

Клиническая безопасность и терапевтические возможности применения препарата «Релатокс» для коррекции мимических морщин

«Релатокс» — первый российский препарат ботулинического нейротоксина типа А. Выполнено сравнительное исследование применения препаратов «Релатокс» и «Ботокс» для коррекции мимических морщин. Результаты исследования, проведенного на 104 добровольцах, показали низкую реактогенность, высокую безопасность и выраженную лечебную эффективность препарата «Релатокс», сравнимые с данными характеристиками препарата «Ботокс». Отмеченные немногочисленные системные и местные реакции были слабо выражены и проходили самостоятельно. Лабораторные показатели за весь период наблюдения не выходили за пределы нормальных значений. Оба препарата продемонстрировали одинаковую эффективность, при несколько большей выраженности и длительности релаксирующего действия у препарата «Релатокс».

Ключевые слова: реактогенность; безопасность; лечебная эффективность; Релатокс; Ботокс; мимические морщины

Е. В. Плотникова¹
В. Д. Елькин²

ВВЕДЕНИЕ

Коррекция мимических морщин с помощью введения препаратов ботулинического нейротоксина типа А (БТА) является одной из самых востребованных косметических процедур [1, 10]. Широкое использование ботулинического токсина, в том числе в эстетических целях, связано как с технической простотой его применения, так и с высокой эффективностью и выраженной безопасностью [8, 9]. Вызываемая им временная химическая денервация и мышечный парез способствуют расправлению морщин и положительно влияют на качество жизни [4].

Из 8 известных серотипов ботулинического нейротоксина в настоящее время по медицинским показаниям практически используется лишь ботулотоксин типа А (БТА). (Хотя надо отметить, что в некоторых странах применяется также и ботулинический токсин типа В). БТА составляет основу таких препаратов, как «Ботокс» (Allergan, США), «Диспорт» (Ipsen, Франция), «Лантокс» (Lanzhou Institute of Biological Products, Китай) и «Ксеомин» (Merz, Германия).

До последнего времени мы не имели подобного отечественного миорелаксанта. В последние годы ФГУП НПО «Микроген» Минздравсоцразвития России разработал и провел доклинические испытания первого российского препарата ботулотоксина типа А «Релатокс». Контроль препарата проведен в ФГБУ «Государственный научно-исследовательский институт стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича» Минздравсоцразвития России. Экспериментальная часть исследования по изучению реактогенности, безопасности и фармакологической эффективности осуществлена на

¹ Плотникова Елена Владимировна, ассистент кафедры дерматовенерологии

² Елькин Владимир Дмитриевич, д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздравсоцразвития России, г. Пермь.
E-mail: rector@psma.ru

Таблица 1

Распределение добровольцев с мимическими морщинами по возрасту и полу в группах наблюдения («Релатокс») и сравнения («Ботокс»)

Добро- вольцы (половая принад- лежность)	Возраст, лет							
	18–30		31–40		41–50		51–60	
	«Релатокс»	«Ботокс»	«Релатокс»	«Ботокс»	«Релатокс»	«Ботокс»	«Релатокс»	«Ботокс»
Женщины	5	4	19	23	18	13	8	10
Мужчины	0	0	1	0	1	1	1	0
Всего	5	4	20	23	19	14	9	10

базе предприятия «Иммунопрепарат» (Уфа, Республика Башкортостан), филиала ФГУП НПО «Микроген» Минздравсоцразвития России. В опыте на лабораторных животных установлена низкая реактогенность, высокая безопасность и выраженная фармакологическая активность препарата «Релатокс», сравнимые с соответствующими характеристиками препарата «Ботокс» [5]. Полученные данные позволили рекомендовать дальнейшее изучение препарата «Релатокс» в клинических испытаниях на добровольцах, в частности его применение для коррекции мимических морщин.

Цель исследования — клиническая оценка реактогенности, безопасности и лечебной эффективности препарата ботулинического токсина типа А «Релатокс» при применении у пациентов с мимическими морщинами лица и шеи. Проведение исследования было одобрено Комитетом по этике при Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 104 добровольца в возрасте от 18 до 60 лет, разделенные на 2 равноценные группы: группу наблюдения, получавшую препарат «Релатокс», и группу сравнения, в которой применяли препарат «Ботокс» (табл. 1).

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с положениями GCP.

