
Применение ботулинического токсина типа А для коррекции вертикальных межбровных морщин: двойное слепое рандомизированное сравнительное исследование двух препаратов

Philippa Lowe, MB, ChB,^a Rickie Patnaik, MD,^b and Nicholas Lowe, MD, FRCP^{a,b}

^a Cranley Clinic, Лондон, Великобритания; ^b Clinical Research Specialists, Санта-Моника, Калифорния

Актуальность проблемы: Разные препараты ботулинического токсина типа А отличаются друг от друга по клиническим свойствам. Количество клинических исследований, посвященных сравнению различных препаратов между собой напрямую, незначительно.

Цель: Сравнительная оценка эффективности и переносимости двух препаратов ботулинического токсина типа А – №1 (Ботокс®) и №2 (Диспорт®) – при их использовании для коррекции средних и глубоких вертикальных межбровных морщин.

Методы: 62 пациента со средними и глубокими вертикальными межбровными морщинами, выраженность которых определяли при максимальном нахмуривании, были случайным образом разделены на 2 группы, в одной из которых использовали ботулинический нейротоксин типа А №1 в суммарной дозе 20 ЕД, в другой – ботулинический нейротоксин типа А №2 в суммарной дозе 50 ЕД (20% суммарной дозы вводили в мышцы гордецов, 80% - в мышцы, сморщивающие брови).

Результаты: Частота улучшения на 1 степень по шкале выраженности вертикальных межбровных морщин при максимальном нахмуривании на 12 неделе после процедуры составила 77% для ботулотоксина А №1 и 59% для ботулотоксина А №2, на 16 неделе после процедуры – 53% для ботулотоксина А №1 и 28% для ботулотоксина А №2. Ожидаемая частота восстановления выраженности морщин на 16 неделе после инъекции ботулотоксина типа А №1 составила 23%, а для ботулотоксина типа А №2 – 40%. Оба препарата отличались одинаково хорошей переносимостью.

Ограничения: В исследовании участвовали несколько мужчин и представителей неевропеоидной расы.

Выводы: Различный потенциал миграции и электрофизиологические характеристики препаратов не позволяют использовать в практике простой коэффициент перерасчета дозы. Тем не менее, в обоих изучавшихся соотношениях доз (2,5:1 и 4:1) ботулотоксин А №1 обладает клиническими преимуществами. Данные исследования указывают на то, что в соотношении доз 2,5:1 эффект ботулотоксина А №1 является более длительным, чем ботулотоксина А №2, при этом переносимость препаратов одинакова. Полученные результаты позволяют предположить, что для достижения сопоставимой с таковой у ботулотоксина А №1 длительности эстетического эффекта и уровня удовлетворенности пациентов ботулотоксин А №2 должен использоваться в дозе, превышающей рекомендованную для коррекции вертикальных межбровных морщин (50 ЕД). Однако, как уже упоминалось, при соотношении дозы 4:1 частота нежелательных явлений на фоне введения ботулотоксина А №2 была достоверно выше, чем после инъекций ботулотоксина А №1.

Активные сокращения мышц области межбровья вносят вклад в формирование мимических вертикальных межбровных морщин, а временное обездвиживание этих мышц способно сделать морщины менее заметными. Данного эффекта можно добиться при введении ботулинического токсина типа А, который обладает свойством блокировать высвобождение ацетилхолина на пресинаптическом уровне.

На сегодняшний день эффективность ботулинического токсина типа А в коррекции вертикальных межбровных морщин подтверждена многочисленными данными литературы [1-5]. Существуют 2 препарата ботулинического токсина типа А: ботулинический токсин типа А №1 (Ботокс®, Allergan, Inc, Ирвин, Калифорния) и ботулинический токсин типа А №2 (Диспорт®, Ipsen Ltd, Слау, Великобритания). Ботулотоксин А №1 в настоящее время представлен на рынке США и стран Европы, в то время как ботулотоксин А №2 применяется в Европе, но не в США. Эти препараты отличаются по своим электрофизиологическим и клиническим свойствам [6], а результаты, полученные при использовании одного препарата, нельзя переносить на другой [7,8]. Количество клинических исследований, посвященных сравнению этих препаратов в коррекции вертикальных межбровных морщин между собой напрямую, немногочисленно, хотя недавно было завершено пилотное исследование, сопоставлявшее клинические свойства ботулотоксина А №1 в дозе 20 ЕД и ботулотоксина А №2 в дозе 50 ЕД [9].

