: ботулаксы, ботокс, мимические морщины, эффективность, безопасность.

Botulinotherapy is a direction of medicine studying the mechanisms of action of botulinum toxin preparations and justifies its use to treat various diseases, as well as for the aesthetic correction of signs of aging. It is the latter indication that is the most popular one in the cosmetological practice. The article presents results of clinical comparative randomized study of efficacy and safety of *Botulaks*, a new medication containing botulinum toxin, as compared to *Botox*. The study involved 100 apparently healthy volunteers aged 23 to 65 years (43.69 ± 1.55 years). Efficacy and safety of *Botulaks* was assessed according to the laboratory data (clinical and biochemical blood tests and urinalysis) and instrumental methods (Photomacrography and 3D-modeling) methods, as well as clinical study methods (medical assessment of severity of wrinkles at rest and in a state of maximum frown, self-evaluation by the patient, and satisfaction with the procedure). Statistical analysis was performed using Statistika 6.0 software package with parametric and non-parametric analysis. The results of the study have proved high efficacy of the drug with respect to correction of facial wrinkles. The efficacy is completely identical to that of the drug *Botox*.

Key words: *Botulaks, Botox, wrinkles, efficiency, safety.*

Ботулинотерапия — область медицины, которая изучает механизмы действия препаратов ботулинического токсина и обосновывает его применение при различных заболеваниях, а также с целью эстетической коррекции признаков старения. Именно последнее показание является наиболее востребованным в косметологической практике. Ботулинотерапия достаточно быстро развивается в России в течение последних 15 лет. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано несколько препаратов ботулинического токсина типа А, которые применяют с целью коррекции и

профилактики образования сильно выраженных мимических морщин [1]. Одной из основных функций мимических морщин является передача эмоций или их сокрытие, или так называемое невербальное общение. Очень часто они появляются уже в молодом возрасте и становятся следствием постоянного напряжения или обусловлены определенной наследственной предрасположенностью. Выраженные глубокие морщины в значительной степени отрицательно влияют на качество жизни пациентов, снижают самооценку, и даже могут создавать определенные коммуникативные проблемы.

С возрастом, как правило, эти морщины усиливаются и не поддаются контролю усилием воли. В настоящее время в эстетической медицине для временного устранения мимических морщин лица наиболее эффективными считаются инъекции очищенного ботулинического токсина — мощного миорелаксанта [2, 3].

В основе действия ботулинического токсина типа А лежит принцип ингибирования экзоцитоза нейромедиатора ацетилхолина в области нервно-мышечного синапса и в автономных холинэргических ганглиях [2, 4]. Селективность воздействия ботулинического токсина обусловлена уникальным механизмом действия токсина, который обусловлен высоким родством с клетками экто-акцепторов, что позволяет ему проникать в нервные клетки-мишени. Это означает, что токсин воздействует только на клетки, имеющие соответствующие экто-акцепторы на своей поверхности [4]. Комбинация этих характеристик подразумевает, что небольшие дозы ботулинического токсина могут назначаться локально в необходимом месте и что токсин будет действовать только на соответствующие нервные клетки в пределах этой ткани [5]. И, как результат, ботулинический токсин имеет богатую историю безопасного применения при ряде патологических состояний на протяжении длительного периода времени [2, 6]. В ответ на воздействие ботулинического токсина включается защитный механизм роста периферических аксонов, которые впоследствии формируют новые нерво-мышечные синапсы, исключая тем самым развитие атрофии мышц, даже после многократных повторных инъекций [7]. Процесс образования новых синапсов занимает от 3 мес до 1 года, что соответствует срокам действия препарата [8, 9].

В России готовится к регистрации новый препарат *Ботулакс* («Хюгель Инк.», Корея), действующим началом которого является нейротоксин *Clostridium botulinum* типа А. Молекула ботулинического нейротоксина типа А (молекулярная масса 150 кДа) состоит из связанных дисульфидным мостиком тяжелой (молекулярная масса 100 кДа) и легкой (молекулярная масса 50 кДа) цепей. Тяжелая цепь имеет высокое сродство связывания со специфическими рецепторами, расположенными на поверхности нейронов-мишеней. Легкая цепь обладает Zn^{2+} -зависимой протеазной активностью, специфичной по отношению к цитоплазматическим участкам синаптосомально-связанного протеина, имеющего молекулярную массу 25 кДа (SNAP-25) и участвующего в процессе экзоцитоза. Таким образом, основными достоинствами данного препарата являются минимальная диффузия в подлежащие ткани за счет высокой молекулярной массы, а состав препарата предопределяет практически полное отсутствие аллергенных свойств.

На базе Московского научно-практического Центра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы, при методической поддержке Межрегиональной общественной организации специалистов ботулинотерапии (МООСБТ) было проведено слепое, сравнительное, рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности препарата *Ботулакс*, («Хюгель Инк.», Корея) в сравнении с препаратом Ботокс, («Аллерган Фармасьютикэлз Айэрлэнд», Ирландия) у 100 пациентов с целью коррекции мимических морщин (протокол 06.09.2011 ВОТ-04-2011).

Материал и методы

Цель данного клинического исследования — оценка безопасности и эффективности применения препарата *Ботулакс*, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения в сравнении с препаратом ботокс («Аллерган Фармасьютикэлз Айэрлэнд», Ирландия) для коррекции мимических морщин в межбровной области.

Критериями включения стали: возраст от 18 до 65 лет; гиперкинетические мимические морщины; наличие подписанного информированного согласия; высокая комплаентность; применение препаратов ботулинического токсина типа А с интервалом не менее 6 мес.

