

Ботулинический токсин,
которого ждали

Lantox[®]

Botulinum Toxin Type A

публикации в российской
специализированной прессе

с о д е р ж а н и е

Регистрационное удостоверение лекарственного средства	3
Лантокс-экспедиция в Китай. Отчет о поездке российской делегации	5
Ботулинический токсин, которого ждали. Публикация из журнала Les Nouvelles Esthetiques, 2008/1.	10
Ботулинический токсин: «китайский след». Публикация из журнала Les Nouvelles Esthetiques, 2008/1.	12
Ботулинический токсин китайского производства: российские специалисты спрашивают. Публикация из журнала «Эстетическая медицина», 2008/1.	14
Lantox – новый ботулинический токсин. Мнения ведущих специалистов крупнейших институтов. Публикация из журнала Les Nouvelles Esthetiques, 2008/2.	18
Анализ клинических исследований нового ботулинического токсина типа А «Лантокс» для коррекции гиперкинетических морщин. <i>Э.М. Должикова, Е.А. Шугинина, Т.С. Кузьмина, Л.М. Демидова, А.И. Герчиков</i> Публикация из журнала «Экспериментальная и клиническая дерматокосметология», 2008/4	20
На пике летнего сезона. Лечение гипергидроза препаратом «Лантокс». Публикация из журнала Les Nouvelles Esthetiques, 2008/4	24
Комплексная реабилитация пациентов с эстетическими проблемами в области лица (с применением ботулотоксина типа А «Лантокс»). <i>А.Р. Артеменко, А.Л. Куренков, Л.Р. Мингазова, О.Р. Орлова, М.И. Сойхер, М.Г. Сойхер</i> Публикация из журнала «Экспериментальная и клиническая дерматокосметология», 2008/5	26
Применение ботулотоксина при растяжении мягких тканей лба. Публикация из журнала «Эстетическая медицина», 2008/4.	32
Ботулинический токсин: на стыке неврологии и эстетики. <i>Ада Артеменко, Алексей Куренков, Лениза Мингазова, Сергей Никитин, Ольга Орлова</i> Публикация из журнала Les Nouvelles Esthetiques, 2008/6.	36
«Лантокс» – новый препарат ботулинического токсина типа А. <i>Ада Артеменко</i> Публикация из журнала Kosmetik international	43



Министерство здравоохранения и социального
развития
Российской Федерации

Федеральная служба по надзору
в сфере здравоохранения и
социального развития

**РЕГИСТРАЦИОННОЕ
УДОСТОВЕРЕНИЕ**
лекарственного средства

Номер ЛСР-001587/08

Дата регистрации: 14.03.2008

Дата оформления регистрационного
удостоверения

12.09.2008

1. Название и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение	
ООО "Нике-мед", Россия 113093, г. Москва, Серпуховский пер., д.1-3-5, стр.3	
2. Название лекарственного средства (оригинальное название, если имеется)	Лантокс
3. Международное непатентованное название или другое (если имеется)	Ботулинический токсин типа А
4. Код АТХ	~
5. Состав лекарственного средства (действующие/вспомогательные вещества)	
ботулинический токсин типа А 50/100 ЕД, вспомогательные вещества (декстран 25 мг, желатин 5 мг, сахараза 25 мг)- лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 50/100 ЕД	
6. Лекарственная форма	
лиофилизат для приготовления раствора для инъекций	
7. Форма выпуска	
Дозировка (содержание действующего вещества)	Первичная упаковка, количество доз в упаковке, комплектность упаковки
50 ЕД, 100 ЕД	флаконы N1
8. Ограничения использования лекарственного средства	
Условия отпуска	Особенности применения
~	Для стационаров
9. Сведения о местах производства лекарственного средства:	
1. Название, адрес юридического лица, осуществляющего завершающие стадии производства и серийный выпуск лекарственного средства	Ланчжоусский институт биологической продукции, Китай Lanzhou Institute of Biological Products, China 888 Yanchang Road, Lanzhou, Gansu, 730046 P.R.China

	Стадия производства:	Производитель
2.	Название, адрес юридического лица (места фактического производства), осуществляющего одну или несколько стадий производства лекарственного средства	Ланчжоуский институт биологической продукции, Китай Lanzhou Institute of Biological Products, China 888 Yanchang Road, Lanzhou, Gansu, 730046 P.R.China
	Стадия производства:	Фасовка и (или) упаковка
3.	Название, адрес юридического лица (места фактического производства), осуществляющего одну или несколько стадий производства лекарственного средства	Ланчжоуский институт биологической продукции, Китай Lanzhou Institute of Biological Products, China 888 Yanchang Road, Lanzhou, Gansu, 730046 P.R.China

10. Реквизиты нормативной документации

ЛСР-001587/08-120908, Изм. НД №1,
Изм. инстр. №1

Указанное в настоящем регистрационном удостоверении лекарственное средство зарегистрировано в установленном законодательством Российской Федерации порядке. Срок действия регистрационного удостоверения не ограничен при условии сохранения в неизменности всех указанных сведений (за исключением раздела 10). В случае появления каких-либо изменений, юридическое лицо, указанное в разделе 1 настоящего регистрационного удостоверения, должно своевременно представить информацию о таких изменениях в федеральный орган исполнительной власти Российской Федерации, осуществляющий контроль и надзор в сфере обращения лекарственных средств. Действие настоящего регистрационного удостоверения может быть приостановлено, либо настоящее регистрационное удостоверение может быть отозвано в порядке, установленном законодательством Российской Федерации.

Возмещение ущерба, связанного с вредом, нанесенным здоровью человека вследствие применения лекарственных средств и противоправных действий субъектов обращения лекарственных средств, осуществляется в соответствии с законодательством Российской Федерации

Руководитель



Н.В.Юргель

Лантокс- Экспедиция в Китай

Великая Китайская стена – символ могущества Китая и исключительности его культуры

Цель поездки российских специалистов в области эстетической медицины и неврологии в КНР – попытка сломать сложившиеся стереотипы и преодолеть искусственно созданные барьеры между российским медицинским сообществом и китайскими производителями лекарственных препаратов. Насколько удалась эта попытка, читатель может судить по публикуемым ниже интервью с некоторыми членами делегации.



Преодоление Великой Китайской стены российской медицинской элитой. Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Отдела патологии вегетативной нервной системы НИЦ ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Ада Артеменко и доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ГУ Научного центра здоровья детей РАМН Алексей Куренков



Город Ланьчжоу раскинулся на берегах «желтой реки» – Хуанхэ

четається с остатками архитектуры древнейшей китайской цивилизации, бережно хранимыми этим народом. Удивительна организация музейного дела. В музее после просмотра основной экспозиции можно увидеть фильм, в котором благодаря компьютерной графике только что увиденные экспонаты оживают в старинной диарамме. В зале 80–85% – китайцы, среди них много детей, школьников, военных, пожилых экскурсантов.

Больше всего удивило отношение населения к собственному здоровью: по утрам и вечерам площади, парки, скверы, газоны центральных улиц заполняются группами людей любого возраста, которые занимаются гимнастикой, танцуют, поют, играют в различные игры. На открытых площадках, в доступных местах установлены спортивные тренажеры, которыми могут пользоваться все желающие. Это и есть настоящая забота о здоровье нации!

ЭММА ДОЛЖИКОВА

генеральный директор ЗАО «Косметологическая лечебница «Институт красоты», член правления ОСЭМ.

Новый препарат ботулинического токсина типа А китайского производства, поступающий на российский рынок под торговой маркой «Лантокс», разрешен к применению в России для коррекции ряда косметических проблем с 2008 года. Так как китайские коллеги используют его в медицинской практике уже 4 года, нам представлялось интересным изучить накопленный ими опыт, а также ознакомиться с организацией производственного процесса выделения и очистки препарата. Эта поездка в Китай оказалась чрезвычайно полезной, несмотря на то, что всего год назад я и сотрудник Института красоты Елена Андреевна Шугнина уже посещали Китай в качестве участников X Международного ВТХа-конгресса и в составе предыдущей делегации побывали в Институте биологической продукции в городе Ланьчжоу и в клиниках Пекина и Сианя.

Какие выводы были мною сделаны?

Разрушен стереотип отношения к Китаю как к поставщику некондиционного товара. Современный Китай – это индустриально развитая страна. Пекин, Ланьчжоу и Сиань (именно эти города входили в наш маршрут) – три крупнейших мегаполиса, в которых современная архитектура удачно со-



Делегация российских специалистов на родине китайского препарата ботулинического токсина типа А «Лантокс»



Путешествуя по Китаю и знакомясь с его достопримечательностями, российские специалисты одновременно приобретали и новые полезные навыки. Кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора ЗАО «Косметологическая лечебница «Институт красоты», член правления ОСЭМ Елена Шугнина (слева). Кандидат медицинских наук, доцент кафедры пластической хирургии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования (СПбМАПО), национальный секретарь российского отделения ISAPS Ирина Хрусталева (справа)

За год, прошедший после первого посещения Китая, на месте старых ветхих кварталов возведены новые небоскребы из стекла и других современных материалов, демонстрирующие чудеса градостроительства. На улицах городов чисто. По телевидению можно смотреть 60 каналов. Много огромных книжных магазинов, в которых люди читают книги непосредственно у книжных полок, а то и сидя на полу. Ну и, конечно же, желающие могли посетить знаменитые китайские рынки, мало отличающиеся от оптовых рынков в России.

Производитель препарата «Лантокс» – крупнейшее государственное предприятие Китая, лидирующее на мировом рынке биотехнологий. На таком режимном объекте, где несоблюдение правил внутреннего распорядка грозит бактериальным заражением населения, и побывала наша делегация. В этой связи удивляет смелость и безграничное доверие принимающей стороны. Делегация ознакомилась со структурой предприятия, ей были продемонстрированы мощнейшие системы очистки воды и воздуха. За год, прошедший после нашего первого визита, на заводе построен новый цех, смонтированы и подготовлены к пуску несколько новых современных технологических линий, очевидно, очень дорогих. Три члена делегации увидели то, что посчастливилось увидеть нам в прошлом году: участок производства препарата «Лантокс». По их заверению, организация производственного процесса и его оснащенность их впечатлили. И, в подтверждение серти-

фиката GMP, удостоверяющего соответствие этого завода самым строгим международным требованиям, продемонстрированная членам делегации

система контроля качества продукции является дополнительной надежной гарантией. Потрясло развитие медицины в Китае. Наша делегация посе-



Институт биологической продукции – целый производственный город внутри города Ланчжоу.

Кандидат медицинских наук, ведущий специалист медицинского центра косметологической коррекции «Эклан» Елена Санчес; руководитель отдела гарантии качества Института биологической продукции Зоу Фанг; доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской косметологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования (СПбМАПО), председатель Научно-практического общества врачей-косметологов Санкт-Петербурга Татьяна Королькова; сотрудник отдела международных отношений компании «Нике-Мед» Анна Пименова; заместитель генерального директора по лечебной работе Института пластической хирургии и косметологии МЗ РФ, пластический хирург высшей категории Валентина Змазова; государственный советник РФ, профессор медицины Станислав Кулагин; доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ФГПО ММА им. И.М. Сеченова, член ОСЭМ, руководитель направления эстетической неврологии Ольга Орлова; генеральный директор компании «Нике-Мед» Людмила Антонова (слева направо).

► тила отделение пластической и реконструктивной хирургии Сианьского госпиталя – одного из самых крупных в Северном Китае, сотрудниками которого, кстати сказать, несколько месяцев назад была сделана вторая в мире операция по пересадке лица, наделавшая столько шума в средствах массовой информации. Препарат «Лантокс» в этом отделении применяется с 2004 года. Лечение было проведено более чем полутора тысячам человек. По словам доктора, проводившего мастер-класс, препарат высокоэффективен, осложнений не зарегистрировано. В начале применения в эстетической медицине препарата «Лантокс» были использованы те же дозы и схемы введения ботулинического токсина, что и при применении аналогичных препаратов других стран-производителей. Однако опыт показал, что для достижения лучшего клинического эффекта эти схемы целесообразно модифицировать: уменьшить количество вводимого препарата и изменить глубину введения, в ряде случаев – вводить подкожно и внутрикожно. Нам была продемонстрирована техника введения препарата «Лантокс». В результате дискуссии, развернувшейся после проведения мастер-класса, было выяснено, что, китайские коллеги не считают осложнением асимметрию лица, могущую возникнуть после первой инъекции, полагая, что ее можно устранить при последующем введении препарата; не рассматривают как осложнение и образующиеся в результате инъекций мелкие гематомы (поскольку трудно предположить, что ни у кого из полутора тысяч человек не возникало таких гематом). Кроме того, неврологи и стоматолог, находившиеся в составе делегации, посчитали целесообразным проведение коррекции ширины лица путем обкалывания жевательных мышц у одной из пациенток из-за наличия у нее, по их мнению, неврологического заболевания. Это в очередной раз свидетельствует о сложности коррекции косметических недостатков средней и нижней трети лица препаратами ботулотоксина типа А, а также о высокой ответственности врача и необходимости предварительного неврологического обследования пациентов.

В настоящее время ботулинотерапия стала разделом дерматокосметологии и неврологии, поэтому ответ на ряд вопросов по механизмам дей-

ствия ботулотоксина мы получили от доктора Артеменко, которая изучила обширную литературу по данному вопросу и щедро делилась с нами своими знаниями. Опыт, приобретенный в Институте красоты по применению препарата «Лантокс», подтверждается клиническими наблюдениями китайских коллег, однако для того, чтобы отмеченные нами особенности действия препарата можно было считать закономерностью, необходимо продолжить научные исследования.

Бесспорно позитивным было общение коллег разных специальностей – дерматокосметологов, неврологов, стоматолога и уролога, авторитетных профессоров – модераторов многих дискуссий по клиническому применению ботулотоксина типа А и организаторов лечебного процесса, представителей Москвы, Санкт-Петербурга и Казани, а также руководителя издательского дома «Русский врач» и главного редактора журнала «Эстетическая медицина».

ТАТЬЯНА КОРОЛЬКОВА

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской косметологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования (СПбМАПО), председатель Научно-практического общества врачей-косметологов Санкт-Петербурга.

Оказывается, мы очень мало знаем о Китае. Сегодня Китай – страна с высокими темпами развития, сверкающая современными, разнообразными по архитектуре зданиями, аэропортами, прекрасными дорогами, ухоженными парками. Страна, которая бережно относится к своей истории и с необыкновенной трепетностью сохраняет памятники культуры, с большим уважением принимает гостей.

Профессиональный интерес имело посещение предприятия, на котором выпускают препарат «Лантокс». Положительную реакцию вызвала достаточная степень открытости китайской стороны при проведении экскурсии по производственному комплексу для приехавших специалистов. Вся сеть помещений продумана для максимальной эффективности и безопасности работы с опасными инфекциями. Показанное оборудование позволяет реально выполнять



Посещение госпиталя Сианьского института пластической хирургии 4-го Военно-медицинского университета

поставленные задачи. На наш вопрос о том, как часто оно обновляется, мы получили ответ, что уже готов фундамент нового здания, при возведении которого будут соблюдены все необходимые требования для внедрения в производство новых передовых технологий с установкой современного оборудования. Само же строительство ведется высококлассными специалистами, владеющими последними достижениями в строительном деле. Через год нам обещали показать обновленное производство.

Мы получили ответы на многие вопросы, но медицина развивается и продолжает ставить перед нами уже новые. Только совместными усилиями мы сможем решить задачи, стоящие на повестке дня.

Хочется выразить глубокую благодарность всей команде компании «НИКЕ-МЕД», ее генеральному директору Людмиле Антоновой за предоставленную возможность познакомиться с китайскими коллегами, за тесное общение по научно-практическим вопросам с целью повышения качества нашей общей работы.

ВАЛЕНТИНА ЗМАЗОВА

заместитель генерального директора по лечебной работе Института пластической хирургии и косметологии МЗ РФ, пластический хирург высшей категории.

Китай нас, группу врачей из разных регионов России, встретил утрен-

ней прохладой и ласковым солнцем. После размещения в гостинице мы посетили Пекинский медицинский госпиталь, где прошел семинар для специалистов-неврологов.

Второй день пребывания в Пекине был посвящен знакомству с этим великолепным городом, совершенно преобразившимся в связи с проведенными здесь в этом году Олимпийскими играми.

Третий день ознаменовался перелетом в крупный университетский город Ланьчжоу, где дислоцируется Институт биологической продукции – производитель препарата ботулотоксина типа А «Лантокс», стабилизированного желатином. Этот препарат зарегистрирован более чем в 30 странах мира, в том числе и России, нашел широкое применение не только в Китае, но и в Латинской Америке. В Ланьчжоу нам была предоставлена возможность познакомиться с заводом. Это государственное предприятие, член Национальной биотехнической корпорации Китая, национальный центр микробиологии, иммунологии и эпидемиологии. Производственный процесс по выпуску вакцин, ботулотоксина типа А, диагностических и иммунных препаратов соответствует международным требованиям и имеет сертификат GMP, автоматизирован и оснащен современным оборудованием. Наша делегация посетила ряд цехов и производственных помещений. Затем была организована научная дискуссия. Китайские коллеги подробно осветили вопросы применения препарата «Лантокс» в области неврологии, урологии, эстетической медицины. Высокотехнологичное производство размещено в старинном китайском городе, окруженном горами, вершины которых покрыты снежными «кружевами», а сам город расположен как будто бы на дне

огромной чаши. Именно здесь начался Шелковый путь, и именно отсюда торговые караваны отправлялись через «ворота» пустыни Гоби.

Пятый день – перелет в город Сиань, где мы посетили один из самых крупных военных госпиталей. Важно отметить, что китайские коллеги делают наисложнейшие реконструктивные операции при рубцовых деформациях лица и тела, возвращая своих пациентов к нормальной социальной жизни. Завершающим этапом встречи с китайскими коллегами был проведенный ими мастер-класс по применению препарата «Лантокс» в эстетической медицине. За четыре года использования «Лантокса» в Китае только в этом госпитале его применяли для лечения более полутора тысяч человек. При этом осложнений отмечено не было. Дискуссия после мастер-класса дала ответы на многие вопросы по особенностям применения препарата, показаниям и оценке полученных результатов.