В данном исследовании была отмечена тенденция в сторону большей эффективности ботулотоксина А №1 в дозе 20 ЕД. Мы представляем результаты более крупного исследования эффективности и переносимости ботулотоксина А №1 и ботулотоксина А №2 при их использовании для коррекции средних и глубоких вертикальных межбровных морщин, которые уточняют данные, полученные в ранней пилотной работе.

МЕТОДЫ

Критериями включения в двойное слепое рандомизированное исследование с па-

раллельными группами считали наличие средних или глубоких вертикальных межбровных морщин при максимальном нахмуривании (оценка проводилась исследователем по 4-ступенчатой шкале: «отсутствуют», «поверхностные», «средние» и «глубокие») и возраст от 18 до 55 лет. Участниц-женщин репродуктивного возраста включали в исследование в том случае, если результат теста мочи на беременность был отрицательным.

Пациенты исключались из исследования при наличии любого из следующих критериев: планирующие в сроки проведения исследования косметические процедуры на лице; наличие видимых рубцов или перенесенная ранее косметическая процедура, способная повлиять на оценку результата; заметная асимметрия лица, птоз, выраженная дермохалазия, глубокие дермальные рубцы, толстая богатая сальными железами кожа или невозможность разгладить вертикальные межбровные морщины даже при механическом растяжении кожи; миастения, синдром Ламберта-Итона, боковой амиотрофический склероз или любое другое заболевание, способное повлиять на нервно-мышечную передачу; сопутствующая терапия антибиотиками ряда аминогликозидов, курарепоподобными веществами или любыми другими препаратами, способными повлиять на нервно-мышечную передачу; выраженная атрофия или избыточная слабость в мышцах-мишенях; паралич лицевого нерва в анамнезе; системная инфекция или инфекция в точке инъекции; признаки недавнего злоупотребления алкоголем или сильнодействующими препаратами; участие в испытаниях экспериментального лекарственного препарата в предшествующие 30 дней; инъекции ботулинического токсина любого серотипа в предшествующие 12 месяцев.

Включение пациентов осуществлялось докторами N. Lowe и P. Lowe, исследование проводилось в частной клинике, обладающей опытом проведения исследований в дерматологии (Cranley Clinic). Протокол получил одобрение требуемой комиссии, работа проводилась в соответствии с принципами Хельсинской декларации. Все пациенты подписали форму информированного согласия.

Схема лечения

Участники исследования случайным образом были разделены на 2 группы, в одной из которых использовали ботулотоксин А №1 в суммарной дозе 20 ЕД (эта доза препарата зарегистрирована Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для коррекции вертикальных межбровных морщин), в другой – ботулотоксин А №2 в суммарной дозе 50 ЕД (охарактеризована как оптимальная для данного препарата) [4].

Суммарную дозу распределяли между 5 точками инъекции: одна точка в мышце гордецов (*m.procerus*) и две точки в мышце, сморщивающей бровь (*m.corrugator*), с каждой стороны. Все точки располагались в пределах линий, проходящих через центры зрачков, а наиболее латеральные точки инъекций в мышцу, сморщивающую бровь проводили, отступив не менее чем на 2 см от линии брови. Объем препарата, введенный в каждую из точек инъекции, составлял 0,1 мл (суммарный объем продукта – 0,5 мл). Пациентам разрешали пользоваться обычными средствами по уходу за лицом в том случае, если они начали применять эти продукты более чем за 6 месяцев до начала исследования. Участников просили воздержаться от нанесения на лицо декоративной косметики за 4 часа до начала процедуры.

