

Рандомизированное двойное слепое исследование по изучению эквивалентности Инкоботулиnumтоксина А и Онаботулиnumтоксин А в коррекции межбровных морщин

Майкл А. Кейн (Michael A. C. Kane), MD,* Майкл Х. Голд (Michael H. Gold), MD,[†] Уильям П. Коулман (William P. Coleman), III, MD,[‡] ДЕРЕК Х. ДЖОНС (DEREK H. JONES), MD,[§] ЭМИЛЬ А. ТАНГЕТТИ (EMIL A. TANGHETTI), MD,^{||} ТИНА С. Алстер (TINA S. Alster), MD,[¶] ТОМ Е. РОПЕР (TOM E. ROHRER), MD,[#] Шерил М. Бургесс (Cheryl M. BuRgESS), MD,** Ава Т. Шамбан (Ava T. Shamban), MD,^{††} и Элеанор Финн (Eleanor Finn), PhD^{‡‡}

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ: Инкоботулиnumтоксин А и Онаботулиnumтоксин применяются для временной эстетической коррекции межбровных морщин (ММ). Данное исследование является первым рандомизированным прямым сравнительным исследованием указанных препаратов в дозе 20 единиц, рекомендованной Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для коррекции ММ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: Изучить эквивалентность доз Инкоботулиnumтоксина А (20 ЕД) и Онаботулиnumтоксина А (20 ЕД) в коррекции умеренных или глубоких ММ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ: В данном проспективном рандомизированном(1:1), двойном слепом с параллельными группами исследовании 250 женщинам (18-50 лет), однократно вводили Инкоботулиnumтоксин А или Онаботулиnumтоксин А, с последующим 4-месячным периодом наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ: При анализе первичной конечной точки эффективности (через 1 месяц после лечения) установлена эквивалентность Инкоботулиnumтоксина А и Онаботулиnumтоксина А в дозе 20 ЕД в коррекции ММ в соответствии с заранее определенным пределом не меньшей эффективности $\pm 15\%$. Результаты оценки эффективности экспертной группой в условиях маскирования и лечащими врачами (также в условиях маскирования) свидетельствуют о сопоставимой эффективности препаратов на протяжении четырех месяцев. Оценки удовлетворенности пациентов между группами не различались и оставались благоприятными (>90%) на всем протяжении исследования. Оба препарата отличались хорошей переносимостью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Результаты анализа первичной конечной точки эффективности подтверждают эквивалентность Инкоботулиnumтоксина А и Онаботулиnumтоксина А в дозе 20 ЕД в коррекции ММ через месяц после введения. Профили эффективности и переносимости препаратов в течение 4-х месяцев после коррекции также значимо не различались.

Исследование проведено при спонсорской поддержке Мерц Северная Америка, Инк. (Merz North America, Inc). Все авторы, за исключением E. Finn, являлись или являются консультантами или исследователями Merz North America, Inc. E. Finn (от лица сервисной компании Complete Medical Communications в сфере биофармацевтики) предоставила редакционную помощь при поддержке Merz North America, Inc.

*Manhattan Eye, Ear & Throat Hospital, Нью-Йорк, Нью-Йорк; [†]Tennessee Clinical Research Center, Нэшвилл Теннесси; [‡]Tulane Health Sciences Center, Новый Орлеан, Луизиана; [§]Skin Care and Laser Physicians of Beverly Hills, Лос-Анджелес, Калифорния; ^{||}Center for Dermatology and Laser Surgery, Сакраменто, Калифорния; [¶]Washington Institute of Dermatologic Laser Surgery, Georgetown University Hospital, Вашингтон, DC; [#]Skin Care Physicians, Честнат Хилл, Массачусетс; **Center for Dermatology and Dermatologic Surgery, Вашингтон, DC; ^{††} University of California Los Angeles, Лос-Анджелес, Калифорния; ^{‡‡}Complete Medical Communications, Маклсфилд, Великобритания

© 2015 by the Американское общество дерматологической хирургии, Inc. Published by Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 1076-0512 • Dermatol Surg 2015;41:1310-1319 • DOI: 10.1097/DSS.0000000000000531

Инкоботулинумотоксин А (Ксеомин; Мерц Фармасьютикалз ГмбХ, Франкфурт на Майне, Германия) представляет собой очищенный препарат ботулинического нейротоксина типа А (BoNT/A), свободный от комплексообразующих белков.¹ Инкоботулинумотоксин А одобрен в США для лечения цервикальной дистонии и блефароспазма с 2010 года.²

В 2011, Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило применение Инкоботулинумотоксина А для временной эстетической коррекции умеренных или глубоких межбровных морщин (ММ), связанных с активностью мышцы, сморщивающей бровь и мышцы гордецов у взрослых, в рекомендованной дозе 20 единиц (ЕД).² Онаботулинумотоксин А (Ботокс; Аллерган, Инк., Ирвин, Калифорния) зарегистрирован для применения в коррекции ММ с 2002 года, также в рекомендованной дозе 20 ЕД.³

Межбровные морщины, часто являющиеся проявлением старения кожи и следствием длительной гиперфункциональности мышцы, сморщивающей бровь и мышцы гордецов, являются одной из наиболее актуальных проблем эстетической медицины.^{4,5} Среди всего разнообразия подходов к коррекции ММ (шлифовка кожи, инъекции филлеров и хирургическая коррекция) внутримышечные инъекции BoNT/A являются наиболее популярным и хорошо зарекомендовавшим себя стандартом терапии.⁶