ОЛЬГА ОРЛОВА

доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ФГПО ММА им. И.М.Сеченова, член ОСЭМ, руководитель направления эстетической неврологии.

Китай – великая страна и за ней будущее. Доброжелательные, внимательные люди, с теплом относятся к русским. Китай многим похож на нашу страну, было легко, интересно и по-доброму. Впечатлили грандиозные масштабы во всем, бережное и любовное отношение китайцев к своему прошлому и настоящему. Хочется поехать и увидеть еще.

Хорошо оборудованный, огромный научно-производственный комплекс снабжает биологической продукцией, как минимум, половину земного шара.

Впервые увидела все этапы процесса производства препарата «Лантокс» и по достоинству оценила такой знак доверия. Институт биологической продукции динамично развивается, строится новый корпус для выделения и очистки препарата ботулинического токсина.

Специалисты завода высказывали согласованную точку зрения на задаваемые вопросы научного и практического характера. Часть наших вопросов касалась трудовой дисциплины и этики поведения в коллективе. Китайские производители обстоятельно отвечали только на вопросы, касающиеся непосредственно процесса производства, попытка вызвать дискуссию об особенностях растворения и механизмах действия препарата вызвала с их стороны большие затруднения. Так, производители не смогли объяснить нам, почему в двух одинаковых флаконах препарата при одинаковых условиях растворения (температура, количество растворителя) подчас процесс растворения происходит с разной скоростью (требуется не более одной минуты для растворения препарата в одном флаконе и 15 минут – в другом): именно такое явление наблюдали некоторые наши врачи.

Хотелось бы также высказать пока еще не реализованные пожелания российских врачей: мы просим китайскую сторону предоставить нам для изучения имеющуюся библиографию о международном клиническом опыте применения препарата «Лантокс» при разных нозологиях, а также ссылки на научные статьи, посвященные изучению показателей диффузии препарата в разных мышцах.

Полная версия интервью будет опубликована в журнале «les Nouvelles Esthetiques», № 1, 2009. ■



Ольга Орлова благодарит китайскую сторону за оказанное гостеприимство



Ботулинический токсин, которого ждали

Современный рынок инъекционных препаратов пополнился новым инновационным средством – препаратом ботулинического токсина Лантокс. Высокая эффективность, безопасность и выгодная экономическая составляющая дают возможность говорить о перспективности его широкого использования в эстетической медицине и косметологии.

История создания

В июне 1984 года профессором Хироси Суджимыма из Университета штата Висконсин (США) и доктором Иичун Ванг был открыт штамм Clostridium Botulinum Type A.

Новый препарат разработан и произведен на государственном предприятии в г. Ланчжоу в Национальном центре микробиологии и иммунологии, который является одним из ведущих научно-исследовательских институтов Китая, пользующихся заслуженным авторитетом не только в собственной стране, но и во всем мире.

В 1988 году группе ученых удалось выделить препарат в кристаллизованной форме с высокой степенью чистоты и стабильности. Препарат Лантокс был одобрен инспекцией Национального института по контролю за фармацевтической и биологической продукцией, в следующем году утвержден Китайским национальным комитетом по оценке новых лекарственных препаратов для проведения клинических испытаний. В 1997 году Министерство здравоохранения Китая выдало разрешение на производство препарата и сертификат на свободную продажу. Производится Лантокс на современном оборудовании, в строгом соответствии со стандартами GMP. В процессе производства препарата особое внимание уделяется контролю за его качеством и безопасностью для потребителя.

Все составляющие продукта произведены в Европе и Америке. Завод дважды посещали представители контролирующей группы Минздрава России, которые



ЭКСПЕРТНОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ Государственного научно-исследовательского института стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л. А. Тарасевича

«...Препарат Лантокс представляет собой комплекс ботулинического токсина типа А и гемагглютинаина. Выпускается в виде лиофилизата во флаконах, содержащих по 50 или 100 ЕД. Применяется в виде инъекций (экспертно доказано, что 1 ЕД препарата Лантокс соответствует 1 ЕД препарата Ботокс) в качестве миорелаксанта местного действия (блокирует высвобождение ацетилхолина из окончания нервного волокна в области нервомышечного синапса). Препарат является аналогом двух препаратов, зарегистрированных и используемых уже более десятилетия в России и других странах мира – Ботокс (США) и Диспорт (Франция)...»

подтвердили соответствие продукта сертификату GMP.

Что такое Лантокс?

Лантокс представляет собой стерильную лиофилизированную форму очищенного ботулинического токсина типа А, полученного из культуры бактерий Clostridium Botulinum, выращенных в среде, содержащей триптиказу и дрожжевые экстракты. Ботулотоксин, являющийся экзоток-

сином, выделяется этими бактериями в процессе жизнедеятельности. По химической структуре это высокомолекулярный белок, состоящий из цепи аминокислот. Лантокс является миорелаксантом местного действия, который препятствует высвобождению ацетилхолина в концевых парасимпатических синапсах. Это приводит к денервации мышечных волокон, и как следствие – расслаблению мышц, что препятствует в дальнейшем их сокращению.

В рамках доклинических исследований экспериментально изучено биологическое действие препарата Лантокс, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и его токсикологическая безвредность. Прежде всего, произведено сравнительное изучение специфической активности препаратов-прототипов – Ботокса и Диспорта. На основании полученных данных, обоснована дозировка активности Лантокса.

Как известно, Ботокс и Диспорт выпускаются с активностью 100 и 500 ЕД/флакон, соответственно, а нормативная документация на эти средства предусматривает использование для определения их специфической активности мышей различных линий, имеющих разную чувствительность к действию ботулинического токсина. Срав-

нительное изучение специфической активности препаратов-прототипов, проведенное на мышах породы Swiss-Webster массой 17–22 г и MF1 массой 17–30 г, показало, что активность препаратов Ботокс и Диспорт приблизительно равна и составляет в тесте на мышах 300 и 350 ЕД/флакон соответственно.

Испытания токсичности проведены в 1990 году в Ланчжоуском институте биологических продуктов на различных видах лабораторных животных (мыши, морские свинки, кролики, кошки, обезьяны!). Определена летальная доза препарата (количество мышинных LD50 на килограмм веса) для животных каждого из этих видов. Полученные результаты согласуются с данными исследователей различных стран, опубликованными в соответствующей литературе.

Клинические испытания шли в течение 6 лет. В России данный продукт испытывался с 2005 года.

Клинические испытания проведены с 1989 по 1995 годы в клиниках Китая, а в последующем еще в 11 странах мира, где после 1995 года препарат был зарегистрирован. Количество пациентов в клиниках Китая составило 3500 человек, в том числе 600 – с эстетическими показаниями.

Открытые проспективные мультицентровые испытания эффективности и безопасности препарата в лечении морщин верхней трети лица проведены в пяти клиниках Бразилии в 2004 году.

Испытания проведены на 110 пациентах в возрасте от 25 до 65 лет. Результаты лечения документированы фотографически.

- Через 3 дня после инъекции 76% пациентов отмечали наступление положительного эффекта, который, спустя 2 недели, наблюдался у 92% обследованных.

- У 66% пациентов продолжительность эффекта отмечена в течение 90 дней.

- У 57% обследованных эффект продолжался до 180 дней (период наблюдения).

Результаты испытаний показали, что по длительности эффекта и проценту возникших осложнений препарат Лантокс соответствует аналогичным препаратам Ботокс и Диспорт.

ЭКСПЕРТНОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ Федерального государственного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» (ФГУ НЦЭСМП Росздравнадзора)

«...Анализ данных клинических испытаний свидетельствует о том, что по скорости наступления эффекта, его интенсивности и продолжительности действия, а также характеру и частоте наблюдавшихся побочных эффектов Лантокс не отличается от зарегистрированных и используемых более десятилетия в России и других странах мира препаратов Ботокс (США) и Диспорт (Франция). Лантокс зарегистрирован в 11 странах мира под торговыми марками ВТХА и Lantox. Лицензия на производства препарата в стране-производителе (Китае) выдана в 1997 г. Препарат рекомендован к регистрации решениями Ученого совета ГИСК им. Л. А. Тарасевича от 29.05.2007 г. (протокол № 8) и Комитета МИБП от 21.06.2007 г. (протокол № 4)...»

Лекарственная форма препарата

Лантокс – лиофилизат для приготовления раствора для инъекций: перед употреблением его разводят стерильным физиологическим раствором, объемом 1–2 или 2,5 мл. Содержание активного вещества в одном флаконе 50 или 100 единиц. Препарат также включает неактивные ингредиенты (в расчете на один флакон): 5 мг желатина, 25 мг сахарозы, 25 мг декстрана.

Показания к применению:

- лечение блефароспазма,
- лечение гемифациального спазма,
- лечение косоглазия,
- коррекция гиперкинетических морщин верхней трети лица,
- лечение гипергидроза.

Безопасность продукта

При использовании препарата значительные общие реакции отсутствуют, однако возможно возникновение некоторых местных реакций, например птоза, слабости лицевых мышц, лагофтальма. Побочные эффекты носят временный характер и исчезают самопроизвольно.

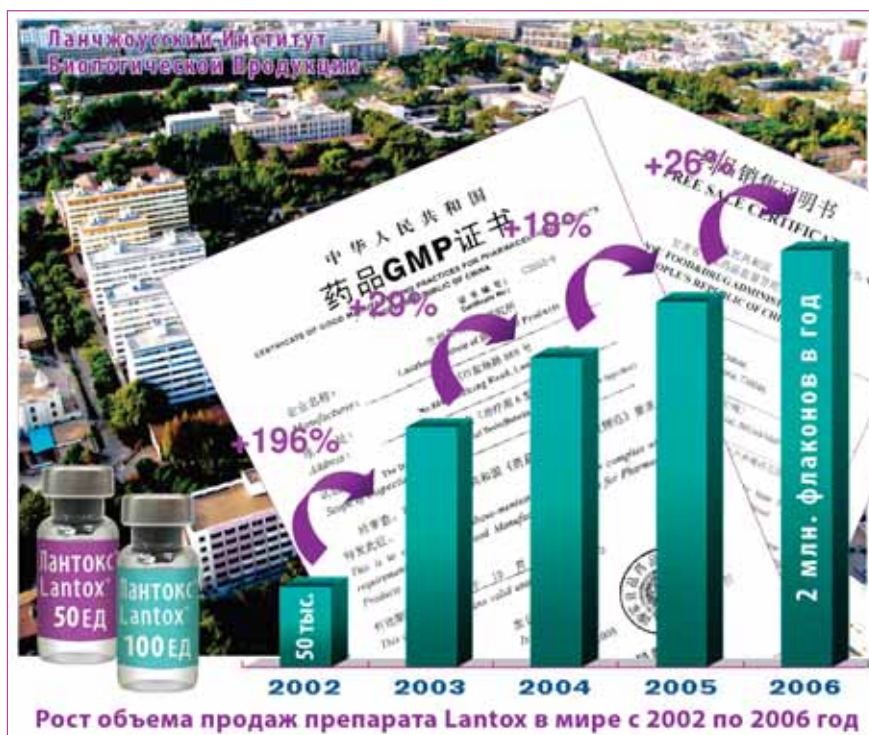
При введении в терапевтических дозах Лантокс не проникает через гематоэнцефалический барьер и выводится почками в виде нетоксичных метаболитов.

Препарат противопоказан людям, имеющим склонность к аллергии, а также обладающих гиперчувствительностью к препарату. Нельзя вводить средство клиентам с повышенной температурой и при наличии острого инфекционного заболевания.

В лечебных дозах Лантокс относится к классу малотоксичных веществ, не вызывает признаков интоксикации в организме, аллергизирующих свойств у препарата не выявлено.

Материалы статьи основаны:

- на доклинических и клинических испытаниях, предоставленных Китаем;
- клинических испытаниях, предоставленных странами мира: Южная Корея, Гонконг, Бразилия, Индия, Украина, Кувейт, Филиппины, Перу, Индонезия, Азербайджан, Чили, Узбекистан, Парагвай, Уругвай, Колумбия, Эквадор, Таиланд;
- научных публикациях (26 авторов различных стран мира)
- научных докладах конгресса ВТХА от 21–26 октября 2007 г.
- заключении ФГУ «НЦЭСМП» от 13 декабря 2007 г.
- заключении ГИСК им. Л. А. Тарасевича от 29.05.2007 г. (протокол № 8) и Комитета МИБП от 21.06.2007 г. (протокол № 4).



Ботулинический токсин: «КИТАЙСКИЙ след»

ВАЛЕНТИНА ВАСИЛЕВСКАЯ

В настоящее время среди многочисленных методик эстетической медицины наибольшая популярность, безусловно, принадлежит инъекциям ботулинического токсина. Это первенство поддерживается, прежде всего, благодаря устойчивому интересу к «прививкам красоты» у массового потребителя. Относительная безопасность метода и простота исполнения, гарантированный результат, а также мощная рекламная поддержка – основные составляющие коммерческого успеха препаратов ботулотоксина на рынке индустрии красоты.

До сих пор российские специалисты эстетической медицины имели в своем арсенале хорошо зарекомендовавшие себя препараты ботулинического токсина: Ботокс (США) и Диспорт (Франция). Китайские производители время от времени осуществляли робкие попытки «достучаться до кабинетов» наших косметологов, предлагая инновационные методы использования того или иного национального продукта, но до клинических испытаний и сертификации в России дело так и не дошло. Сегодня, возможно, мы приблизились к переломному моменту в «ботулоистории», когда новый препарат ботулотоксина китайского производства Лантокс не только сможет преодолеть все «ведомственные фильтры», но и составит серьезную конкуренцию на рынке.

С целью получения информации о новинке «из первых рук» – от производителя – Ланчжоуского института биологической продукции – небольшая группа российских специалистов эстетической медицины (Должикова Э. М., Шугунина Е. А., Малаховская В.И., Артеменко А. Р. и др.), а также представители профессиональной прессы (Зольникова Г.С., Василевская В.В., Тышкевич В.В.), возглавляемая генеральным директором компании «Нике-Мед» Антоновой Л.Е., отправилась в Китай.

Первая остановка была в Пекине, где состоялся двухдневный Конгресс по ВТХА (ботулиническому токсину типа А), организованный производителем. Конгресс собрал более 80 специалистов из разных стран мира. Часть из них представляла государство, где ВТХА уже был

сертифицирован (Южная Корея, Гонконг, Бразилия, Индия, Украина, Кувейт, Филиппины, Перу, Индонезия, Азербайджан, Чили, Узбекистан, Парагвай, Уругвай, Колумбия, Эквадор, Таиланд). Они делились своим практическим опытом. Другая часть делегатов, в том числе и из России, эту информацию надеялись получить. К сожалению, после Конгресса у наших специалистов появилось больше вопросов, чем ответов, так как, с одной стороны, новое знание заставляет задуматься, и появление дополнительных неясностей неизбежно, с другой – сказался языковой барьер: многие доклады были сделаны на китайском языке без перевода. Тем не менее, стало очевидным, что ВТХА существует на китайском рынке уже два десятилетия, достаточно хорошо исследованы его свой-



Во время Конгресса ВТХА



Российская делегация с организаторами Конгресса – первое знакомство



Перед перелетом Пекин-Сянь – «чемоданное настроение»



В госпитале Сяньского института пластической хирургии 4-го Военно-медицинского университета



Демонстрация процедуры



Одна из рабочих комнат лаборатории по контролю за качеством



В преддверии знакомства с производством ВТХА

ства, он широко используется в урологии, проктологии, при лечении вазомоторных ринитов, в неврологии, пластической хирургии и косметологии, но о многих методах и сферах его применения мы слышали впервые.

После Конгресса мы отправились в госпиталь Сияньского института пластической хирургии 4-го Военно-медицинского университета (Xijing Hospital of Plastic Surgery Institute of the Fourth Military Medical University), горя желанием не только услышать, но и увидеть все своими глазами. В госпитале 5 клинических отделений: по реконструкции органов, лечению ожоговых деформаций, травм, черепно-

лицевой и эстетической хирургии. Каждое отделение рассчитано на 80 коек, прием – 150 пациентов в день, через хирургическое отделение проходят 11400 пациентов в год. Клинические исследования по косметическому использованию ВТХА проводились в госпитале с 2003 по 2006 год. Всего в исследовании приняло участие 1043 пациента. ВТХА использовался при коррекции динамических морщин и гипертрофии жевательных мышц. Производилась объективная и субъективная оценка результатов, которые отслеживались от 6 месяцев до 1 года. Было установлено, что первые признаки воздействия ботулотоксина начи-



Часть макета Ланчжоуского института биологической продукции – грандиозные размеры территории возможно запечатлеть только с вертолета, который отсутствовал



Теплое прощание

нают проявляться через 6–36 часов после инъекции, максимальный эффект наблюдается на 7–14 день, общая продолжительность действия составляет 3–6 месяцев. Нам предоставили информацию о минимальных и максимальных дозах, схемах их расчета, показаниях и противопоказаниях, продемонстрировали методы введения препарата пациентам.

Конечным пунктом нашего путешествия стал институт в городе Ланчжоу – «колыбели» китайского ботулотоксина. Ланчжоуский институт существует с 1934 года, является государственным предприятием, членом Национальной биотехнологической корпорации Китая и одним из шести национальных институтов, занимающихся производством биологической продукции. В нем производятся препараты для профилактики (вакцины), лечения (токсины, антитоксины/иммунные сыворотки), диагностики (тест-системы) различных заболеваний. Вся продукция (в частности, ВТХА для инъекций) сертифицирована Специальным управлением по контролю за продуктами и лекарствами Китая (сертификат GMP). Территория института огромна (430000 кв.м), численность штата – 1406 человек, из них в производ-

стве задействовано 865 человек, а в исследованиях и разработке – 93 человека. Среди множества подразделений наибольшее значение имеют отделы по научно-исследовательским (11 профессоров, 31 доктор наук, 178 младших научных сотрудников) и опытно-конструкторским работам, производственные отделы, специализированные лаборатории, в том числе – лаборатория по контролю за качеством и большой виварий. Ланчжоуским институтом выпускается 2 миллиона флаконов ВТХА в год.