Оценка эффективности

На каждом визите (на 1-м визите до инъекции, а затем через 2, 8, 12 и 16 недель после введения препарата) участников просили максимально сильно нахмуриться, и, используя модифицированную систему Canfield, фотографировали вертикальные межбровные морщины, после чего их характеризовали как отсутствующие, поверхностные, средние и глубокие. Для оценки первичного результата использовали частоту улучшения по шкале выраженности вертикальных межбровных морщин хотя бы на 1 степень (оценка фотографий, сделанных через 16 недель после процедуры исследователем). Также оценку результатов производили на основании частоты полного отсутствия вертикальных межбровных морщин или их слабой выраженности при максимальном нахмуривании и частоты «рецидива» (возврата



Рис.1. Участие пациентов в исследовании

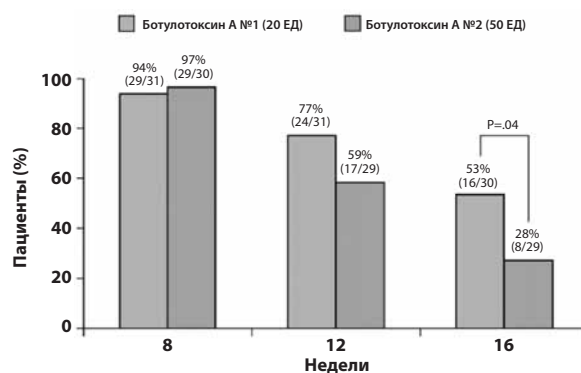


Рис.2. Частота улучшения по шкале выраженности вертикальных межбровных морщин при максимальном нахмуривании хотя бы на 1 степень

выраженности вертикальных межбровных морщин к исходной на 2 последовательных визитах).

Оценка удовлетворенности пациентов

Пациенты оценивали ощущение собственной привлекательности и удовлетворенность своим внешним видом по 7-балльной шкале, где 0 = «совсем не удовлетворены», 7 = «результат превзошел все ожидания».

Разделение на группы и маскирование

Компьютерный код рандомизации с размером блоков равным 6 был предоставлен независимой организацией, занимающейся проведением клинических исследований. С помощью этого кода все пациенты были случайным образом разделены на группы. Были подготовлены «карты рандомизации», каждая из которых маркировалась рандомизационным номером и содержала сведения о распределении в конкретную группу. Эти карты хранились в защищенном месте и ни

