

# ПРИМЕНЕНИЕ БОТУЛИНОТОКСИНОВ ТИПА А, В ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

С.В. Федосеев, к. мед. н.

Консультант ООО «Экостатус» по вопросам применения ботулинотоксина в клинической практике

## От редакции

В последние 7–8 лет в Украине отмечается значительный интерес к применению в клинической практике ботулинотоксина – мощных современных фармацевтических препаратов, блокирующих высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах, что приводит к устранению патологически повышенного мышечного тонуса, мышечного спазма и болевого синдрома [1, 2]. Традиционными показаниями к применению этих средств являются спастичность и мышечные дистонические расстройства в структуре неврологической патологии, однако они все шире применяются и в других областях медицины – урологии, гинекологии, проктологии и др. [1, 3, 4]. Особый интерес вызывает использование ботулинотоксина в эстетической медицине. Инъекции ботулинотоксина в настоящее время являются очень распространенной процедурой в большинстве дермато-косметологических клиник [3, 5, 6]. В нашей стране накоплен большой опыт применения ботулинотоксина по эстетическим показаниям, они зарекомендовали себя с наилучшей стороны при устранении мимических морщин, гипергидроза, решении других косметологических проблем. В то же время, использование ботулинотоксина в косметологической практике сопровождается и некоторыми негативными тенденциями в части несоблюдения, в некоторых случаях, юридических норм, правил хранения и транспортировки препаратов, нарушения методик

проведения косметологических коррекций. В связи с вышесказанным, редакцией журнала «MEDIX. ANTI-AGING» запланирован ряд статей, посвященных применению ботулинотоксина в эстетической медицине. Вашему вниманию предлагается первая из этих статей, посвященная общим вопросам применения ботулинотоксина в эстетической медицине – существующим показаниям и противопоказаниям, структуре и механизмам действия, дозированию, правилам хранения, транспортировки, разведения и введения препаратов, существующим юридическим нормам при работе с ботулинотоксинами.

## Лекарственные препараты ботулинотоксина, применяемые в Украине

В настоящее время в Украине официально зарегистрированы и сертифицированы два препарата ботулинотоксина – Диспорт (Dysport, Бофур Ипсен, Франция) и ВТХА, разработанный в Институте биологических продуктов (Ланчжоу, Китай). Препарат Ботокс (Botox, Аллерган, США), с которого и началась история клинического применения ботулинотоксина во всем мире, находится на этапе регистрации. Указанные препараты в определенной степени отличаются по своей структуре и имеют присущие лишь им единицы измерения силы действия. Дозирование препаратов осуществляется в международных единицах биологической активности – International Units (IU) или так называемых «мышинных» единицах – mouse units (m.u.), при этом активность их неодинакова, что обусловлено использованием различных биоактивных технологий при изготовлении. Эквивалентное соотношение единиц действия препаратов ВТХА и Ботокс составляет приблизительно 1:1, а препаратов Диспорт и ВТХА – 3:1. Препараты

поставляются во флаконах в виде лиофилизированного порошка для инъекций белого цвета. Препарат Диспорт выпускается в дозировке 500 m.u. во флаконе, препарат ВТХА – 100 и 50 m.u. Последняя дозировка очень привлекательна для применения именно в косметологической практике, предоставляет дополнительные удобства в работе специалиста-косметолога, так как позволяет проводить индивидуальные коррекции без набора группы пациентов и потери дорогостоящего препарата.

## Структура и механизмы действия ботулинотоксина

Существует восемь типов ботулинического токсина, отличающихся по своей антигенной структуре: А, В, С<sub>1</sub>, С<sub>2</sub>, D, E, F, G, самым сильнодействующим из которых является тип А. Ботулинотоксин типа А и стал основой для разработки большинства лекарственных препаратов ботулинотоксина (Ботокс, ВТХА, Диспорт).

Ботулинотоксин представляет собой пептидную смесь, состоящую из нейротоксина (биологически активного компонента ботулинотоксина) и нетоксичных протеинов [3, 4]. Нейротоксин состоит из двух полипептидных цепей (легкой, с массой 50 кДальтон, и тяжелой, с массой 100 кДальтон), соединенных одной дисульфидной группой и одним атомом цинка (рис. 1). При такой структуре молекула нейротоксина очень лабильна, неустойчива к действию механических, физических и химических факторов, приводящих к потере биологической активности.

