

مقایسه اثربخشی و ایمنی ۳ محصول بوتولینوم توکسین نوع A تولید ایران در بهبود خطوط اخم متوسط تا شدید

انیسه صمدی

منصور نصیری کاشانی

آذین آیت‌اللهی

حامد زرتاب

مریم احمدی

علیرضا فیروز*

زمینه و هدف: در ایران در سال‌های اخیر، با افزایش تقاضا برای درمان‌های زیبایی و نیاز به محصولات داخلی با کیفیت، شرکت‌های متعددی اقدام به تولید بوتولینوم توکسین نوع A کرده‌اند. این مطالعه به بررسی و مقایسه اثربخشی بالینی و ایمنی ۳ مورد از این محصولات پرداخته است.

روش اجرا: در بخش اول مطالعه اثربخشی کلی فراورده‌های بوتولینوم توکسین نوع A مورد مطالعه، برای خطوط اخم، بر روی ۲۳۰ شرکت‌کننده دریافت‌کننده یکی از ۳ محصول داخلی، (سن $42/69 \pm 9/21$ سال) در روز ۳۰ ام بعد از تزریق در مقایسه با ۲۳۰ دریافت‌کننده درمان استاندارد (Dysport®) (سن $42/50 \pm 9/79$ سال) مورد مقایسه قرار گرفت. در بخش دوم، مقایسه اثربخشی این سه فراورده در همین بازه زمانی و ایمنی آن‌ها تا ماه چهارم پس از تزریق انجام شد.

یافته‌ها: پاسخ به درمان (حداقل دو گرید بهبودی در خطوط اخم) در مصرف‌کنندگان فراورده‌های داخلی (۶۸/۶ درصد) نسبت به مصرف‌کنندگان دیسپورت (۵۲/۸٪) در مطالعات هم‌ارزی برتری معنادار داشت ($P < 0/01$). در مقایسه ۳ گروه درمانی داخلی، تنها در درصد افراد با ۲ گرید یا بیشتر بهبودی (پزشک مستقل)، توکسین شماره ۲ بهبود معناداری را نسبت به دو محصول دیگر نشان داد. نوع و شیوع عوارض جانبی گزارش‌شده (به‌جز سردرد) با مونوگراف داروی استاندارد قابل مقایسه است.

نتیجه‌گیری: نتایج حاکی از اثربخشی و ایمنی مناسب فراورده‌های بوتولینوم توکسین A ساخت ایران در مقایسه با فراورده‌های مرجع دارد. جز در موارد محدود، اثربخشی و ایمنی این فراورده‌ها تا روز ۳۰ تقریباً مشابه هستند.

کلیدواژه‌ها: بوتولینوم توکسین نوع A، دیسپورت، خطوط اخم

دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۰۶/۱۰ پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۰۹/۲۰

پوست و زیبایی؛ پاییز ۱۴۰۴، دوره ۱۶ (۳): ۱۴۷-۱۳۹

آزمایشگاه ارزیابی بالینی فراورده‌های دارویی، آرایشی و بهداشتی (درمالب)، مرکز آموزش و پژوهش بیماریه‌های پوست و جدام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده مسئول:

علیرضا فیروز

تهران، خیابان طالقانی، شماره ۴۱۵

پست الکترونیک:

firozali@tums.ac.ir

تعارض منافع: اعلام نشده است.

مقدمه

عواملی که منجر به نمود پیری در صورت می‌شود، خطوط داینامیک اخم در پیشانی و اطراف چشم‌ها هستند. گزینه‌های درمانی فعلی جهت بهبود خط اخم شامل استفاده از نخ‌های لیفت، جراحی و استفاده از نوروتوکسین بوتولینوم می‌باشد. استفاده از بوتولینوم توکسین‌ها تأثیری در روند و فرایند پیری ندارد؛ اما با

پیری پوست یک فرآیند بیولوژیکی پیچیده است که تحت تأثیر ترکیبی از عوامل درون‌زا و برون‌زا قرار دارد. از آنجایی که سلامت و زیبایی پوست یکی از عوامل اصلی نمایانگر «بهبودی» کلی و درک «سلامت» در انسان تلقی می‌شود، چندین استراتژی ضدپیری در سال‌های گذشته توسعه یافته‌اند. یکی از

عامل ایجاد این خطوط مقابله کرده و در پیشگیری و درمان خطوط چروک داینامیک می‌تواند مؤثر باشد.^۱

تزریق بوتولینوم توکسین نوع A (BoNT/A) به‌عنوان یکی از رایج‌ترین و مؤثرترین روش‌های غیرتهاجمی در جوان‌سازی پوست و درمان خطوط دینامیک صورت، به‌ویژه در ناحیه گلابلار، مورد توجه گسترده قرار گرفته است که استفاده از آن در سال ۲۰۲۲ در ایالات متحده آمریکا با افزایش ۷۳ درصدی به بیش از ۸/۷ میلیون مورد رسیده است.^۲

سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) پنج فرمولاسیون از BoNT/A را، علاوه بر فرم اصلی آنابوتولینوم توکسین A (Botox)، تأیید کرده است. این فرمول‌ها شامل آبوبوتولینوم توکسین (Dysport)، اینکوبوتولینوم توکسین (Xeomin)، پرابوتولینوم توکسین (Jeuveau)، داکسیبوتولینوم توکسین (Daxxify) و لتیبوتولینوم توکسین A (Letybo) هستند که برای بهبود خطوط ناحیه خطوط اخم مورد تأیید قرار گرفته‌اند.^{۳-۷}

با وجود داشتن زنجیره سبک (Light Chain) فعال آنزیمی مشترک، هر نوروتوکسین باید به‌صورت جداگانه در نظر گرفته شود، زیرا فرآیند تولید منحصر به فرد و تفاوت‌های موجود در نحوه آماده‌سازی آن‌ها منجر به ویژگی‌های بالینی متمایز می‌شود.^۸

در ایران نیز در سال‌های اخیر، با افزایش تقاضا برای درمان‌های زیبایی و نیاز به محصولات داخلی با کیفیت، شرکت‌های متعددی اقدام به تولید بوتولینوم توکسین نوع A نموده‌اند.^{۹،۱۰}

این اقدام در راستای بومی‌سازی فناوری تولید فرآورده‌های بیولوژیک پیشرفته و کاهش وابستگی به واردات صورت گرفته است. برخی از این محصولات پس از گذراندن مراحل آزمایش‌های بالینی و ارزیابی‌های کیفی، موفق به دریافت تأییدیه از سازمان غذا و دارو و سایر نهادهای رگولاتوری کشور شده‌اند. تولید داخلی این محصولات علاوه بر کاهش هزینه‌ها و

افزایش دسترسی بیماران و پزشکان، فرصت ارزشمندی برای انجام مطالعات مقایسه‌ای و ارزیابی اثربخشی برندهای داخلی و خارجی فراهم کرده است.

بنابراین انجام مطالعه‌ای با هدف مقایسه اثربخشی و ایمنی برندهای مختلف آبوبوتولینوم توکسین نوع A در درمان خطوط ناحیه گلابلار ضرورتی علمی و بالینی دارد. این پژوهش می‌تواند ضمن فراهم‌سازی شواهد علمی معتبر برای تصمیم‌گیری بالینی، به ارتقای کیفیت محصولات داخلی و بهبود نتایج درمان‌های زیبایی در کشور کمک شایانی نماید. این مطالعه به بررسی و مقایسه اثربخشی بالینی و ایمنی ۳ مورد از این محصولات پرداخته است.

روش اجرا

این مطالعه جهت ارزیابی و مقایسه اثربخشی و ایمنی ۳ محصول نوروتوکسین بوتولینوم نوع A تولید ایران در بهبود خطوط اخم (Glabellar Lines) متوسط تا شدید طراحی و انجام شده است. در بخش اول مطالعه، اثربخشی کلی فرآورده‌های بوتولینوم توکسین نوع A مورد مطالعه، برای خطوط اخم، بر روی ۲۳۰ شرکت‌کننده دریافت‌کننده یکی از ۳ محصول داخلی، در روز ۳۰ ام بعد از تزریق در مقایسه با ۲۳۰ دریافت‌کننده درمان استاندارد (Dysport®) تولید شرکت Ipsen مورد مقایسه قرار گرفت. در بخش دوم، مقایسه اثربخشی این سه فرآورده در همین بازه زمانی و ایمنی آنها تا ماه چهارم پس از تزریق انجام شد.

تمامی این فرآورده‌ها بین سال‌های ۱۴۰۲ تا ۱۴۰۴ جهت ارزیابی بالینی به مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جدام ارجاع شدند و تا تاریخ نگارش این مقاله ویزیت پیگیری پایانی (۱۲۰ روز) خود را به پایان رسانده بودند.

تمامی مطالعات مورد بررسی مطابق با اعلامیه هلسینکی و دستورالعمل‌های عملکرد بالینی خوب (GCP) انجام شده بودند. پروتکل همه مطالعات مورد تأیید کمیته اخلاق در پژوهش‌های بالینی دانشگاه

♦ وجود هر گونه عفونت فعال یا بیماری پوستی حاد در نواحی تزریق و

♦ بارداری (تأییدشده با تست ادراری) یا شیردهی.