К настоящему времени в прямых сравнительных исследованиях препаратов BoNT/A установлена сопоставимая эффективность и безопасность Инкоботулинумотоксина А и Онаботулинумотоксина А в лечении неврологических заболеваний.^{7,8} Согласно результатам двух крупных, рандомизированных двойных слепых проспективных многоцентровых исследований, Инкоботулинумотоксин А не уступает Онаботулинумотоксину А в лечении цервикальной дистонии (463 пациентов)⁷ и блефароспазма (300 пациентов).⁸ В двух названных исследованиях принимали участие пациенты, ранее ответившие минимум на 2 инъекции Онаботулинумотоксин А, были рандомизированы в группу Инкоботулинумотоксина А или Онаботулинумотоксина А с соотношением доз 1:1. Медиана длительности эффекта терапии в обоих исследованиях составляла 110 дней как для Инкоботулинумотоксина А, так и для Онаботулинумотоксина А.^{7,8}

Несмотря на достаточную доказательную базу для применения Инкоботулинумотоксина А в коррекции неврологических нарушений, корректно спланированные прямые сравнительные исследования препарата в лечении ММ в рекомендованной дозе 20 ЕД с США не проводились. Подобное положение является причиной разногласия среди практикующих американских врачей по вопросам клинической эффективности препаратов BoNT/A несмотря на представленные в литературе данные о сопоставимости их профилей эффективности и безопасности.⁹ В ранее проведенных рандомизированных с параллельными группами сравнительных исследованиях эффективности Инкоботулинумотоксина А и Онаботулинумотоксина А в коррекции ММ использовались дозы, превышающие рекомендованную FDA дозу 20 ЕД¹⁰ и/или проводились сравнения разных доз Инкоботулинумотоксина А и Онаботулинумотоксина А.^{11,12} В крупном двойном слепом исследовании, направленном на сравнение равных доз Инкоботулинумотоксин А и Онаботулинумотоксин А у 381 пациента (24 ЕД в каждой группе), частота ответа на терапию (улучшение минимум на 1 балл по шкале Морщин лица [FWS]) через 4 недели после коррекции составляла 96,4% и 95,7% в группе Инкоботулинумотоксина А и Онаботулинумотоксина А соответственно. Через 12 недель частота ответа на терапию составляла 80,1% и 78,5% соответственно. В обеих временных точках установлено отсутствие у Онаботулинумотоксин А превосходства перед Инкоботулинумотоксином А с заранее определенным пределом не меньшей эффективности 15%.¹⁰

Данное исследование является первым крупным рандомизированным многоцентровым двойным слепым с параллельными группами сравнительным исследованием эффективности и безопасности Инкоботулиnumтоксина А и Онаботулиnumтоксина А в коррекции ММ в дозах, рекомендованных FDA (20 единиц).

Материал и методы

Дизайн исследования

Проведено проспективное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование с параллельными группами (идентификационный номер ClinicalTrials.gov: NCT02096081). Пациентам в соответствии с рандомизацией в соотношении 1:1 в начале исследования однократно вводили 20 ЕД Инкоботулиnumтоксина А или Онаботулиnumтоксина А; далее следовал 4-х месячный период наблюдения с запланированными визитами через 1, 2, 3 и 4 месяца после инъекции.

Независимый специалист по биологической статистике создавал график рандомизации с соотношением 1:1. В соответствии с этим графиком были генерированы блоки соответствующего размера (от 2 до 6), обеспечивающие набор приблизительно равного количества пациентов в обе группы терапии в каждом центре. Исследование проведено в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики и этическими нормами, описанными в Хельсинкской Декларации. До набора пациентов протокол исследования был изучен и одобрен Экспертным советом каждого учреждения, принимавшего участие в исследовании. Все участники исследования подписали протокол информированного согласия до начала процедур исследования.

Пациенты

Включению в исследование подлежали женщины в возрасте от 18 до 50 лет с умеренными или глубокими ММ при максимальном нахмуривании (2 или 3 балла по 4-х балльной шкале FWS в соответствии с оценкой исследователя: 0 = "нет," 1 = "легкие," 2 = "умеренные," и 3 = "глубокие морщины").¹³

Основными критериями исключения являлись: наличие глубоких морщин в покое (3 балла по шкале FWS); предшествующее введение препаратов BoNT (любой серотип) в верхнюю треть лица в течение 6 месяцев до начала настоящего исследования; предшествующее введение биоразлагаемых или перманентных филлеров в область межбровья; оперативное вмешательство или рубцовые изменения в межбровной области; парез лицевого нерва в анамнезе; любое тяжелое или неконтролируемое системное заболевание или состояние; установленная гиперчувствительность к Инкоботулиnumтоксину А или Онаботулиnumтоксину А или вспомогательным веществам в составе названных препаратов. Также исключению из исследования подлежали беременные или планирующие беременность и кормящие женщины.

Терапия

Терапию проводили в соответствии с утвержденной в США аннотацией к препаратам Инкоботулиnumтоксина А и Онаботулиnumтоксина А.^{2,3} Для каждого пациента предоставляли один флакон, содержащий 50 ЕД Инкоботулиnumтоксина А (BoNT/A 150 кДа) или Онаботулиnumтоксина А (BoNT/A 900 кДа). Для восстановления обоих препаратов использовали 1,25 мл не содержащего консервантов стерильного 0,9% раствора натрия хлорида. Восстановление Инкоботулиnumтоксина А и Онаботулиnumтоксина А осуществляли

уполномоченные сотрудники в условиях снятого маскирования в отсутствие врача-исследователя и пациентов. Сотрудники исследовательского центра контролировали точность введения необходимого количества восстановленного раствора в каждый флакон. Инкоботулиnumтоксин А или Онаботулиnumтоксин А в общем объеме 0,5 мл (20 ЕД) вводили в 5 точек (по 0,1 мл (4 ЕД) в каждую точку): в мышцу гордецов, а также в медиальную и среднюю части правой и левой мышцы, сморщивающей бровь (рисунок 1). Эту стандартную схему соблюдали у всех пациентов независимо от анатомических особенностей ММ.

