

Клиническое исследование «НИМФЫ».

Оценка эффективности и безопасности введения разовой дозы БТА (Ксеомин) с целью коррекции морщин области лба и периорбитальной области. Ретроспективное исследование эффективности коррекции различных зон

О.С. Панова

доктор медицинских наук, заведующая отделением дерматоонкологии и лазерной хирургии ЦКБ РАН, директор МЦКК «Эклан», профессор кафедры эстетической медицины РУДН, президент российского Общества Эстетической Медицины (ОЭМ)

Е.А. Санчес

кандидат медицинских наук, дерматовенеролог, косметолог, врач высшей категории отделения дерматоонкологии и лазерной хирургии ЦКБ РАН

В настоящее время в Российской Федерации официально зарегистрированы четыре препарата на основе ботулинического токсина типа А: Ботокс, Диспорт, Ксеомин и Лантокс. В перечень показаний к применению всех препаратов включена коррекция мимических морщин.

Все перечисленные препараты имеют один и тот же механизм миорелаксирующего действия, однако некоторые аспекты их клинического эффекта несколько различаются. С чем это может быть связано? Во-первых, с самим ботулиническим токсином, который продуцируют разные штаммы *Clostridium botulinum*. Во-вторых, с особенностями технологического процесса, присутствием вспомогательных компонентов, комплексообразующих белков и инактивированного токсина в составе конкретного препарата. Участники панельной дискуссии «Options in Neurotoxin Treatment: Recent Literature, Evolving Practice», состоявшейся в 2010 г., — пластические хирурги и косметологи Michael A.C. Kane, Gary D. Monheit и Oscar Hevia — пришли к заключению о том, что препараты ботулинического токсина типа А, представленные на рынке, схожи, но не идентичны [1]. Работа с разными препаратами не может сводиться только к механическому пересчету доз. В практической деятельности необходимо опираться на данные клинических исследований, экспертные рекомендации в рамках консенсусов, касающиеся каждого препарата.

Ксеомин — ботулинический токсин типа А, свободный от комплексообразующих белков

Ксеомин представляет собой препарат ботулинического токсина типа А, свободный от комплексообразующих белков и инактивированного токсина [2]. Перед клиницистами встает вопрос: является ли такой состав препарата преимуществом или, напротив, создает дополнительные проблемы? Исследования, проведенные Frevert и Dressler, показывают, что отсутствие комплексообразующих белков в составе препарата не оказывает влияния на диффузию токсина, на его стабильность при хранении (Ксеомин хранится при комнатной температуре в течение 2 лет) [3].

Миорелаксирующий эффект после инъекций Ксеомина развивается через 24–72 часа, достигает пика через 4–6 недель и сохраняется на протяжении нескольких месяцев [4].

Еще один очень важный для практикующих специалистов аспект — формирование нейтрализующих антител к инкоботулотоксину (Ксеомину) и развитие нечувствительности к препарату. Экспериментальные исследования на животных показали, что отсутствие комплексообразующих белков приводит к снижению иммуногенности препарата [3, 5]. Однако выводы, значимые для клинической практики, пока еще делать преждевременно.

Значительное число опубликованных в последнее время работ посвящено изучению клинической эквивалентности различных препаратов ботулинического токсина.

В рандомизированном двойном слепом исследовании сравнительной эффективности и безопасности использования препаратов Ксеомин и Ботокс в равных дозах (20 ЕД) для лечения блефароспазма не выявлено существенных различий между препаратами [6]. Аналогичные выводы сделаны и в отношении других неврологических показаний [7].

Эффективность использования Ксеомина при коррекции мимических морщин можно считать доказанной. К настоящему моменту накоплены результаты исследований эффектов от однократного введения препарата и наблюдений за пациентами, которым инъекции осуществлялись многократно на протяжении нескольких лет [8]. Параллельно проводились работы по сравнению клинической эффективности Ксеомина и других препаратов БТА.