شرکت‌کنندگان در تمامی مطالعات ۴۰ تا ۶۰ واحد بین‌المللی از داروی نوروتوکسین آبوبوتولینوم نوع A تولید ایران یا داروی دیسپورت به‌عنوان شاهد را در سه نقطه در ناحیه خطوط اخم (در عضلات Procerus و Corrugator) دریافت کردند. قبل از تزریق و ۳۰ روز بعد از آن از صورت افراد در حالت حداکثر اخم عکس گرفته شد و شدت خطوط اخم منطقه Glabellar براساس معیار GLSS توسط محققین (ارزیابی زنده) و یک نفر پزشک آموزش‌دیده مستقل و همچنین براساس Self-Satisfaction Assessment توسط فرد شرکت‌کننده امتیازدهی و ثبت شد. پاسخ به درمان به‌عنوان یک و دو گرید بهبود در شدت اخم در حالت حداکثر اخم در نظر گرفته شد.

آنالیز آماری

اثربخشی کلی توکسین‌ها براساس پارامترهای ارزیابی‌شده در روز ۳۰ پس از تزریق در ۲۳۰ نفر دریافت‌کننده بوتولینوم توکسین‌های داخلی با ۲۳۰ دریافت‌کننده داروی کنترل (دیسپورت) مورد مقایسه قرار گرفتند. برای مقایسه متغیرهای کمی از آزمون مربع کای (Chi-Square) استفاده شد. برای مقایسه بین گروهی ۳ برند بوتولینوم توکسین تولید داخل نیز پارامترهای مربوط به ویزیت روز ۳۰ به کمک آزمون مربع کای مورد مقایسه قرار گرفت. در تمامی آنالیزها مقدار $P < 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

بخش اول: مقایسه اثربخشی کلی محصولات بوتولینوم توکسین داخلی و درمان استاندارد Dysport® تولید شرکت Ipsen) در روز ۳۰ ام بعد از تزریق:

آنالیزهای این بخش، بر روی ۴۶۰ شرکت‌کننده

علوم پزشکی تهران قرار گرفته بود و همگی در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT) با کدهای زیر به ثبت رسیده بودند:

IRCT20150101020514N23

IRCT20150101020514N32

IRCT20150101020514N30.

در تمامی این مطالعات شرکت‌کنندگان شامل مردان و زنان ۱۸ الی ۶۵ ساله دارای درجات متوسط تا شدید خط اخم براساس معیار GLSS (Glabellar Line Severity Score) در حالت ماکزیمم اخم بودند. مهم‌ترین معیارهای عدم ورود به مطالعات شامل موارد زیر بود:

- ♦ حساسیت به بوتولینوم توکسین یا هر ترکیب دیگری در فرمولاسیون و همچنین فیلرهای تزریقی در منطقه صورت؛
- ♦ درمان پیشین با بوتولینوم توکسین در نواحی صورت طی ۶ ماه اخیر؛
- ♦ درمان پیشین با فیلر، ابریژن یا لیزر جوان‌سازی پوست در ناحیه Glabellar طی ۱۲ ماه قبل؛
- ♦ سابقه تتو ابرو یا هر پروسجر دیگری در ناحیه ابرو طی یک ماه اخیر؛
- ♦ مصرف داروهای آمینوگلایکوزیدها، پنسیلیمین، کینین، کلروکین، هیدروکسی کلروکین، Calcium Channel Blockers، در یک هفته اخیر یا داروهای ضد انعقاد و آسپرین طی ۱۰ روز اخیر؛
- ♦ سابقه هرگونه اعمال جراحی روی عضلات صورت و اسکارهای نواحی پیشانی و مناطق اطراف (از جمله ابرو)؛
- ♦ ابتلا به بیماری‌هایی که می‌تواند فعالیت عصبی عضلانی را تحت تأثیر قرار دهد (مثل میاستنی گراویس، ALS یا ایتون لامبرت) یا سابقه فلج یا عدم تقارن مشخص و واضح در صورت اعصاب صورت؛

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک در دو گروه درمانی بوتولینوم توکسین‌های داخلی (A) و دیسپورت (B).

گروه درمانی	تعداد شرکت‌کنندگان	میانگین سن افراد شرکت‌کننده (سال)	نسبت زنان (%)	نسبت افراد با خطوط اخم شدید (%)	میانگین واحد تزریق برای هر نفر	میانگین زمان شروع اثر (روز)
A	۲۳۰	۴۲/۶۹ ± ۹/۲۱	۵۷/۲	۶۱/۱۰	۴۷/۶۸ ± ۷/۰۳	۵/۷۶ ± ۳/۷۶
B	۲۳۰	۴۲/۵۰ ± ۹/۷۹	۵۴/۱	۶۱/۰۰	۴۷/۲۷ ± ۶/۸۴	۶/۵۴ ± ۴/۰۰

بخش دوم: مقایسه اثربخشی محصولات بوتولینوم توکسین داخلی:

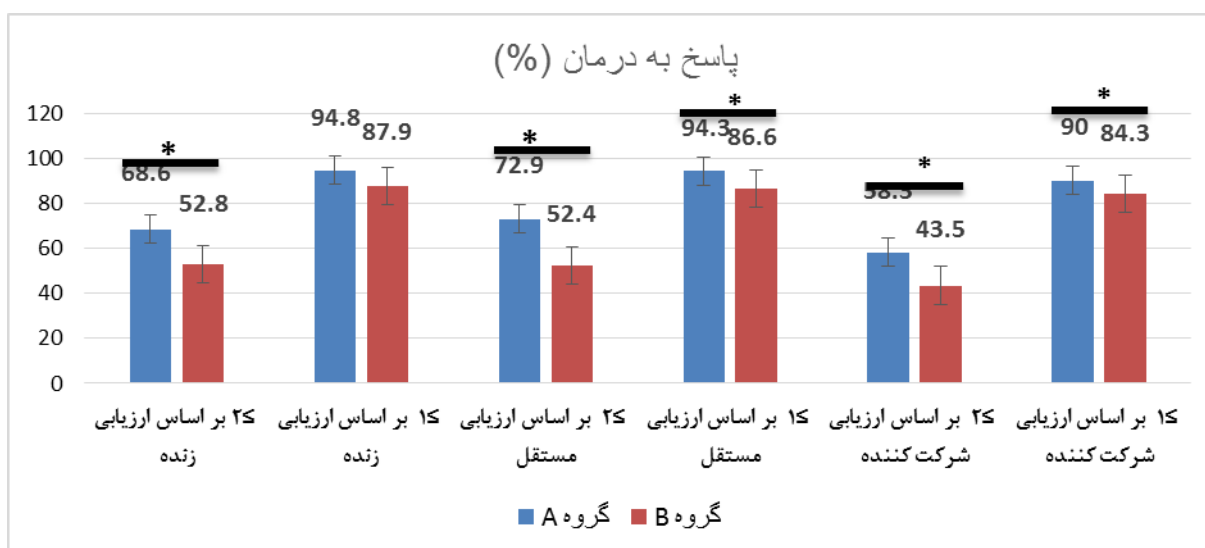
مشخصات مطالعات و محصولات مورد استفاده در آن‌ها در جدول ۲ آمده است. به دلیل رعایت اصول محرمانگی نام تجاری و نام شرکت تولیدکننده در متن مقاله ذکر نشده است.

در مقایسه پاسخ به درمان حداقل ۱ و ۲ گریدی در ۳ گروه درمانی با بوتولینوم توکسین‌های داخلی، تنها در درصد افراد با ۲ گرید یا بیشتر بهبودی براساس ارزیابی پزشک مستقل، نورو توکسین شماره ۲ بهبود معناداری را نسبت به دو محصول دیگر نشان داد (شکل ۲).

در سایر موارد پاسخ به درمان در بین ۳ نورو توکسین مورد مطالعه، از نظر آماری مشابه بود.

واجد شرایط انجام شد که ۲۳۰ نفر ایشان دریافت‌کننده یکی از ۳ مدل بوتولینوم توکسین تولید داخل (گروه A) و ۲۳۰ نفر دیگر دریافت‌کننده دیسپورت تولید شرکت Ipsen بودند (گروه B). جدول ۱ مشخصات دموگرافیک دو گروه مطالعه را نشان می‌دهد که حکایت از قابل مقایسه بودن همه پارامترها در بدو ورود در دو گروه دارد.

شکل ۱ پاسخ به درمان حداقل ۱ و ۲ گریدی را در دو گروه درمانی مورد مقایسه قرار می‌دهد. همان‌طور که ملاحظه می‌شود به جز مورد «پاسخ به درمان یک گرید یا بیشتر براساس ارزیابی زنده» در باقی موارد برتری معنادار توکسین‌های ساخت داخل نسبت به دیسپورت قابل تشخیص است.



شکل ۱: مقایسه پاسخ به درمان حداقل ۱ و ۲ گریدی در دو گروه A (دریافت‌کننده توکسین‌های داخلی) و B (دریافت‌کننده دیسپورت) براساس ارزیابی زنده، ارزیابی مستقل و ارزیابی فرد شرکت‌کننده. *معنادار از نظر آماری ($P < 0.05$)

جدول ۲: مشخصات مطالعات و محصولات مورد استفاده در آن‌ها.

ردیف	نوع محصول	تعداد شرکت‌کنندگان	میانگین سن افراد شرکت‌کننده (سال)	نسبت زنان (%)	نسبت افراد با خطوط اخم شدید (%)	میانگین واحد تزریق برای هر نفر شروع اثر (روز)	میانگین زمان
I	آبوتولینوم توکسین A	۷۳	۴۲/۵۶±۹/۴۴	۵۲/۱۰	۵۸/۹۰	۴۷/۸۱±۶/۸۸	۵/۲۵±۳/۳۹
II	آبوتولینوم توکسین A	۷۳	۴۳/۸۳±۹/۴۶	۵۲/۱۰	۶۷/۱۲	۴۶/۱۶±۷/۰۰	۷/۰۸±۴/۳۴
III	آبوتولینوم توکسین A	۸۴	۴۲/۹۵±۸/۴۰	۶۶/۷	۵۷/۱۴	۴۸/۸۱±۷/۵۱	۵/۱۵±۳/۲۶

مقایسه نتایج ایمنی

جدول ۳ مقایسه نوع و شیوع مهم‌ترین و شایع‌ترین عوارض جانبی در ۳ مطالعه را نشان می‌دهد که بیشترین افراد با حداقل یک عارضه جانبی گزارش شده مربوط به توکسین I و کمترین آن مربوط به توکسین شماره II می‌باشد.