В лекарственной форме (Ботокс, Диспорт) нейротоксин стабилизирован крупными молекулами гемагглютининов и нетоксичных протеинов. Однако стабилизирующие белковые структуры являются фактором, способствующим образованию нейтрализующих антител ко всему нейротоксин-гемагглютининовому комплексу, что может явиться



**Федосеев  
Сергей Владимирович**

Кандидат медицинских наук,  
Консультант ООО «Экостатус»  
по вопросам применения ботулинотоксина в клинической практике

причиной вторичной нечувствительности (резистентности) к повторным инъекциям препаратов. В значительной мере эта проблема решена в выведенном на рынок в 1997 году препарате ВТХА, в котором в качестве стабилизирующей системы используется гипоаллергенный желатин.

Механизм действия всех ботулинотоксинов заключается в пресинаптической блокаде высвобождения ацетилхолина из нервной терминали периферического холинергического синапса (рис. 2).

Холинорецепторы находятся в скелетных и гладких мышцах, внутренних органах, симпатических и парасимпатических ганглиях. Ацетилхолин синтезируется в пресинаптической нервной терминали, накапливается в виде везикул, которые транспортируются к пресинаптической мембране. Здесь происходит высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель с последующим воздействием его на специфические холинергические рецепторы постсинаптической мембраны.

Транспорт везикул с ацетилхолином к пресинаптической мембране осуществляется с помощью особых транспортных белков, главным из которых является SNAP-25. При попадании ботулинотоксина в мышцу или другой органмишень молекулы токсинного комплекса достигают аксональных терминалей, прикрепляются, а затем внедряются в них, распадаясь на короткую и длинную цепи. Короткая цепь расщепляет SNAP-25, делая невозможным транспорт ацетилхолина к пресинаптической мембране и мышечное сокращение. Процесс пресинаптического расщепления SNAP-25 ботулинотоксином является необратимым и длится в среднем 30–60 минут. Тем не менее, клиническое миорелаксирующее действие препарата начинает проявляться несколько позже: в мышцах лица – через 2–7 дней, в коже и экзокринных железах – через 1–5 дней. Имеются наблюдения как мгновенного наступления эффекта, так и отсроченного на 3–4 недели. Через 1–2 месяца после инъекции начинается процесс отрастания новых нервных терминалей от аксонов, где был блокирован транспорт ацетилхолина, с образованием новых функционирующих нервно-мышечных синапсов, что приводит к восстановлению мышечных сокращений к 3–6-му месяцу после введения ботулинотоксина, в отдельных случаях клинический эффект сохраняется до 1 года.

При локальном введении в

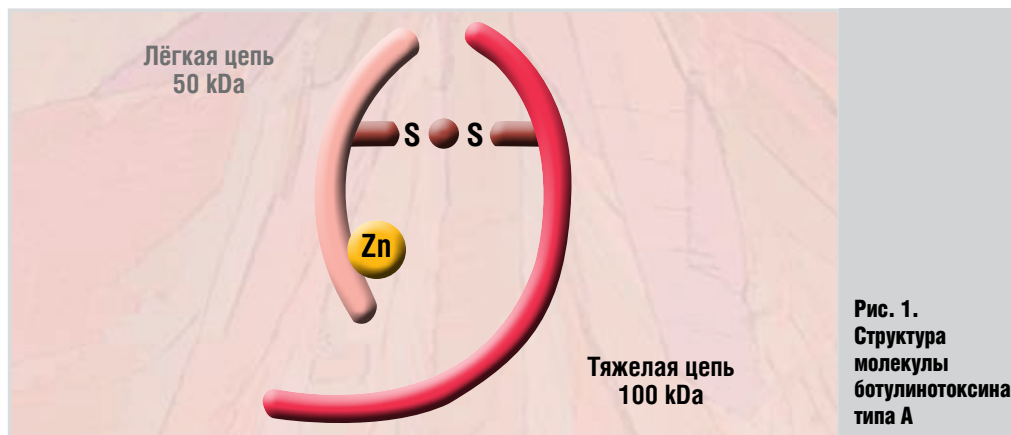


Рис. 1.  
Структура молекулы ботулинотоксина типа А

терапевтических дозах ботулинотоксин не проникает через гематоэнцефалический барьер и не вызывает существенных системных эффектов. Гистологическими исследованиями показано, что даже после 30 повторных инъекций в одну и ту же мышцу не возникает необратимой денервации и атрофий [3].