Масштабы производства, современное высококачественное оборудование, ответственный подход китайских специалистов, четкое соблюдение всех нормативных инструкций нас приятно поразили. Китай приоткрыл нам некоторые из своих тайн, другие предстоит разгадать нашим специалистам эстетической медицины. Есть все предпосылки для того, чтобы китайский след, по которому мы шли в течение почти двух недель, не оборвался в городе Ланчжоу, а обнаружился в скором времени в России. В этом случае у наших специалистов появится возможность по достоинству оценить препарат китайского ботулинического токсина, который этот след оставляет.

БОТУЛИНИЧЕСКИЙ ТОКСИН КИТАЙСКОГО ПРОИЗВОДСТВА: РОССИЙСКИЕ СПЕЦИАЛИСТЫ СПРАШИВАЮТ



Президент компании «Hugh Source (International) Limited» (Гонконг) – эксклюзивного дистрибьютора ВТХА Хувель Юэн (Huwel Yuen)



Президент Ланчжоуского института биологической продукции Кси Гуйлин (Xie Guilin)



Руководитель Отдела оценки качества Ланчжоуского института биологической продукции Жанг Жинг (Zhang Jing)



Руководитель Отдела контроля качества Ланчжоуского института биологической продукции Гао Ксужун (Gao Xuejun)

С 22 по 27 октября 2007 года в Пекине проходил Конгресс по применению ВТХА – токсина ботулизма типа А китайского производства, который в составе российской делегации посетили специалисты эстетической медицины и неврологии: Должикова Э.М., Шугина Е.А., Малаховская В.М., Артеменко А.Р., Куренков А.Л., а также представители профессиональной прессы Зольникова Г.С. («Русский врач»), Василевская В.В. («Эстетическая медицина») и Тышкевич В.В. («Косметик Интернациональ»). Российскую делегацию возглавляла генеральный директор компании «Нике-Мед» Антонова Л.Г.

Конгресс собрал более 80 специалистов из разных стран мира: Южной Кореи, Гонконга, Бразилии, Индии, Украины, Кувейта, Филиппин, Перу, Индонезии, Азербайджана, Чили, Узбекистана, Парагвая, Уругвая, Колумбии, Эквадора, Таиланда и др. Его программа состояла из трех больших частей:

- ознакомление с накопленным международным опытом (доклады, круглые столы, неформальное обсуждение);
- посещение клиник в Пекине и Сияне, где участникам были продемонстрированы различные методы введения ботулотоксина в соответствии с имеющимися показаниями;
- знакомство с производством ВТХА в Ланчжоуском институте биологической продукции (с более подробной информацией о Конгрессе можно ознакомиться в журнале LNE, №1, 2008).

Во время Конгресса у российских специалистов возник целый ряд вопросов, ответы на которые мы и постарались получить у представителей компании «Hugh Source (International) Limited» (эксклюзивного дистрибьютора ВТХА) и Ланчжоуского института биологической продукции (производителя ВТХА).

Проводились ли вами какие-либо сравнительные исследования ВТХА и других препаратов ботулинического токсина, таких как Ботокс и Диспорт? Если да, то какие данные были получены?

Да, сравнительное исследование ВТХА и Ботокса проводилось в Бразилии*. По данным этого исследования, ВТХА и Ботокс сравнимы в отношении эффективности и безопасности при краткосрочном лечении блефароспазма и гемифасциального спазма. Результаты исследования были опубликованы [1].

Известно, что в препарате ВТХА в качестве стабилизатора используется желатин. Почему был сделан такой выбор? Применяется ли желатин чаще других стабилизаторов?

Желатин не случайно выбран в качестве наполнителя. Он связывается с нейротоксином, стабилизируя его пространственную конфигурацию, тем самым сохраняется биологическая активность ВТХА. Комплекс токсина с желатином настолько стабилен, что потеря его активности в процессе лиофилизации препарата и при его разведении минимальна. При растворении происходит быстрая диссоциация комплекса и высвобождение ботулинического токсина в раствор, что позволяет молекуле ботулотоксина без существенной потери активности выполнить свое действие.

В известных препаратах ботулинического токсина типа А (Ботокс и Диспорт) в качестве стабилизатора используется сывороточный альбумин человека. Однако присутствие последнего представляет для пациентов потенциальную опасность, так как некоторые переносимые от доноров труднорастворимые вирусные

* На бразильском рынке препарат ВТХА реализуется под торговой маркой Prosigne.

возбудители могут загрязнять ботулотоксин. Кроме того, в состав альбумина человека входит цистеин – SH-содержащая аминокислота, которая усиливает в нем тенденцию к самоагрегации, что ведет к частичной потере токсичности (активности) ботулотоксина. Следует также отметить, что препараты, имеющие в своем составе альбумин, при лиофилизации частично дезактивируются. Они содержат большую концентрацию анатоксина по сравнению с ВТХА. При продолжительном применении таких препаратов присутствующий в них анатоксин, образованный молекулами инактивированного ботулотоксина, иммунизирует пациента против ВТХА.

Помимо того, что желатин в качестве стабилизатора значительно превосходит альбумин человека, у него есть и еще одно немаловажное преимущество – достоверно установлена безопасность его применения. Желатин, содержащийся в ВТХА, имеет официально утвержденный сертификат об отсутствии возбудителя губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота (ГЭ КРС), или «коровьего бешенства». Этот желатин, поставляемый известной биохимической компанией, производится в странах, свободных от вируса ГЭ КРС, благодаря чему заражение этим вирусом препарата ВТХА исключено.

Необходимо также отметить, что со времени вывода ВТХА на рынок в 1997 году серьезного побочного действия у данного препарата не выявлено. Процент побочных реакций на него статистически незначителен.

Таким образом, желатин, выбранный на основании его уникальных свойств в качестве стабилизатора для ВТХА, способствует проявлению высокой эффективности этого препарата [2–6].

Расскажите, пожалуйста, подробнее о производстве и характеристиках ВТХА как биопрепарата:

а) происхождении ботулинического токсина и желатина (животное либо неживотное?);

б) процессе очистки препарата;

в) проверке на токсичность (активность);

г) требованиях к упаковке препарата и его хранению.

А. Штамм *Clostridium botulinum* типа А предоставлен доктору Иньчун Ван (Yinchun Wang) профессором Висконсинского университета Хироши Судзиямой (Hiroshi Sugiyama).

Желатин, используемый в препарате ВТХА, произведен известной биохимической компанией из сырья, получаемого от крупного рогатого скота в странах, свободных от возбудителя ГЭ КРС.

Б. Схема производства такова:

- первичная экстракция ботулотоксина;
- определение токсичности;
- очистка токсина;
- контрольные испытания очищенного кристаллического ВТХА;

- приготовление препарата в промышленных объемах с добавлением желатина, сахарозы и декстрана;
- контрольные испытания произведенного объема продукции;
- формирование партий товара;
- расфасовка и лиофилизация;
- контрольные испытания конечного продукта;
- упаковка.

В. После нескольких разведений готового препарата ВТХА физиологическим раствором некоторое количество полученного препарата более низкой концентрации вводят мышам внутрибрюшинно. Число умерших животных регистрируют в течение 4-х дней, среднюю летальную дозу препарата (индекс LD50) вычисляют по методу Reed-Muench.

Г. Все упаковочные материалы, используемые для продукции ВТХА, соответствуют требованиям, предъявляемым к фармакологической продукции в Китае.

Имеется ли в Китае какой-либо препарат ботулинического токсина типа А, альтернативный ВТХА?

Нет, ВТХА – единственный препарат ботулинического токсина, допущенный к применению в Китае. Производство ВТХА также соответствует мировым правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP).

Каковы, на ваш взгляд, перспективы применения ВТХА в России? Чего вы ждете от сотрудничества с российскими партнерами?

Благодаря тесному сотрудничеству между Китаем и Россией, которые развивают отношения стратегического партнерства на протяжении многих лет, на российский рынок поступает все больше конкурентоспособных товаров из Китая. ВТХА – препарат, гарантирующий высокое качество по конкурентной цене, по праву считается одним из таких товаров. Нет сомнений в том, что вывод ВТХА** на российский рынок будет полезен для обеих стран: Китай получит значительный по объему рынок сбыта для своей продукции, а в России применение этого препарата позволит улучшить качество жизни людей.

Каково принципиальное отличие ВТХА от других препаратов токсина ботулизма типа А?

По качеству ВТХА не отличается принципиально от других признанных в мире препаратов токсина ботулизма типа А, однако он предлагается по более низкой цене.



** На российский рынок препарат ВТХА выводится под торговой маркой Lantox (Лантокс) и в настоящее время проходит регистрацию.

БОТУЛИНИЧЕСКИЙ ТОКСИН КИТАЙСКОГО ПРОИЗВОДСТВА: РОССИЙСКИЕ СПЕЦИАЛИСТЫ СПРАШИВАЮТ

► Отмечена ли несовместимость ВТХА с какими-либо другими лекарственными средствами, что может выражаться в снижении эффективности терапии либо в увеличении риска возникновения побочных эффектов?

Действие токсина ботулизма может быть потенцировано одномоментным приемом аминогликозидных антибиотиков (таких, как гентамицин). Поэтому прием такого рода препаратов не следует совмещать с терапией ВТХА. Совместное применение ВТХА с аминогликозидами допускается только в том случае, когда усиление воздействия ВТХА планируется заранее. Следует соблюдать осторожность и при применении ВТХА в сочетании с ингибиторами нейронной активности (мышечными релаксантами, такими как тубокурарин), которые также могут способствовать усилению действия токсина. В качестве меры предосторожности можно уменьшить начальную дозу миорелаксанта или заменить средство, обладающее более продолжительным действием, на препарат средней степени активности, например, векуроний или атракурий.

Кроме того, при терапии ВТХА требует осторожности применение полимиксинов, тетрациклинов и линкомицина. Не следует применять ВТХА совместно со спектиномицином.

Имеются ли противопоказания к применению ВТХА?

ВТХА противопоказан при склонности к анафилактическим реакциям, а также при гиперчувствительности к самому препарату.

Можно ли сочетать терапию ВТХА с другими видами косметологических процедур, в частности физиотерапией, мезотерапией, контурной пластикой, массажем, применением масок (тепловых и др.)?

В некоторых случаях физиотерапию используют для функционального тренинга мышц после введения ВТХА. Что же касается косметологии, то достоверная информация о терапевтических методах, применение которых в сочетании с терапией ВТХА позволяло бы усилить ее эффект, отсутствует. Применение после инъекций ВТХА крема против морщин может способствовать разглаживанию мелких морщин. Массаж после инъекций ВТХА не показан.

Какие экзогенные факторы могут оказать влияние на продолжительность действия ВТХА?

Наиболее важный внешний фактор, влияющий на действие препарата ВТХА, – температура окружающей

среды. Как упоминалось ранее, активность ботулотоксина зависит от его структурной конформации, а она, в свою очередь, подвержена денатурации под действием повышенной температуры. В связи с этим ВТХА следует беречь от воздействия высоких температур, а после инъекций избегать посещения сауны и применения горячих компрессов.

Располагаете ли вы данными о применении ВТХА при ангионеврозе, розацеа и других заболеваниях кожи?

ВТХА широко применяют в самых разных случаях, в особенности – в качестве средства воздействия на мышечную ткань. Сейчас врачи и ученые работают над множеством новых теорий, устанавливают дополнительные показания к его применению. Что касается возможности использования ВТХА для лечения заболеваний кожи, то пока проведены лишь предварительные исследования и к однозначному выводу на этот счет прийти еще не удалось.

Насколько строго вы соблюдаете надлежащие условия транспортировки и хранения препарата ВТХА?

Мы неукоснительно соблюдаем систему «холодильной цепочки» (см. схему ниже), обеспечивая охлаждение препарата ВТХА при его транспортировке и хранении. Система соответствует действующим нормативам, а регистрацию температуры мы осуществляем на протяжении всего процесса транспортировки продукции.

«Холодильная цепочка», используемая при международной транспортировке препарата ВТХА:

- после лиофилизации препарат хранится на складе производителя при температуре -20°C ;
- доставка ВТХА от производителя, Ланчжоуского института биологической продукции (г. Ланчжоу), к его эксклюзивному дистрибьютору, компании «Hugh Source (International) Limited», в Гонконг, осуществляется авиационным и наземным транспортом. Препарат при этом хранится при температуре -5°C в термоизолированном контейнере со льдом;
- в компании «Hugh Source (International) Limited» ВТХА хранится на складе при температуре -20°C ;
- при транспортировке в страну X продукцию сначала направляют в Гонконг к грузовому авиаперевозчику, который содержит ее при температуре -5°C в термоизолированном контейнере со льдом;
- после таможенного досмотра ВТХА помещают в холодильную камеру самолета, где поддерживают температуру от -8 до -18°C ;
- груз ВТХА прибывает в страну X, где поддерживать необходимую температуру должен получатель.

Почему Вы используете такие высокие дозы препарата?

Мы не рекомендуем использовать высокие дозы. Для каждого вида терапии определена минимальная эффективная доза. Следует иметь в виду, что расчетная летальная доза весьма высока и составляет от 3000 до 30000 единиц при приеме препарата внутрь.

Какого рода осложнения могут возникнуть в результате передозировки?

Избыточные дозы препарата могут вызвать глубокий и длительный нейромышечный паралич, в том числе паралич мышц дыхательных путей. Описан случай, когда при внутримышечном введении 1800 единиц ВТХА в область шеи и спины, сделанном для устранения спазма, сопровождавшегося сильной болью, у пациента (мужчины крупного телосложения) на протяжении 11 недель после инъекции наблюдалась периферическая невропатия.

Существуют ли методы борьбы с осложнениями, вызванными передозировкой препарата (имеются ли антитоды, как их применять, в каких количествах и т. д.)?

Как правило, применение ВТХА не вызывает проблем, связанных с передозировкой. В случае передозировки необходимо медицинское наблюдение за пациентом в течение нескольких дней с целью выявления возможных признаков общей слабости или симптомов мышечного паралича. При параличе дыхательных мышц рекомендуется общая поддерживающая терапия, включающая вспомогательную искусственную вентиляцию легких.

Ботулинический антитоксин существует. Его следует применять немедленно после обнаружения факта передозировки ВТХА. Однако вызванные токсином ботулизма мышечную слабость или паралич невозможно устранить с помощью антитоксина, если они уже имеются к моменту его введения. Ботулинический антитоксин также производится Ланчжоуским институтом биологической продукции.

Имеются ли у Вас данные о выработке у пациентов антител к ботулиническому токсину? Какие дозы препарата могут его вызвать?

Поскольку ботулинический токсин имеет белковую природу, он может вызывать иммунный ответ. Точная доза препарата, способная его спровоцировать, не определена. Однако если высокие дозы препарата вводят неоднократно с небольшими перерывами, то вероятность образования антител возрастает. Определенную роль здесь играет также количество присутствующего в препарате анатоксина. В ВТХА его содержится меньше, чем в других известных препаратах токсина ботулизма, благодаря чему вероятность образования антител при его применении понижается.

Как показывает клинический опыт, антитела вырабатываются чаще у тех пациентов, у которых отмечена неадекватная реакция организма на введение высокой кумулятивной дозы ботулинического токсина. При лечении цервикальной дистонии или спастичности мышц конечностей, требующем особенно высоких доз ВТХА, вероятность образования антител после множественных инъекций составляет от 3 до 10% и возрастает по мере увеличения частоты инъекций и дозировки препарата.

Какова максимальная однократная доза препарата, допустимая в косметологической практике?

Исследований по определению максимальной однократной дозы ВТХА для применения в косметологической практике не проводили. Однако, учитывая тот факт, что для устранения морщин требуются значительно меньшие дозы ВТХА, чем при других видах терапии, можно сказать, что введение препарата в лицевые мышцы в рекомендованных дозах с надлежащими временными интервалами опасности не представляет. Для устранения гипертрофии жевательных или икроножных мышц требуются более высокие дозы ВТХА (но не более чем 150 Ед на каждую икроножную мышцу).

Литература

1. Rieder CR, Schestatsky P, Socal MP et al. A double-blind, randomized, crossover study of Prosigne versus Botox in patients with blepharospasm and hemifacial spasm. *Clin Neuropharmacol* 2007;30(1):39–42.
2. Yang HW. Treatment of Upper-facial Wrinkles with Botulinum Toxin Type A (BTXA) in 1000 Cases. *Journal of Practical Aesthetic and Plastic Surgery* 2001;12(4):179–181.
3. Wetzel R, Becker M et al. Temperature behavior of human serum albumin. *European Journal of Biochemistry* 1980;104(2):469–78.
4. Endward JS, Eric AJ. Properties and Use of Botulinum Toxin and Other Microbial Neurotoxins in Medicine. 1992;56(1):80–99.
5. Scientific report and opinion on the safety of gelatine. 26 January 2000. Scientific Steering Committee, the European Commission. 12 July 2006. http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out34_en.pdf.
6. Peter M, Markus N. How botulinum toxins work: *Handbook of Botulinum Toxin Treatment, 2nd Ed.* Blackwell Publishing, Inc., 2003;9–23.

КЛИНИКА «НИКЕ-МЕД» рада представить вам последние исследования и научные разработки в области применения ботулотоксина А, а также новые методики в эстетической медицине.

Далеко не всем известен тот факт, что благодаря высокой эффективности и жизненной необходимости препарат оказался уже много лет назад в странах Европы и в Америке. А теперь и в России было принято решение включить его в список бесплатных лекарственных средств для применения в офтальмологии и неврологии.