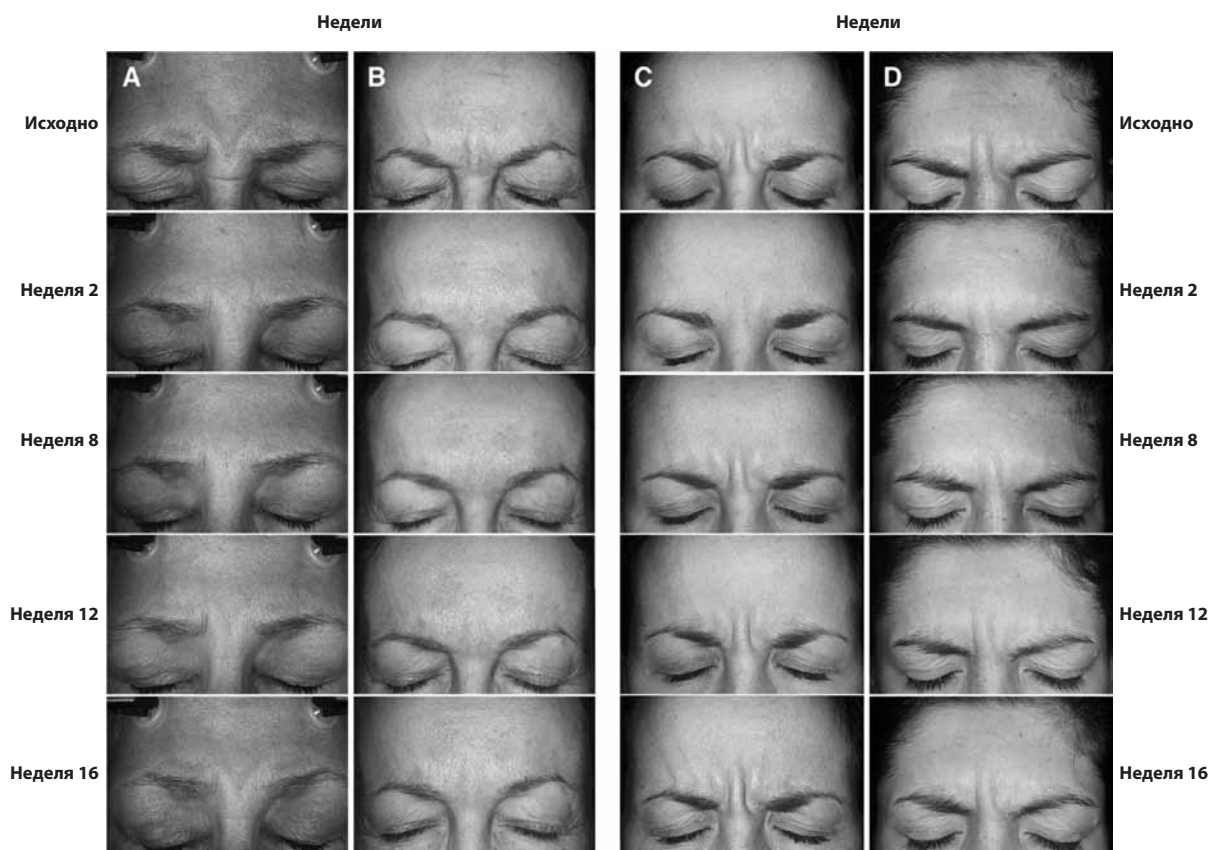


Рис.3. Более продолжительный эстетический эффект ботулотоксина А №1 (пациенты А и В), по сравнению с ботулотоксином А №2 (пациенты С и D)

исследователь, ни пациент не имели доступа к ним или информации, содержащейся в них. Распределение участника исследования в конкретную группу происходило во время первого визита, когда фармацевт открывал конверт с наименьшим из имеющихся в наличии рандомизационным номером, получал информацию о том, в какую группу распределен данный пациент, и затем подготавливал шприц с необходимым препаратом. Исследователь и пациент не обладали сведениями, какой препарат использовался в каждом конкретном случае, так как шприцы выглядели идентично, а препараты вводились в одинаковом объеме.

Статистическая обработка данных

По результатам расчетов для того, чтобы выявить 35%-ное различие в доле пациентов, у которых на 12-ой неделе исследования отмечался бы «рецидив», в исследование должно было быть включено 62 участника. Дизайн исследования предполагал использование двустороннего критерия, значение $\alpha = 0,05$, мощность 80% и частоту выбывания из исследования 5%.

Данные анализировались в соответствии с принципом назначенного лечения. Для оценки различий частоты уменьшения выраженности вертикальных межбровных морщин хотя бы на 1 степень по группам относительно исходной, частоты полного отсутствия или слабой выраженности вертикальных межбровных морщин, а также частоты связанных с лечением нежелательных явлений использовали критерий χ^2 или точный критерий Фишера. Ожидаемая частота «рецидивов» (т.е. количество пациентов, у которых на 2 последовательных визитах отмечался возврат выраженности вертикальных межбровных морщин к исходной) рассчитывалась с помощью коррекции реальной частоты «рецидивов» у пациентов, завершивших исследование, по отношению к цензурированным наблюдениям (от пациентов, которые выбыли из исследования). Для анализа различий средней оценки чувства собственной привлекательности и удовлетворенности внешним видом использовали ранговый критерий Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты

В исследование были включены 62 пациента, из которых участие в нем завершили 59 (95%) (рис. 1). Ни один из участников исследования не выбыл из-за недостаточной эффективности или развития нежелательных явлений. Досрочное прекращение участия в исследовании было связано с личными причинами, отзывом согласия на участие или необходимостью операции. Первый пациент был включен в исследование в мае 2003 года, последний пациент – в марте 2005 года. Средний возраст участников составил 41 год (27-60 лет), подавляющее большинство пациентов принадлежали к европеоидной расе (97%), доля женщин среди участников исследования составила 90%. Пациенты, получавшие ботулотоксин А №1, были достоверно старше, чем пациенты, которым вводился ботулотоксин А №2 ($44 \pm 7,3$ года (стандартное отклонение) и $39 \pm 6,6$ лет соответственно), однако по остальным демографическим показателям группы существенно не различались. При оценке фотографий пациентов в начальной точке исследования было установлено, что в группе ботулотоксина А №1 у 15 из 31 участников (48%) вертикальные межбровные морщины характеризовались средней глубиной, у оставшихся 16 пациентов (52%) были глубокими. В группе ботулотоксина А №2 средняя глубина вертикальных межбровных морщин отмечалась у 17 из 31 участников (55%), глубокие морщины – у оставшихся 14 пациентов (45%).