Международное многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое исследование в рамках III фазы пострегистрационных испытаний выявило сопоставимость эффектов от введения одинаковых доз онаботулотоксина (Ботокс) и инкоботулотоксина (Ксеомин) при коррекции морщин и складок межбровной области [9].

Исследование, проведенное в Германии, показало эквивалентность показателей эффективности и безопасности препаратов Ксеомин и Диспорт при использовании соотношения доз 1:3 для коррекции «гусиных лапок» [10].

И все же большинство специалистов склоняются к мысли о том, что, несмотря на общий механизм действия, все препараты ботулинического токсина типа А несколько различаются, а потому нуждаются в проведении специальных исследований и титровании доз по каждому показанию [11].

Исследование «НИМФЫ»

Целью исследования «НИМФЫ», проведенного на базе Медицинского центра косметологической коррекции «Эклан» (Москва) в январе–мае 2010 г., было:

- оценить эффективность разных схем введения и различных доз препарата Ксеомин при коррекции мимических морщин области лба и периорбитальной области;
- оценить безопасность использования препарата Ксеомин в условиях реальной клинической практики.

Согласно дизайну исследования эффективность процедур эстетической ботулинотерапии оценивалась с помощью валидированной шкалы морщин лица FWS (Facial Wrinkle Scale), согласно которой «0» означает отсутствие морщин, «1» — очень тонкие морщины, «2» — тонкие морщины, «3» — умеренно выраженные, «4» — выраженные морщины. Оценка морщин в покое и при напряжении мимических мышц осуществлялась независимыми экспертами, среди которых были как врачи, так и не врачи. Клиническую оценку проводили до процедуры, через 2 недели после инъекции, а также через месяц и три месяца.

В качестве метода объективного контроля использовалась профилометрия (Visioscan VC 98, Courage+Khazaka Electronic GmbH, Германия), которую проводили до процедуры и после нее — через 2 недели, месяц и три месяца.

Параллельно сами пациенты оценивали удовлетворенность результатами терапии по 4-балльной шкале (от «полностью удовлетворен» до «неудовлетворен») через 2 недели, месяц и три месяца после процедуры.

Для оценки безопасности терапии по данным амбулаторных карт были проанализированы все нежелательные явления после инъекций в течение периода наблюдения.

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

В исследовании приняли участие 93 пациента, из них 90 женщин и трое мужчин в возрасте 28–73 года (средний возраст $48,9 \pm 10,4$ года). 53 пациентам (60,2%) ботулинотерапия ранее не проводилась, остальным проводились разовые инъекции в 1998–2009 гг.

Все пациенты были разделены на 4 группы с подгруппами (**табл.**):

- группа «Электра»: изолированная коррекция морщин периорбитальной области (31 пациент);
- группа «Калипсо»: изолированная коррекция морщин области лба (32 пациента);
- группа «Галатей»: комплексная коррекция областей лба и периорбитальной (27 пациентов);
- группа «Тайгета»: мультифокальная коррекция лица и шеи (10 пациентов).

Большинство специалистов склоняются к мысли о том, что, несмотря на общий механизм действия, все препараты ботулинического токсина типа А несколько различаются по фармакокинетике и фармакодинамике, а потому нуждаются в проведении специальных исследований и титровании доз по каждому показанию.