Используя свойство токсина осуществлять химическую денервацию мышц, специалисты во всем мире производят сотни тысяч инъекций, ботулотоксина А с целью исправления косметических дефектов. В результате разглаживаются морщины, устраняются асимметрия и мимическая дисгармония лица, шеи, области декольте. Согласно мировой статистике, число инъекций, выполняющихся в косметических целях, возросло на 40%. Ни одна косметическая процедура так не востребована. Научные изыскания в этом направлении носят непрерывный характер.

В 2001 г. на рынке появился новый оригинально и самостоятельно синтезированный ботулотоксин А китайского производства. Ботулотоксин А Лантокс представляет собой результат доклинических и клинических испытаний, проводившихся в Ланчжоуском институте биологической продукции в течение 12 лет.

Лантокс прекрасно зарекомендовал себя во время клинических испытаний, прошел сертификацию в Китае. В настоящее время препарат зарегистрирован в 11 странах мира. Объем продаж Лантокса в мире вырос с 2002 по 2007 г. с 50 тыс. до 2 млн флаконов в год.

Прекрасные результаты дали клинические испытания Лантокса в России, где распространение препарата доверено компании «Нике-Мед».

В нашей стране данный продукт испытывался с 2005 г., нами была проведена колоссальная работа.

Хочется поблагодарить всех коллег, принявших активное участие в консультациях и подготовке материалов, необходимых для доклинических и клинических исследований, проведения экспертизы. Особенно мы благодарны О.С. Пановой – доктору медицинских наук, заведующей отделением дерматоонкологии и лазерной хирургии ИЛЦ ГУ ЦКБ с поликлиниками РАН, председателю Общества эстетической медицины; О.Р. Орловой – профессору кафедры нервных болезней ФПО ММА им. И.М. Сеченова; Э.М. Должиковой – врачу высшей категории, генеральному директору Косметологической лечебницы «Институт красоты»; Е.А. Шугиной – кандидату медицинских наук, зам. генерального директора косметологической лечебницы «Институт красоты», зав. курсом реабилитации кожи ММА им. И.М. Сеченова; О.В. Перельгиной – доктору медицинских наук, зав. лабораторией анатоксинов и антитоксичных препаратов ГИСК им. Л.А. Тарасевича.

Надеемся, что представленный материал, основанный на результатах клинических исследований и практических данных ведущих специалистов крупнейших институтов и лабораторий мира, расширит ваши знания в области применения препаратов ботулотоксина.

Желаем морального удовлетворения от работы, признательности со стороны благодарных пациентов. Помните: именно врачи нашей специальности несут миру красоту.

Клиника «Нике-Мед»
119261 Россия Москва,
ул. Панферова, 11
Тел.: (499) 783-5582,
8-916-177-8832,
(499) 132-4351.
Факс (499) 132-8730
e-mail: e.kuznetsova@nike-med.ru
www.lantox.ru



*ВИССАРИОНОВ Владимир Алексеевич
генеральный директор Института
пластической хирургии и косметологии*

*ЗМАЗОВА Валентина Геннадьевна
зам. генерального директора по лечебной
работе Института пластической
хирургии
и косметологии*

ДОКУМЕНТЫ, представленные фирмой-производителем – Ланчжоуским институтом биологической продукции, – свидетельствуют о том, что Лантокс (синтезированный ботулотоксин типа А) представляет собой комплекс ботулинического токсина типа А и гемагглютинина. Препарат выпускается в форме лиофилизата во флаконах по 50 или 100 ед. и обладает высоким потенциалом, ввиду чего рекомендован лицам с высокой мышечной активностью.

Препарат перспективен для внедрения в практику. Вместе с тем целесообразны его дальнейшие клинические испытания.

Согласно заключению ГИСК им. Л.А. Тарасевича и экспертизе ФГУ НЦЭСМП, а также уже утвержденной нормативной документации по препарату «Лантокс», можно считать, что высокая степень очистки готового штамма ботулотоксина, а также заявления производителей стабилизаторов, входящих в состав препарата, дают возможность занять ему достойное место среди уже имеющихся на рынке аналогичных препаратов.

НОВЫЙ БОТУЛИНИЧЕСКИЙ ТОКСИН

Мнения ведущих специалистов крупнейших институтов

*ДОЛЖИКОВА Эмма Михайловна
врач высшей категории, генеральный
директор Косметологической лечебницы
«Институт красоты»*

ВНЕДРЕНИЕ Лантокса в практику медицинских учреждений косметологического профиля расширяет перспективы применения препаратов ботулотоксина для коррекции косметических недостатков: разглаживания мимических морщин, моделирования лица, лечения гипергидроза. Лантокс – новый препарат ботулинического токсина – разработан и произведен в одном из ведущих научно-исследовательских институтов Китая – Национальном центре микробиологии и иммунологии, государственном предприятии г. Ланчжоу. Клинические испытания препарата проводились в клиниках Китая с 1989 по 1995 г. В 1997 г. на современном оборудовании в строгом соответствии со стандартами GMP, были начаты производство Лантокса, а затем и его широкая продажа. В процессе производства



препарата особое внимание уделяется контролю за его качеством и безопасностью для потребителя. Препарат широко применяется в 11 странах мира, в том числе в Бразилии, Южной Корее, Индии, Украине и других странах. Лантокс используют в неврологии, урологии, проктологии, ортопедии, в пластической хирургии и косметологии. Опираясь на опыт зарубежных коллег, нашим врачам предстоит оттитровать дозы Лантокса и отработать схемы его введения, которые обеспечат максимальный косметический эффект. Впереди – серьезная научная работа по обобщению этого опыта, выявлению особенностей препарата и его преимуществ, знание которых и обеспечит как врачу, так и пациенту обоснованный выбор Лантокса.

*ПАНОВА Ольга Сергеевна
доктор медицинских наук, заведующая
отделением дермато-онкологии и лазерной
хирургии, ИЛЦ ГУ ЦКБ с поликлиниками
РАН; председатель Общества эстетической
медицины*



ВСЕГО каких-то 15 лет назад пациентам, да и многим врачам трудно было представить себе, что токсин ботулизма способен решать многие эстетические проблемы. Теперь это уже никого не удивляет. Эре «нехирургического управления мышцами лица», по образному выражению доктора Лоу, положил начало Ботокс, которому мы отдаем должное как первопроходцу в этой области. В современной эстетической медицине ботулинотерапия среди малоинвазивных методов лечения занимает одно из ведущих мест.

Появление нового препарата этой группы производства КНР на рынке косметологических услуг следует приветствовать.

Предварительные результаты его клинических испытаний в лечении гипергидроза обнадеживают. Для более глубокого изучения возможностей препарата в решении эстетических проблем следует продолжить расширенные клинические испытания и провести сравнительный анализ данных, полученных в разных медицинских учреждениях.

По эстетическим и терапевтическим показаниям препарат проходит клинические испытания в следующих медицинских учреждениях: Косметологической лечебнице «Институт красоты», Медицинском центре косметологической коррекции «Эклан», Институте пластической хирургии и косметологии, Академической клинике неврологии и стоматологии «Сесиль+».

*АРТЕМЕНКО Ада Равильевна
старший научный сотрудник Отдела
патологии вегетативной нервной системы
ГОУВПО ММА им. И.М. Сеченова*

СПОЯВЛЕНИЕМ сегодня в России препарата «Лантокс» (производства Ланчжоуского института биологической продукции, Китай) расширились возможности выбора для врача и пациента; до этого на отечественном фармрынке были представлены два препарата ботулинического токсина типа А – это Ботокс (Аллерган, США) и Диспорт (Испен, Франция).

Многолетний опыт применения Лантокса в КНР, Южной Корее, Бразилии, Украине и других странах доказал высокую клиническую эффективность препарата в лечении модельной для терапии ботулотоксинами неврологической патологии: спастичности после инсульта, при детском церебральном параличе, фокальной дистонии, гемифациальном спазме и др. Показана безопасность Лантокса при многократном применении как у взрослых, так и у детей в возрасте 2 лет и старше.

Отметим, что Лантокс будет представлен в форме лиофилизата во флаконах в дозировке 50 ед. и 100 ед. Флаконы по 50 ед. особенно удобны, когда не требуется больших доз препарата, –



при работе с лицевыми гиперкинезами, головной и лицевыми болями, другими болевыми синдромами, связанными с избыточным мышечным напряжением.

Для более глубокого исследования эффективности и безопасности препарата «Лантокс» в неврологии необходимо проведение клинических испытаний в России. Это позволит выявить особенности его воздействия при разных нозологиях и обеспечит дифференцированный подход к его использованию.

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НОВОГО БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА ТИПА А «ЛАНТОКС» ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКИХ МОРЩИН

Э.М. Должикова, Е.А. Шугина, Т.С. Кузьмина, Л.М. Демидова, А.И. Герчиков
Косметологическая лечебница «Институт красоты»,
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Чистая форма ботулинического токсина типа А (БТ-А) была выделена доктором Herman Sommer в Калифорнийском университете в 1920-х годах [3]. Применение БТ-А в терапевтических целях стало возможным после создания высокоочищенного препарата (1979). Впервые косметический эффект от применения БТ-А отметили J.A. Carruthers и J.D. Carruthers (1982) при лечении косоглазия, что выражалось в разглаживании мимических морщин в углах глаз и носогубной области [4, 5]. Право распространять и производить БТ-А получено фирмой «Allergan» в 1989 г. Препарат «Ботокс» как лекарственное средство зарегистрирован в России в 1995 г. Через 5 лет на косметический рынок вышел препарат БТ-А — «Диспорт» (Ipsen Ltd), получивший регистрацию в России в 1999 г. [1, 2].

Новый препарат БТ-А «Лантокс» разработан и произведен в Национальном центре микробиологии и иммунологии г. Ланчжоу (Китай). После длительного периода клинических испытаний (с 1989 по 1995 г.) в Китае было начато производство Лантокса на современном оборудовании, в строгом соответствии со стандартами GMP, а затем и его широкая продажа. В процессе производства препарата особое внимание уделяется контролю его качества и безопасности. Сейчас препарат «Лантокс» широко применяется в 11 странах мира, в том числе в Бразилии, Южной Корее, Индии, Украине и др. Лантокс используется в самых разных областях: неврологии, урологии, проктологии, ортопедии, пластической хирургии и дерматокосметологии. Опираясь на богатый опыт зарубежных коллег, нашим врачам предстоит выработать оптимальные схемы введения данного препарата. Предстоит еще серьезная научная работа по обобщению этого опыта, выявлению отличительных особенностей и преимуществ нового препарата БТ-А.

Результаты многочисленных работ зарубежных и отечественных исследователей, а также собственный опыт свидетельствуют о необходимости внедрения в практику современных лечебно-профилактических учреждений косметологического профиля неинвазивных методов исследования кожи [2, 6, 7]. В данной работе было изучено морфофункциональное состояние кожи верхней трети лица женщин под влиянием препарата «Лантокс». Для определения прогностических критериев эффективности и оценки результативности косметологических процедур коррекции морщин Лантоксом измерения проводились непосредственно перед процедурой, через 1 и 15 нед после введения препарата. Использовались следующие неинвазивные технологии: ультразвукового сканирования, визиосканирования, корнеометрии, себуметрии и pH-метрии. В клинических испытаниях приняли участие 16 пациенток зрелого возраста. Основными жалобами женщин при обращении были: сниженный тургор кожи, мимические и статические морщины. К исследованию не допускались женщины, которым проводились различные дерматокосметологические процедуры в последние 6 мес.

Согласно результатам исследования, введение Лантокса внутримышечно и внутрикожно в общепринятых дозах по точкам, соответствующим инструкции по применению Лантокса (регистрационное удостоверение ЛСР-001587/08 от 14.03.2008), привело к разглаживанию морщин у всех 16 пациенток: у 15 — после 1 процедуры. Одной пациентке дополнительно потребовалась 1 процедура коррекции. Осложнений и побочных реакций зафиксировано не было. Полная коррекция морщин в области лба была достигнута у 13 пациенток, у 3 отмечено значительное улучшение (регресс кожной складки при сохранении соединительнотканной борозды, проходившей в глубине складки).

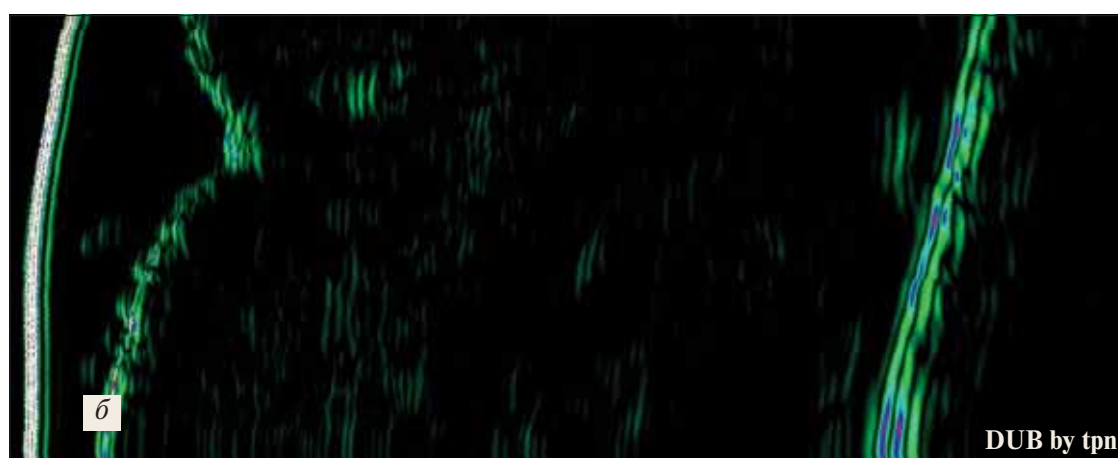
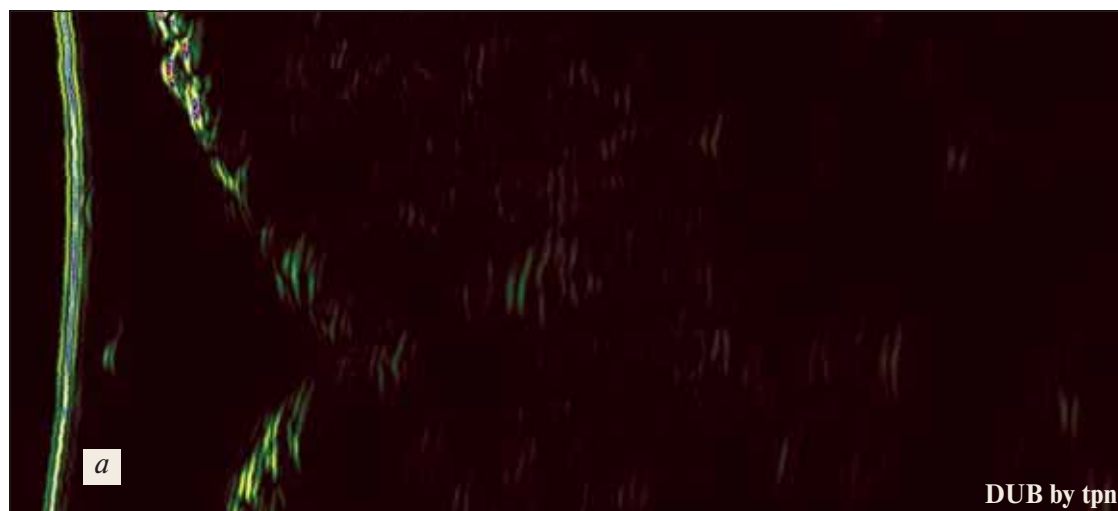


Рис. 1. Ультразвуковое исследование кожи межбровной области до (а) и после (б) применения препарата «Лантокс»

Ультразвуковые измерения плотности кожи проводили на ультразвуковой установке DUB 20. Использовался стандартный датчик с частотой 20 МГц. Данная система позволяет получить изображения кожи в А- и В-режимах сканирования, а также эпидермиса, дермы, подкожной жировой клетчатки, мышечных фасций и волосяных фолликулов. При ультразвуковом исследовании кожи до введения Лантокса зафиксировано наличие соединительнотканной борозды в глубине складок кожи лба. Через 1 нед после введения препарата наблюдалось значительное уменьшение глубины этих складок (рис. 1, а, б).

Визуальный эффект уменьшения глубины морщин после применения препарата «Лантокс» был подтвержден объективными данными, полученными с помощью цифрового анализа микрорельефа кожи видеокamerой «Visioscan». С помощью программного обеспечения SELS (Surface evaluation of the living skin – Оценка поверхности живой кожи) подсчитывали и оценивали характеристики микротопографии кожи; получали увеличенные в несколько раз снимки изображения поверхности участков кожи в цифровом формате с построением трех-, двухмерного изображений и гистограммы (гра-

фическое изображение от светлого к темному цвету). Чем больше темного цвета на макрофотографии, указывающего на гиперпигментацию, неоднородность рельефа кожи, телеангиэктазии, мимические и статические морщины, шелушение и т.д., тем более широким и неоднородным будет спектр гистограммы (рис. 2, а, б).

Профиль поверхности (двухмерное изображение среза кожи), полученный при обработке снимка кожи, объективно демонстрирует уменьшение количества, глубины морщин, сглаживание рельефа кожи после процедуры (рис. 3, а, б).

На рис. 4, а и б представлены трехмерные изображения поверхности кожи, полученные с помощью программного обеспечения.

Макрофотографии подвергались обработке с помощью программного обеспечения «SELS» (см. таблицу).

Полученные данные отражают тенденцию к уменьшению шелушения, шероховатости, морщинистости и возрастанию гладкости микрорельефа кожи (см. таблицу). Подобная динамика выявлена уже через 7 дней после введения препарата. Кроме того, на всех исследуемых зонах эффективность воздействия была равнозначной.