Критерии не включения: повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, отягощенный аллергологический анамнез (особенно к белкам); нервно-мышечные нарушения (миастения, синдром Ламберта Итона и другие) и неврологические заболевания в анамнезе; высокая степень миопии; беременность и лактация; локальный воспалительный процесс в месте предполагаемой инъекции; гемофилия; пациенты, после аблятивных процедур (6 мес); гравитационный птоз тканей лица; выраженные грыжи в области верхних и нижних век; тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации; применение лекарственных препаратов, усиливающих действие ботулотоксина: антибиотиков-аминогликозидов, курареподобных миорелаксантов, макролидов (например, эритромицин), тетрациклина, линкомицина, полимиксина (в течение 2 нед после окончания курса терапии); а также препаратов, повышающих внутриклеточную концентрацию кальция, бензодиазепинов, антикоагулянтов и антиагрегантов.

В исследовании принимали участие 100 практически здоровых добровольцев (1 мужчина и 99 женщин) в возрасте от 23 до 65 лет (средний $43,69 \pm 1,55$ года). После подписания утвержденной формы информированного согласия и прохождения скрининга была проведена простая рандомизация «конвертным» методом. Пациентов, соответствующих критериям включения/невключения, рандомизировали

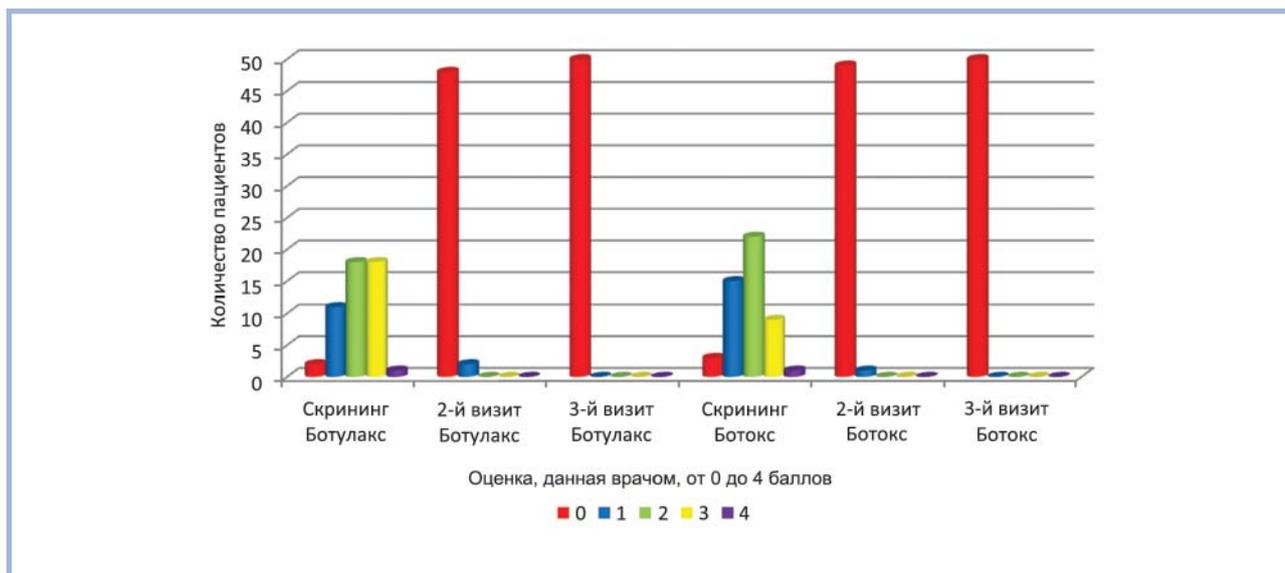


Рис. 1. Динамика изменения степени разглаживания морщин в состоянии покоя до (скрининг) и после (3-й визит) лечения.

на две группы по 50 человек. Группы были сопоставимы по всем морфофункциональным параметрам. Пациентам 1-й группы вводили препарат *Ботулакс*, пациентам 2-й — ботокс.

Эффективность и безопасность применения препарата *Ботулакс* оценивали с учетом лабораторных данных (общий и биохимический анализ крови и общий анализ мочи) и инструментальных (макрофотографирование и 3D-моделирование) методов, а также клинических методов исследования (врачебная оценка и самооценка пациентом степени выраженности морщин в покое и в состоянии максимальной нахмуренности, удовлетворенности процедурой).

Статистический анализ проводили с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0, с применением параметрического и непараметрического анализа.

Для оценки результатов при лечении препаратами *Ботулакс* и ботокс пациенты совершали три визита.

В процессе исследования на 1-м визите исследуемый препарат или препарат сравнения вводили однократно в дозе, назначенной врачом-исследователем в зависимости от степени выраженности мимических морщин. Перед введением проводили разметку и определяли места инъекций. При проведении данной процедуры пациента просили нахмуриться для пальпации *musculus corrugator* и нахождения точки с наиболее выраженной мышечной активностью. Аналогичным образом производили разметку на другой стороне лица. Точка введения препарата в *m. procerus* располагалась в центре линии, соединяющей медиальные края бровей. В каж-

дую отмеченную точку вводили от 2,5 до 5 ЕД препарата в зависимости от степени выраженности морщин. Общее количество введенного препарата не превышало 20 ЕД на одну процедуру.