Таблица

Группы/подгруппы пациентов в исследовании «НИМФЫ»				
Группа	Число пациентов	Суммарная доза Ксеомина	Общее число точек инъекций	Доза Ксеомина на одну точку инъекций
«Электра» (периорбитальная область), n=31	15	15 ЕД	6	2,5 ЕД
	6	20 ЕД	6	3,3 ЕД
	10	20 ЕД	10	2 ЕД
«Калипсо» (лоб), n=32	19	20 ЕД	9	2,2 ЕД
	13	30 ЕД		3,3 ЕД
«Галатейя» (периорбитальная область + лоб), n=27	17	35 ЕД	15	2,5 ЕД (в периорбитальной области) и 2,2 ЕД в области лба
	10	50 ЕД	15–19	2–3,3 ЕД (в периорбитальной области) и 2,2–3,3 ЕД в области лба
«Тайгета» (мультифокальная коррекция), n=10	10	70 ЕД	11–14	В области шеи в среднем 2,5 ЕД

Морщины периорбитальной области: группы «Электра» и «Галатейя»



Рис. 1. Точки инъекций БТА (Ксеомин) при коррекции морщин периорбитальной области: 3 или 5 точек с каждой стороны, суммарно 6 или 10 точек

В соответствии с режимами дозирования БТА в группах «Электра» и «Галатейя» были выделены несколько подгрупп:

- *подгруппа 1* (15 участников группы «Электра» и 17 участников группы «Галатейя») — пациенты с умеренно выраженными морщинами ($2,1 \pm 0,6$ степень по шкале FWS в покое и $2,3 \pm 0,5$ при напряжении круговой мышцы глаза), которым вводили 15 ЕД Ксеомина, распределяя дозу на 3 точки инъекций с каждой стороны, т.е. суммарно в 6 точек по 2,5 ЕД БТА;
- *подгруппа 2А* (6 участников группы «Электра» и 4 участника группы «Галатейя») — пациенты с более выраженными морщинами ($2,3 \pm 0,8$ степень по шкале FWS в покое и $2,7 \pm 0,7$ степень при напряжении), которым вводили 20 ЕД Ксеомина в 3 точки с каждой стороны, т.е. суммарно в 6 точек по 3,3 ЕД БТА;
- *подгруппа 2Б* (10 участников группы «Электра» и 6 участников группы «Галатейя») — пациенты с выраженными морщинами, в том числе и в области нижнего века ($2,7 \pm 0,6$ степень по шкале FWS в покое и $3,0 \pm 0,7$ степень при напряжении), которым вводили 20 ЕД Ксеомина в 5 точек с каждой стороны, т.е. суммарно в 10 точек по 2 ЕД БТА (рис. 1).

Согласно экспертной оценке и данным профилометрии коррекция была признана удовлетворительной (рис. 2–4). При этом предложенный режим дозирования

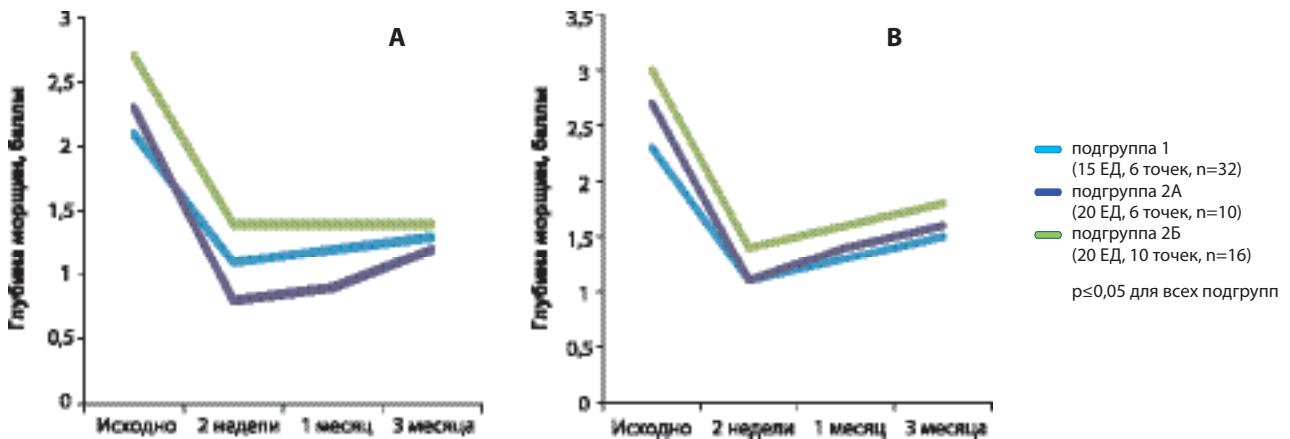


Рис. 2. Эффективность коррекции морщин периорбитальной области препаратом Ксеомин в различных дозах и с использованием разных схем инъекций: оценка независимых экспертов