## Терапия ботулинотоксинами в эстетической медицине: показания и противопоказания

В результате постоянного непроизвольного сокращения мимических мышц, являющегося следствием эмоционального напряжения и наследственной предрасположенности, даже в молодом возрасте нередко формируются выраженные морщины на лбу, переносице, в углах глаз. Это может вызвать эстетические и коммуникативные проблемы. Инъекции препаратов ботулинотоксина типа А позволяют устранить избыточное напряжение мышц лица и мимические морщины, изменить эстетическое восприятие путем моделирования линии бровей, формы рта, овала лица, уменьшить либо устранить асимметрию лица вследствие неврологической патологии, избавиться от некоторых видов хронической головной боли. Не зря такие препараты называют препаратами качества жизни.

Еще одна эстетическая проблема, которая в значительной мере решается применением ботулинотоксинов типа А, – аксиальный гипергидроз. Наиболее часто встречаются ладонный, подошвенный и подмышечный гипергидроз. Пациенты испытывают значительные неудобства в личной и профессиональной

сфере. Блокируя холинергические синапсы постганглионарных симпатических нервов, ботулинотоксин прекращает потоотделение в зоне инъекции на 6–8 месяцев, иногда дольше, позволяя достичь состояния комфорта.

Наилучшего косметического эффекта можно достичь при введении ботулинотоксина в области переносицы, спинки носа, периорбитальной и лобной областях. Именно они считаются областями оптимальной коррекции. Возможно введение препарата в проекционных зонах верхней губы, уголков губ, подбородка, шеи, декольте, однако участие мышц этих областей в обеспечении различных физиологических функций (артикуляция, глотание и прочее), особенности кровоснабжения и иннервации требуют от специалиста более совершенных навыков и умения, а сами указанные зоны считаются областями рискованной коррекции.

### К эстетическим ограничениям применения ботулинотоксинов могут быть отнесены:

- выраженный гравитационный птоз мягких тканей;
- грыжи верхних и нижних век;
- склонность к отекам;
- особенности архитектоники лица – низкие брови, брови «домиком», широкая переносица, узкий лоб, высокий лоб;
- период менее трех месяцев после перенесенной пластической операции на лице.

### Противопоказаниями к применению ботулинотоксинов в эстетической медицине являются:

- гиперчувствительность к компонентам препарата;
- беременность и лактация;
- миастения и миастеноподобные синдромы;
- заболевания системы крови;
- острые инфекционные заболевания;
- обострения хронических заболеваний;

ПРИМЕНЕНИЕ БОТУЛИНОТОКСИНОВ ТИПА А В ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

- воспалительный процесс в местах планируемых инъекций;
- прием антикоагулянтов и антиагрегантов;
- прием антибиотиков (аминогликозидов, тетрациклина);
- злоупотребление алкоголем.

Удивительно, но лекарственные препараты такого токсичного вещества, каким является ботулинотоксин, практически не имеют серьезных побочных действий. Общие и системные эффекты в виде чрезмерной слабости, которые могут проявиться при введении препарата в максимальные допустимых терапевтических дозах, очень редки. В косметологии, где используются небольшие дозировки препарата, подобные реакции маловероятны. Анафилактические реакции встречаются не чаще, чем при применении любого другого фармацевтического препарата. У некоторых пациентов могут наблюдаться временные незначительные местные побочные эффекты. Они могут проявляться в виде отека век, птоза верхнего века, слезотечения, рези в глазах, проходящей диплопии, болезненности

и слабости отдельных мышц. Возможны подкожные кровоизлияния в зоне инъекций. Как правило, эти побочные эффекты умеренно выражены и самостоятельно проходят в течение нескольких дней.