Результаты

На скрининге врачебная оценка состояния морщин в стадии покоя составила 2,1 балла в 1-й группе и 1,8 балла во 2-й. Оценки в обеих группах колебались в пределах от 1 до 4 баллов. В стадии максимальной нахмуренности средний балл в 1-й группе составил 3,18 балла, а во 2-й — 3,08 балла; оценки колебались в пределах от 2 до 4 баллов.

Из представленных на рис. 1 данных можно сделать следующий вывод: если на визите скрининга у пациентов в стадии покоя отмечались как неглубокие множественные, так и глубокие единичные морщины в межбровной области, то после введения препарата на 1-м визите у подавляющего большинства пациентов (98%) 1-й группы степень выраженности морщин значительно изменилась — исчезли неглубокие и глубокие морщины в межбровной области. Единичные неглубокие морщины наблюдались лишь у 2,0% пациентов, но к 3-му визиту они тоже полностью разгладились. На завершающем визите у всех 50 (100 %) пациентов морщины в межбровной области лица полностью отсутствовали.

Аналогичная динамика отмечалась и во 2-й группе. После введения препарата на 1-м визите у подавляющего большинства пациентов (98%) морщины разгладились. Единичные неглубокие морщины наблюдались лишь у 2,0% пациентов, но к 3-му визиту они тоже полностью разгладились. На

Таблица 1. Четырехпольная таблица для вычисления критерия χ^2

Препарат ($l_x=2$)	Оценка степени разглаживания морщин ($l_y=2$), баллы		Итого
	0 (морщины отсутствуют)	1 (неглубокие единичные морщины)	
Ботулакс (1-я группа пациентов)	$p_1=34$	$p_2=16$	$p_1+p_2=50$
Ботокс (2-я группа пациентов)	$p_3=35$	$p_4=15$	$p_3+p_4=50$
Итого	$p_1+p_3=69$	$p_2+p_4=31$	$n=100$

Примечание. Число степеней свободы $v=(l_x-1) \cdot (l_y-1)=(2-1) \cdot (2-1)=1$.

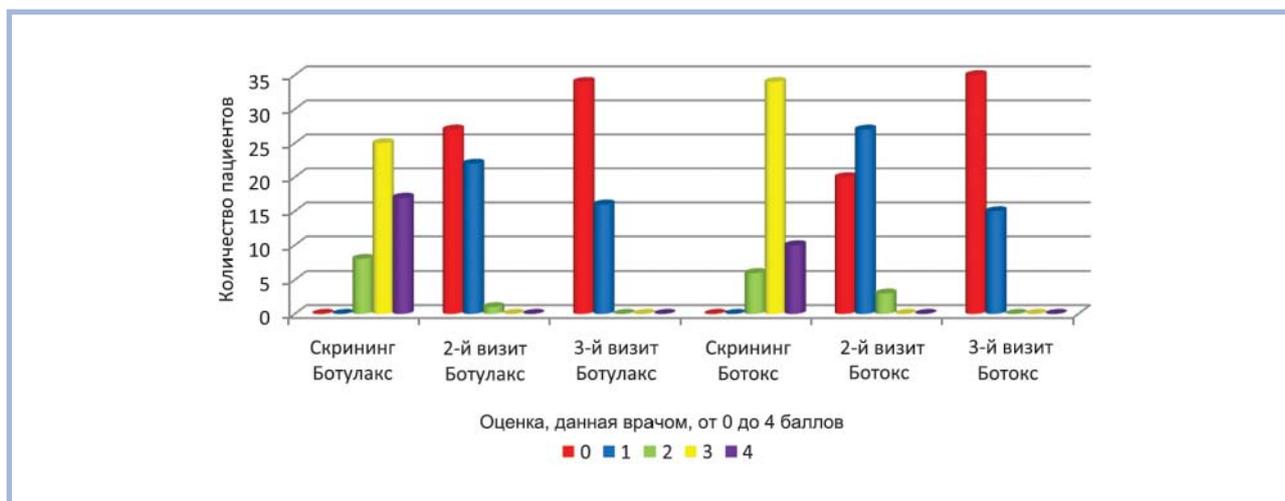


Рис. 2. Динамика изменения степени разглаживания морщин в состоянии максимальной нахмуренности до (скрининг) и после (3-й визит) лечения.

завершающем визите у всех 50 (100 %) пациентов морщины в межбровной области лица полностью отсутствовали.

При скрининге в 1-й и 2-й группах в стадии максимальной нахмуренности преобладали глубокие единичные (3 балла) и глубокие множественные (4 балла) морщины. Выраженность морщин, оцененная в 2 балла, наблюдалась только у 8 пациентов 1-й группы и 6 пациентов 2-й группы (рис. 2). На 2-м визите наблюдалась выраженная положительная динамика в отношении степени выраженности морщин в состоянии нахмуривания. В стадии максимальной нахмуренности полностью исчезли неглубокие множественные и глубокие единичные морщины. У небольшого числа пациентов на 2-м визите еще наблюдались в межбровной области лица глубокие морщины с меньшей степенью выраженности, однако к 3-му визиту они перешли в разряд неглубоких единичных морщин. Если на визите скрининга не было выявлено пациентов, у которых в стадии максимальной нахмуренности морщины отсутствовали, то к 3-му визиту таких пациентов в 1-й группе стало 34 человека, а во 2-й — 35 наблюдаемых.

Для статистического подтверждения сопоставимости эффективности исследуемого средства и пре-

парата сравнения по основному показателю (степень разглаживания морщин) был выбран показатель оценки выраженности морщин в состоянии максимальной нахмуренности, так как в состоянии покоя эффект в обеих группах был 100%, а сумма баллов составляла 0. Для подтверждения гипотезы был применен метод хи-квадрата (χ^2) с использованием непосредственно эмпирических частот.