Эффективность

Частота улучшения по шкале выраженности вертикальных межбровных морщин при максимальном нахмуривании относительно исходной хотя бы на 1 степень в обеих группах достигала максимальных значений на 8 неделе после процедуры (рис. 2). Тем не менее, в группе ботулотоксина А №1 эстетический эффект сохранялся на протяжении более длительного времени, чем в группе ботулотоксина А №2 – средняя частота улучшения на 12 неделе составила 77% и 53%, на 16 неделе – 53% и 28% по группам, соответственно (рис. 2 и 3). Кроме того, на 16

неделе исследования частота полного отсутствия или легкой степени выраженности вертикальных межбровных морщин при максимальном нахмуривании в целом по группам составила 23% и 10% (различия недостоверны), а для пациентов с исходно средней глубиной морщин – 50% и 13%, соответственно ($P = 0,05$) (рис. 4).

Ожидаемая частота «рецидивов» на 16 неделе исследования достигала 23% (95% доверительный интервал (ДИ) 11,5%-41,6%) для ботулотоксина А №1 и 40% (95% ДИ 25,2%-60,1%) для ботулотоксина А №2 (рис. 5).

Удовлетворенность пациентов

На протяжении всего периода исследования продолжительностью 16 недель средняя оценка пациентами чувства собственной привлекательности и удовлетворенности своим внешним видом в группе ботулотоксина А №1 была выше, чем в группе ботулотоксина А №2; различия обеих оценок по группам были статистически достоверными на 12 неделе исследования (рис. 6 и 7).

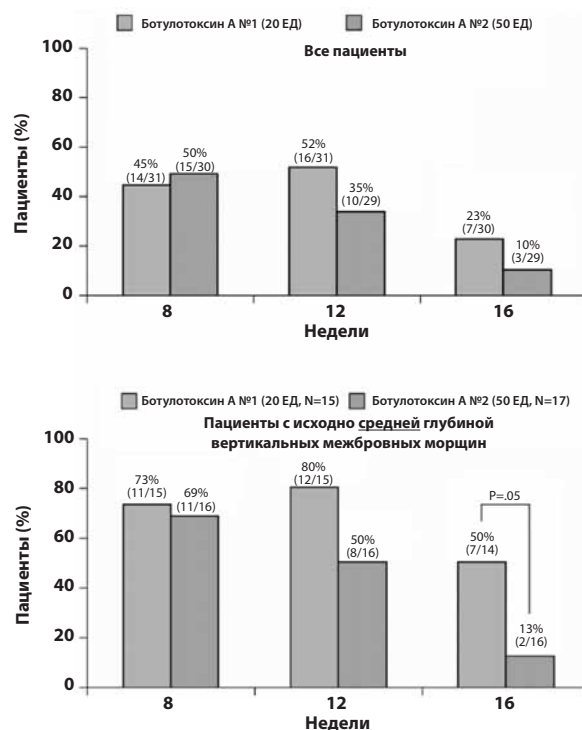


Рис. 4. Частота полного отсутствия вертикальных межбровных морщин или их легкой степени выраженности при максимальном нахмуривании у всех пациентов (А) и пациентов с исходно средней глубиной вертикальных межбровных морщин (В)