Критерии включения в исследование:

- наличие письменного информированного согласия добровольца на участие в исследовании;
- возраст — 18–60 лет;

- наличие гиперфункциональных динамических морщин в области лица и/или шеи:

- горизонтальных морщин в области лба,
- межбровных морщин,
- морщин в периорбитальной зоне,
- морщин в области спинки носа,
- морщин в нижней части лица и в области шеи.

Критерии исключения:

- воспалительный процесс в месте планируемой инъекции;
- острая фаза инфекционного заболевания;
- высокая степень миопии;
- отягощенный аллергологический анамнез (особенно аллергия на препараты, содержащие белки);
- прием антибиотиков (группы аминогликозидов, эритромицина, тетрациклинов, полимиксинов), антикоагулянтов, антиагрегантов, препаратов, повышающих внутриклеточное содержание кальция, бензодиазепинов за 2 недели до начала исследования;
- применение препаратов БТА в течение 3 месяцев до начала исследования;
- злоупотребление алкоголем;
- выраженный гравитационный птоз тканей лица;
- грыжи в области верхних и нижних век;
- беременность и лактация;
- если женщина детородного возраста не прибегает к контрацепции и планирует беременность в течение ближайших 3 месяцев.

Иммунобиологический препарат с миорелаксantным действием «Релатокс» представляет собой ботулинический токсин типа А в комплексе с гемагглютинином (лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, 50 ЕД и 100 ЕД). Состав (1 флакон): комплекс ботулинического токсина типа А с гемагглютинином — 50 ЕД, 100 ЕД; желатин — 6 мг; мальтоза — 12 мг. Пре-

Таблица 2

Постинъекционные реакции на введение препаратов «Релатокс» и «Ботокс» в различные сроки наблюдения

Постинъекционные реакции	Время наблюдения									
	1 неделя		2 недели		3 недели		4 недели		60 суток	
	«Релатокс»	«Ботокс»	«Релатокс»	«Ботокс»	«Релатокс»	«Ботокс»	«Релатокс»	«Ботокс»	«Релатокс»	«Ботокс»
1. Системные	1	1	–	–	–	–	–	–	–	–
головная боль	1	1	–	–	–	–	–	–	–	–
2. Температурные	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–
3. Местные	4	3	1	1	1	–	2	–	2	–
кровотечение в месте инъекции	4	3	–	–	–	–	–	–	–	–
отек нижних век	–	–	1	1	1	–	2	–	2	–
4. Всего	6	4	1	1	1	–	2	–	2	–

парат отвечает всем требованиям, предъявляемым к инъекционным иммунобиологическим средствам и в соответствии с ГФ XI³ стерил, апиrogenен и нетоксичен. Фармакологическое действие препарата «Релатокс», как и других препаратов ботулотоксина типа А, заключается в блокаде высвобождения ацетилхолина в нервно-мышечном соединении, что приводит к временному снятию мышечного спазма в области введения.

Для оценки переносимости, реактогенности и безопасности исследуемых препаратов учитывали частоту возникновения и выраженность местных температурных и системных реакций, отмеченных врачом-исследователем, субъективные показатели оценки добровольцев, результаты лабораторных исследований (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи).

О лечебной эффективности судили по динамике изменения мимических морщин (глубины в бал-

лах — от 1 до 3 и длины в сантиметрах) после введения препарата, а также учитывалась субъективная оценка добровольцами выраженности мимических морщин.

Сравнительное клиническое исследование проводилось в течение 180 суток и включало ежедневный врачебный контроль для оценки переносимости и реактогенности в течение первых 7 суток и в дальнейшем на 30, 60, 90, 120, 150 и 180-е сутки. Одновременно каждым добровольцем давалась оценка переносимости препарата в период с 1-х по 6-е сутки. С 8-х и по 30-е сутки пациенты заполняли дневник самонаблюдения. Лабораторные показатели — общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, билирубина, общего белка, мочевины, креатинина, С-реактивного белка — определяли перед введением БТА в 0 сутки, на 7, 30 и 180-е сутки исследования.

Лечебная эффективность препарата оценивалась врачом-исследователем начиная с 7-х суток и в

³ ГФ XI — Государственная Фармакопея СССР. XI издание. — М.: Медицина, 1990.