Оценка эффективности и исходы

Фотографические снимки пациентов, сделанные на этапе скрининга (исходно) и через 1, 2, 3 и 4 месяца после коррекции оценивал лечащий врач и группа независимых экспертов в условиях маскирования. Все специалисты, проводившие оценку, имели опыт работы с FWS, подтвержденный прохождением тренинга и сертификацией. Первичным критерием эффективности являлся клинический ответ на терапию, определяемый как уменьшение выраженности морщин по FWS минимум на 1 балл при максимальном нахмурировании, согласно оценке независимой экспертной группы врачей в условиях маскирования через 1 месяц после инъекции (30 дней \pm 5 дней). Вторичные критерии эффективности включали: клинический ответ на терапию по оценке независимой экспертной группы врачей в условиях маскирования через 2, 3, и 4 месяца после инъекции (60, 90 и 120 days \pm 7 дней в каждой временной точке); клинический ответ по оценке лечащего врача через 1, 2, 3 и 4 месяца после инъекции; оценка пациента удовлетворенности результатами коррекции через 1, 2, 3, и 4 месяца после инъекции (с использованием следующих категорий: "полностью удовлетворен", "удовлетворен", "частично удовлетворен", "частично не удовлетворен", "не удовлетворен" и "полностью разочарован"); а также время достижения максимального эффекта по оценке пациента.

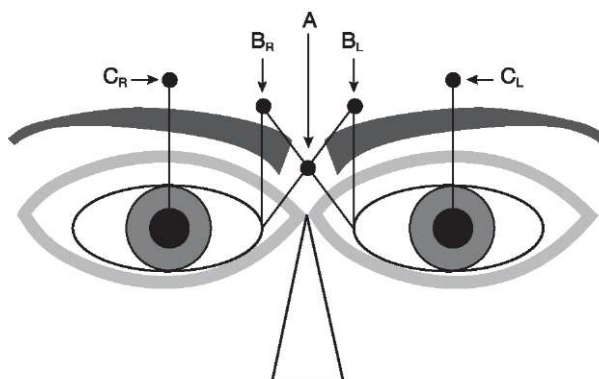


Рисунок 1. Схема введения препаратов. Одну инъекцию выполняли в мышцу гордецов в месте пересечения двух линий, соединяющих точки B_R и B_L и возвышение у медиального угла контралатерального глаза (точка А). Одну инъекцию с каждой стороны выполняли в центральную часть мышцы, сморщивающей бровь, отступя приблизительно 1 см от костного края глазницы по воображаемой линии, проведенной вертикально от возвышения у медиального угла глаза (точки B_R и B_L). Одну инъекция с каждой стороны выполняли в среднюю часть мышцы, сморщивающей бровь, отступя приблизительно 1,5 см от костного края глазницы по воображаемой линии, проведенной вертикально от центральной зрачковой линии (точки C_R и C_L).

Оценка безопасности включала анализ частоты нежелательных явлений (НЯ) в течение 4 месяцев после инъекции, а также частоты НЯ, представляющих особый интерес (заранее определенный перечень НЯ, указывающих на возможное распространение токсина).

Статистический анализ

Для непрерывных переменных представляли среднее значение, стандартное отклонение (SD), медиану и частоту встречаемости. Для проверки статистической гипотезы относительно первичной конечной точки эффективности использовали двусторонний 95% доверительный

интервал (ДИ) Ньюкомба-Уилсона для различия по частоте клинического ответа через 1 месяц после инъекции между группами Инкоботулиnumтоксина А и Онаботулиnumтоксина А. Попадание ДИ в заранее определенный диапазон $\pm 15\%$ свидетельствовало об эквивалентности Инкоботулиnumтоксина А и Онаботулиnumтоксина А. Аналогичным образом анализировали вторичные конечные точки эффективности (различие по частоте клинического ответа через 2, 3 и 4 месяца после инъекции согласно оценке независимой экспертной группы врачей в условиях маскирования и различие по частоте клинического ответа через 2, 3 и 4 месяца после инъекции согласно оценке лечащего врача). Однако для вторичных конечных точек эффективности двусторонний 95% ДИ Ньюкомба-Уилсона для различия по частоте ответа считался эксплоративным, поскольку статистическая мощность исследования была рассчитана для анализа первичной конечной точки. Кроме того рассчитывали эксплоративный апостериорный 95% ДИ для значений частоты ответа внутри каждой группы. Для анализа показателей безопасности использовали методы описательной статистики в популяции анализа безопасности (все пациенты, получавшие исследуемые препараты). Все статистические критерии анализировали с помощью пакета программ SAS версия 9.3 (Кэри, Северная Каролина).

Размер выборки

Для заключения об эквивалентности Инкоботулиnumтоксина А и Онаботулиnumтоксина А 1 через 1 месяц после инъекции, с уровнем статистической значимости (α) 5% и статистической мощностью 90%, требовался предел эквивалентности 15% для каждой стороны, ожидаемая частота ответа на терапию 90% через 1 месяц и распределение 225 пациентов в группы терапии в соотношении 1:1. С целью компенсации возможных выбываний и отклонений от протокола исследования (приблизительно 10%) в исследование были набраны 250 добровольцев.