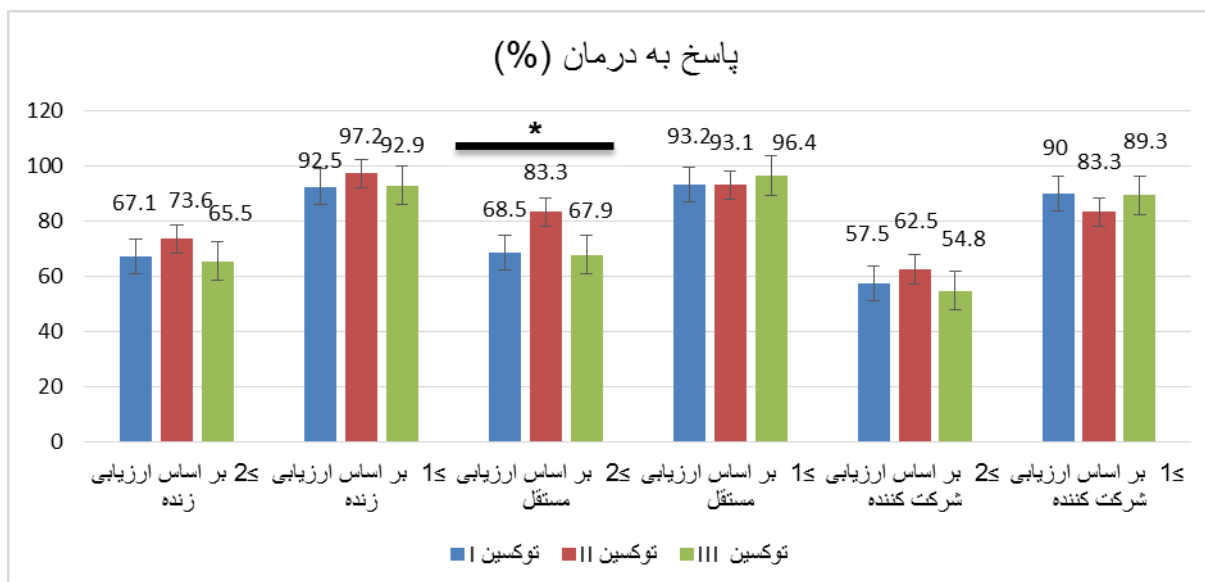
بحث

تزریق بوتولینوم توکسین با مقاصد زیبایی (Aesthetic) در ایران سابقه نسبتاً طولانی دارد؛ با این حال گزارشات مروری اندکی در این خصوص به مرحله انتشار رسیده‌اند.

یافته‌های سه مطالعه انجام‌شده نشان می‌دهد که تزریق بوتولینوم توکسین نوع A، در قالب برندهای

رایج نظیر Botox، Dysport یا Neuronox، در میان جمعیت ایرانی اثربخشی و ایمنی قابل‌قبولی دارد. در مطالعه نخست، تجربه بیش از ۱۲۹۵ تزریق در ۱۰۸ بیمار نشان داد که Dysport با وجود قدرت واحدی کمتر نسبت به Botox، در دوزهای مناسب قادر است نتایج زیبایی مطلوب و ماندگار (حداقل چهار ماه) در خطوط دینامیک ناحیه فوقانی صورت ایجاد کند و در عین حال پروفایل ایمنی مناسبی داشته باشد. به علاوه، تفاوت نیاز دوز میان عضلات مختلف نشان‌دهنده اهمیت ارزیابی دقیق آناتومیک و شدت انقباض عضلات پیش از تزریق است.^{۱۱}

مطالعه دوم بعد روان‌شناختی نتایج درمان‌های زیبایی را نشان می‌دهد. کاهش معنی‌دار امتیاز افسردگی یک ماه پس از تزریق حاکی از آن است که بهبود ظاهر



شکل ۲: مقایسه پاسخ به درمان حداقل ۱ و ۲ گریدی در دریافت‌کنندگان ۳ برند توکسین داخلی بر اساس ارزیابی زنده، ارزیابی مستقل و ارزیابی فرد شرکت‌کننده.

*معنادار از نظر آماری ($P < 0.05$)

جدول ۳: تعداد عوارض جانبی ثبت شده به تفکیک هر مطالعه.