## Общие правила и особенности применения ботулинотоксинов

Ботулинотоксины чувствительны к температурным колебаниям и при повышении температуры теряют свою активность. Поэтому важным условием является точное соблюдение правил хранения. Хранение и транспортировка препарата Диспорт должна осуществляться при температуре от 2 до 8°C, ВТХА – от -5 до -20°C. Срок годности препарата указан на упаковке и составляет для Диспорта 2 года, для ВТХА – 3 года со дня лиофилизации. Транспортировка осуществляется в специальном контейнере с хладапакетами.

В качестве растворителя

используется физиологический раствор (0,9% NaCl). Разведение производится непосредственно перед проведением инъекций. Ботулинотоксин рекомендуется использовать в течение 4 часов после разведения. При температуре от 2 до 8°C разведенный ботулинотоксин значительное время остается активным, но активность его постепенно снижается. В связи с этим затрудняется расчет дозы на точку введения, что особенно важно при косметологической коррекции с точным подбором доз. При разведении препарата ВТХА (но не Диспорт!) следует учитывать, что лиофилизированный ботулинотоксин находится в вакууме, и при прокалывании крышки флакона иглой шприца с растворителем последний вытягивается во флакон. Это свойство используется для дополнительного контроля подлинности препарата и герметичности упаковки [7]. Ботулинотоксин в разведенном виде бесцветен, прозрачен. При неполном растворении ботулинотоксина, наличии белого осадка осторожным вращательным движением флакона добиваются полного растворения препарата. Интенсивное встряхивание флакона нежелательно, так как может привести к денатурации ботулинотоксина. В косметологической практике чаще используют следующие базовые разведения препаратов: 50 м.у. ВТХА разводят в 0,5 мл, 100 м.у. ВТХА – в 1,0 мл физиологического раствора. Для разведения препарата Диспорт обычно используют 1,5 мл физиологического раствора.

Для непосредственного введения препарата используют инсулиновые шприцы с несъемной иглой. Шкала инсулиновых шприцов легко читается, что позволяет довольно точно дозировать малые объемы препарата. Тонкая игла инсулинового шприца позволяет уменьшить болезненность в месте инъекции. При работе шкала шприца должна быть все время на виду. Целесообразно заблаговременно рассчитать количество единиц на каждую зону коррекции и это количество набирать в отдельный шприц.

Для введения ботулинотоксина можно выбрать положение пациента сидя с упором головы на подголовник кресла или полугоризонтальное положение. Положение пациента сидя позволяет при выборе точек введения учитывать воздействие силы тяжести на мягкие ткани лица. Полугоризонтальное положение обеспечивает большую устойчивость пациента и лучшую опору рукам врача.