Результаты

Пациенты, принявшие участие в исследовании

Всего в 10 центрах на территории США в период с февраля по апрель 2014 года в исследование были набраны и рандомизированы в группу Инкоботулиnumтоксина А или Онаботулиnumтоксин А 250 женщин (рисунок 2). Пациенты были равномерно распределены в группы для анализа первичной и вторичных конечных точек, таким образом, что численность группы Инкоботулиnumтоксина А и Онаботулиnumтоксина А составляла 116 и 119 пациентов соответственно. Демографические показатели между группами не различались и соответствовали таковым для пациентов, обычно обращающихся для коррекции ММ в клинической практике (таблица 1).

Исходные оценки ММ при максимальном нахмурировании, выставленные независимой экспертной группой врачей в условиях маскирования по фотографическим снимкам, между группами не различались; средние значения (SD) составляли 2,5 (0,6) и 2,5 (0,7) для группы Инкоботулиnumтоксина А и Онаботулиnumтоксина А соответственно. Сопоставимые средние значения (SD) выраженности ММ были получены для оценок лечащих врачей (Инкоботулиnumтоксин А, 2,5 [0,7]; Онаботулиnumтоксин А, 2,6 [0,7]).

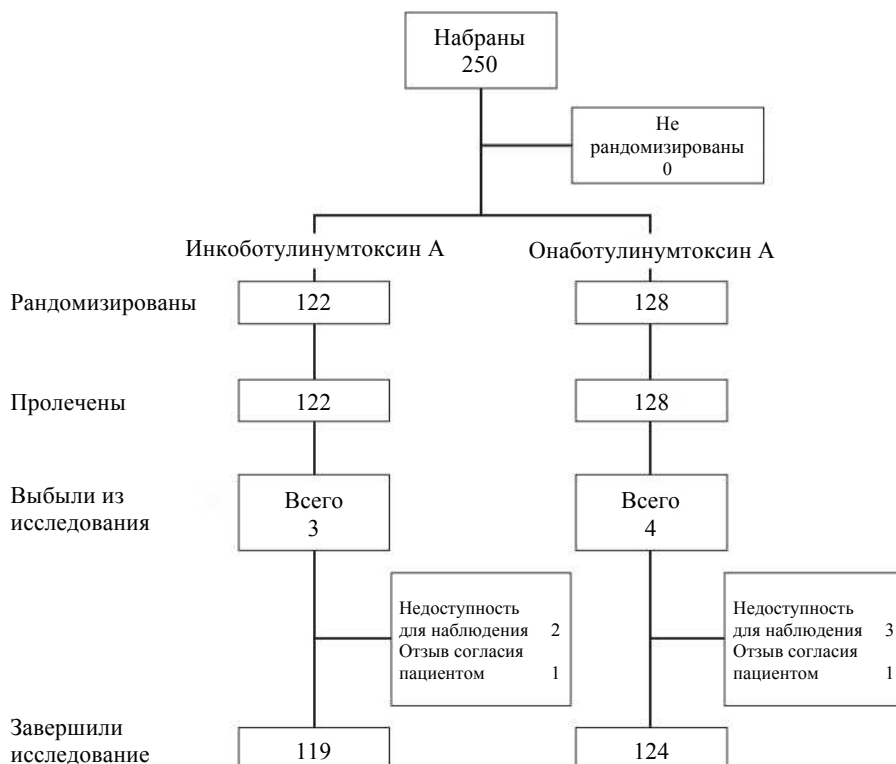


Рисунок 2. Распределение пациентов. Популяция анализа по протоколу включала 116 пациентов группы Инкоботулинумтоксина А и 119 пациентов группы Онаботулинумтоксина А.

Первичная конечная точка эффективности

Оценка независимой экспертной группы через месяц после коррекции

Через месяц после коррекции доля пациентов, достигших ответа на терапию, определяемого как улучшение оценки по FWS минимум на 1 балл при максимальном нахмурировании, составляла 95,7% и 99,2% в группе Инкоботулинумтоксина А и Онаботулинумтоксина А соответственно (Рисунок 3). Двусторонние 95% ДИ Ньюкомба-Уилсона для различия по частоте достижения конечной D -3,5% составляли от -7,5 – 0,6 и попадали в заранее определенный предел эквивалентности 15%, что свидетельствует об эквивалентности Инкоботулинумтоксина А и Онаботулинумтоксина А через 1 месяц после коррекции.

Вторичная конечная точка эффективности

Оценка независимой экспертной группы в условиях маскирования через 2, 3 и 4 месяца после инъекции

Согласно оценке независимой экспертной группы врачей в условиях маскирования, частота ответа на терапию в обеих группах терапии была сопоставимой (рисунок 3) и составила 89,7% и 95,0% для Инкоботулинумтоксина А и Онаботулинумтоксина А через 2 месяца ($\Delta = -5,3$; 95% ДИ -12,1; 1,5); 80,2% и 80,7% через 3 месяца ($D = -0,5$; 95% ДИ -10,6; 9,6); 62,1% и 67,2% через 4 месяца ($\Delta = -5,2$; 95% ДИ -17,4; 7,1) соответственно. Отсутствие статистически значимых различий между группами подтверждалось значениями 95% ДИ Ньюкомба-Уилсона ДИ для различий в частоте ответа на терапию через 2 и 3 месяца. Через 4 месяца после коррекции нижняя граница 95% ДИ Ньюкомба-Уилсона ДИ выходила за нижний предел —15%; однако статистическая мощность исследования была не достаточной для выявления различий в указанной временной точке. Апостериорные внутригрупповые 95% ДИ, рассчитанные для

обеих групп терапии в рамках дополнительного анализа, перекрывались во всех временных точках после проведения терапии (см. Рисунок 3).