توکسین I	توکسین II	توکسین III	دیسپورت (مجموع ۳ مطالعه)
افراد با حداقل یک عارضه جانبی ۳۰ (۴۱/۱۰ درصد)	۲۰ (۲۷/۴۰ درصد)	۲۴ (۲۸/۵۰ درصد)	۷۶ (۳۳ درصد)
سر درد ۲۰ (۲۷/۴ درصد)	۱۵ (۲۰/۵۴ درصد)	۱۹ (۲۰/۵۴ درصد)	۵۳ (۲۳ درصد)
سرگیجه ۳ (۴/۱۱ درصد)	۰	۱ (۱/۱۹ درصد)	۹ (۳/۹ درصد)
درد و ناراحتی در محل تزریق ۷ (۹/۹۵ درصد)	۷ (۸/۸۵ درصد)	۷ (۹/۵۲ درصد)	۱۹ (۸/۲ درصد)
درد چشم ۳ (۴/۱۱ درصد)	۰	۱ (۱/۱۹ درصد)	۵ (۲/۱ درصد)
پتوز پلک ۱ (۱/۳۷ درصد)	۱ (۱/۳۷ درصد)	۱ (۱/۱۹ درصد)	۲ (۰/۸ درصد)
تهوع ۳ (۴/۱۱ درصد)	۰	۲ (۲/۳۸ درصد)	۲ (۰/۸ درصد)
تاری دید ۰	۰	۲ (۲/۳۸ درصد)	۴ (۱/۷ درصد)

مطالعه حاضر هستند^{۱۴}. حداقل و حداکثر زمان شروع اثربخشی نیز ۱ روز و ۱۸ روز گزارش شده است که در محدوده مشابه مطالعه حاضر قرار می‌گیرد.

در مورد سایر بوتولینوم توکسین‌های تولید داخل موجود در بازار ایران دو مقاله چاپ شده در حال حاضر در دسترس است که پاسخ به درمان گزارش شده در آن‌ها به ترتیب ۹۴/۵ و ۷۵/۴۴ درصد می‌باشد^{۱۵}. لازم به توضیح است که نحوه محاسبه پاسخ به درمان در برخی از این مطالعات با مطالعه حاضر تفاوت‌های جزئی دارد. به این ترتیب که افراد با شدت خطوط منطقه اخم صفر و یک (بدون خط اخم و موارد خفیف) به‌عنوان پاسخ به درمان در نظر گرفته شده‌اند که در بعضی موارد معادل یک‌گريد بهبودی می‌باشد.

مقایسه فراورده‌های بوتولینوم توکسین ایرانی مورد ارزیابی در این مطالعه نشان داد که جز در موارد محدود، اثربخشی این فراورده‌ها تا روز ۳۰ تقریباً مشابه هستند. تمامی فراورده‌های بوتولینوم توکسین مورد بررسی در مطالعه حاضر از نوع ابوتولینوم توکسین گروه A هستند و فناوری و روش ساخت و استخراج آن‌ها مشابه است، با این حال تفاوت‌های ساختاری میان فرمولاسیون‌های مختلف بوتولینوم توکسین نوع A می‌تواند منجر به تفاوت‌هایی در اثربخشی شود. این تفاوت‌ها ناشی از فرآیندهای تولید متفاوت، ترکیب‌های فرمولاسیون و واحدهای توان متفاوت هستند که قابل جایگزینی با یکدیگر نیستند.

چهره می‌تواند با ارتقای خلق و تصویر ذهنی از خود همراه باشد. این اثر در افراد جوان‌تر، با تحصیلات بالاتر و کسانی که تجربه قبلی تزریق داشته‌اند بیشتر گزارش شده است بنابراین، مداخلات زیبایی با سم بوتولینوم ممکن است علاوه بر اثرات ظاهری، پیامدهای مثبت هیجانی و روانی نیز داشته باشند^{۱۲}.

در مطالعه سوم، بررسی ۲۳۵ مراجعه‌کننده نشان داد که عوارض جانبی تزریق بوتولینوم توکسین عمدتاً خفیف و گذرا بوده و در درصد کمی از بیماران رخ داده است؛ از جمله افتادگی پلک (۱/۳٪)، ادم آلرژیک (۱/۷٪)، سنکوپ وازوواگال (۲/۱٪) و هماتوم (۳/۸٪). با این حال، حتی در میان افرادی که دچار عارضه شده بودند، بیش از ۶۰٪ میزان رضایت بالایی را گزارش کردند. در بیماران بدون عارضه، میزان رضایت به بالای ۹۰٪ می‌رسید که بیانگر تحمل‌پذیری و پذیرش بالای این روش در میان بیماران ایرانی است^{۱۳}.

با توجه به نتایج به‌دست‌آمده در مطالعه حاضر، پاسخ به درمان (حداقل دو‌گريد بهبودی در خطوط اخم با شدت متوسط تا شدید) در مصرف‌کنندگان فراورده‌های داخلی، ۶۸/۶٪ است که نسبت به مصرف‌کنندگان فراورده دیسپورت در مطالعات هم‌ارزی برتری معنادار دارد.