А — оценка морщин в состоянии покоя; В — оценка морщин в состоянии напряжения круговой мышцы глаза



Рис. 3. Результаты коррекции морщин периорбитальной области препаратом Ксеомин

Пациентка 1:
 А — до процедуры;
 В — через 2 недели после нее;
 С — через 3 месяца после процедуры.
 Все фотографии сделаны в состоянии мимического покоя

Пациент 2:
 D, E — до процедуры (в покое и при напряжении);
 F, G — через 2 недели после процедуры (в покое и при напряжении);
 H, I — через 3 месяца после процедуры (в покое и при напряжении)

и дифференцированные схемы введения ботулинического токсина позволяли оптимальным образом адаптировать проводимую терапию к наблюдаемой клинической картине.

Оценки пациентами результатов лечения (через 2 недели после процедуры и на протяжении 3 месяцев) были сформулированы как «удовлетворен» и «полностью удовлетворен» (рис. 5).

Таким образом, при коррекции морщин периорбитальной области введение 15–20 ЕД Ксеомина обеспечивает выраженный результат, сохраняющийся на протяжении 3 месяцев (период наблюдения).

Горизонтальные морщины лба: группы «Калипсо» и «Галатей»

При коррекции горизонтальных морщин фронтальной области пациентам групп «Калипсо» и «Галатей» инъекции препарата Ксеомин проводили в 9 точек, расположенных в 2 ряда в шахматном порядке. Нижний ряд точек был удален от линии бровей на 2 см (рис. 6).

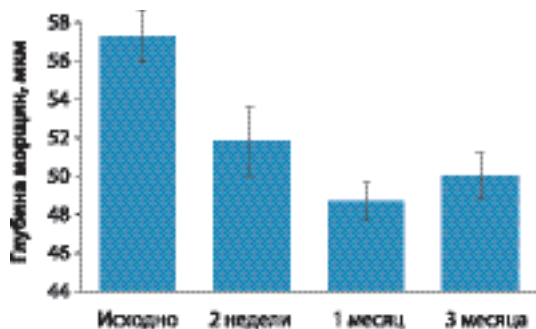


Рис. 4. Эффективность коррекции морщин периорбитальной области препаратом Ксеомин в различных дозах и с использованием разных схем инъекций: данные профилометрии (группа «Электра»)

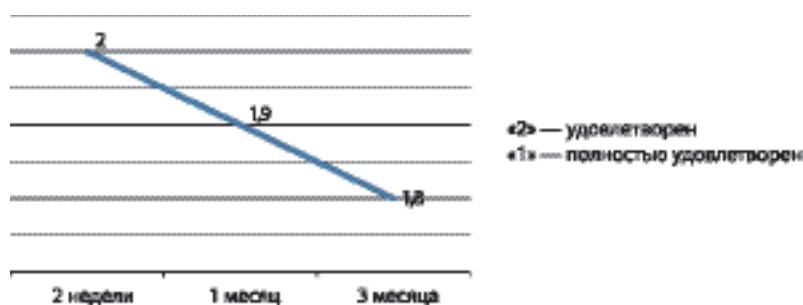


Рис. 5. Оценка пациентами результатов коррекции морщин периорбитальной области с использованием препарата Ксеомин (по 4-балльной шкале)



Рис. 6. Схема инъекций препарата Ксеомин при коррекции горизонтальных морщин лба

В зависимости от степени выраженности морщин препарат вводили в суммарной дозе 20 или 30 ЕД:

- 19 пациентам группы «Калипсо» и 17 пациентам группы «Галатhea» с морщинами $2,0 \pm 0,7$ степени в покое и $2,4 \pm 0,7$ степени при напряжении фронтальной мышцы препарат вводили в суммарной дозе 20 ЕД (2,2 ЕД на точку инъекций);
- 13 пациентам группы «Калипсо» и 10 пациентам группы «Галатhea» с морщинами $3,0 \pm 0,7$ степени в покое и $3,0 \pm 0,7$ степени при напряжении препарат вводили при суммарной дозе 30 ЕД (3,3 ЕД на точку инъекций).

Результат коррекции независимые эксперты оценивали по стандартным фотографиям пациентов, сделанным до коррекции и через 2 недели, месяц и 3 месяца после процедуры. Согласно оценкам экспертов и данным профилометрии оба режима дозирования Ксеомина были признаны одинаково эффективными у пациентов с разной степенью выраженности морщин (**рис. 7–9**).

Пациенты обеих подгрупп оценили результат проведенной коррекции как удовлетворительный через 2 недели после процедуры и на протяжении 3 месяцев (**рис. 10**).

Таким образом, эффективная стартовая доза Ксеомина при проведении коррекции горизонтальных морщин фронтальной области составляет 20–30 ЕД БТА. Более низкая доза используется в случае тонких и умеренно выраженных горизонтальных морщин лба (2-я степень по шкале FWS), более высокая — при наличии выраженных морщин (3-я степень по шкале FWS). Рациональный режим дозирования и предложенная схема инъекций позволяют сохранять удовлетворительный эффект на протяжении 3 месяцев (период наблюдения).

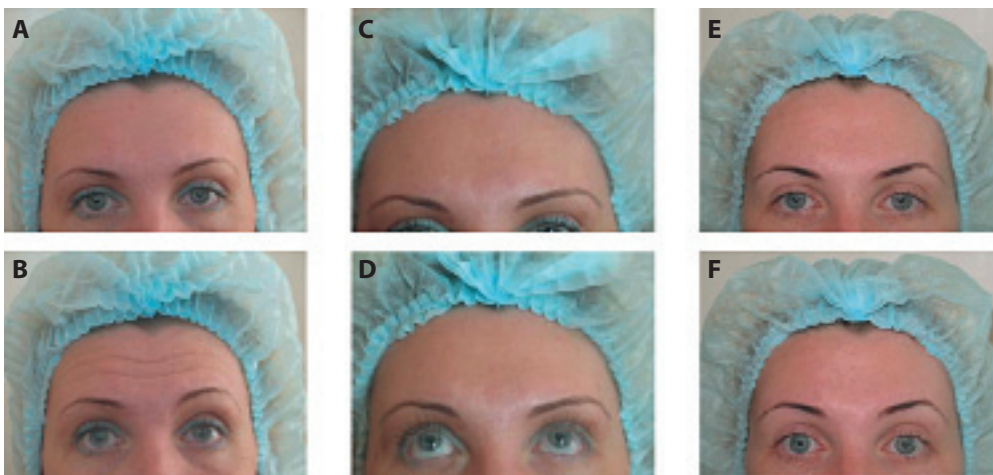


Рис. 7. Результаты коррекции горизонтальных морщин лба препаратом Ксеомин:

A, B — до процедуры (в покое и при напряжении); C, D — через 2 недели после процедуры (в покое и при напряжении); E, F — через 3 месяца после процедуры (в покое и при напряжении)