ТАБЛИЦА 1. Исходные демографические показатели (Пациенты, включенные в анализ безопасности)

	<i>Инкоботулиnumтоксин А</i> (N = 122)	<i>Онаботулиnumтоксин А</i> (N = 128)	<i>Всего</i> (N = 250)
Пол, n (%)			
Женский	122 (100,0)	128 (100,0)	250 (100,0)
Возраст, годы			
Среднее значение (SD)	39,3 (7,4)	39,4 (7,8)	39,3 (7,6)
Медиана	41,0	41,0	41,0
Минимум, максимум	21, 54*	19, 50	19, 54*
Этническая принадлежность, n (%)			
Испанского или латино-американского происхождения	23 (18,9)	35 (27,3)	58 (23,2)
Не Испанского или латино-американского происхождения	99 (81,1)	93 (72,7)	192 (76,8)
Раса, n (%)			
Европейцы	104 (85,2)	107 (83,6)	211 (84,4)
Негроиды или афроамериканцы	14 (11,5)	13 (10,2)	27 (10,8)
Азиаты	4 (3,3)	4 (3,1)	8 (3,2)
Американские индейцы или уроженцы Аляски	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Другое	0 (0,0)	3 (2,3)	3 (1,2)
Исходный балл по шкале FWS при максимальном нахмуривании, среднее значение (SD)			
Оценка независимой экспертной группы в условиях маскирования	2,5 (0,6)	2,5 (0,7)	-
Оценка лечащего врача	2,5 (0,7)	2,6 (0,7)	-

*Отклонение от протокола исследования: в исследование были набраны 2 пациента в возрасте >50 лет. FWS – Шкала морщин лица; SD – стандартное отклонение.

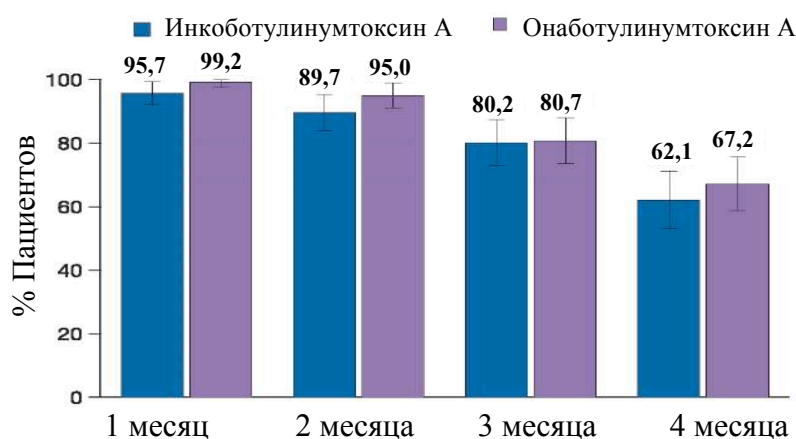


Рисунок 3. Частота клинического ответа на терапию по оценке независимой экспертной группы в условиях маскирования (ВОСФ, пациенты, у которых был соблюден протокола исследования). Клинический ответ определяли как улучшение минимум на 1 балл по Шкале морщин лица. Планки погрешностей соответствуют апостериорным эксплоративным внутригрупповым 95% ДИ. ВОСФ – перенос вперед данных первого наблюдения; ДИ – доверительный интервал.

Оценка лечащего врача через 1, 2, 3 и 4 месяца после коррекции

Согласно оценке лечащего врача, частота ответа на терапию в обеих группах терапии была сопоставимой во всех временных точках (рисунок 4) и составила 93,1% и 95,8% для

Инкоботулиnumтоксина А и Онаботулиnumтоксина А через 1 месяц ($\Delta = -2,7$; 95% ДИ $-8,5$; $3,2$); 87,1% и 89,9% через 2 месяца ($\Delta = -2,8$; 95% ДИ $-11,0$; $5,3$); 75,0% и 76,5% через 3 месяца ($\Delta = -1,5$; 95% ДИ $-12,4$; $9,5$); 58,6% и 60,5% через 4 месяца ($\Delta = -1,9$; 95% ДИ $-14,4$; $10,7$) соответственно. Тот факт, что значения двусторонних 95% ДИ Ньюкомба-Уилсона, рассчитанные для различий по частоте ответа на терапию Инкоботулиnumтоксином А и Онаботулиnumтоксином А, не выходили за установленный предел эквивалентности $\pm 15\%$ во всех временных точках после коррекции, подтверждает отсутствие статистически значимых различий между группами на всем протяжении исследования (хотя статистическая мощность исследования была не достаточной для установления эквивалентности во временной точке 4 месяца после инъекции). Кроме того, апостериорные внутригрупповые 95% ДИ для обеих групп терапии перекрывались во всех временных точках после проведения терапии.