дальнейшем во время всех визитов пациентов с одновременным фотодокументированием (фото-съемка лица каждого пациента). Кроме того, все добровольцы самостоятельно определяли эффективность препарата, заполняя специальную форму (с 8-х суток исследования и до его окончания).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдение за состоянием добровольцев после введения препаратов «Релатокс» и «Ботокс» позволило выявить ряд основных постинъекционных реакций (табл. 2). Было отмечено, что большинство постинъекционных реакций развивалось в первые 10 суток после введения препаратов.

После инъекции «Ботокса» наиболее значимыми явились реакции: системная — в 1 случае, местные — в 4 случаях. Системная реакция проявлялась в головной боли, возникавшей на 2-е сутки после введения препарата и проходившей самостоятельно в течение нескольких часов.

К местным реакциям относились кровоизлияния в точках инъекций при коррекции «гусиных лапок» (3 случая) и преходящий отек нижних век с 12-х по 15-е сутки исследования (1 случай).

После введения препарата «Релатокс» было зарегистрировано 7 случаев аналогичных реакций: системная — 1 случай и местные — 6 случаев. Кро-

ме того, отмечен 1 случай развития температурной реакции. Системная реакция носила характер головной боли, развившейся на следующий день после инъекции и, как в случае применения препарата «Ботокс», продержавшейся несколько часов. Температурная реакция с кратковременным подъемом температуры до $37,2^{\circ}\text{C}$ наблюдалась у одного из добровольцев в первые сутки после введения препарата. Местные реакции были отмечены у 6 добровольцев. У четырех из них наблюдались кровоизлияния в точках введения препарата в *m.orbicularis oculi* и в 2 случаях возник отек нижних век, продержавшийся более месяца. Все отмеченные реакции были легкой степени и разрешились самостоятельно без специального лечения.

Введение как «Ботокса», так и «Релатокса» не оказало существенного влияния на лабораторные показатели. За время всего исследования показатели общих анализов крови и мочи, биохимического анализа крови не выходили за пределы нормальных значений.

Таким образом, проведенные исследования позволяют констатировать низкую реактогенность, хорошую переносимость и безопасность препарата «Релатокс», сравнимые с соответствующими характеристиками препарата «Ботокс».

Таблица 3

Характеристика мимических морщин в сравниваемых группах в зависимости от места расположения

Место расположения	Выраженность морщин			
	Группа наблюдения («Релатокс»)		Группа сравнения («Ботокс»)	
	Глубина (баллы)	Длина (см)	Глубина (баллы)	Длина (см)
Межбровная область	2,06±0,05	2,08±0,05	1,87±0,06	2,03±0,06
Область лба	2,1±0,05	7,57±0,03	2,0±0,06	6,88±0,24
Область правого глаза	2,1±0,05	2,21±0,1	1,9±0,05	2,17±0,13
Область левого глаза	2,1±0,01	2,2±0,07	1,88±0,02	2,16±0,14
Область носа	1,81±0,06	1,68±0,08	1,64±0,08	1,59±0,09
Области углов рта	1,32±0,12	0,86±0,06	1,27±0,04	0,7±0,1
Область овала лица	1,25±0,15	—	1,55±0,06	—
Область шеи	1,9±0,14	—	1,78±0,08	—
Все области	1,83±0,12	2,77±0,23	1,74±0,08	2,59±0,21

Таблица 4

Средние дозы препаратов «Релатокс» и «Ботокс» в зависимости от области введения

Область введения	Доза препарата, ЕД	
	«Релатокс»	«Ботокс»
Межбровная область	15,56±0,19	13,75±0,29
Область лба	9,7±0,32	10,53±0,3
Область правого глаза	5,27±0,21	9,51±0,23
Область левого глаза	5,27±0,21	9,49±0,23
Область носа	3,32±0,26	3,21±0,11
Области углов рта	2,8±0,24	2,83±0,1
Область овала лица	5,68±0,60	7,41±0,40
Область шеи	7,25±0,54	9,24±0,50
Все области	43,45±0,63	42,59±0,69

Миорелаксирующее действие ботулинического токсина типа А, как правило, развивается в течение нескольких первых суток после его введения [7]. Длительность и выраженность эффекта определяется рядом факторов, в том числе величиной мышцы, ее активностью, дозой препарата и индивидуальной чувствительностью пациента [2, 6]. В связи с этим могут наблюдаться как значительная вариабельность продолжительности эффекта «Ботокса» (от нескольких недель до 6 месяцев и более), так и разные степени мышечной релаксации вплоть до полного ее отсутствия (резистентность) [3].