Поскольку вычисленное значение χ^2 меньше табличного, это доказывает, что исследуемый препарат не менее эффективен, чем препарат сравнения (см. табл. 1).

При вычислении 95% доверительного интервала (ДИ) для сравнения успеха лечения по основному показателю эффективности «степень сглаживания морщин» были вычислены ошибки и критерии достоверности. Не меньшая эффективность от применения препарата *Ботулакс* по сравнению с препаратом ботокс считается доказанной, если оба препарата находятся внутри диапазона 95% ДИ.

Из расчетов, представленных в табл. 2, видно, что разница по количеству пациентов, у которых в стадии максимальной нахмуренности морщины отсутствовали при использовании препарата *Ботулакс* и ботокс недостоверна. Вычисленные показатели оценки находятся внутри 95% ДИ, на основании че-

Таблица 2. Расчет доверительных интервалов

Показатель	1-я группа (Ботулакс)	2-я группа (ботокс)	Разница между группами, %
p — количество пациентов, у которых морщины отсутствовали в стадии максимальной нахмуренности	$p_1=34$	$p_2=35$	—
m_p	$m_{p1}=3,299$	$m_{p2}=3,24$	—
$p \pm m_p$	$34 \pm 3,3$	$35 \pm 3,24$	—
t_p	10,30	10,80	—
$t_{p=0,05}$	2,01	2,01	—
$p_{max} = p + (m_p \cdot t_{p=0,05})$	40,6	41,5	- 2,22 (-0,9)
$p_{min} = p - (m_p \cdot t_{p=0,05})$	27,4	28,5	-4,0 (-1,1)
q — количество пациентов, у которых остались единичные неглубокие морщины в стадии максимальной нахмуренности	$q_1=16$	$q_2=15$	—
m_q	$m_{q1}=3,299$	$m_{q2}=3,24$	—
$q \pm m_q$	$16 \pm 3,3$	$15 \pm 3,24$	—
t_q	4,85	4,63	—
$t_{p=0,05}$	2,01	2,01	—
$q_{max} = q + (m_q \cdot t_{q=0,05})$	22,6	21,5	5,1 (1,1)
$q_{min} = q - (m_q \cdot t_{q=0,05})$	9,37	8,49	10,4 (0,88)
n — общее количество пациентов в группе	$n_1=50$	$n_2=50$	

Примечание. m_p — ошибка частоты выборки, имеющей данный признак; m_q — ошибка частоты выборки, не имеющей данного признака; t_p — критерий достоверности вычисленный; $t_{p=0,05}$ — критерий достоверности табличный.

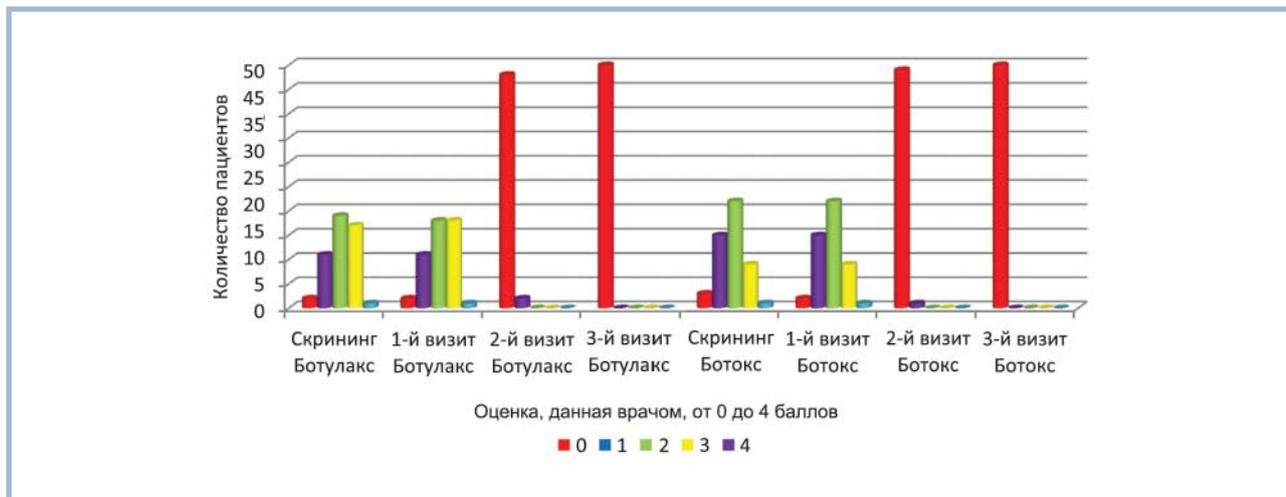


Рис. 3. Динамика изменений степени выраженности морщин в состоянии покоя по оценке пациентом до (скрининг, 1-й визит) и после (2-й и 3-й визит) лечения.

го можно утверждать, что эффективность от применения препарата *Ботулакс* не ниже, чем от применения препарата ботокс.

При анализе данных самооценки подавляющее большинство (36 пациентов) в 1-й группе и 37 — во 2-й, до начала терапии (на скрининге и в день введения препарата) оценивали состояние морщин в межбровной области своего лица в покое в 2 или 3 балла (неглубокие множественные и глубокие единичные морщины). Через 14 дней после инъекции

препарата 48 пациентов в 1-й группе и 49 пациентов во 2-й считали, что в стадии покоя у них полностью отсутствуют морщины (0 баллов). К 3-му визиту в клинический Центр все 100% пациентов обеих групп оценили степень выраженности у них морщин в 0 баллов, т.е. отметили полное отсутствие морщин (рис. 3).