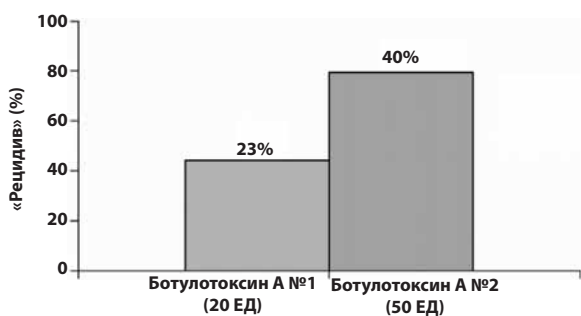
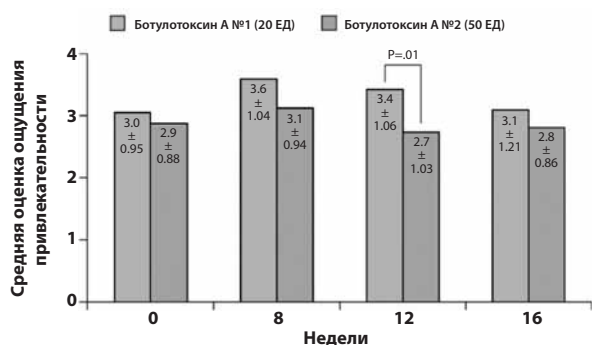
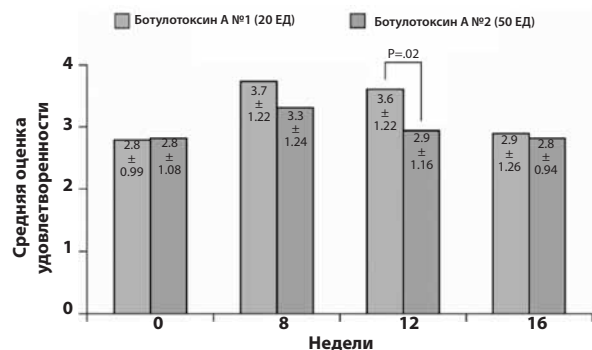


Рис.5. Ожидаемая частота «рецидивов» (пациентов, у которых на 2 последовательных визитах отмечался возврат выраженности вертикальных межбровных морщин к исходной) на 16 неделе исследования



Шкала: 0 = «совсем нет», 6 = «очень»

Рис.6. Средняя оценка ощущения привлекательности



Шкала: 0 = «совсем нет», 6 = «очень»

Рис.7. Средняя оценка удовлетворенности своим внешним видом

Переносимость

Оба продукта отличались хорошей переносимостью. Единственной группой нежелательных явлений, для которых связь с лечением была расценена как «вероятная» или «несомненная», являлись появление синяков (3 случая в группе ботулотоксина А №1 и 2 случая в группе ботулотоксина А №2) и временного отека (бугорка) в месте инъекции на лбу (1 случай в группе ботулотоксина А №1). Частота связанных с лечением нежелательных явлений по группам достоверно не различалась.

ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении стандартизированных фотографий исследователем, находящимся в «слепом неведении», – одним из наиболее объективных методов оценки степени выраженности вертикальных межбровных морщин – было продемонстрировано, что эстетический эффект после введения ботулотоксина А №1 был более длительным, чем после введения ботулотоксина А №2 при соотношении доз препаратов 2,5:1 (ботулотоксин А №2 / ботулотоксин А №1). В исследовании с похожим дизайном была отмечена большая продолжительность эффекта после введения 20 ЕД ботулотоксина А №1, чем 1000 ЕД или 2000 ЕД ботулинического токсина типа В [5].

Согласно методическим рекомендациям (руководствам), оптимальная доза ботулотоксина А №1 при коррекции вертикальных межбровных морщин у женщин варьирует от 20 ЕД до 30 ЕД [11], при этом доза в 20 ЕД может быть более целесообразной при наличии морщин средней глубины, 30 ЕД – при глубоких вертикальных межбровных морщинах. Возможно, если бы у участников настоящего исследования с глубокими вертикальными межбровными морщинами использовали большие дозы ботулинического токсина типа А (для достижения оптимального эффекта), различия в частоте полного отсутствия или легкой степени выраженности морщин при максимальном нахмуривании по окончании исследования были бы достоверными при сравнении не только участников с исходно средней степенью выраженности морщин, но и всех пациентов (рис. 4А и 4В). Для объяснения, как может варьировать оптимальная доза ботулинического токсина типа А в зависимости от степени выраженности вертикальных межбровных морщин, необходимо проведение дополнительных исследований.