В проведенном исследовании лечебную эффективность препарата «Релатокс» сравнительно с препаратом «Ботокс» оценивали по динамике глубины и длины морщин после их введения, а также на основании данных анкетирования пациентов-добровольцев на тему «Оценка лечебной эффективности препарата». Преимущественное расположение и выраженность мимических морщин были одинаковыми в обеих группах (табл. 3).

В соответствии с протоколом исследования схема введения и дозы препарата «Релатокс» соответствовали таковым при применении «Ботокса». Общая средняя доза «Релатокса» в расчете на 1 добровольца составила 43,45±0,63 ЕД (табл. 4). Общая средняя доза «Ботокса» была практически такой же и равнялась 42,59±0,69 ЕД. Дозы «Релатокса», вводимые в различные области, существенно не отличались от таковых при инъектировании «Ботокса», за исключением введения препарата в области глаз, где доза «Релатокса» была почти в 2 раза меньше дозы «Ботокса». Уменьшение дозы «Релатокса» было связано с развитием стойких отеков в периорбитальной области у двух добровольцев группы наблюдения.

Изучение динамики изменения глубины и длины морщин после проведенных инъекций показало высокую лечебную эффективность обоих сравниваемых препаратов (табл. 5).

Релаксирующее действие начиналось в первые сутки после введения и далее развивалось по нарастающей, достигая максимума к 30-м суткам. В дальнейшем происходило постепенное восстановление способности мышц к сокращению, и к концу наблюдения (на 180-е сутки) средняя глубина морщин составила 1,27±0,08 балла (69,3%

Таблица 5

Лечебная эффективность препаратов «Релатокс» и «Ботокс» при применении для коррекции мимических морщин в зависимости от срока наблюдения (все области)

Срок наблюдения	Глубина складок, баллы		Длина складок, см	
	«Релатокс»	«Ботокс»	«Релатокс»	«Ботокс»
До лечения	1,83±0,12 (100%)	1,74±0,08 (100%)	2,77±0,23 (100%)	2,59±0,21 (100%)
30-е сутки наблюдения	0,27±0,05 (14,7%)	0,41±0,05 (23,6%)	0,27±0,06 (9,7%)	0,35±0,08 (13,5%)
180-е сутки наблюдения	*** 1,27±0,08 (69,3%)	** 1,35±0,05 (77,6%)	** 1,95±0,07 (70,4%)	** 1,98±0,09 (76,4%)

Примечание: ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Таблица 6

Оценка лечебной эффективности препаратов «Релатокс» и «Ботокс»: результаты анкетирования добровольцев с мимическими морщинами (в абсолютных цифрах)

Наблюдае- мые изменения	Период наблюдения (от момента введения)									
	1 неделя		2 недели		3 недели		4 недели		6 месяцев	
	«Рела- токс»	«Бо- токс»	«Рела- токс»	«Бо- токс»	«Рела- токс»	«Бо- токс»	«Рела- токс»	«Бо- токс»	«Рела- токс»	«Бо- токс»
Улучшение										
Полное (+4)	14	15	13	15	17	16	16	16	0	0
Существенное (+3)	22	26	27	28	20	29	22	29	10	3
Умеренное (+2)	11	9	7	7	9	6	10	6	24	16
Небольшое (+1)	4	2	3	1	4	1	2	1	16	29
Отсутствие из- менений (0)	1	0	1	0	1	0	0	0	2	4
Ухудшение										
Небольшое (-1)				1			1			
Умеренное (-2)			1		1		1			
Отмеченное (выраженное) (-3)										
Очень выра- женное (-4)										

от исходной). Что касается препарата «Ботокс», то динамика изменения глубины морщин после его введения была аналогичной таковой после инъекции «Релатокса» и к концу наблюдения составила $1,35 \pm 0,35$ балла (76,4% от исходной). Динамика изменения длины морщин в основном соответствовала динамике изменения их глубины с наступлением максимального эффекта на 30-е сутки и постепенным увеличением к концу исследования. К 180-м суткам длина морщин после введения «Релатокса» составила $1,95 \pm 0,07$ см (70,4% от исходной), а после инъекции «Ботокса» $1,98 \pm 0,09$ см (76,4% от исходной).