Препарат «Лантокс» широко применяется в 11 странах мира

Рис. 2. Гистограмма кожи височной области до (а) и после (б) применения препарата «Лантокс»

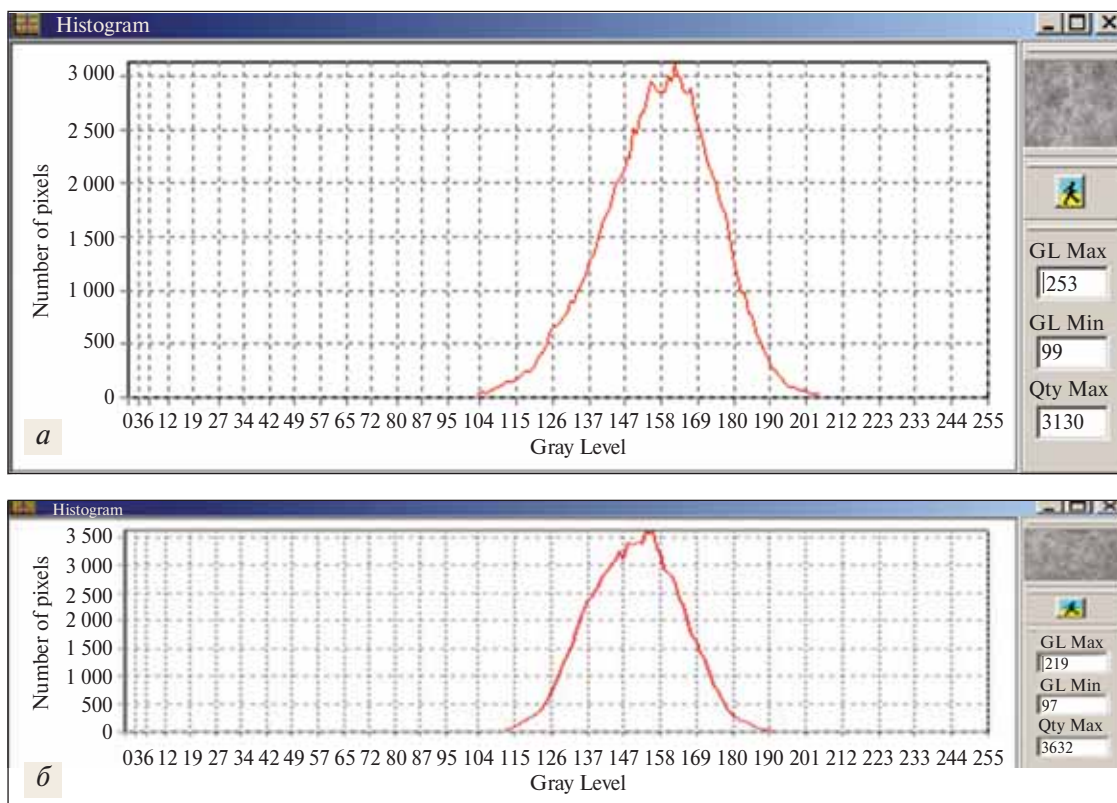
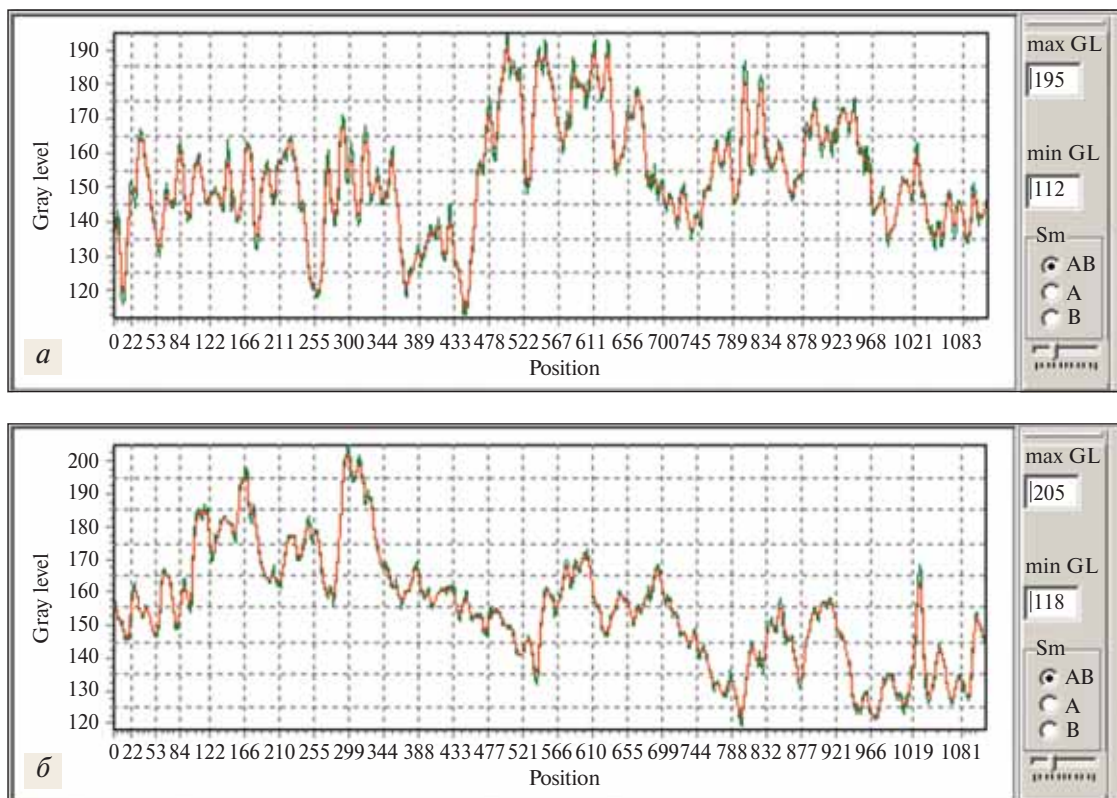


Рис. 3. Графическое изображение профиля поверхности кожи до (а) и после (б) применения препарата «Лантокс»



Сальность кожи, влажность и кислотность исследовали с помощью прибора «Скин-О-Мат». У всех пациенток наблюдалась обезвоженность кожи лица. Согласно данным корнеометрии, отмечено сниженное содержание воды в роговом слое. В среднем суммарный показатель корнеометрии составил $45,17 \pm 8,77$ усл. ед. (нижняя

граница диапазона нормы для кожи лица – 60 усл. ед.). Салоотделение и pH кожи верхней трети лица у всех пациенток на исследуемых зонах было в пределах нормы: $115 \pm 88,89$ и $5,691 \pm 0,16$ усл. ед. соответственно. Через 7 дней после введения в исследуемые зоны препарата «Лантокс» показатели сальности, влажности, водородного потен-

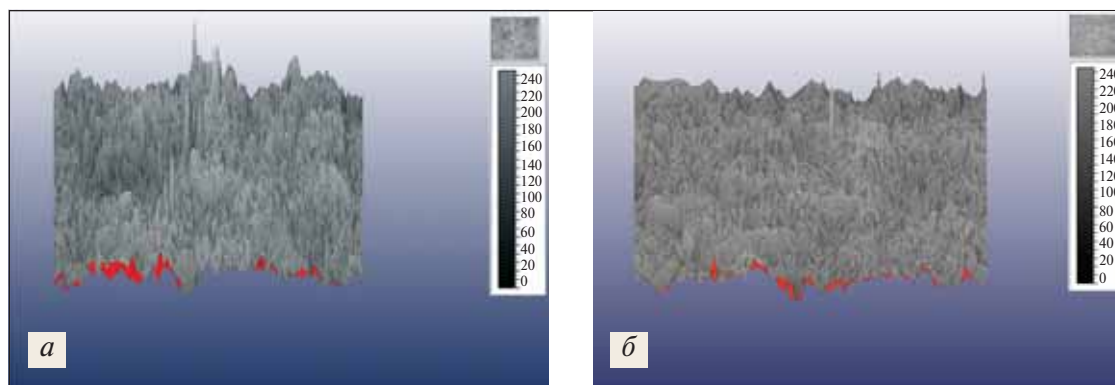


Рис. 4. Трехмерное изображение поверхности кожи до (а) и после (б) применения препарата «Лантокс»

Таблица

Динамика показателей микротопографии кожи верхней трети лица под воздействием препарата «Лантокс»

Зона воздействия	Шелушение, %		Шероховатость, %		Гладкость, %		Морщинистость, %	
	до лечения	через 7 дней	до лечения	через 7 дней	до лечения	через 7 дней	до лечения	через 7 дней
Лоб	0,72±0,31	0,70±0,42	3,36±1,44	3,20±1,21	37,12±3,56	38,05±5,56	50,18±5,45	49,89±4,96
Правый висок	0,82±0,39	0,67±0,29	2,29±1,23	2,23±0,67	37,62±4,50	38,41±3,86	51,13±7,27	49,5±7,45
Левый висок	0,89±0,45	0,69±0,29	2,37±1,03	2,25±0,71	39,61±5,77	40,93±9,08	46,24±8,27	45,54±4,46

циала кожи лба, височных областей достоверно не изменились.

Таким образом, метод коррекции гиперимимических морщин верхней трети лица препаратом ботулинического токсина типа А «Лантокс» является безопасным и эффективным способом. Процедуры должны проводиться специально обученным персоналом. Эффективность процедуры, возможность ее проведения в амбулаторных условиях без потери пациентом трудоспособности позволяют рекомендовать этот метод для использования в лечебно-профилактических учреждениях косметологического профиля.

Официальным дистрибьютором препарата «Лантокс» является ООО «Нике-Мед»

ЛИТЕРАТУРА

- Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология: Учебное пособие. – М.: Медицина, – 2003. – 400 с.
- Марголина А.А., Эрнандес Е.И. Новая косметология. Том I, II. – М.: Фирма «КЛАВЕЛЬ», 2005. – 424 с.
- Carruthers J.A., Lowe N.J., Menter M.A., Gibson J. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar lines // J. Am. Acad. Dermatol. – 2002, Jun; 46(6): 840–849.
- Flynn T.C. Botox in men // Dermatol. Ther. – 2007, Nov-Dec; 20(6): 407–413.
- Laskawi R. The use of botulinum toxin in head and face medicine: an interdisciplinary field // Head Face Med. – 2008, Mar 10; 4:5.
- Pande S.Y., Misri R. Sebumeter // Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. – 2005, Nov-Dec; 71(6): 444–446.
- Serup J., Jemec G.B.E., Grove G.L. Non-invasive methods and the skin. Second edition. – Taylor and Francis Group. – London: New York, 2006. – 1029 p.

На пике летнего сезона

Лечение гипергидроза препаратом ЛАНТОКС



Образование и выделение пота – это естественная приспособительная реакция организма. При повышении температуры окружающей среды потоотделение усиливается, и за счет испарения воды понижается температура тела – таким образом мы спасаемся от губительной гипертермии. Вместе с потом из организма выводятся токсины. Выделения потовых желез формируют запах человеческого тела, играющую огромную роль в интимной жизни.

Однако как быть с повышенным потоотделением при стрессе, когда пот «ручьём течет» по спине, «катится градом» по лицу, мокрые ладони оставляют пятна на столе, бумаге, одежде, их стыдно протянуть для рукопожатия (рис. 1). Чрезмерное потение стоп часто сопровождается микозами, постоянная мацерация обуславливает неприятный запах продуктов микробного разложения пота. Это уже не просто неприятная ситуация, а заболевание – эссенциальный гипергидроз. Да и обычное физиологическое потоотделение, усиливающееся летом в жаркую погоду, является большой проблемой для многих из нас.

Конечно, гипергидроз не является болезнью, угрожающей жизни, однако он накладывает ограничения в выборе одежды, часто сужает круг общения, заставляет концентрировать внимание на своем внешнем виде. На неблагоприятном эмоциональном фоне нередко развивается депрессия. По данным социологических опросов не менее 1% людей относятся к гипергидрозу как серьезной проблеме и чаще всего обращаются с ней к дерматокосметологу. Что посоветовать в этом случае?

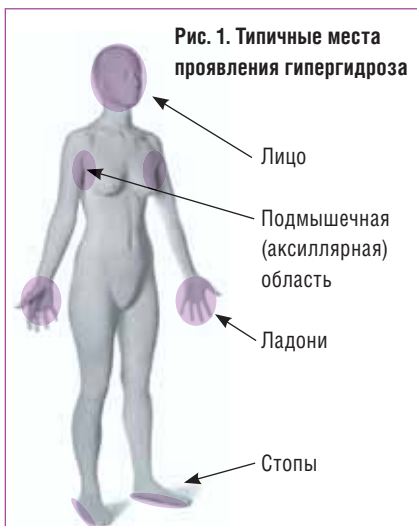


Рис. 1. Типичные места проявления гипергидроза

Лицо
Подмышечная (аксиллярная) область
Ладони
Стопы

С повышенным потоотделением можно справиться консервативным способом – с помощью антиперспирантов и оперативным – путем проведения эндоскопической симпатэктомии, локального кюретажа потовых желез. Золотым стандартом лечения эссенциального гипергидроза и, при необходимости, коррекции физиологического потоотделения в настоящее время являются внутрикожные инъекции препаратов ботулинического токсина. За счет блокирования проведения нервного импульса к потовой железе она теряет способность функционировать, временно прекращается образование и выделение пота.

Терапевтическое действие ботулинического токсина впервые обнаружил Юстинус Кристиан Кернер. В своей статье «Отравление испорченной колбасой», опубликованной в 1817 г., он выдвинул идею о том, что ботулинический токсин когда-нибудь «может стать чрезвычайно активным лекарством при лечении судорог, повышенного потоотделения».

Препарат ЛАНТОКС (КНР) содержит 100 ЕД ботулинического токсина типа А (БТА). Допустимые отклонения дозы в готовом препарате не превышают +/- 20%. Молекулы токсина в ЛАНТОКСЕ стабилизированы комплексом желатин-декстран-сахароза. Хранится препарат при температуре от 2–8°C до –20°C. Повторному замораживанию не подлежит.

Процедура лечения гипергидроза с помощью локальных внутрикожных инъекций ЛАНТОКСА проводится амбулаторно и позволяет «высушить» соответствующие участки тела на 4–8 месяцев.

Предварительная консультация

Беседуя с пациентом, необходимо, в первую очередь, исключить ряд заболеваний, одним из проявлений которых является вторичный гипергидроз. Причиной локального или генерализованного вторичного гипергидроза могут быть гипертиреоз, гипогликемия, инфекционные болезни, ожирение, климактерический период, полинейропатии, болезнь Рейно. Повышенным потоотделением может сопровождаться прием лекарств: некоторых антидепрессантов, препаратов для лечения гипертонии, ниацина, тамоксифена. При подозрении на то или иное заболе-

вание обязательно рекомендуется консультация у специалиста.

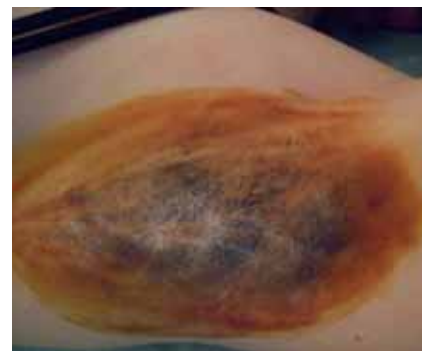
В большинстве случаев гипергидроз является первичным (эссенциальным). 80% пациентов обращаются с жалобами на повышенное потоотделение на ладонях и подошвах, 20% – на гипергидроз в подмышечных впадинах. У таких больных следует исключить противопоказания к введению БТА (гиперчувствительность к компонентам препарата, беременность и кормление грудью, миастения и схожие состояния).

Подготовка к процедуре

После сбора анамнеза пациент подписывает информированное согласие на процедуру. Его усаживают в кресло или укладывают на высокую кушетку, обнажая область предполагаемых инъекций.

Для определения границ зоны инъекций проводят пробу Минора: кожу осушают спиртом и смазывают раствором Люголя (или касторовым маслом и спиртовым раствором иода), затем припудривают крахмалом. При выделении

Рис. 2. Проба Минора позволяет определить область гипергидроза и оценить интенсивность потоотделения



Аксиллярная область до инъекций



Та же область после инъекции

пота поверхность кожи приобретает окраску от светло-синей до почти черной, что позволяет оценить интенсивность потоотделения (рис. 2). Остатки раствора Люголя и крахмала смывают водой или удаляют спиртом.

Границы окрашенной области очерчивают специальным карандашом и условно разделяют ее на квадраты (2 x 2 см), в вершины которых и проводятся инъекции (рис. 3).

Рис. 3. Инъекции в аксиллярной области



Поверхностную анестезию проводят аппликацией крема Эмла на 30–60 мин. без окклюзии пленкой. При коррекции ладонного гипергидроза можно провести блокаду локтевого и срединного нерва, гипергидроза стоп – большеберцового нерва.

После анестезии кожу обрабатывают антисептическим раствором.

Непосредственно перед процедурой ЛАНТОКС разводят в 2,5 мл физраствора: концентрация токсина в этом случае составляет 4 ЕД/0,1 мл. В каждую точку вводят по 2 ЕД, т.е. 0,05 мл разведенного раствора. Внутробоковые инъекции на глубину приблизительно 3 мм проводят с помощью инсулинового шприца.

Рекомендуемые дозировки ЛАНТОКСА

- Ладони: до 100 ЕД в каждую
- Стопы: до 100 ЕД в каждую
- Подмышечные впадины: по 50–75 ЕД с каждой стороны

При проведении инъекций в ладони важно соблюдать технику внутробокового введения (рис. 4). При более глубоком введении за счет диффузии токсина в мышцы может проявиться нарушение мелкой моторики рук. Как правило, проводится 10–15 микроинъекций.