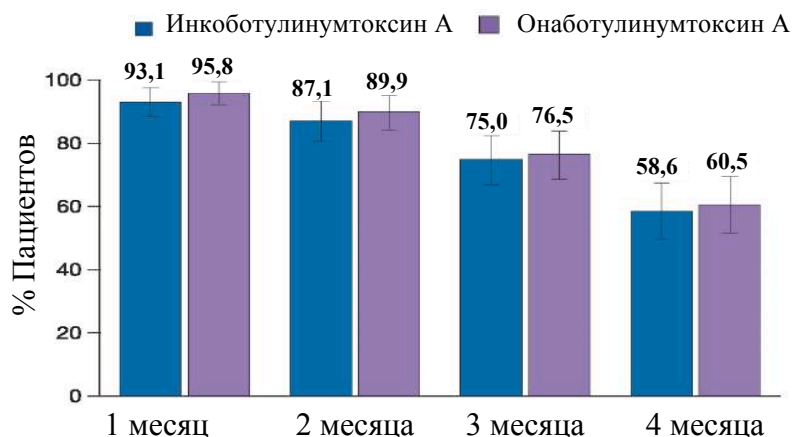


Рисунок 4. Частота клинического ответа на терапию по оценке лечащего врача (ВОСФ, пациенты, у которых был соблюден протокола исследования). Клинический ответ определяли как улучшение минимум на 1 балл по Шкале морщин лица. Планки погрешностей соответствуют апостериорным эксплоративным внутригрупповым 95% ДИ. ВОСФ – перенос вперед данных первого наблюдения; ДИ – доверительный интервал.

Оценка пациентов

Удовлетворенность пациентов результатом коррекции была высокой и не различалась между группами на всем протяжении исследования. Во всех временных точках более 90% пациентов каждой группы терапии были полностью удовлетворены, удовлетворены или частично удовлетворены достигнутым результатом (рисунок 5). Время достижения эффекта было сопоставимым, медиана его составляла 3,0 в обеих группах терапии, а среднее значение (SD) — 3,9 (2,4) и 3,5 (2,4) для Инкоботулиnumтоксина А и Онаботулиnumтоксина А соответственно. Различия по максимальному эффекту также не наблюдались; 93,1% пациентов группы Инкоботулиnumтоксина А и 94,9% пациентов группы Онаботулиnumтоксина А отметили наступление максимального эффекта через 4 недели после терапии.

На рисунках 6-11 представлены типичные фотографические снимки пациентов до коррекции и через 1 и 4 месяца после коррекции ММ Инкоботулиnumтоксином А или Онаботулиnumтоксином А.

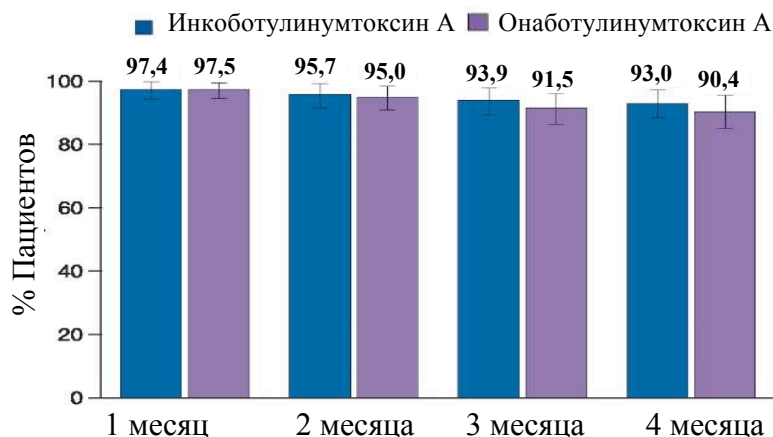


Рисунок 5. Доля пациентов, удовлетворенных результатом лечения (доля пациентов с оценками "полностью удовлетворен", "удовлетворен" или "частично удовлетворен"). Планки погрешностей соответствуют апостериорным эксплоративным внутригрупповым 95% ДИ. ДИ – доверительный интервал.

Безопасность

Доля пациентов, отметивших минимум одно нежелательное явление на фоне терапии (ТЕАЕ) между группами Инкоботулинумтоксина А (11,5%) и Онаботулинумтоксина А (14,1%) не различалась. Более того, доля пациентов с ТЕАЕ, классифицированными исследователем как связанные с проводимой терапией (исследуемым препаратом или процедурой исследования) также была сопоставимой в обеих группах (Инкоботулинумтоксин А, 6,6%; Онаботулинумтоксин А, 6,3%; таблица 2). Большинство ТЕАЕ характеризовались легкой или средней степенью интенсивности. Всего в период исследования было отмечено два серьезных ТЕАЕ (у 1 пациента в группе Инкоботулинумтоксина А был выявлен эрлихиоз человека и у одного пациента в группе Онаботулинумтоксина А – атипичная пневмония). Оба явления были расценены как несвязанные с исследуемым препаратом. Случаи ОКИ в группе Инкоботулинумтоксина А не отмечены. В группе Онаботулинумтоксина А зарегистрировано 2 случая ОКИ, расцененные как несерьезные НЯ. У одного пациента группы Онаботулинумтоксина А отмечался птоз века, который был расценен как связанный с исследуемым препаратом и разрешился через 19 дней без осложнений. У другого пациента развилась нечеткость зрения, которая также была расценена как связанная с исследуемым препаратом и разрешилась к моменту 4-месячного визита (пациентке были даны рекомендации по дальнейшему наблюдению у офтальмолога). В общей сложности Инкоботулинумтоксин А и Онаботулинумтоксин А отличались хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности в коррекции ММ.