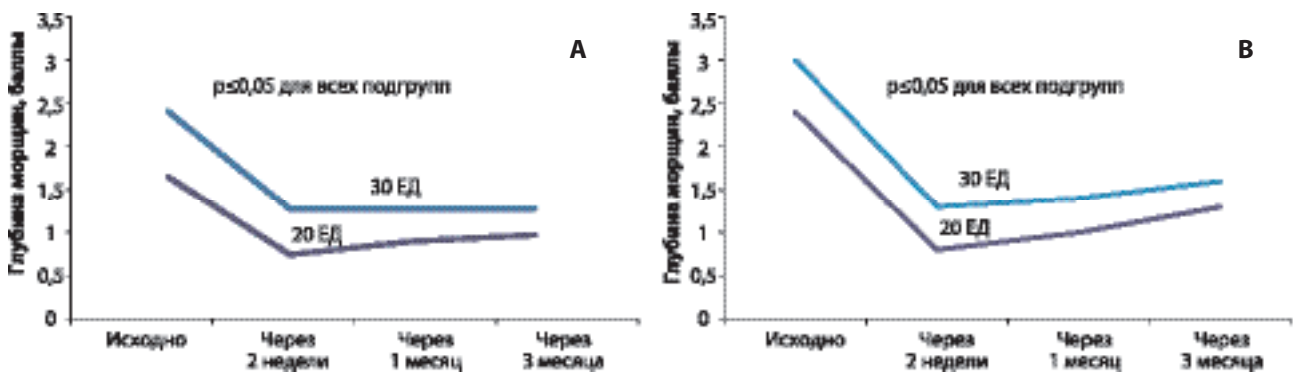


Рис. 8. Эффективность коррекции горизонтальных морщин лба препаратом Ксеомин в различных дозах: оценка независимых экспертов по шкале FWS

A — оценка морщин в состоянии покоя; B — оценка морщин в состоянии напряжения фронтальной мышцы

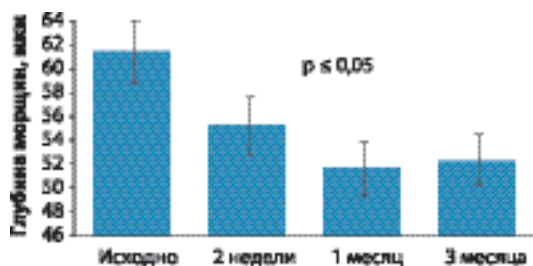


Рис. 9. Эффективность коррекции горизонтальных морщин лба препаратом Ксеомин в различных дозах: данные профилометрии (группа «Калипсо»)

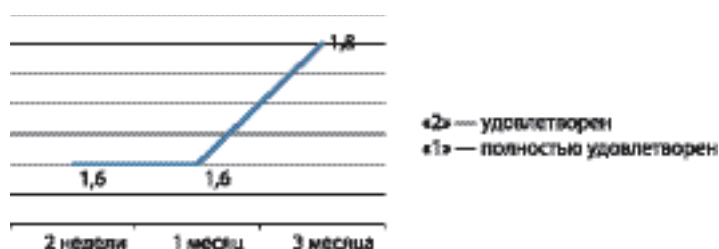


Рис. 10. Оценка пациентами результатов коррекции морщин области лба с использованием препарата Ксеомин (по 4-балльной шкале)

Коррекция морщин области шеи: группа «Тайгета»

По данным экспертных оценок, статистически достоверная положительная динамика клинической картины наблюдалась только при напряжении мышц. Хотя тенденция к снижению среднего балла по шкале FWS по сравнению с исходным уровнем прослеживалась и в состоянии покоя (уменьшение уровня морщин с $2,3 \pm 0,5$ балла до $1,8 \pm 0,4$; $1,9 \pm 0,3$ и $2,0 \pm 0,5$ балла через 2 недели, месяц и три месяца соответственно. Данные профилометрии достоверно свидетельствуют об эффекте выравнивания профиля кожи (рис. 11).

Безопасность процедур

В архивных данных были задокументированы, а затем проанализированы все нежелательные явления (НЯ), начиная с момента инъекции БТА и до завершения периода наблюдения. Зарегистрированы нежелательные явления у 23 пациентов, из них 3 НЯ расценены как серьезные.