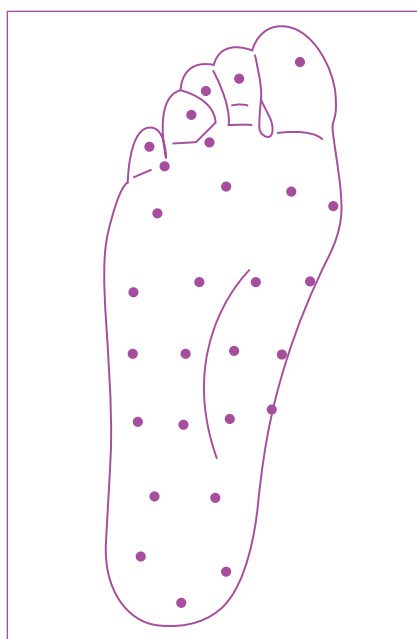
Перед лечением гипергидроза стоп обязательно назначают педикюр для удаления избыточного рогового слоя. Инъекции проводятся по всей стопе, а также в подушечки пальцев и межпальцевые промежутки и в боковые стороны стопы (рис. 5) – всего приблизительно 50 точек.

После завершения инъекций в одну область, ее повторно обрабатывают антисептическим раствором, удаляя разметку. Для уменьшения болевых ощущений и профилактики гематом

Рис. 4. Коррекция ладонного гипергидроза (места инъекций)



Рис. 5. Коррекция гипергидроза стоп (места инъекций)



можно наложить хладопакет. Все манипуляции повторяют с другой стороны.

Действие ЛАНТОКСА проявляется очень быстро – в течение нескольких дней потеющая

Результаты пилотных клинических испытаний

Исследование эффективности препарата ЛАНТОКС при лечении первичного аксиллярного гипергидроза проводили на базе Института пластической хирургии и косметологии и Медицинского центра косметологической коррекции «Эклан».

В ИПХиК инъекции провели 6 пациентам. У 5 из них (83%) наблюдался хороший результат, у одного пациента – неудовлетворительный результат.

В МЦКК «Эклан» под наблюдением находились 7 пациентов. Спустя неделю после проведения процедуры проба Минора была отрицательной у 5 пациентов (71%), слабоположительной – у 2 пациентов (29%).

Серьезных побочных эффектов, связанных с лечением, как правило не возникает. Чаще всего отмечают боль или болезненность в месте инъекций, гематомы. Гораздо реже проявляется так называемый компенсаторный гипергидроз – повышенное потоотделение в других зонах. Например, после коррекции аксиллярного гипергидроза (в подмышечных впадинах) усиливается выделение пота на спине.

Причиной неудовлетворительных результатов чаще всего становится введение недостаточной дозы препарата, слишком глубокое его введение, неполный охват области повышенного потоотделения.

Простота, доступность, малая инвазивность и высокая эффективность инъекций ЛАНТОКСА позволяют рекомендовать эту процедуру в качестве первого выбора при лечении эссенциального локального гипергидроза.

область высыхает. Объективно окончательный результат лечения можно оценить через 10–14 дней по уменьшению или исчезновению синего окрашивания в пробе Минора.

ЛАНТОКС зарегистрирован МЗ и СР в качестве лекарственного препарата (рег. удостоверение № ЛСР-001587/08 от 14.03.2008)

Эксклюзивный дистрибьютор в России – ООО «НИКЕ-МЕД»

119261, Москва, ул. Панферова, д. 11,

Тел.: (499) 783-5582, 132-4351,

8 (916) 177-8832

Факс (499) 132-8730

E-mail: e.kuznetsova@nike-med.ru

www.lantox.ru

КОМПЛЕКСНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭСТЕТИЧЕСКИМИ ПРОБЛЕМАМИ В ОБЛАСТИ ЛИЦА (С ПРИМЕНЕНИЕМ БОТУЛОТОКСИНА ТИПА А «ЛАНТОКС»)

А.Р. Артеменко¹, А.Л. Куренков², Л.Р. Мингазова¹, О.Р. Орлова¹,
М.И. Сойхер³, М.Г. Сойхер³

¹Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

²Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

³Немецкий стоматологический центр, Москва

*Системных побочных
эффектов после
применения Лантокса
не наблюдалось*

За последнее десятилетие в эстетическую медицину внедрены новейшие дорогостоящие технологии, призванные сохранять биологическое, психическое и социальное здоровье человека. Появились возможности реализовывать реконструктивные стратегии лечения, приближаясь к природной гармонии. Врачевание становится искусством. Эстетические технологии позволяют воплотить в жизнь самые смелые мечты: корректировать цвет, контур, форму, размер, объем губ, овал лица, подчеркивать особенности лица, разглаживать морщины и складки, нивелировать последствия травм или врожденные дефекты. Подход к пациенту становится строго индивидуальным с учетом особенностей строения и функционирования челюстно-лицевой системы, возраста, пола и наличия сопутствующих заболеваний.

Современный этап развития эстетической медицины диктует необходимость сочетания комплексного и многопрофильного подходов в реабилитации пациентов с эстетическими дефектами.

Ставший уже «золотым стандартом» в эстетической медицине комплексный подход подразумевает сочетание методик (например, химические пилинги, инъекции токсина ботулизма типа А и контурная пластика), выполняемых в строгой патогенетически обоснованной последовательности, что позволяет достичь более выраженного и стойкого эффекта.

Многопрофильный подход в реабилитации пациентов с эстетическими дефектами подразумевает дополнительные знания и умения из смежных разделов медицины, а также совместное ведение сложных пациентов с врачами различных специальностей.

Реально внедрить в клиническую практику междисциплинарный подход позволяет официальное расширение показаний для клинического применения препаратов ботулотоксина типа А (БТА). До сих пор российские специалисты имели в своем распоряжении хорошо зарекомендовавшие себя препараты «Ботокс» (Allergan) и «Диспорт» (Ipsen), официальная клиническая область применения которых ограничена несколькими неврологическими и эстетическими показаниями. С этого года в распоряжении врачей имеется еще один препарат БТА китайского производства «Лантокс» (регистрационное удостоверение № ЛСР-001587/08 от 14 марта 2008 г.), имеющий расширенный список зарегистрированных официальных неврологических, терапевтических и эстетических показаний. Этот список включает:

- фокальные дистонии и лицевые гиперкинезы: блефароспазм, цервикальная дистония (спастическая кривошея), оромандибулярная дистония, ларингеальная дистония, гемифациальный спазм;
- спастичность у взрослых и детей старше 2 лет;
- локальные мышечные спазмы (тризм, бруксизм, синкинезии и контрактуры мимических мышц);
- гиперфункция экзокринных желез: гипергидроз, гиперсаливация, повышенное слезотечение;
- хронические болевые синдромы: миофасциальные синдромы, хронические головные боли;
- гиперфункциональные мимические морщины;
- косоглазие.

Такие расширенные показания позволяют врачам-специалистам решать сложные вопросы реабилитации эстетических дефектов совместно с врачами других специальностей, одновременно обязывая клиницистов (неврологов, офтальмологов, стоматологов, ортопедов и др.) учитывать эстетическую сторону эффекта препарата БТА при его применении по терапевтическим показаниям.

Рассмотрим пример первого применения Лантокса в России неврологами и стоматологами с экспертной нейрофизиологической оценкой миорелаксирующего эффекта и оценкой эстетического эффекта препарата при введении его в области лица, головы и полости рта.

Терапевтические возможности

Лантокс при лечении головных болей и коррекции эстетических нарушений верхней половины лица

Как известно, коррекция мимических морщин локальными инъекциями БТА может приводить к уменьшению головных болей [1]. Проводилось исследование эффективности нового препарата БТА «Лантокс» при 2 наиболее распространенных типах головных болей (мигрень и головные боли напряжения). Оценивались основные клинические проявления головных болей, степень эстетической коррекции в зоне инъекций на лице, а также динамика эмоционального состояния пациентов после инъекций. В исследовании приняли участие 10 пациентов с хронической мигренью и 10 пациентов с хронической головной болью напряжения. У большинства пациентов были выражены мимические морщины в области лба, переносицы, спинки носа, наружных углов глаз, наличие которых игнорировалось пациентами из-за актуальности болевого синдрома в области головы и верхней половины лица (типичный «рисунок» головной боли). Инъекции Лантокса выполнялись билатерально по методике «следуя за болью» в мимические мышцы (лобные, нахмуриватели бровей и мышцы гордецов), а также височные и затылочные мышцы. Средняя суммарная доза на 1 процедуру составляла 100 ЕД. Результаты оценивались через 1, 2 и 3 мес после однократного введения препарата.

Выявлена положительная динамика в виде достоверного снижения частоты, интенсивности, длительности головных

болей, а также количества анальгетических препаратов, необходимых пациентам для купирования болевого приступа. Примененная схема введения Лантокса также позволила достичь эстетического эффекта в виде разглаживания мимических морщин в верхней половине лица. Одновременно улучшилось эмоциональное состояние пациентов в виде снижения уровней тревоги и депрессии, которые оценивались по шкалам Бека и Спилбергера. Миорелаксирующий эффект в зоне инъекции, подтвержденный электромиографическим контролем, «опережал» начало обезболивающего действия на 2–3 нед. Побочные эффекты были легкими и преходящими, отмечались у 1 пациента в виде асимметрии бровей в первые дни после инъекции. Системных побочных эффектов не наблюдалось. Таким образом, пилотное клиническое исследование эффективности и безопасности нового препарата БТА «Лантокс» в профилактическом лечении головных болей оказалось успешным в отношении основных клинических характеристик боли, позволило достичь положительного эстетического эффекта и коррекции эмоциональных нарушений, продемонстрировало безопасность препарата.

Природа анальгетического действия БТА при головных болях остается не до конца ясной. Обсуждаются следующие механизмы [6]:

- Ослабление длительного сокращения мышц в зоне инъекций БТА приводит к декомпрессии афферентных окончаний мышечных ноцицепторов и кровеносных сосудов мышц. Снижается высвобождение разных веществ, приводящих к сенситизации мышечных ноцицепторов [10]. В результате устраняются мышечные триггеры приступов боли — локальные болезненные мышечные участки, являющиеся реальными или потенциальными триггерами болевых приступов. Это особенно важно при мигрени, так как постоянная избыточная афферентация от перикраниальных мышц (мышечный стресс) сегодня считается одним из провоцирующих факторов приступов головной боли наравне с такими сенсорными стимулами, как громкий шум, яркий свет и резкие запахи.

- Снижение (нормализация) активности мышечных веретен при устранении избыточного мышечного сокращения и, как не прямое следствие, снижение боли. При этом изменение активности супра-

Применение нового препарата БТА «Лантокс» в профилактическом лечении головных болей оказалось успешным

спинальных проекций афферентов мышечных веретен приводит к изменению активности чувствительных систем на уровне центральной нервной системы (ЦНС). Этот механизм считают проявлением нейропластичности ЦНС в ответ на повреждение афферентного входа.

- Ретроградный транспорт БТА и/или его метаболитов в ЦНС. В экспериментах на животных показана модуляция высвобождения метионин-энкефалинподобных веществ в стриатуме, субстанции Р и энкефалина в спинном мозге и ядрах шва (in vitro) и глутамата (in vivo) [7].

- Подавление высвобождения ацетилхолина и других нейротрансмиттеров, таких как CGRP, субстанции Р, возможно, влияет на поток афферентных стимулов [8, 9].

- Подавление нейрогенного воспаления – важный фактор патогенеза болевых синдромов.

Таким образом, локальное введение БТА, вызывая устойчивую и длительную миорелаксацию, разрывает патологическую цепь: мышечный спазм – боль – спазм. Прекращается активация периферических ноцицепторов и, соответственно, импульсация по болевым С-волокам и А-волокам, что приводит к снижению гипервозбудимости периферических ноцицептивных нейронов в тригеминальных ганглиях (влияние на периферическую сенситизацию). При миорелаксации также снижается афферентный поток от мышечных веретен по неболевым чувствительным А-волокам. Суммарное уменьшение афферентного потока по болевым и неболевым чувствительным волокнам снижает возбудимость нейронов ядра тройничного нерва (влияние на центральную сенситизацию). В результате БТА оказывает прямое миорелаксирующее действие в зоне инъекции и опосредованное антиноцицептивное действие, изменяя состояние периферических и центральных ноцицептивных систем [5].

Мышечный фактор и его коррекция Лантоксом при эстетических проблемах нижней половины лица

Контуры и форма нижней половины лица определяются взаиморасположением верхней и нижней челюстей (окклюзионное соотношение), размером и формой нижней челюсти, а также состоянием жевательных мышц. Такие заболевания,

как бруксизм и оромандибулярная дистония сопровождаются гипертрофией жевательных мышц, которая возникает вследствие насильственного сокращения жевательных мышц [2, 3].

В ходе исследования изучали состояние жевательных мышц и эстетический облик нижней половины лица у 18 пациентов (средний возраст – 49,5 лет) с бруксизмом и оромандибулярной дистонией. Были разработаны методы лечения с использованием токсина ботулизма типа А (препарат «Лантокс»). Все пациенты были направлены к неврологу врачами-стоматологами. В связи с повышенной стираемостью зубов, которая возникает в результате частого «стискивания», сжимания зубов, у всех пациентов было затруднено проведение стоматологических манипуляций. Также в анамнезе у всех пациентов – «скалывания», разрушения различных конструкций в полости рта (пломбы, металлокерамические вкладки, коронки, протезы на имплантатах и т.д.). Пациентов разделили на 2 группы. В 1-ю группу вошли 8 пациентов (4 женщины, 4 мужчины), которые страдали бруксизмом. 2-я группа состояла из 10 пациентов (4 женщины, 6 мужчин), у которых выявлены признаки фокальной мышечной дистонии в виде ведущего синдрома оромандибулярной дистонии.

Клинические особенности пациентов 1-й группы. В стоматологической практике бруксизм определяется как парасубъективная активность мышц челюсти днем или ночью, характеризующаяся скрипом зубов или ритмичными движениями пустого рта, напоминающими пережевывание. Только 4 пациента из 1-й группы отмечали «скрежетание», «скрип» зубами по ночам. Остальные имели привычку сильно сжимать, «стискивать» зубы в течение дня в ответ даже на незначительное эмоциональное напряжение. Наследственный фактор (явления бруксизма у ближайших родственников) определялся у всех пациентов этой группы. Из анамнеза: эпизодические боли в лице мышечного генеза (миофасциальный болевой синдром лица), частые головные боли вследствие напряжения перикраниальных мышц. Все пациенты отмечали ощущение утомленности в жевательных мышцах по утрам. Эстетический облик характеризовался массивной нижней половиной лица из-за гипертрофии жевательных мышц, что особенно беспокоило женщин.

**Ботулотоксин типа А
оказывает прямое
миорелаксирующее
действие в зоне
инъекции**

Клинические особенности пациентов 2-й группы. Оромандибулярная дистония (ОМД) – гиперкинез с вовлечением мышц периоральной области и жевательной мускулатуры. У 6 пациентов определялись следующие клинические формы ОМД: спазм мышц, закрывающих рот и сжимающих челюсти (дистонический тризм), у 4 пациентов – постоянный тризм с боковыми толчкообразными движениями нижней челюсти, бруксизмом и гипертрофией жевательных мышц. Субъективно все пациенты 2-й группы жаловались на неприятные ощущения: «периодическое движение нижней челюсти», «челюсть уходит в сторону», «не удается найти удобное положение челюсти», «насилованное стискивание зубов», «зубы стучат друг о друга». При клиническом исследовании жевательных мышц обнаруживались признаки гипертрофии, мышцы плотные, напряженные, с наличием болезненных мышечных уплотнений (миофасциальные триггерные пункты). Выраженным изменениям подвергается, как правило, собственно жевательная мышца, меньшим – височная и крыловидные. У 3 пациентов отмечался асимметричный характер дистонии. Визуально этот феномен проявлялся асимметрией нижней половины лица (с одной стороны явно выражен объем гипертрофированной жевательной мышцы). Также у всех пациентов 2-й группы определялись субкомпенсированные признаки дистонических феноменов в других зонах: блефароспазм, легкая и умеренная формы цервикальной дистонии, дистонический тремор головы и верхних конечностей, писчий спазм.

С терапевтической и эстетической целью всем пациентам проводились билатеральные инъекции препарата «Лантокс» в собственно жевательные, височные, медиальную и латеральную крыловидные мышцы. Большие дозы вводились в собственно жевательную мышцу снаружи (10–20 ЕД в одну точку). Для более равномерного распределения препарата по всей мышце производится несколько точек инъекций (от 4 до 8 точек), 1–2 инъекции проводятся из полости рта. У пациентов с асимметричной формой дистонии большие дозы препарата вводились на стороне более объемной мышцы. Средняя суммарная доза Лантокса составляла 100 ЕД на 1 процедуру.

Согласно анализу клинических данных, у пациентов 1-й группы (бруксизм)

на 10–15-й день после инъекций исчезло ощущение усталости в жевательных мышцах по утрам, прекратились головные боли. Через 1 мес стал заметен эстетический эффект в виде снижения массивности нижней половины лица. На этом фоне с успехом были проведены необходимые стоматологические манипуляции. За счет ослабления жевательных мышц на некоторое время прекращались явления бруксизма и феномена «сжатых» челюстей. В течение этого времени пациентам было рекомендовано фиксировать свое внимание на мышцах лица, сознательно расслаблять нижнюю челюсть, размыкать зубные ряды и пытаться сформировать новый двигательный стереотип жевательных мышц (по принципу биологической обратной связи). С этой целью можно также использовать разобщающие шины на нижнюю челюсть.

У пациентов 2-й группы (ОМД) на 10–12-й день после инъекций нивелировались признаки гиперкинезов за счет ослабления активности жевательных мышц, что значительно улучшило качество их жизни. Исчезли неприятные субъективные ощущения, можно было проводить стоматологическое лечение. У пациентов с асимметричной дистонией восстанавливалась симметричность нижней половины лица.

У 3 пациентов 2-й группы после инъекции возникла легкая асимметрия носогубных складок за счет уплощения на стороне боли, которая купировалась самостоятельно через 2–3 нед.