Результаты проведенного исследования также показали, что средняя оценка пациентами чувства собственной привлекательности и удовлетворенности своим внешним видом в группе ботулотоксина А №1 была выше, чем в группе ботулотоксина А №2; различия обеих оценок по группам достига-

ли достоверности на 12 неделе исследования. Этот факт обращает на себя внимание, поскольку восприятие результата пациентом в эстетической медицине имеет колоссальное значение, несмотря на субъективный характер оценки [4].

В ранее проведенном пилотном исследовании при сравнении тех же препаратов ботулинического токсина типа А в тех же дозах были получены сопоставимые результаты [9]. Кроме того, в литературе представлены результаты другого исследования, сравнивавшего эти препараты при коррекции вертикальных межбровных и других мимических морщин в более высоком соотношении доз [12]. Препараты в соотношении доз 4:1 (ботулотоксин А №2 / ботулотоксин А №1) были сопоставимы по эффективности, однако применение ботулотоксина А №2 сопровождалось достоверно большей частотой осложнений (лагофтальм, чувство покалывания и временный отек века), чем использование ботулотоксина А №1 (100% и 36%, $P = 0,05$) [12].

Различный потенциал миграции и электрофизиологические характеристики препаратов не позволяют использовать в практике простой коэффициент перерасчета дозы [6,8]. Тем не менее, в обоих изучавшихся соотношениях доз (2,5:1 и 4:1) ботулотоксин А №1 обладает клиническими преимуществами. Данные исследования указывают на то, что в соотношении доз 2,5:1 эффект ботулотоксина А №1 является более длительным, чем ботулотоксина А №2, при этом переносимость препаратов одинаковая. Полученные результаты позволяют предположить, что для достижения сопоставимой с таковой у ботулотоксина А №1 длительности эстетического эффекта и уровня удовлетворенности пациентов ботулотоксин А №2 должен использоваться в дозе, превышающей рекомендованную для коррекции вертикальных межбровных морщин (50 ЕД) [4]. Однако, как уже упоминалось, при соотношении дозы 4:1 частота нежелательных явлений на фоне введения ботулотоксина А №2 была достоверно выше, чем после инъекций ботулотоксина А №1 [12]. Для определения оптимального соотношения доз необходимо проведение дополнительных исследований.

Принимая во внимание более активную миграцию ботулотоксина А №2, по сравнению с ботулотоксином А №1, было предложено располагать самые латеральные точки инъекции ботулотоксина А №2 несколько выше, чем остальные и чем точки введения ботулотоксина А №1, чтобы снизить риск появления птоза. Тем не менее, преимущества данного подхода не изучались в контролируемых исследованиях. Однако в связи с распространенностью подобной техники в некоторых исследованиях, где использовался ботулотоксин А №2, препарат вводился не в те точки, что в исследованиях с применением ботулотоксина А №1. Для гарантии соблюдения дизайна тщательно контролируемого двойного слепого исследования, мы вводили оба препарата в идентичные точки, подобранные с позиций их равной клинической приемлемости для обоих препаратов. Тот факт, что частота связанных с лечением нежелательных явлений по группам достоверно не различалась, подтверждает, что с клинических позиций они были расположены правильно.

Помимо описанных выше различий склонности к миграции и электрофизиологических характеристик, изучавшиеся препараты отличаются друг от друга по составу белков нейротоксина: при введении ботулотоксина А №1 в организм попадает меньшее количество белка нейротоксина, чем при введении ботулотоксина А №2 (~5 нг белка нейротоксина/флакон, содержащий 100 ЕД ботулотоксина А №1 и 12,5 нг нейротоксина/флакон, содержащий 500 ЕД ботулотоксина А №2). Теоретически, это различие снижает вероятность формирования антител против ботулотоксина, которые могут быть причиной отсутствия эффекта при последующем применении препарата. Однако заметных различий антигенного потенциала препаратов ботулинического токсина типа А на сегодняшний день обнаружено не было [13], а дизайн данного исследования не подразумевал выявление подобных различий. Для их обнаружения, принимая во внимание тот факт, что антитела образуются лишь у крайне небольшого количества пациентов, необходимо проведение длительного исследования, включающего несколько процедур

введения препарата и периодическую оценку появления специфических антител к ботулиническому токсину. В дополнение необходимо отметить, что вероятность образования антител у пациентов, которым инъекции проводятся по косметическим показаниям в сравнительно небольших дозах, по сравнению с используемыми при лечении некоторых заболеваний, например, спастической кривошеи, еще меньше.