В группе «Электра» (инъекции БТА в периорбитальной области) у одной пациентки был отмечен аллергический ринит вне связи с использованным препаратом.

В группе «Калипсо» (инъекции БТА во фронтальной области) отмечены НЯ у 8 пациентов:

- головная боль (2–3 дня);
- отек и кровоизлияние в области инъекции;
- небольшая активность в области правой брови (коррекция 1 ЕД Ксеомина);
- отечность в области межбровья, чувство тяжести в области век, давление в области лба, головная боль в течение 2–3 дней после процедуры;
- кровоизлияние в области лба, гайморит;
- синдром вертебробазилярной недостаточности;
- воспалительные кисты яичника, аднексит;
- подъем АД до 180/90 мм.рт.ст.

В группе «Галатhea» (n=27) НЯ зарегистрированы у 7 пациентов:

- отечность в области верхних век, головная боль после инъекции;
- кровоизлияние в области инъекции (2);
- небольшая подвижность мышц в области левой брови;
- головная боль, приступ мигрени (нет временной связи с приемом препарата);
- эпизод отечности ног, голеней;
- обострение герпеса в области верхней губы (недоучтенный в анамнезе фактор риска).

По одной пациентке в группах «Калипсо» и «Галатhea» акцентировали внимание на небольшом сроке действия препарата (в течение 2,5 мес.).

4 случая НЯ выявлены у пациентов группы «Тайгета» (мультифокальные инъекции, в том числе в области шеи):

- кровоизлияние в области инъекции;
- 2 случая обострение герпеса в области губ (недоучтенный а анамнезе фактор риска);
- ОРВИ.

У 9 пациентов (9,6%) было отмечено возникновение местных НЯ (кровоизлияние, чувство тяжести/давления, появление мышечной активности в месте инъекции),

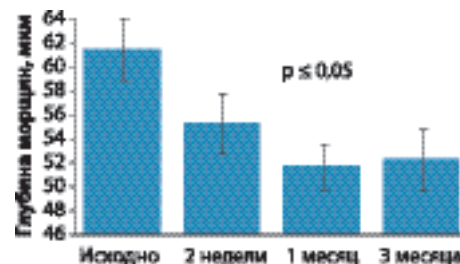


Рис. 11. Эффективность коррекции горизонтальных морщин шеи препаратом Ксеомин: данные профилометрии (группа «Тайгета»)

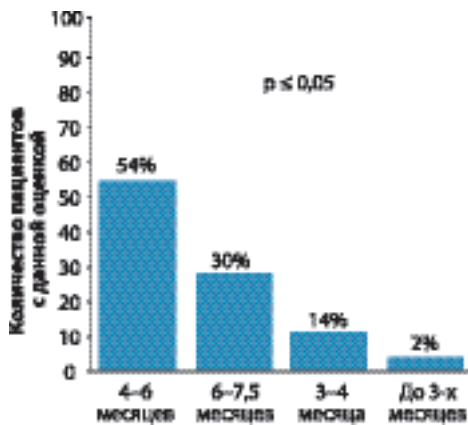


Рис. 12. Длительность корректирующего эффекта после инъекций препарата Ксеомин по мнению пациентов (n=93)



Рис. 13. Приверженность пациентов проведенному лечению: доля респондентов, ответивших на вопрос «Хотели бы Вы повторить процедуру с использованием препарата Ксеомин»? (n=93)

которые были связаны с инъекцией препарата. Все системные нежелательные явления, за исключением двух случаев преходящей головной боли, которая возникла после инъекций, не связаны с проведенной процедурой.

На протяжении периода наблюдений зарегистрировано 3 случая серьезных нежелательных явлений (оперативное вмешательство в связи с гинекологическим заболеванием; эпизод кратковременной потери сознания у пациентки с вегетосудистой дистонией, что потребовало госпитализации; госпитализация в связи обострением бронхиальной астмы). Во всех случаях взаимосвязь с проведенной процедурой отсутствует.