Таким образом, лечебная эффективность препарата «Релатокс» в целом не отличалась от эффективности «Ботокса». Однако выраженность ре-

лаксирующего действия «Релатокса» была больше: уменьшение глубины морщин к 30-м суткам исследования в 6,5 раз по сравнению с 4-кратным после введения «Ботокса». Длительность релаксации мышц после введения «Релатокса» также была больше, чем после инъекции «Ботокса».

К 180-м суткам наблюдения средняя глубина морщин после введения «Ботокса» превысила на 10% глубину морщин после применения «Релатокса».

Скорее, как казуистический факт, следует отметить случай полного отсутствия эффекта у добровольца-мужчины в возрасте 57 лет после коррекции мимических морщин в верхней и средней трети лица препаратом «Релатокс». Ранее

данный пациент препаратов ботулинического токсина не получал. В прошлом, будучи военным, служившим в среднеазиатском регионе, неоднократно вакцинировался от различных инфекций, что может быть одной из причин развития первичной резистентности.

Высокая терапевтическая эффективность препаратов «Релатокс» и «Ботокс» была подтверждена и самими добровольцами при заполнении форм оценки эффективности препаратов. По их мнению, оба препарата оказали сравнимое релаксирующее действие. Однако если в течение первого месяца наблюдения пациенты несколько чаще отмечали полное и существенное улучшение после введения препарата «Ботокс», то к концу исследования существенное улучшение уже чаще регистрировались добровольцами после инъекции препарата «Релатокс» (табл. 6).

ВЫВОДЫ

- Исследование показало безопасность и слабую реактогенность иммунобиологического препарата ботулотоксина типа А «Релатокс». Имевшие место постинъекционные реакции встречались редко, были слабо выражены и проходили самостоятельно, а лабораторные показатели не выходили за пределы нормальных значений на протяжении всего периода наблюдения.
- В процессе проведенных исследований отмечена высокая лечебная эффективность препарата «Релатокс», несколько превышающая выраженность и длительность релаксирующего действия препарата сравнения «Ботокс».
- Полученные положительные результаты при коррекции мимических морщин позволяют рекомендовать продолжение клинических исследований применения препарата «Релатокс» в эстетической медицине по другим показаниям. ■

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахтямов С.Н., Голоденко Н.А. Токсин ботулина А в дерматокосметологии // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – № 5. – С. 58–66.
2. Ломоносов К.М., Громова С.А., Васильева М.Ю. Роль ботулинического токсина типа А в профилактике и лечении старения кожи лица // Росс. журнал кожн. и венерич. болезней. – 2005. – № 5. – С. 68–71.
3. Орлова О.Р. Возможности и перспективы использования ботулотоксина в клинической практике // Рус. мед. журнал. – 2006. – Т. 14, № 23. – С. 1700–1707.
4. Панова О.С. Современная косметология – проблемы, поиски, решения // Эксперимент. и клинич. дерматокосметология. – 2003. – № 1. – С. 2–5.
5. Экспериментальное обоснование к использованию в косметологической практике нового отечественного иммунобиологического препарата с миорелаксantным действием Релатокс® / Плотникова Е. В., Елькин В. Д., Миронов А. Н., Мельников Н. В., Загидулин Н.В., Фельдблюм И.В. // Пермский мед. журнал. – 2011. – Т. 28, № 4. – С.125–130.
6. Borodic C.E., Cheney M., Kenna M. Mc. Contralateral injection of botulinum A toxin for treatment of hemifacial spasm to achieve increased facial symmetry // Plast. Reconstr. Surg. – 1992. – № 90. – P. 972–977.
7. Brin M.F. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity and immunology // Muscle Nerve. – 1997. – № 6. – P. 146–168.
8. Carruthers A., Carruthers J. Clinical indications and injection technique for the cosmetic use of botulinum A exotoxin // Dermatol. Surg. – 1998. – № 24. – P. 1189–1194.
9. Carruthers J., Carruthers A. Cosmetic uses of botulinum A exotoxin // Adv. Dermatol. – 1996. – № 12. – P. 280–303.
10. Carruthers J., Fagien S., Matarasso S.L. Согласованные рекомендации по использованию Botox в эстетической медицине // Пластич. и реконструкт. хирургия. – 2004. – Vol. 114. – № 6. – 30p.