В литературе имеются сообщения о том, что инъекции ботулинического токсина типа В более болезненные, чем ботулинического токсина типа А, что связывают с меньшим значением рН у первого (5,6 по сравнению с ~7 для ботулотоксинов А №1 и №2). В проведенном исследовании ни один из участников не указывал на боль как на нежелательное явление, а специальной оценки болевых ощущений во время инъекций не производилось. Однако у нас нет причин предполагать, что изучавшиеся препараты по этому параметру как-либо отличаются друг от друга, поскольку обладают практически одинаковым рН.

Таким образом, результаты исследования подтверждают данные, полученные в проведенной ранее пилотной работе, и демонстрируют, что при использовании для коррекции вертикальных межбровных морщин ботулотоксин А №1 отличается более продолжительным эффектом и обеспечивает большую удовлетворенность пациентов, чем ботулотоксин А №2.

Список литературы

1. Carruthers JD, Lowe NJ, Menter MA, Gibson J, Eadie N, for the Botox Glabellar Lines II Study Group. Double-blind, placebocontrolled study of the safety and efficacy of botulinum toxin type A for patients with glabellar lines. *Plast Reconstr Surg* 2003;112:1089-98.
2. Carruthers JA, Lowe NJ, Menter MA, Gibson J, Nordquist M, Mordaunt 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. Carruthers A, Carruthers J, Lowe NJ, Menter A, Gibson J, Nordquist M, et al. One-year, randomised, multicenter, twoperiod study of the safety and efficacy of repeated treatments with botulinum toxin type A in patients with glabellar lines. *J Clin Res* 2004;7:1-20.

4. Ascher B, Zakine B, Kestemont P, Baspeyras M, Bougara A, Santini J. A multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled 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.
5. Lowe NJ, Yamauchi PS, Lask GP, Patnaik R, Moore D. Botulinum toxins types A and B for brow furrows: preliminary experiences with type B toxin dosing. *J Cosmet Laser Ther* 2002;4:15-8.
6. Smuts JA, de Bouille K, van Collier R, Barnard PWA. An electrophysiological study to demonstrate in vivo differences between two types of botulinum toxin type A (BOTOX® and DYSPORT®). Poster presented at the 8th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorder, Rome, Italy, June 13-17, 2004.
7. Aoki R, Francis J, Reynolds H, Leumer D. Comparison of the therapeutic windows of different botulinum neurotoxin preparations in an animal model. *Neurology* 2003;60(5 Suppl 1): A212-3 [P03.088].
8. Aoki KR. A comparison of the safety margins of botulinum neurotoxin serotypes A, B, and F in mice. *Toxicon* 2001;39: 1815-20.
9. Lowe PL, Patnaik R, Lowe NJ. A comparison of two botulinum type A toxin preparations for the treatment of glabellar lines: double-blind, randomized, pilot study. *Dermatol Surg* 2005;31: 1651-4.
10. BOTOX® Cosmetic (botulinum toxin type A) prescribing information. Irvine (CA): Allergan, Inc; 2004.
11. 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):1S-22S.
12. Lew H, Yun YS, Lee SY, Kim SJ. Effect of botulinum toxin A on facial wrinkle lines in Koreans. *Ophthalmologica* 2002;216: 50-4.
13. Dressler D, Hallett M. Immunological aspects of Botox, Dysport and Myobloc/NeuroBloc. *Eur J Neurol* 2006;13(Suppl 1):11-5.
14. Ramirez AL, Reeck J, Maas CS. Botulinum toxin type B (MyoBloc) in the management of hyperkinetic facial lines. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:459-67.