Обсуждение

Активность препаратов BoNT/A измеряется в собственных единицах, которые специфичны для каждого препарата, при этом международные стандартные единицы активности отсутствуют. Однако результаты доклинических исследований с определением LD50 у мышей свидетельствуют о сопоставимости единиц активности Инкоботулинумтоксина А и Онаботулинумтоксина А.¹⁴ Результаты клинических исследований указывают на превосходство Инкоботулинумтоксина А над плацебо в коррекции ММ, что также подтверждается совокупным анализом двух крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований.¹³ Однако нельзя недооценивать значимость прямых сравнительных исследований препаратов с использованием идентичных режимов дозирования и конечных точек. При использовании результатов разных исследований нельзя исключить влияние межиндивидуальных различий по исходной степени тяжести на результат коррекции.¹³



Рисунок 6. Пациент А, фото при максимальном нахмуривании до коррекции ММ (исходно). Исходно — Оценка по шкале морщин лица 3.



Рисунок 7. Пациент А, фото при максимальном нахмуривании через 1 месяц после коррекции ММ Инкоботулинумтоксином А. Через 1 месяц после коррекции — Оценка по шкале морщин лица 0.



Рисунок 8. Пациент А, фото при максимальном нахмуривании через 4 месяца после коррекции ММ Инкоботулинумтоксином А. Через 4 месяца после коррекции—Оценка по шкале морщин лица 0.



Рисунок 9. Пациент В, фото при максимальном нахмуривании до коррекции ММ (исходно). Исходно — Оценка по шкале морщин лица 3.



Рисунок 10. Пациент В, фото при максимальном нахмуривании через 1 месяц после коррекции ММ Онаботулиnumтоксина А. Через 1 месяц после коррекции — Оценка по шкале морщин лица 0.



Рисунок 11. Пациент В, фото при максимальном нахмуривании через 4 месяца после коррекции ММ Онаботулиnumтоксина А. Через 4 месяца после коррекции — Оценка по шкале морщин лица 0.

Целью настоящего исследования являлось подтверждение эквивалентности Инкоботулиnumтоксина А и Онаботулиnumтоксин А в рекомендуемой FDA дозе 20 ЕД через 1 месяц после коррекции умеренных или глубоких ММ. На основании оценок независимой экспертной группы в условиях маскирования установлена клиническая эквивалентность Инкоботулиnumтоксина А и Онаботулиnumтоксина А для первичной конечной точки через 1

месяц после лечения. Это результат подтверждается оценками лечащего врача в одноименной временной точке. Исследование было спланировано для установления эквивалентности через 1 месяц после коррекции, однако высокая частота ответа через 2 и 3 месяца позволила становить эквивалентность и в этих временных точках. По причине меньшей частоты ответа через 4 месяца в обеих группах терапии, размер выборки, возможно, оказался не достаточным для выявления эквивалентности в данной временной точке, что не позволяет сформулировать окончательное заключение. Клиническая эффективность через 2, 3 и 4 месяца после коррекции между группами не различалась, что подтверждается высокими оценками удовлетворенности пациентов: более 90% пациентов были удовлетворены достигнутым результатом на всем протяжении исследования. Сопоставимость оценок для Инкоботулиnumтоксина А и Онаботулиnumтоксина А указывает на равную удовлетворенность результатами коррекции в обеих группах.

Установленная в исследовании клиническая эквивалентность согласуется с результатами предшествующих рандомизированных крупных прямых сравнительных исследований Инкоботулиnumтоксина А и Онаботулиnumтоксина А в лечении неврологических нарушений, таких как блефароспазм и цервикальная дистония.^{7,8} Более ранние исследования указанных препаратов в эстетической медицины (в дозах, превышающих 20 ЕД) свидетельствуют, что Инкоботулиnumтоксин А не уступает Онаботулиnumтоксину А.¹⁰ Тем не менее, тщательно спланированные сравнительные исследования эквивалентности препаратов в рекомендованное FDA дозе 20 ЕД, не проводились. Другие проведенные исследования эффективности Инкоботулиnumтоксина А и Онаботулиnumтоксина А в коррекции ММ, хотя и указывают на их эквивалентность, не имеют достаточной статистической мощности для подобного заключения.^{11,12}

ТАБЛИЦА 2. Сводные данные по частоте НЯ (Пациенты, включенные в анализ безопасности)*

Пациенты, у которых отмечалось ≥ 1 НЯ, n (%)	Инкоботулиnumтоксин А (N = 122)		Онаботулиnumтоксин А (N = 128)	
	14 (11,5)		18 (14,1)	
	Связаны	Несвязаны	Связаны	Несвязаны
Пациенты, у которых отмечалось ≥ 1 НЯ	8 (6,6)	6 (4,9)	8 (6,3)	10 (7,8)
Головная боль	5 (4,1)	2 (1,6)	4 (3,1)	1 (0,8)
Асимметрия лица	2 (1,6)	0	3 (2,3)	0
Акне	0	1 (0,8)	0	0
Атипичная пневмония	0	0	0	1 (0,8)
Птоз брови	1 (0,8)	0	0	0
Отит	0	1 (0,8)	0	0
Экзема	0	0	0	1 (0,8)
Отек века	1 (0,8)	0	0	0
Птоз века	0	0	1 (0,8)	0
Перелом стопы	0	0	0	1 (0,8)
Эрлихиоз человека	0	1 (0,8)	0	0
Гематома в месте инъекции	0	0	1 (0,8)	0
Разрыв	0	1 (0,8)	0	0
Костно-мышечная боль	0	0	0	1 (0,8)
Назофарингит	0	0	0	1 (0,8)
Парестезия (бровь)	1 (0,8)	0	0	0
Пневмония	0	0	0	1 (0,8)
Ревматоидный артрит	0	1 (0,8)	0	0
Перелом ребра	0	1 (0,8)	0	0
Царапина	0	0	0	1 (0,8)
Синусит	0	1 (0,8)	0	1 (0,8)
Ссадина	0	0	0	1 (0,8)
Тромбоз	0	1 (0,8)	0	0
Нечеткость зрения	0	0	1 (0,8)	0

*Общее число НЯ может превышать количество пациентов, у которых отмечалось более одного НЯ, так как у отдельных пациентов отмечалось несколько НЯ. НЯ – нежелательное явление.