در مطالعات مروری مشابه در مورد فراورده دیسپورت، این پاسخ به درمان در روز ۳۰ بین ۶۳/۷٪-۴۹/۴٪ گزارش شده است که تأییدکننده نتایج

♦ سردرد تنشی ناشی از اضطراب به‌ویژه در افرادی که سابقه میگرن یا سردردهای تنشی دارند^{۱۷}. همچنین کمپرس یخ طولانی مدت پس از تزریق نیز می‌تواند از علل این سردردها باشد.

در گزارش متاآنالیز صورت‌گرفته ۱۸ رخداد پتوز پلک در مطالعات مختلف اعداد متفاوتی بین کمتر از ۵٪-۱٪ گزارش شده است. شیوع پتوز پلک گزارش شده در مجموع دریافت‌کنندگان ۳ توکسین تولید داخل حدود ۱/۳۰٪ می‌باشد که در محدوده پایین این بازه قرار می‌گیرد.

سه مطالعه‌ای که در این مقاله مورد ارزیابی و مقایسه قرار گرفتند، همگی در شرایط یکسان بالینی و آزمایشگاهی طراحی و اجرا شده‌اند. پزشکان تزریق‌کننده و ارزیاب، روش‌های مورد استفاده در ارزیابی‌ها و اپراتورهای آن‌ها در ۳ مطالعه کاملاً یکسان بوده‌اند و این مشابهت کمک می‌کند تا تنها متغیر فراورده، در این مطالعه مورد ارزیابی قرار گیرد. با توجه به جمیع موارد این مقاله برای اولین بار گزارشی جامع از اثربخشی و ایمنی فراورده‌های بوتولینوم توکسین A ساخت ایران ارائه می‌دهد که حاکی از اثربخشی و ایمنی مناسب این محصولات در مقایسه با فراورده‌های مرجع است. با توجه به افزایش شرکت‌های تولیدکننده داخلی ممکن است ادامه این مطالعه با تعدادی بیشتری از محصولات داخلی قابل انجام باشد.

References

1. Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, et al. Skin anti-aging strategies. *Dermatoendocrinol* 2012;4:308-19.
2. Surgeons. ASOP. Plastic surgery statistics. Accessed may 3. 2024.
3. Glogau R, Kontis TC, Liu Y, et al. Progressive improvement in static glabellar lines after repeated treatment with daxibotulinumtoxin for injection. *Dermatol Surg* 2021;47:1579-84.
4. Gold M, Taylor S, Mueller DS, et al. Efficacy and safety of letibotulinumtoxin in the treatment of moderate and severe glabellar lines in females 35 to 50 years of age: Post hoc analyses of the phase 3 clinical study data. *Aesthet Surg J Open Forum* 2024;6:ojae010.
5. Vasile G, Green C, Bhatti H, et al. Onabotulinumtoxin versus prabotulinumtoxin-xvfs: A randomized, triple-blind, split-face study on the time to onset, rhytid appearance, and patient satisfaction in forehead and glabellar lines. *J Clin Aesthet Dermatol* 2023;16:47-9.

برخی مطالعات نشان می‌دهند که اگرچه برندهای مختلف BoNT/A تفاوت‌های ساختاری هستند، این تفاوت‌ها تأثیر قابل توجهی بر دوام و اثربخشی آن‌ها در درمان چین‌وچروک ندارند. با این حال، تحقیقات دیگری حاکی از آن است که برخی فرمولاسیون‌ها ممکن است مدت‌زمان اثر طولانی‌تر و عملکرد درمانی بهتری نسبت به سایرین داشته باشند^{۱۵}.

نوع و شیوع عوارض جانبی گزارش شده در این مطالعه با مونوگراف داروی استاندارد قابل مقایسه است؛ با این حال شیوع سردرد در تمامی گروه‌های درمانی (حتی دریافت‌کنندگان دیسپورت) بیش از ارقام گزارش شده در مطالعات مشابه است^{۱۶}. از علت‌های سردرد پس از تزریق نوروکسین آبوبوتولینوم نوع A می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- ♦ تغییر در تعادل عضلات پیشانی پس از فلج‌شدن عضلات اخم‌کننده که ممکن است باعث کشیدگی یا فشار غیرعادی شود؛
- ♦ تحریک اعصاب سطحی ناحیه گلابلا (مانند سوپراوربیتال یا سوپراتروکلنار) به دلیل عبور سوزن یا فشار محلول؛
- ♦ تکنیک نامناسب تزریق (زاویه، عمق یا محل نادرست می‌تواند بافت‌های حساس را تحریک کند)؛
- ♦ واکنش سیستمیک یا حساسیت به سم بوتولینوم که بسیار نادر است؛