При скрининге и перед началом терапии в обеих группах в стадии максимальной нахмуренности пациенты оценивали свои морщины как множествен-

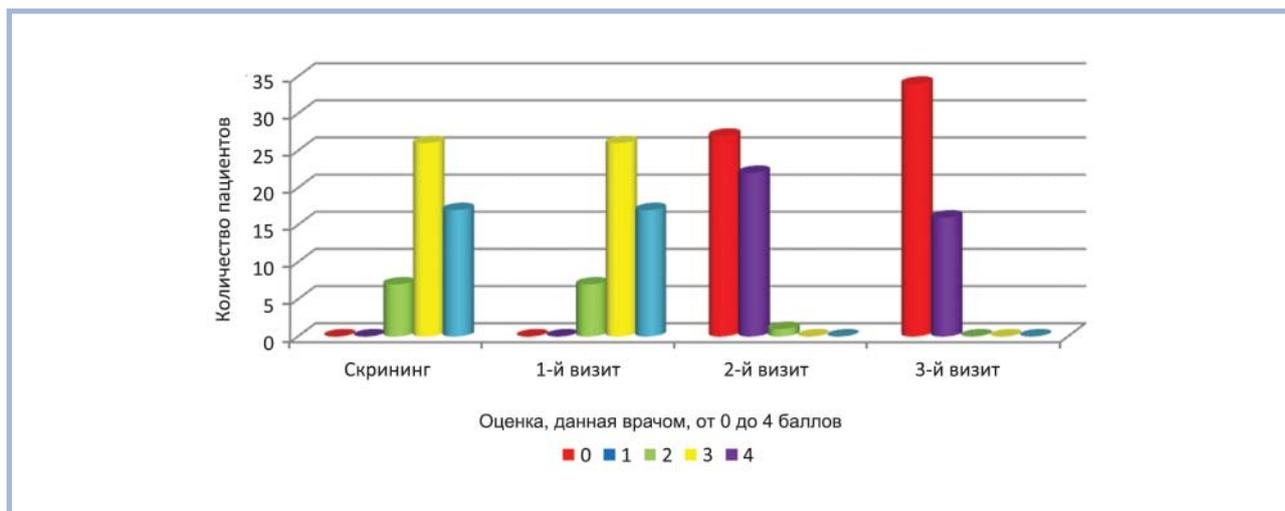


Рис. 4. Динамика степени выраженности морщин при введении препарата *Ботулакс* в состоянии максимальной нахмуренности по оценке пациентом до лечения (скрининг, 1-й визит) и после (2-й и 3-й визиты).

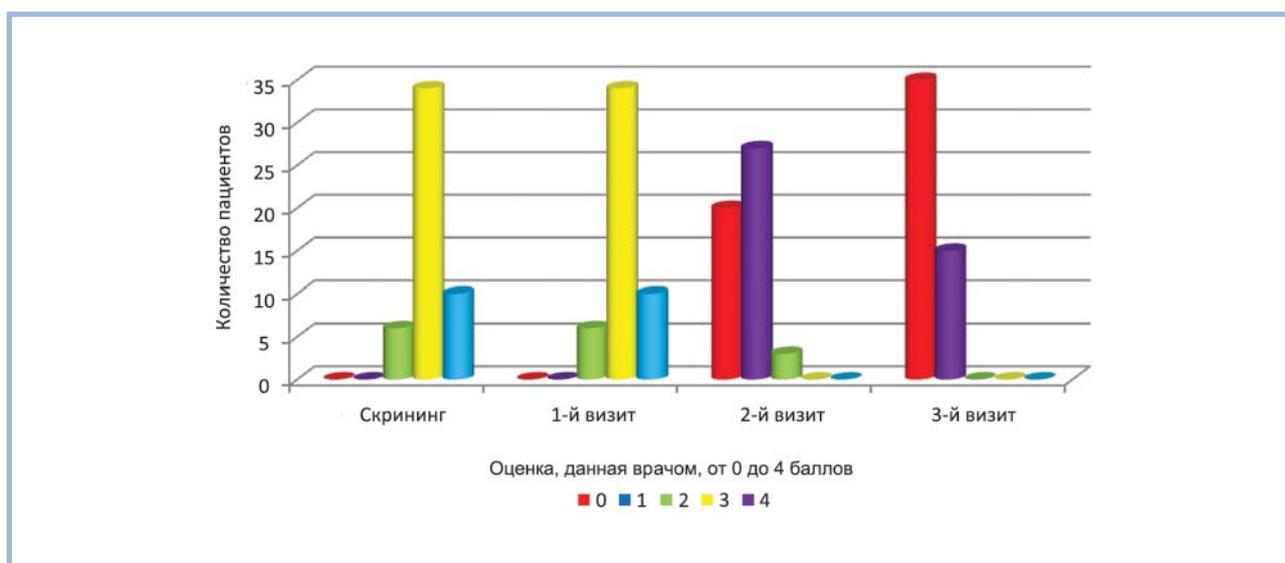


Рис. 5. Динамика степени выраженности морщин при введении препарата ботокс в состоянии максимальной нахмуренности по оценке пациентом до лечения (скрининг, 1-й визит) и после (2-й и 3-й визиты).