Перед процедурой область

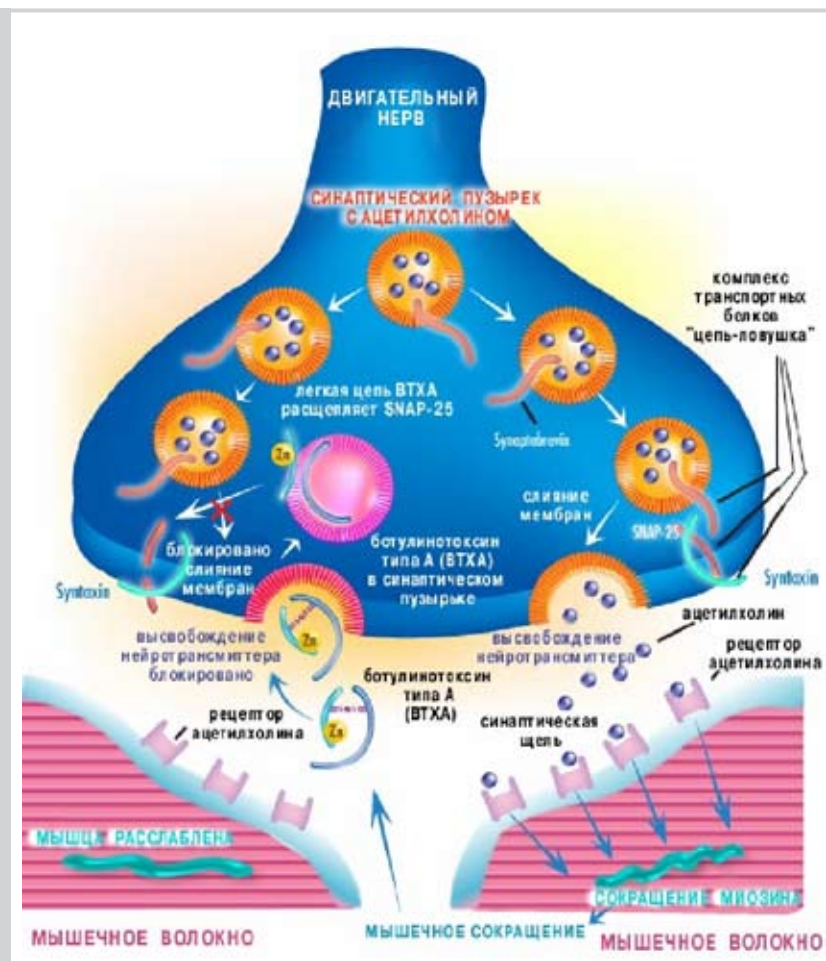


Рис. 2. Механизм действия ботулинотоксинов



инъекций обрабатывается ватными шариками, смоченными в спиртовом растворе. Инъекцию ботулинотоксина проводят после полного высыхания поверхности кожи.

Установлено, что более стойкий и полный эффект ботулинотоксина проявляется при максимальном мышечном сокращении, достаточной внутриклеточной концентрации ионов кальция, воздействию низких температур [3, 8]. В связи с этим, пациенту во время подготовки к лечебной коррекции на протяжении 2 недель могут быть рекомендованы препараты кальция, непосредственно перед коррекцией и сразу после нее – охлаждение области инъекций, после процедуры – активная работа мимических мышц в течение 20–30 минут [3]. После инъекций пациентам рекомендуется сохранять вертикальное положение тела в течение 3–4 часов. В последующие дни, как минимум до появления разрывного эффекта терапии, рекомендовано воздержаться от крепких алкогольных напитков, посещения сауны, тепловых процедур в области лица, чрезмерной инсоляции [7].

Повторные инъекции ботулинотоксина общеприняты, но с целью предотвращения вторичной резистентности, обусловленной образованием антител к токсингемагглютининовому комплексу, перерыв между инъекциями должен составлять не менее 8 недель. Крайне нежелательны дополнительные корректирующие инъекции в промежутках между планируемыми. Повторные инъекции ботулинотоксина рекомендованы только по окончании действия предыдущей.

## Юридические аспекты применения ботулинотоксинов в косметологии

В соответствии с существующими расценками по предоставлению косметологических услуг в частной практике инъекции ботулинотоксина являются достаточно дорогостоящим видом лечения. Несмотря на это, многие пациенты отдают предпочтение именно такой терапии. Это объясняется тем, что в настоящий момент не существует столь же эффективного альтернативного метода лечения состояний, при которых обычно используются ботулинотоксины. Тем не менее, в отдельных случаях, между пациентом и специалистом,

выполнившим введение ботулинотоксинов, могут возникнуть разногласия, касающиеся эффективности проведенной терапии. Эти разногласия могут быть обусловлены как завышенными ожиданиями пациента, так и особенностями самой терапии, неполным учетом отдельных факторов при ее проведении (выраженности и особенности косметического дефекта, неправильный расчет доз и разведений препарата, выбор точек введения, игнорирование сопутствующей, в первую очередь, неврологической патологии и др.). В связи с вышесказанным хотелось бы обратить внимание на следующие моменты:

1. Перед выполнением инъекций врач в доступной форме обязан объяснить пациенту цель процедуры, предполагаемый результат и риски осложнения. На этом этапе очень важно оценить ожидания пациента, соотнести их с реальными анатомическими особенностями, состоянием кожи, подкожной клетчатки, мышц в областях предполагаемых инъекций. Не менее важно выявление сопутствующей патологии, способной повлиять на результаты терапии. Пациент должен быть информирован о правилах поведения и некоторых ограничениях после проведения косметологической коррекции ботулинотоксином.