Таким образом, эстетический облик нижней половины лица отражает особенности морфологии зубочелюстной системы и функцию жевательных мышц. Поэтому в эстетической практике необходимо проводить детальный клинический анализ состояния жевательных мышц, особенно – у пациентов с массивной нижней половиной лица. Пациенты с повышенной стираемостью зубов и несостоятельностью зубных протезов нуждаются в детальном неврологическом исследовании для исключения бруксизма и оромандибулярной дистонии. Инъекции БТА в жевательные мышцы – метод выбора для данной группы пациентов.

Проведенное исследование продемонстрировало положительное действие Лантокса на функциональное и морфологическое состояние жевательной мускулатуры. В результате применения Лантокса состояние пациентов улучшилось, что

Лантокс оказывает положительное действие на функциональное и морфологическое состояние жевательной мускулатуры

позволило им не применять медикаментозных препаратов. Препарат «Лантокс» в дозе 100 ЕД на 1 процедуру эффективен и безопасен для лечения гиперактивности жевательных мышц в неврологической, стоматологической и эстетической практике.

**Комплексная реабилитация
эстетических нарушений в области лица
с применением БТА (Лантокс)
и контурной пластики (Вариодерм)**

БТА представляет собой важное средство для омоложения лица; его применение в комбинации с дермальными филлерами длительно поддерживает достигнутый результат [4]. Морщины на лице различаются в зависимости от причин их появления. Выделяют статические, динамические, гравитационные и комбинированные морщины, а также морщины, вызванные давлением. Применение только одного метода для удаления наиболее часто встречающихся комбинированных морщин часто приносит лишь частичные результаты. Алгоритм коррекции морщин с использованием малоинвазивных методик подразумевает первоначальное воздействие на динамическую составляющую морщины комбинированного происхождения, а потом на ее статическую составляющую.

В исследовании приняли участие 30 пациентов, из них 72% – женщины (средний возраст – 42,8 года). Основные показания для введения Лантокса: коррекция морщин в межбровной области, области лба и периорбитальной области, а также коррекция нижней трети лица. Большинству пациентов препарат одновременно вводили в несколько областей: 68% пациентов – в 2 или более области лица, а 32% пациентов – в 3 или более областей лица.

Вводились следующие дозы: область надбровья – 10–15 ЕД (диапазон от 5 до 15 ЕД); лоб – 15–20 ЕД (диапазон от 2,5 до 20 ЕД), периорбитальная область – 20 ЕД (диапазон от 5 до 25 ЕД); нижняя треть лица – 10 ЕД (диапазон от 10 до 15 ЕД). При выборе дозы и методики коррекции нижней трети лица проводили детальный анализ причин эстетических дефектов данной области и при необходимости консультировали пациентов у стоматолога и невролога. Средняя суммарная доза Лантокса – 50 ЕД (диапазон от 12 до 100 ЕД).

Алгоритм комплексной реабилитации включал введение Лантокса, а после достижения клинического эффекта (через 14 дней) – при необходимости – введение дермального филлера линии «Varioderm®». Выбор филлера зависел от степени выраженности морщин после инъекции препарата БТА. Новая линия дермальных филлеров «Varioderm®», представленная на Российском рынке компанией «Adoderm» (Германия), создана с использованием новейших технологий стабилизации, что обеспечивает высокое качество, безопасность и длительность эффекта (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2007/0093 от 26 декабря 2007 года). Модификация вязкости в филлерах «Varioderm®» обеспечивает адаптацию к разной глубине и структуре дермы, что при сочетанном применении материалов позволяет достичь наиболее выраженного и пролонгированного эффекта в зонах коррекции. Например, более вязкий препарат «Varioderm Subdermal» вводится глубоко подкожно или на границе дермы/гиподермы (Varioderm Plus), наименее вязкие «Varioderm Fine Line» и «Varioderm» – в средние и верхние слои дермы.

Эффективность комплексной коррекции определялась по субъективной оценке результатов лечения пациентами, а также врачами – по клинической картине. Электромиографическое исследование выполняли до введения препарата БТА и при контрольных осмотрах через 7 и 14 дней после инъекции.

Клинический эффект Лантокса начал проявляться уже на 2–3-и сутки, что было отмечено большинством пациентов (67%). Удовлетворенность результатами лечения была наивысшей у пациентов, которым Лантокс вводился в 3 области лица, в сравнении с пациентами, получившими инъекции в меньшее количество областей.

Таким образом, комплексный подход в коррекции морщин комбинированного происхождения с использованием препарата БТА (Лантокс) и внутрикожных заполнителей на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты (линия «Varioderm») позволяет сохранить положительный «омолаживающий» результат в течение длительного времени, сочетая первоначальное воздействие на динамическую составляющую морщины, а потом на ее статическую составляющую.

**Препарат «Лантокс»
эффективен и безопасен
для лечения
гиперактивности
жевательных мышц**

Проведенные пилотные клинические исследования нового препарата ботулотоксина типа А «Лантокс» показали его эффективность как в лечении двигательных и болевых синдромов в области головы и орофациальной области, так и в коррекции эстетических дефектов на лице. Побочные эффекты наблюдались редко, были легкими и преходящими, не требовали дополнительной коррекции. Клинический эффект лечения отмечался уже с первых дней после введения препарата. Стойкий положительный эффект держался на протяжении всего срока исследования (3 мес). Однако о долгосрочном эффекте Лантокса говорить пока рано, поскольку для оценки катамнеза необходимо определенное время (препарат зарегистрирован в России в марте с. г.).

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Артеменко А.Р., Орлова О.Р. Ботулинотерапия – новый подход к профилактическому лечению мигрени и других первичных головных болей // Эстетическая медицина. – 2008. – Том VII, №2. – С. 205–214.
2. Голубев В.А., Орлова О.Р. Лицевые гиперкинезы (методические рекомендации). – М., 2001. – 16 с.
3. Орлова О.Р., Мингазова Л.Р., Вейн А.М. Миофасциальный болевой синдром лица // Новое в стоматологии. – 2003. – 1. – С. 25–29.
4. Сойхер М.И., Сойхер М.Г., Румянцева Е.В. Эстетика улыбки: междисциплинарный подход // Les nouvelles esthétiques. – 2006. – 5. – С. 24–30.
5. Aoki K.R. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management // Headache. – 2003; 43 (Suppl. 1): S. 9–15.
6. Arezzo J.C. Possible mechanisms for the effects of botulinum toxin on pain // Clin. J. Pain. – 2002; 18: 125–132.
7. Cui M., Khanijou S., Rubino J. et al. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain // Pain. – 2004, Jan; 107(1–2): 125–133.
8. Dolly O. Synaptic transmission: inhibition of neurotransmitter release by botulinum toxins // Headache. – 2003; 43(Suppl. 1): 16–24.
9. Durharm P.L., Cady R., Cady R. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy // Headache. – 2004; 44: 35–42.
10. Gobel H., Heinze A., Heinze-Kuhn K. et al. Botulinum toxin A in the treatment of headache syndromes and pericranial pain syndromes // Pain. – 2001; 91: 195–199.

Применение ботулотоксина при растяжении мягких тканей лба

1 ВВЕДЕНИЕ

После того, как в 1976 году С. Radovan [1] разработал экспандер с силиконовой капсулой, методика растяжения мягких тканей стала занимать ведущее место в пластической хирургии. Растянутый лоскут тканей лба представляет собой материал, широко применяемый для реконструктивных вмешательств на носу и в челюстно-лицевой хирургии. Однако на практике длительный период лечения при традиционной методике растяжения мягких тканей все еще остается проблемой. Кроме того, в связи с особенностями анатомического строения области лба экспандер обычно устанавливают под лобную мышцу. Сопротивление кожи и лобной мышцы, возникающее в процессе наполнения экспандера жидкостью, приводит к снижению скорости наполнения экспандера и увеличению времени проведения процедуры. Помимо этого, процесс наполнения экспандера сопровождается местными болевыми ощущениями различной степени выраженности, что вызывает у пациентов психологический дискомфорт. Мы попробовали перед установкой экспандера вводить в лобную мышцу ботулотоксин типа А (БТА). БТА обеспечивает хорошее расслабление мышцы, уменьшает ее натяжение и сопротивление, а также уменьшает время наполнения экспандера и местные болевые ощущения.

**Li Senkai,
Bao Shicheng,
Zhou Chuande,
Yang Mingyong**

Клиника пластической хирургии, Китайская академия медицинских наук (КАМН), Пекин, КНР

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования были выбраны 5 пациентов (2 мужчины и 3 женщины) в возрасте от 18 до 33 лет (средний возраст – 28 лет). У двух из пяти испытуемых рубец был расположен на носу, у трех – в лобно-височной области. Всем пяти пациентам в середину лобной области проводили установку экспандера объемом 150 мл.

После получения согласия пациентов в одну часть лобной мышцы им вводили ботулотоксин типа А (БТА, производимый в ланчжоуском Институте биологических продуктов), а в другую – физиологический раствор (для контроля). В каждую точку вводили по 2,5–3,3 Ед препарата, интервал между точками введения – 1–1,5 см, общая введенная доза составила 35–55 Ед БТА. Через 10 минут после введения БТА устанавливали экспандер.

Спустя одну неделю после установки экспандера начинали процесс наполнения его жидкостью, причем процедуру проводили два раза в неделю до появления у пациента явных болезненных ощущений и изменения давления растянутой кожи. Двойной слепой метод исследования был выбран для устранения влияния «человеческого фактора». Это означает, что природа вводимой в мышцу жидкости неизвестна ни испытуемому, ни врачу. Процедуру наполнения экспандера проводил один и тот же врач. Регистрировали вводимый в экспандер объем жидкости и степень болевых ощущений в области лба на тестируемом и контрольном участках после наполнения экспандера. Рассечение рубца и его «пластику» с использованием растянутого мышечно-кожного лоскута проводили через одну неделю после завершения процедуры наполнения экспандера.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ

Избыточное наполнение экспандера проводили у всех 5 пациентов, при этом объем вводимой жидкости варьировался от 186 мл до 258 мл (средний объем – 216 мл). Продолжительность наполнения составила 5–8 недель (средняя продолжительность – 7 недель). Местные болевые ощущения во время процедуры наполнения отмечали все 5 испытуемых. Болезненный участок располагался на контрольной стороне мышцы, а не на стороне введения БТА, где отмечался также меньший по сравнению с контрольной стороной отек тканей. Показатель приживления мышечно-кожного лоскута у всех 5 испытуемых был удовлетворительным, некрозов лоскута выявлено не было. Осложнений, связанных с введением ботулотоксина, в ходе лечения не наблюдалось.

Типичный пример

Пациентка – 18-летняя девушка, в 2 года получившая ожог лица, после чего у нее на носу сформировался рубец. Ей была произведена «пластика» участка кожи с рубцом с помощью растянутого мышечно-кожного лоскута со лба. В правую половину лобной мышцы был введен БТА, в левую – физиологический раствор (для контроля). В одну точку вводили 3,3 Ед препарата, интервал между точками введения составил 1 см, общая доза – 59,4 Ед БТА. Через 10 минут после введения БТА пациентке установили экспандер.

Спустя одну неделю после установки экспандера было начато наполнение его жидкостью, продолжавшееся в течение 7 недель, общий объем введенной жидкости составил 210 мл. На стороне введения БТА болевых ощущений не было, а отек тканей был менее выраженным. Рассечение рубца и его «пластика» с использованием растянутого мышечно-кожного лоскута проводили через 1 неде-

лю после завершения процедуры наполнения экспандера. Введение БТА позволило получить более тонкий растянутый лоскут с лучшими морфологическими свойствами, чем на контрольной стороне. Удовлетворительное кровоснабжение отмечалось с обеих сторон лба, оба лоскута были жизнеспособными без признаков некроза (рис. 1–6).

4 ОБСУЖДЕНИЕ

А. Механизм действия и области применения ботулотоксина типа А

Ботулотоксин представляет собой экзотоксин, образующийся в процессе размножения бактерий *Clostridium Botulinum*. В зависимости от представляемого антигена различают 7 его подтипов: А, В, С, D, Е, F и G. Все подтипы ботулотоксина являются нейротоксинами, за исключением подтипа С2, представляющего собой цитотоксин. Из всех существующих типов ботулотоксина лишь ботулотоксин типа А производят в форме препарата, так как именно он является наиболее токсичным, стабильным и легко приготавливаемым [2].

Ботулотоксин типа А оказывает действие на пресинаптическую мембрану двигательной концевой пластинки нейрона, блокируя высвобождение ацетилхолина. Это приводит к параличу мышцы и ее расслаблению. В инактивированном нервном окончании происходят процессы регенерации и реактивации нервно-мышечной передачи сигналов, что обычно занимает 3–6 месяцев. Повторное введение ботулотоксина может привести к диффузной атрофии [3] мышцы.

Применение. В настоящее время ботулотоксин типа А применяют для лечения спазма, повышенного тонуса и тремора мышц, а также для разглаживания морщин.

Кроме того, его назначают:

- после операций по увеличению груди – для уменьшения болевых ощущений, возникающих в связи с сокращением грудной мышцы;
- для облегчения симптомов при фистуле околоушной слюнной железы;
- для уменьшения боли при мигрени и давящей головной боли (так как БТА вызывает паралич экстракраниальных мышц);
- при лечении гипергидроза (так как БТА блокирует высвобождение ацетилхолина из постсинаптической мембраны);
- при лечении ран и реконструктивных операциях на губах – для уменьшения образования рубцовой ткани (так как БТА парализует мышцы и уменьшает послераневые контрактуры [4]).



Рис. 1–6.

Применение ботулотоксина при растяжении мягких тканей лба

Однако до сих пор сообщения о применении ботулотоксина при растяжении мягких тканей отсутствовали.

Б. Влияние БТА на продолжительность наполнения экспандера

После того, как в 1976 году [1] С. Radovan разработал силиконовый экспандер, Американское общество пластической и восстановительной хирургии (ASPRS) в 1979 году официально объявило о появлении методики «растяжения мягких тканей». Впоследствии растяжение подкожных мягких тканей стало занимать ведущее место в пластической и реконструктивной хирургии. Применение такой методики не только дает возможность получить кожу того же цвета и той же структуры, но и позволяет избежать формирования новых рубцов на донорском участке кожи. При этом считается, что благодаря своим специфическим характеристикам, кожа на голове и шее является наиболее подходящей для проведения этой процедуры [5, 6].

Наиболее широкое применение для лечения повреждений, рубцов, опухолей и врожденных дефектов кожи головы и лица нашли мягкие ткани лба. Вследствие ряда преимуществ, таких как одинаковый цвет кожи, близость участка-реципиента к донорскому участку кожи, а также богатое кровоснабжение этой области, растяжение мягких тканей лба играет ведущую роль и при операциях частичной или полной реконструкции носа. Однако длительный период лечения при традиционной методике растяжения кожи все еще остается существенной проблемой.

Кроме того, в связи с особенностями анатомического строения области лба экспандер обычно устанавливается под лобную мышцу. По мере наполнения его жидкостью возрастает сопротивление кожи и лобной мышцы, что снижает скорость наполнения экспандера и увеличивает время проведения процедуры. Усовершенствование конструкции экспандера, уменьшение времени его наполнения, увеличение скорости и давления наполнения, а также применение противоконтрактурных средств, служащих для уменьшения образования фиброзной капсулы, позволило в значительной степени уменьшить продолжительность процедуры растяжения. Однако клинический эффект зачастую является недостаточным вследствие незначительного увеличения объема тканей при быстром их растяжении, а также высокой вероятности их немедленного сокращения [7]. В связи с этим доктор Lu и соавторы [8], имеющие 20-летний опыт работы в этой области, рекомендовали проводить медленное

наполнение жидкостью экспандера, установленного в области лба, что означает проведение процедур наполнения 2 раза в неделю в течение 2–3 месяцев.

С учетом указанных выше обстоятельств, а также принимая во внимание анатомические особенности лобной области, мы предлагаем вводить БТА в лобную мышцу до установки экспандера. БТА уменьшает высвобождение ацетилхолина из пресинаптической мембраны, блокируя тем самым передачу сигнала с помощью трансмиттера. Это приводит к параличу лобной мышцы и препятствует ее сокращению. В результате уменьшается мышечное напряжение и сопротивление мышц растяжению, увеличивается область растяжения и укорачивается время лечения.

В нашем исследовании средняя продолжительность наполнения экспандера жидкостью составила 7, максимальная – 8 недель. Кроме того, препарат вводили только в часть лобной мышцы. (Если его вводить во всю лобную мышцу, то сопротивление растяжению и, соответственно, время растяжения уменьшатся еще больше.) Так как действие БТА длится в течение 3–6 месяцев, то эффект от инъекции сохраняется и во время трансплантации растянутого мышечно-кожного лоскута. Это помогает уменьшить немедленное сокращение мышечно-кожного лоскута (что имеет значение при ликвидации небольших послераневых контрактур) и таким образом улучшить заживление раны и снизить вероятность формирования рубца [9].

Данная гипотеза, несомненно, требует дальнейшего подтверждения в исследованиях на животных и клинических исследованиях.

В. Влияние БТА на местные болевые ощущения, возникающие в ходе процедуры наполнения экспандера

Использование экспандера для растяжения мягких тканей лба у некоторых пациентов сопровождается болевыми ощущениями различной степени выраженности, особенно в надбровной области. Это связано с тем, что растяжение экспандера и сокращение лобной мышцы оказывают давление на надглазничный нерв [10]. Наличие болевых ощущений создает негативное отношение пациентов к этой процедуре, кроме того, из-за этого приходится периодически уменьшать количество вводимой в экспандер жидкости, что увеличивает продолжительность процедуры.

Применение БТА приводило к параличу лобной мышцы, что вызывало ее расслабление и сводило к минимуму болевые ощущения. В нашем исследовании пациенты не отмечали возникновения болевых ощущений на участке кожи после введения БТА, а отек в этом месте был существенно меньше, чем на контрольном участке. Последнее исследование показало, что механизм снижения боли при введении БТА связан с местным уменьшением передачи

импульсов по симпатическим и парасимпатическим нервным волокнам, снижением высвобождения субстанции P и со стимуляцией, вызываемой местными воспалительными факторами [11].