ные неглубокие (3 балла) и глубокие единичные (4 балла) морщины. Однако уже через 14 дней после введения каждого из препаратов мнение пациентов о выраженности своих морщин изменилось. Участники исследования отметили, что неглубокие множественные и глубокие единичные морщины сгладились, а у тех лиц, у которых ранее наблюдались лишь неглубокие морщины, они полностью разгладились. К 30-му дню после введения препарата почти у 70% пациентов в обеих группах полностью отсутствовали – оценка 0 баллов (рис. 4, 5).

Статистический анализ дополнительных показателей эффективности проводили с учетом субъективной оценки пациента своей реакции на лечение и оценки приверженности пациентов путем:

— вычисления критерия достоверности Стьюдента—Фишера для первичного сравнения обобщенных данных для изложения описательного материала;

— сравнения вариационных рядов с использованием U-критерия Манна—Уитни для доказательства их сопоставимости (идентичности) или отличия (табл. 3, 4).

Из результатов, представленных в табл. 3 видно, что оценка реакции пациента на лечение, данная во время контрольного 2-го визита, существенно не отличалась от оценки, данной во время завершающего 3-го визита как в 1-й группе, так и во 2-й, так как показатель $U_{эмп} = 1225$ находится в зоне незначимости. Эффективность исследуемого препарата

Таблица 3. Сводная таблица результатов расчета U-критерия Манна—Уитни для сравнения показателя «субъективная оценка пациента своей реакции на лечение»

Показатель	Группы					
	1-я (Ботулакс)		2-я (Ботокс)		обе (Ботулакс—Ботокс)	
	I	II	I	II	I	II
Сумма рангов R_i	$R_{B21}=2500$	$R_{B31}=2550$	$R_{B22}=2500$	$R_{B32}=2550$	$R_{B31}=2550$	$R_{B32}=2500$
Значение критерия U_i	$U_{B31}=1275$	$U_{B31}=1225$	$U_{B22}=1275$	$U_{B32}=1225$	$U_{B31}=1225$	$U_{B32}=1275$
Эмпирическое значение $U_{эмп}$	$U_{эмп \text{ Ботулакс}}=1225$		$U_{эмп \text{ Ботокс}}=1225$		$U_{эмп}=1225$	
Критическое значение $U_{кр}$	$p \leq 0,01 - 912$ $p \leq 0,05 - 1010$		$p \leq 0,01 - 912$ $p \leq 0,05 - 1010$		$p \leq 0,01 - 912$ $p \leq 0,05 - 1010$	
$U_{эмп}$ на оси значимости	$U_{эмп}=1225$ — в зоне незначимости		$U_{эмп}=1225$ — в зоне незначимости		$U_{эмп}=1225$ в зоне незначимости	
Эффективность лечения	99,0%	100,0%	98,0%	99,0%		

Примечание. I — 2-й визит; II — 3-й визит.

Таблица 4. Сводная таблица результатов расчета U-критерия Манна—Уитни для сравнения оценки приверженности пациентов данному виду лечения

Показатель	1-я группа (Ботулакс)	2-я группа (Ботокс)
Сумма рангов R_i	$R_{\text{Ботулакс}}=2530,5$	$R_{\text{Ботокс}}=2519,5$
Значение критерия U_i	$U_{\text{Ботулакс}}=1244,5$	$U_{\text{Ботокс}}=1255,5$
Эмпирическое значение $U_{эмп}$	$U_{эмп \text{ Ботулакс-Ботокс}}=1244,5$	
Критическое значение $U_{кр}$	$p \leq 0,01 - 912$ $p \leq 0,05 - 1010$	
$U_{эмп}$ на оси значимости	$U_{эмп}=1244,5$ — в зоне незначимости	
Сумма баллов	489	478,5
Разность суммы баллов	10,5 (2,5%)	

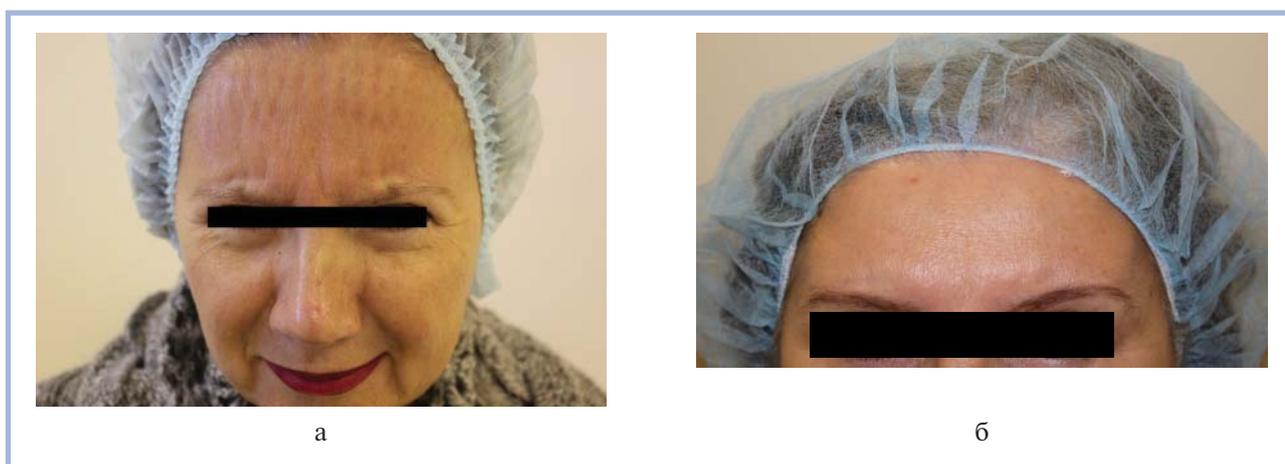


Рис. 6. Пациентка С. в состоянии максимальной нахмуренности до (а) и после (б) проведения инъекции препарата Ботулакс.