2. В соответствии с существующим законодательством перед выполнением инъекций ботулинотоксина должно быть получено письменное информированное согласие пациента («Основы законодательства Украины про охрану здоров'я», ст. ст. 39, 43, 44).

3. При выполнении медицинских манипуляций необходимо вести медицинскую карту амбулаторного больного (форма 025/у) с указанием диагноза, в соответствии с которым проводится дальнейшее воздействие, плана обследования и ведения пациентов, перенесенных заболеваний, побочных реакций на лекарственные средства (Приказ МЗ Украины №256/184 от 31.07.2000 г.).

4. Пациенту должен быть назначен контрольный осмотр, ориентировочно на 21-й день после проведенной терапии. Результаты осмотра вносятся в медицинскую карту амбулаторного больного.

5. Воздействия, влияющие на функционирование организма, нарушающие целостность кожи (пилинг, мезотерапию, биоревитализацию, введение филлеров, ботулинотоксина и др.) должен проводить только врач или специалист-косметик

под контролем врача («Основы законодательства Украины про охрану здоров'я», ст. 74).

6. Коррекция ботулинотоксинами разрешена лишь лицам, прошедшим обучение по введению конкретного ботулинотоксина (ВТХА, Диспорт, Ботекс). Право на введение ботулинотоксинов подтверждается сертификатами государственного образца, сертификатами об обучении дистрибьюторов компаний-производителей ботулинотоксинов на украинском рынке. Оказание медицинских косметологических услуг без соответствующих разрешений или лицом, не имеющим надлежащего медицинского образования, может быть приравнено к незаконной лечебной деятельности и при возникновении последствий у пациента карается исправительными работами или лишением свободы сроком до 3 лет («Кримінальний кодекс України», ст. 138).

7. В соответствии с существующим законодательством, для коррекции можно использовать только сертифицированные в Украине ботулинотоксины.

## Вывод

Конечно, в рамках одной статьи сложно осветить все аспекты применения ботулинотоксинов в эстетической медицине, однако надеемся, что предоставленная информация позволит расширить представления широкой медицинской общественности, в первую очередь, косметологов по этому вопросу.

## Литература

1. Застосування ботулотоксинів у клінічній практиці (огляд літератури) [Текст] / Т. Ониськів, М. П'ятківська // MEDIX. ANTI-AGING. – 2008. – №4. – С. 48–54.
2. Миодистонические нарушения при употреблении эфедриноподобных психостимуляторов и их коррекция ботулинотоксином [Текст] / В.И. Тайцлин, Н.П. Волошина, И.В. Богданова, С.В. Федосеев // Междунар. мед. журн. – 2003. – Т.9, №4. – С. 41–43.
3. Применение Ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике: руководство для врачей. [Текст] / О.Р. Орлова, Н.Н. Яхно. – М.: Каталог, – 2001. – 208 с.
4. Practical Handbook on Botulinum Toxin/Coordinated by D. Ranoux, Ch. Gury. – Solal, 2007. – 252 p.
5. Foster J.A. Cosmetic indications for botulinum A toxin // Dermatol. Surg. – 1998. – V.49. – P. 1249–1254.
6. Применение ботулотоксина в неврологии и косметологии [Текст] / О.Р. Орлова // Нувель эстетик (русс. изд-е). – 1998. – №7. – С. 25–27.
7. Применение ВТХА ботулинотоксина типа А в эстетической медицине. Рекомендации ООО «Экостатус», 2008. – 32 с.
- [8] Basic and Therapeutic Aspects of Botulinum and Tetanus Toxins Intern. Conf., Orlando, USA, Nov. 1999. – 91 p.

ПРИМЕНЕНИЕ  
БОТУЛИНОТОКСИНОВ  
ТИПА А В  
ЭСТЕТИЧЕСКОЙ  
МЕДИЦИНЕ