6. Kerscher M, Fabi S, Fischer T, et al. Incobotulinumtoxina demonstrates safety and prolonged duration of effect in a dose-ranging study for glabellar lines. *J Drugs Dermatol* 2020;19:985-91.
7. Han X, Bai J, Kuang J. Efficacy and safety of abobotulinumtoxina for treatment of moderate-to-severe glabellar lines: A meta-analysis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2024;126:33-40.
8. Brodsky MA, Swope DM, Grimes D. Diffusion of botulinum toxins. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2012;2.
9. Hedayat K, Ehsani AH. A phase iii clinical study of the efficacy and safety of botulinum toxin type a (masport) with dysport for the treatment of glabellar lines. *Aesthetic Plast Surg* 2024;48:324-32.
10. Afshani SM, Samadi A, Ayatollahi A, et al. Evaluation of the safety and efficacy of a biosimilar abobotulinum toxin type a in treating moderate-to-severe glabellar lines: A non-inferiority double blinded randomized controlled trial. *J Cosmet Dermatol* 2022;21:2398-406.
11. Farahvash MR, Arad S. Clostridium botulinum type a toxin for the treatment of upper face animation lines: An iranian experience. *J Cosmet Dermatol* 2007;6:152-8.
12. Khademi M, Roohaninasab M, Goodarzi A, et al. The healing effects of facial botox injection on symptoms of depression alongside its effects on beauty preservation. *J Cosmet Dermatol* 2021;20:1411-15.
13. Afrozandeh MU, Heydariyan AU, Azizian ZU. Complications of botulinum toxin-a injection in an iranian population. *J Skin Stem Cell* 2016:e63334.
14. Baumann L, Brandt FS, Kane MA, et al. An analysis of efficacy data from four phase iii studies of botulinum neurotoxin type a-abo for the treatment of glabellar lines. *Aesthet Surg J* 2009;29:S57-65.
15. Sirisuthivoranunt S, Wongdama, S., Phumariyapong, et al. Comparative study on the duration and efficacy of various botulinum toxin type a injections for reducing masseteric muscle bite force and treating facial wrinkles. *Dermatol Ther* 2024;14:1315-25.
16. Carruthers A, Carruthers J. Botulinum toxin products overview. *Skin Therapy Lett* 2008;13:1-4.
17. Zargaran D, Zoller F, Zargaran A, et al. Complications of cosmetic botulinum toxin a injections to the upper face: A systematic review and meta-analysis. *Aesthet Surg J* 2022;42:327-36.
18. Guo Y, Lu Y, Liu T, et al. Efficacy and safety of botulinum toxin type a in the treatment of glabellar lines: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Plast Reconstr Surg* 2015;136:310-18.

Comparison of the efficacy and safety of three Iran-made botulinum toxin type A products in improving moderate to severe glabellar lines

Aniseh Samadi, MD
Mansour Nassiri Kashani, MD
Azin Ayatollahi, MD
Hamed Zartab, MD
Maryam Ahmadi, MSc
Alireza Firooz, MD*

Clinical Evaluation Laboratory for
Pharmaceutical, Cosmetic and Hygienic
Products (DermaLab), Center for Research
and Training in Skin Diseases and
Leprosy, Tehran University of Medical
Sciences, Tehran, Iran

Received: Sep 01, 2025
Accepted: Dec 11, 2025
Pages: 139-147

Corresponding Author:
Alireza Firooz, MD

No. 415, Taleghani Ave., Tehran, Iran
Email: firozali@tums.ac.ir

Conflict of interest: None to declare

Background and aim: In recent years, increasing demand for aesthetic treatments in Iran and the need for high-quality domestic products have encouraged several companies to produce botulinum toxin type A. This study aimed to evaluate and compare the clinical efficacy and safety of three such Iranian products.

Methods: In the first part of the study, the overall efficacy of the botulinum toxin type A products for treating glabellar lines was assessed in 230 participants who received one of the three Iranian formulations (mean age 42.69 ± 9.21 years), and compared with 230 participants who received the standard treatment (Dysport®) (mean age 42.50 ± 9.79 years). Outcomes were evaluated on day 30 post-injection. In the second part, the comparative efficacy of the three domestic products during the same period and their safety profile up to month four post-injection were assessed.

Results: A clinically meaningful response (at least a two-grade improvement in glabellar line severity) was achieved in 68.6% of recipients of the Iranian products, compared with 52.8% of Dysport recipients, demonstrating a statistically significant superiority in equivalence studies ($P < 0.01$). Among the three domestic products, only product No. 2 showed a significantly higher proportion of participants achieving ≥ 2 -grade improvement (assessed by an independent physician). The type and frequency of adverse events (except for headache) were comparable to the standard drug monograph.

Conclusion: The findings indicate acceptable efficacy and safety of Iran-made botulinum toxin type A products compared with the reference product. Except for limited differences, the efficacy and safety profiles of the three formulations were generally similar up to day 30 post-injection.

Keywords: botulinum toxin type A, dysport, glabellar lines