Оценка эффективности процедур пациентами

В рамках проведенного исследования были собраны данные по 93 пациентам, период наблюдения за которыми составлял 6–7,5 месяца.

84% пациентов отметили, что эффект от инъекций препарата Ксеомина сохранялся на протяжении 4–7,5 месяца (в среднем 5,8 месяца) (рис. 12). 90% опрошенных хотели бы повторить процедуру (рис. 13).

Заключение

При проведении коррекции мимических морщин с использованием препарата Ксеомин эффективными и безопасными признаны дозы:

- 20–30 ЕД БТА при коррекции горизонтальных морщин области лба (схема введения включает 9 точек);
- 15–20 ЕД БТА при коррекции морщин периорбитальной области независимо от количества точек введения (6 или 10).

Использование рекомендованных доз, адаптация режима дозирования и схемы инъекций к наблюдаемой клинической картине позволяют достигать выраженного эффекта, сохраняющегося на протяжении 3 месяцев (период наблюдения). Данные клинических наблюдений подтверждены результатами объективного контроля (метод профилометрии).

По результатам ретроспективного анализа у подавляющего большинства пациентов эффект от процедуры с использованием препарата Ксеомин сохраняется на протяжении 4–7,5 месяца.

Пациенты отмечают высокую удовлетворенность проведенной коррекцией и намерены продолжать терапию.

Литература



1. Kane MAC, Gary D, Monheit GD, Hevia O. Options in Neurotoxin Treatment: Recent Literature Evolving Practice (<http://www.medscape.org/viewarticle/723557>).
2. Frevert J. Content of botulinum neurotoxin in botox(r)/vistabel(r), dysport(r)/azalure(r) and kseomin(r)/bocouture(r). Drugs RD 2010; 10, 2: 67–73.
3. Frevert J, Dressler D. Complexing proteins in botulinum toxin type A drugs: a help or hindrance? Biologics. 2010; 9, 4: 325–332.
4. Frevert J. Xeomin: an innovative new botulinum toxin type A. Eur J Neurol. 2009; 16 Suppl 2: 11–13.
5. Blümel J, Frevert J, Schwaier A. Comparative antigenicity of three preparations of botulinum neurotoxin A in the rabbit. Neurotox Res. 2006; 9: 238.
6. Wabbers B, Reiche G, Fulford-Smith A, Wright N, Roggenkämper P. Double-blind randomised parallel group pilot study comparing two botulinum toxin type A products for the treatment of blepharospasm. J Neural Transm. 2011; 118, 2: 233–239.
7. Dressler D. Routine use of Xeomin in patients previously treated with Botox: long-term results. Eur J Neurol. 2009; 16, Suppl 2: 2–5.
8. Wiest L. G. An overview of the cosmetic treatment of facial muscles with a new botulinum toxin. Acta Dermatovenerol Croat. 2009; 17, 1: 48–53.
9. Sattler G, Callander M, Grablowitz D, Walker T, Bee E, K, Rzany B, Flynn T, Carruthers A. Non-inferiority of incobotulinumtoxin A free from complexing proteins compared with another botulinum toxin type A in the treatment of glabellar frown lines. Dermatol Surg. 2010; 36, Suppl 4: 2146–2154.
10. Prage W, Wißmüller E, Kollhorst B, Böer A, Zschockel T. Treatment of crow's feet with two different botulinum toxin type A preparations in split-face technique. J Hautarzt. 2011; 62, 5: 375–379.
11. Slawek J, Carl H, Bonikowski M, Bogucki A, Kozirowski D, Potulska-Chromik A, Rudzińska M. Are botulinum toxin type A preparations really the same medication? A comparison of three botulinum toxin A formulations in labeled neurologic indications. J Neuro Neurochir Pol. 2010; 44, 1: 43–64.