Ботулакс и препарата сравнения ботокс по сумме баллов субъективной оценки отличалась всего на 1%, следовательно, разница в оценках показателя недостоверна для уровня значимости, что еще раз доказывает их эквивалентность (идентичность).

Из результатов, представленных в таблице, видно, что сравнение оценки приверженности пациентов лечению по обеим группам на завершающем

визите была одинаковой, так как показатель $U_{эмп}=1244,5$ находится в зоне незначимости, следовательно, разница в оценках недостоверна для уровня значимости ($p \leq 0,05$).

Судя по сумме полученных баллов (максимальная сумма 500 баллов), большинство пациентов по окончании лечения исследуемым препаратом Ботулакс (97,8%) и препаратом сравнения ботокс (95,7%)



Рис. 7. Пациент К. в состоянии максимальной нахмуренности до (а) и после (б) проведения инъекции препарата Ботулакс.

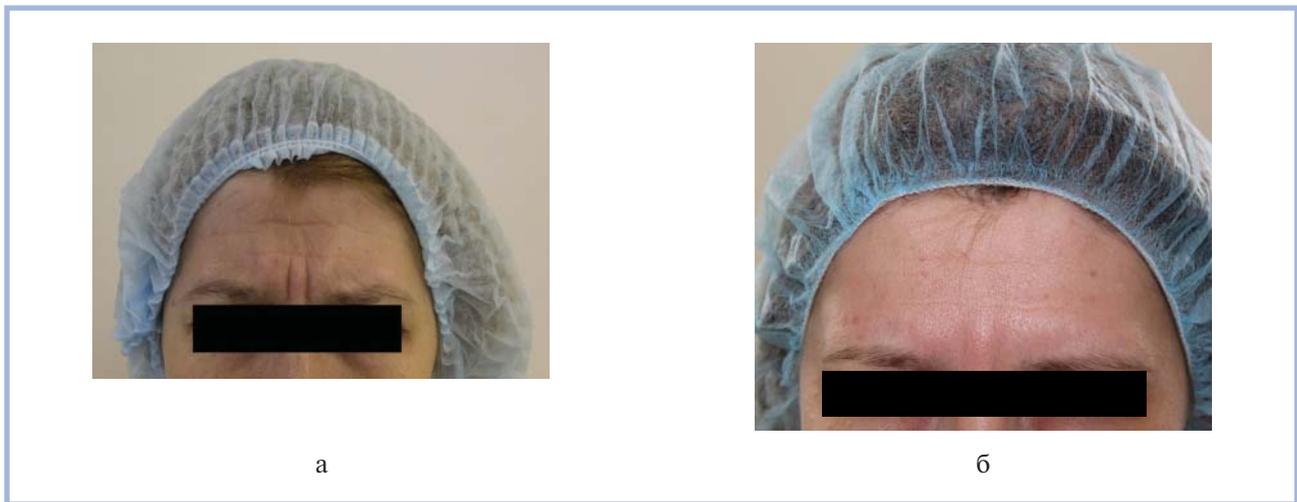


Рис. 8. Пациентка А. в состоянии максимальной нахмуренности до (а) и после (б) проведения инъекции препарата Ботулакс.

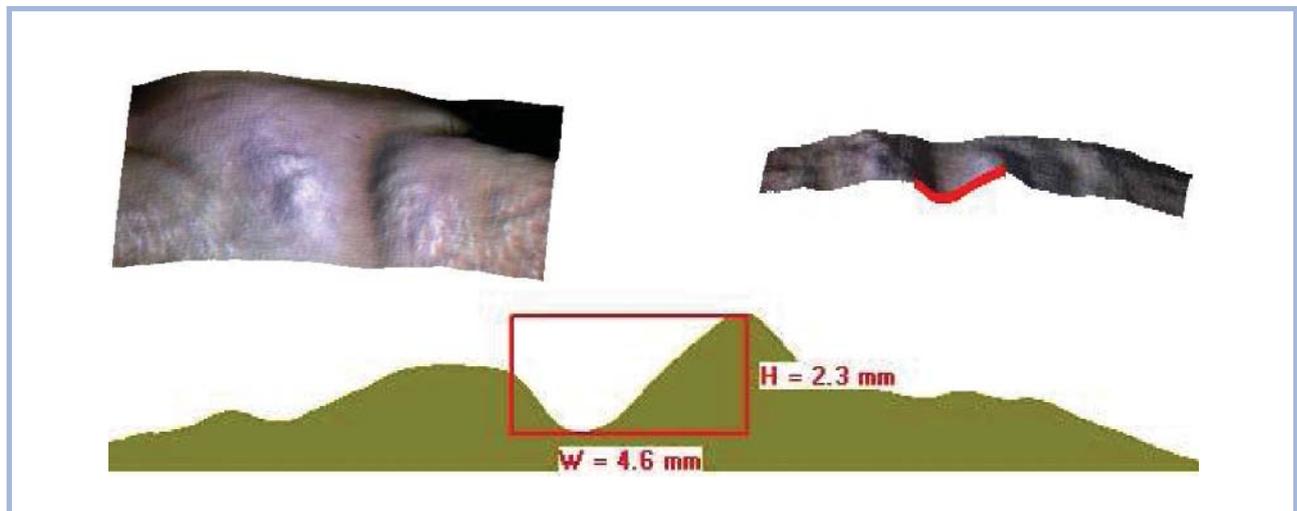


Рис. 9. Трехмерное изображение участка кожи до инъекции препарата Ботулакс.