Отсутствие информативных сравнительных исследований препаратов BoNT/A в эстетической медицине способствует дебатам между практикующим врачами по вопросам относительной эффективности представленных на рынке препаратов и режимов их дозирования.⁹ Результаты проведенного нами исследования подтверждает установившееся мнение об отсутствии статистически значимых различий между Инкоботулинумтоксина А и Онаботулинумтоксина А по величине и длительности эффекта. Кроме того, оба препарата отличались благоприятным профилем безопасности, хорошей переносимостью и серьезных нежелательных явлений, связанных с проводимой терапией.

Таким образом, полученные данные подтверждают клиническую эквивалентность Инкоботулинумтоксина А и Онаботулинумтоксина А в коррекции умеренных и глубоких ММ в рекомендованной FDA дозе 20 ЕД с заранее определенным пределом эквивалентности $\pm 15\%$ для первичной конечной точки. Профили эффективности и безопасности обоих препаратов оставались сопоставимыми на протяжении 4 месяцев после коррекции. Оценки пациентов также не различались, а степень удовлетворенности достигнутым результатом был неизменно высокой во всех временных точках.

Благодарности: Авторы отмечают и признают вклад в исследование нашего коллеги, соведущего исследователя и друга, безвременно ушедшего доктора Фредерика Брандта (Dr. Fredric Brandt). Авторы также выражают глубокую признательность докторам Timothy Flynn, Jeffrey Kenkel и Phil Werschler, составившим независимую экспертную группу, за важный вклад в проведение исследования. Авторы выражают искреннюю благодарность Mario Aceves, PhD, за ведение клинической части исследования, а также Babajide Olayinka, MSc и Amit Verma, DrPH, MPH за проведение биостатистического анализа и поддержку.

Литература

1. Frevert J. Pharmaceutical, biological, and clinical properties of botulinum neurotoxin type A products. *Drugs R D* 2015;15:1–9.
2. Merz Pharmaceuticals, LLC. Xeomin US prescribing information. Available from: <http://www.xeomin.com/consumers/pdf/xeomin-full-prescribing-information.pdf>. Accessed June 4, 2015.
3. Allergan, Inc. Botox US prescribing information. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/103000s5232lbl.pdf. Accessed June 4, 2015.
4. Carruthers A, Kiene K, Carruthers J. Botulinum A exotoxin use in clinical dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:788–97.
5. Carruthers A, Carruthers J. Clinical indications and injection technique for the cosmetic use of botulinum A exotoxin. *Dermatol Surg* 1998;24:1189–94.
6. Beer KR, Boyd C, Patel RK, Bowen B, et al. Rapid onset of response and patient-reported outcomes after onabotulinumtoxinA treatment of moderate-to-severe glabellar lines. *J Drugs Dermatol* 2011;10:39–44.
7. Benecke R, Jost WH, Kanovsky P, Ruzicka E, et al. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2005;64:1949–51.
8. Roggenkämper P, Jost WH, Bihari K, Comes G, et al. Efficacy and safety of a new Botulinum Toxin Type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm* 2006;113:303–12.
9. Poulain B, Trevidic P, Clave M, Aharoni C, et al. Clinical equivalence of conventional OnabotulinumtoxinA (900 kDa) and IncobotulinumtoxinA (neurotoxin free from complexing proteins—150 kDa): 2012 multidisciplinary French consensus in aesthetics. *J Drugs Dermatol* 2013;12:1434–46.
10. Sattler G, Callander MJ, Grablowitz D, Walker T, et al. Noninferiority of incobotulinumtoxinA, free from complexing proteins, compared with another botulinum toxin type A in the treatment of glabellar frown lines. *Dermatol Surg* 2010;36(Suppl 4):2146–54.
11. Moers-Carpi M, Dirschka T, Feller-Heppt G, Hilton S, et al. A randomised, double-blind comparison of 20 units of onabotulinumtoxinA with 30 units of incobotulinumtoxinA for glabellar lines. *J Cosmet Laser Ther* 2012;14:296–303.
12. Prager W, Rappl T. Phase IV study comparing incobotulinumtoxinA and onabotulinumtoxinA using a 1:1.5 dose-conversion ratio for the treatment of glabellar frown lines. *J Cosmet Dermatol* 2012;11:267–71.
13. Jones D, Carruthers J, Narins RS, Coleman WP III, et al. Efficacy of incobotulinumtoxinA for treatment of glabellar frown lines: a post hoc pooled analysis of 2 randomized, placebo-controlled, phase 3 trials. *Dermatol Surg* 2014;40:776–85.
14. Dressler D, Mander G, Fink K. Measuring the potency labelling of onabotulinumtoxinA (Botox) and incobotulinumtoxinA (Xeomin) in an LD50 assay. *J Neural Transm* 2012;119:13–5.

Адрес для ведения переписки и направления запросов на перепечатку:
Michael A. C. Kane, 115 East 67th Street, New York, NY 10065, or e-mail: michaelkanemd@earthlink.net