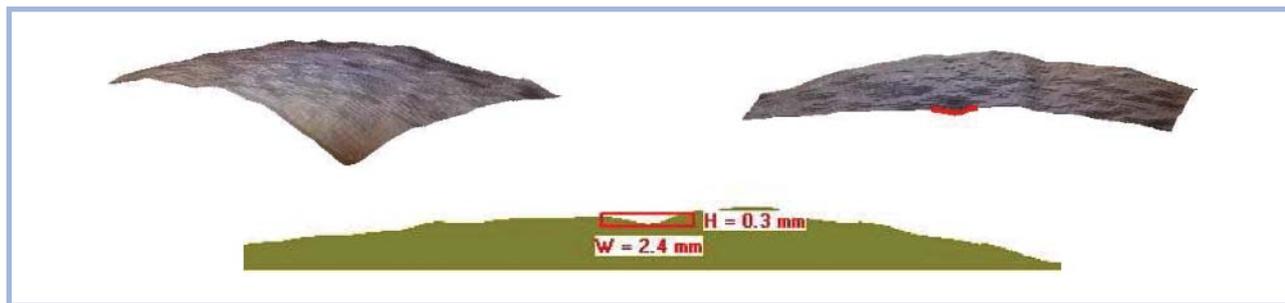


Рис. 10. Трехмерное изображение участка кожи после инъекции препарата *Ботулакс*.

оценили свою удовлетворенность эффектом от лечения как «высокая» и всего 2,2% (*Ботулакс*) и 4,3% (ботокс) — как «умеренная». Полного отсутствия удовлетворенности эффектом лечения не было зафиксировано ни в одной из групп.

Ответ пациентов на лечение был 100%, из чего следует вывод, что по эффективности применения сравниваемые препараты действуют одинаково на степень разглаживания морщин в межбровной зоне (рис. 6, 7, 8).

3D-моделирование подтвердило высокую эффективность применения препарата *Ботулакс* (рис. 9, 10).

Уровень анализируемых по протоколу клинических и биохимических показателей крови не имел достоверных изменений в динамике на протяжении всего периода наблюдений и существенно не отличался до и после терапии как в 1-й группе, так и во 2-й. Все показатели укладывались в диапазон физиологических норм. Нежелательные явления в исследовании не выявляли, что свидетельствует о высокой безопасности как исследуемого препарата, так и препарата сравнения.

Выводы

1. Результаты исследования свидетельствовали о высокой эффективности препарата *Ботулакс*, что подтверждалось разглаживанием гипермимических морщин в межбровной области и сопровождалось стойким эстетическим эффектом.

2. Анализ данных субъективной оценки пациентами эффективности терапии препаратом *Ботулакс* по окончании лечения исследуемым препаратом выявил высокую приверженность и удовлетворенность эффектом от процедур.

3. На основании результатов, полученных в исследовании, доказана высокая безопасность препарата *Ботулакс* в дозе 15—20 ЕД, что подтверждалось отсутствием отрицательных влияний на жизненно важные показатели и результаты лабораторных исследований, а также тем фактом, что в процессе проведения данных клинических исследований у пациентов, получивших терапию, не наблюдалось нежелательных явлений.

4. Полученные результаты находились в прямой корреляции с данными, полученными в контрольной группе, что свидетельствует о полной сопоставимости (эквивалентности) с препаратом ботокс («Аллерган Фармасьютиксэлз Айэрлэнд», Ирландия), являющимся «стандартом» при эстетической коррекции в данном исследовании.

Высокий уровень безопасности и эффективности, подтвержденный результатами исследования, позволяет рекомендовать препарат *Ботулакс* к широкому применению в клинической практике по эстетическим показаниям (коррекция мимических морщин и гиперкинетических складок), а также для проведения новых клинических исследований и расширения показаний к применению препарата в других областях практической медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Орлова О.Р., Яхно Н.Н. Применение Ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике. М 2001.
2. Brin M.F. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity and immunology. Muscle Nerve Suppl 1997; Supp 6: 146—168.
3. Орлова О.Р. Возможности и перспективы применения ботулотоксина в эстетической медицине. Косметик Мед 2005; 2: 38—43.
4. Методические рекомендации по применению препарата Диспорт в косметологии. М 2001.
5. Zhang L., Lin W.J., Li S., Aoki K.R. Complete DNA sequences of the botulinum neurotoxin complex of Clostridium botulinum type A-Hall (Allergan) strain. Gene 2003; 315: 21—32.
6. Inoue K., Fujinaga Y., Watanabe T. et al. Molecular composition of Clostridium botulinum type A progenitor toxins. Infect Immun 1996; 64: 5: 1589—1594.
7. Bagramyan K., Barash J.R., Arnon S.S., Kalkum M. Attomolar detection of botulinum toxin type A in complex biological matrices. PLoS One 2008; 3: 4: 2041.
8. Mason J.T., Xu L., Sheng Z.M., He J., O'Leary T.J. Liposome polymerase chain reaction assay for the sub-attomolar detection of cholera toxin and botulinum neurotoxin type A. Nat Protoc 2006; 1: 4: 2003—2011.
9. Санчес Е.А. Оценка эффективности препарата «Ботокс» при гипергидрозах. Вестн эстет мед 2005; 1: 69—72.