Г. Влияние БТА на толщину параметры мышечно-кожного лоскута, взятого со лба

Введение БТА приводило к снижению объема мышечной ткани, что было следствием изменений в анатомии мышц, мышечных волокон, миоцитов и нервно-мышечных соединений. Было выяснено, что происходившие в этом случае анатомические изменения сходны с таковыми после нейрэктомии [12].

При трансплантации мышечно-кожного лоскута мы также обнаружили, что толщина лобной мышцы на участке, где был введен БТА, была существенно меньше, чем на контрольном участке. Это давало возможность получить более тонкий мышечно-кожный лоскут, имеющий хорошие морфологические характеристики и адекватное кровоснабжение после трансплантации.

Д. Дозировка и побочные эффекты

Двадцатилетний опыт клинического применения ботулотоксина типа А в дозах, вызывающих появление косметического эффекта, не выявил возникновения серьезных побочных явлений [13]. Поэтому в данном исследовании доза БТА была подобрана с учетом дозировки, используемой для разглаживания морщин. При введении препарата в общей дозе менее 100 Ед (2,5–3,3 Ед на точку введения) никаких нежелательных явлений отмечено не было. В целом, средний диаметр действия БТА составил 2 см, максимальный – 3 см [14, 15].

Введение препарата в лобную зону с расстоянием между точками в 1–1,5 см обеспечивает полный паралич лобной мышцы и максимальный эффект.

5 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение БТА при растяжении мягких тканей лба вызывает расслабление лобной мышцы. Это приводит к снижению сопротивления мягких тканей растяжению, уменьшению времени растяжения и болевых ощущений в ходе процедуры наполнения экспандера. Помимо этого, улучшаются результаты трансплантации, так как мышечно-кожный лоскут становится более тонким.

В данном исследовании мы сообщили о предварительных результатах применения БТА при растяжении мягких тканей лба на малом количе-

стве испытуемых. Необходимо дальнейшее проведение фундаментальных и клинических исследований для более детального изучения механизма действия и эффектов воздействия БТА на мышцы, в особенности на подкожную мышцу шеи и широчайшую мышцу спины.

Литература

1. Radovan C. Breast reconstruction after mastectomy using the temporary expander. *Plast Reconstr Surg*, 1982;69(2):195–208.
2. Liu YS, Yuan ZD. The treatment of hypertrophied masseter with botulinum toxin A. *Chinese Journal of Aesthetic Medicine*, 2002;5:331–332.
3. Chen Y. The use of Botulinum toxin type A in plastic surgery. *Chinese Journal of Aesthetic Medicine*, 2004;8:494–496.
4. Xia W, Guo SZ. The development in the application of Botulinum Toxin for facial aesthetics. *Chinese Journal of Aesthetic and Plastic Surgery*, 2006;8:299–302.
5. Sharpe DT, Brd RM. Tissue expansion in perspective. *Annals of the royal college of surgeons of England*, 1989,71:175–181.
6. Lu KH, Ai YF. Skin tissue expansion. Beijing: Jindun Publishing House, 1991. P. 106–113.
7. Lu KH, Zhou QH. Current and future aspect on application of skin expansion on Aesthetic and plastic surgery. *Chinese Journal of Aesthetic and Plastic Surgery*, 2005;6:129–130.
8. Lu KH, Guo SZ, Ai YF. The experience of tissue expansion in clinical application for 20 years. *Chinese Journal of Aesthetic and Plastic Surgery*, 2005;16:209–210.
9. Venus MR. Use of botulinm toxin type A to prevent widening of facial scars. *Plast Reconstr Surg*, 2007,119(1):423–424.
10. Wang JH, Situ P, Xiong MG, Chen B, Liang LP. Nose reconstruction by rapid expanded forehead flap. *Journal of Southern Medical University*, 1999;19(4):335–336.
11. Bahman, Jabbari, John Ney, Afsoun Sichani et al. Treatment of Refractory, Chronic Low Back Pain with Botulinum Neurotoxin A: An Open-Label, Pilot Study. *Pain Medicine*, 2006;7: 260–264.
12. Liu YS, Liu DL, Du BJ. The treatment of hypertrophied masseter with botulinum toxin A and glucocorticoide. *Chinese Journal of Aesthetic Medicine*, 2006;3:265–266.
13. Liu JL, Liang CY, Wang LH. Attention to side effect caused by clinical application of botulinum toxin type A. *West China Medical Journal*, 2004;19(4):703–704.
14. Garcia A, Fulton JE. Cosmetic denervation of the muscles of facial expression with botulinum toxin: A dose-response study. *Dermatol Surg*, 1996;22:39–43.
15. Borodic GE, Ferrante R, Pearce LB, et al. Histologic assessment of dose-related diffusion and muscle fiber response after therapeutic botulinum A toxin injections. *Mov Disord*, 1994;(1):31–39.

БОТУЛИНИЧЕСКИЙ ТОКСИН: на стыке неврологии и эстетики

Иллюстрация: PROFmedia / Vostock Photo



Неврологам, как впрочем и врачам других специальностей, нередко приходится сталкиваться с различными патологическими состояниями, затрагивающими голову и лицо. Такие расстройства могут быть связаны с нарушением функции мимических и жевательных мышц, секреции экзокринных потовых и слюнных желез, хроническими болевыми синдромами (головные боли, невралгия тройничного нерва). В результате возникает множество бытовых, профессиональных и личных проблем, резко снижается качество жизни, ведь лицо играет решающую роль в эстетическом и эмоциональном восприятии человека как самим себя, так и окружающими людьми. Не секрет, что от этого может зависеть положение в обществе, карьера, личное и семейное счастье. Инъекции препаратов ботулинического токсина типа А способны разгладить мимические морщины и подтянуть овал лица, убрать избыточное напряжение мышц и патологические движения, избавить от некоторых видов хронической боли. Не зря такие препараты называют препаратами качества жизни.

АДА АРТЕМЕНКО

невролог, кандидат медицинских наук

АЛЕКСЕЙ КУРЕНКОВ

невролог, доктор медицинских наук

ЛЕНИЗА МИНГАЗОВА

невролог, кандидат медицинских наук

СЕРГЕЙ НИКИТИН

невролог, доктор медицинских наук

ОЛЬГА ОРЛОВА

невролог, доктор медицинских наук,
профессор

*Все есть яд, и все есть
лекарство, и только мера
делает одно другим.*

Парацельс

День минувший...

Первое описание заболевания, которое мы сегодня называем ботулизмом, было сделано немецким врачом Justinus Kerner в 1817 г. Почти через 80 лет, в 1895 г., бельгийскому микробиологу Emile Pierre van Ermengem, ученику Роберта Коха, удалось выделить бактерию – возбудителя ботулизма – *Bacillus botulinus*. Позже ей дали другое название – *Clostridium botulinum*. Однако до начала применения в качестве лекарства токсина, выделяемого этими микроорганизмами, прошло почти 100 лет.

В 1979 г. A.B. Scott впервые использовал ботулинический токсин типа А в качестве лекарства, введя его в наружные мышцы глаза для лечения косоглазия. Эта работа положила начало новой эре использования загадочной молекулы самого сильного природного яда в разных областях медицины. Поскольку миорелаксация мимических мышц, наряду с устранением симптомов болезни приводит к разглаживанию морщин, то границы использования БТА со временем были расширены за счет косметологии.

В результате более чем двадцатилетнего использования БТА оказалось, что чаще всего препараты на его основе применяют для лечения и коррекции проблем, связанных именно с областью лица и головы. На этом поле трудятся самые разные специалисты: неврологи, косметологи, дерматологи, пластические хирурги, офталь-

Таблица. **Клинические показания для применения БТА в области головы и лица**

Эстетические показания

- Гиперфункциональные мимические морщины
- Коррекция овала лица (мышцы-мишени – m. platysma (техника «Афродита»), m. masseter (массивная нижняя челюсть вследствие гипертрофии жевательной мышцы)
- Асимметрия лица вследствие нейропатии лицевого нерва (расслабление мимических мышц здоровой стороны для уменьшения выраженности асимметрии лица)
- Снижение риска развития грубых рубцов после ранений и операций
- Улучшение приживаемости кожно-мышечных лоскутов при реконструктивных операциях на лице и голове со снижением риска грубого рубцевания

Двигательные нарушения

- Гемифациальный спазм
- Блефароспазм
- Оромандибулярная дистония (фокальная мышечная дистония, захватывающая мышцы нижней половины лица, рта и нижней челюсти)
- Синдром Мейжа (фокальная мышечная дистония с характерным сочетанием блефароспазма и оромандибулярной дистонии)
- Контрактуры мимических мышц на стороне нейропатии лицевого нерва
- Гиперактивность жевательных мышц
- Косоглазие
- Создание защитного птоза верхнего века (например, при лечении язв роговицы)

Вегетативные нарушения (нарушения функции экзокринных желез)

- Гиперсаливация (избыточное выделение слюны) и слюнотечение вследствие нарушения глотания
- Вкусовое потоотделение, синдром Люси Фрей
- Гипергидроз
- Вазомоторные, аллергические риниты
- Слезотечение
- Синдром «сухого глаза»

Хронические болевые синдромы

- Тяжелое течение мигрени
- Хронические ежедневные головные боли
- Миофасциальный болевой синдром лица
- Невралгия тройничного и затылочного нерва
- Постгерпетическая невралгия

БОТУЛИНИЧЕСКИЙ ТОКСИН: на стыке неврологии и эстетики

► моложи, стоматологи, ортопеды, ортодонты, отоларингологи, онкологи, реабилитологи и даже психотерапевты (таблица).

...И день сегодняшний

Сегодня в распоряжении российских врачей имеются четыре зарегистрированные лекарственные формы БТА: Ботокс («Аллерган», США), Диспорт («Ипсен», Франция), Лантокс (Ланчжоусский государственный институт биологической продукции, Китай), Ксеомин («Мерц», Германия).

В основе действия всех препаратов лежит эффект хемоденервации – блокады проведения возбуждения с нерва на мышцу или экзокринную железу, что приводит к расслаблению мышц и подавлению секреторной активности желез.

Надо отметить, что по сравнению с другими препаратами Лантокс имеет значительно более широкие официально зарегистрированные показания, что открывает перед специалистами новые возможности использования БТА в клинической и эстетической медицине без ограничения юридического пространства.

Обобщая мировой и собственный опыт применения препаратов БТА,

Фото 1. Пациентка И. 45 лет: левосторонний гемифациальный спазм
Слева: до лечения. Справа: через 3 недели после введения БТА (Лантокс)



Говоря о роли БТА в эстетической коррекции лица и, в первую очередь, морщин, необходимо помнить о возможности развития ботулинофилии. Ботулинофилия – это особая психологическая зависимость от омолаживающих инъекций препаратов на основе ботулинического токсина. Как только женщина замечает минимальные признаки восстановления движений на лице, когда о возврате морщин еще нет и речи, у нее возникают немотивированные тревога и страх, толкающие ее на повторные инъекции без необходимых показаний. Что делать косметологу в этом случае?

Как любой другой вид зависимости, ботулинофилия является показанием для обращения за помощью к психотерапевту – специалисту по невротическим расстройствам. Совместное ведение таких пациентов врачом-эстетистом и психотерапевтом позволяет оптимально спланировать лечение и убрать тягостные эмоциональные нарушения.

предлагаем рассмотреть возможности коррекции различных функциональных нарушений в области головы и лица.

Двигательные расстройства на лице

• Введение БТА в мимические мышцы

Классическим показанием для введения БТА в мимические мышцы является лечение блефароспазма и гемифациального спазма. При бле-

фароспазме пациенты страдают от насильственного моргания и зажмуривания из-за повторяющихся сокращений круговой мышцы глаза. Гемифациальный спазм проявляется повторяющимися мышечными сокращениями на одной стороне лица (фото 1).

Если у больного имеется грубый парез мышц лица, иннервируемых лицевым нервом, то роговица не прикрывается верхним веком и развивается сухость глаза. Введение БТА в мышцу, поднимающую верхнее веко, приводит к ее параличу: этот временный косметический дефект спасает глаз – у пациента не развиваются такие опасные осложнения, как кератит или кератоконъюнктивит. Через 3–4 месяца иннервация восстанавливается, и глаз открывается. Перед процедурой врач вместе с пациентом должен обсудить и взвесить все «за» и «против».

При неправильном и несвоевременном лечении невротии лицевого нерва у пациента за счет изменения тонуса мышц формируется асимметрия лица, которая особенно заметна при разговоре и экспрессии эмоций. Подобный эстетический дефект можно значительно уменьшить с помощью инъекций БТА.

Еще одним следствием поражения лицевого нерва могут стать мимиче-

Фото 2. Пациентка А. 50 лет: правосторонние синкинезии мимических мышц (на стороне нейропатии лицевого нерва)

Слева: в покое асимметрия лица выражена минимально

Справа: при улыбке непроизвольно зажимается правый глаз



ские синкинезии – рефлекторные содружественные движения мышц лица, которые в норме непосредственного участия в том или ином произвольном движении не принимают. Пример синкинезии – зажимание глаза на пораженной стороне при улыбке (**фото 2**). Синкинезии мимических мышц обычно хорошо поддаются лечению с помощью БТА. Инъекции производятся в 3–6 точек

Фото 3. Типичные точки инъекций для введения БТА на лице и шее



круговой мышцы глаза (**фото 3**). Малые дозы препарата обеспечивают безопасность этой методики. Аналогично этому БТА применяют при синкинезиях поверхностной мышцы шеи – платизмы (m. Platysma).

В последнее время другим, неожиданным показанием для использования БТА стало его введение непосредственно во время или после хирургических вмешательств на лице. Иммобилизация мышц в области свежих швов препятствует даже минимальным движениям краев раны, при этом формируется ровный и малозаметный рубец.

Фото 4. Пациентка В., 54 года: горизонтальные морщины шеи и «дряблость» кожи по передней поверхности шеи

Слева: до лечения

Справа: через 3 недели после введения БТА (Лантокс)



Впрочем, улучшение эстетического статуса лица является одной из самых распространенных областей применения БТА. Прежде всего это касается морщин вокруг глаз, в области лба и переносицы, а также коррекции мимических морщин нижней половины лица и шеи (**фото 4, 5**). Клинически значимый эффект проявляется на 3–5 день и удерживается до 3–6 месяцев, затем введение препарата можно повторить.

• Введение БТА в жевательные мышцы

Контуры нижней половины лица (овал лица) определяются взаиморасположением верхней и нижней челюстей – их окклюзионным соотношением, размером и формой нижней челюсти, а также состоянием жевательных мышц. Изменение активности жевательных мышц может привести к существенным неприятностям. Такие заболевания, как бруксизм и оромандибулярная дистония, проявляются непроизвольными сокращениями жевательных мышц, движениями нижней челюсти и могут сопровождаться гипертрофией жевательных мышц (**фото 6**). При этом стоматологи обнаруживают повышенную стираемость зубов в результате их патологического стискивания, сжимания, а также скалывание и разрушение пломб, металлокерамических вкладок, коронок, протезов на имплантатах. При осмотре лица пациентов, страдающих бруксизмом, бросается в глаза ▶

БОТУЛИНИЧЕСКИЙ ТОКСИН: на стыке неврологии и эстетики

Фото 5. Пациентка О., 61 год: вертикальные «тяжи» по переднебоковой поверхности шеи

Слева: до лечения; справа: через 3 недели после введения БТА (Лантокс)



veli palatini) вызывают нарушения речи и глотания, что существенно снижает качество жизни пациента.

Болевые синдромы в области головы и лица

Исследования последних лет показали эффективность БТА при разных болевых синдромах, включая первичные головные боли, боли в спине и «хлыстовые» травмы (возникающие вследствие внезапного ускорения–замедления движения шеи и верхней части туловища в результате форсированного внешнего удара, напоминающего удар хлыстом), миофасциальные болевые синдромы, миогенную дисфункцию височно-нижнечелюстного сустава. А также – хронические боли в крупных суставах (в этом случае БТА вводится внутрисуставно), синдром локальной алопеции с головной болью, вторичные головные боли при различных заболеваниях, хронические лицевые боли при гиперактивности жевательных мышц.

Очень важным и широким полем использования БТА является терапия хронических ежедневных головных болей и тяжелой мигрени. Рекомендуется билатеральное, симметричное введение ботулинического токсина в мимические мышцы (лобные, нахмуриватели бровей и «мышцы горде-

▶ массивная нижняя половина лица из-за гипертрофии жевательных мышц, а также глубокие горизонтальные морщины на лбу.

При оромандибулярной дистонии пациенты часто жалуются на произвольные движения нижней челюстью, стискивание и постукивание зубов друг о друга (фото 7). В этом случае также может быть выявлена гипертрофия жевательных мышц.

Инъекции БТА являются методом выбора для этих групп пациентов. БТА вводится в жевательные, височные, медиальную и латеральную крыловидные мышцы с двух сторон. У пациентов с асимметричной формой дис-

тонии повышенные дозы препарата вводятся на стороне с более выраженной мышечной гипертрофией.

Также БТА используется для иммобилизации нижней челюсти при ее переломах, вывихах вследствие гиперактивности латеральной крыло-небной мышцы, а также у пациентов, страдающих тризмом (спазмом жевательных мышц).

Еще одним показанием для инъекций БТА является тремор мягкого неба (палатинный тремор). Ритмичные произвольные сокращения мышц мягкого неба (mm. Palatoglossus, Palatopharyngeus, Salpingopharyngeus, Tensor и Levator

Фото 6. Пациентка Е., 30 лет: дистонический тризм, асимметричная гипертрофия жевательных мышц

Слева: до лечения. Справа: через 3 недели после введения БТА (Лантокса)

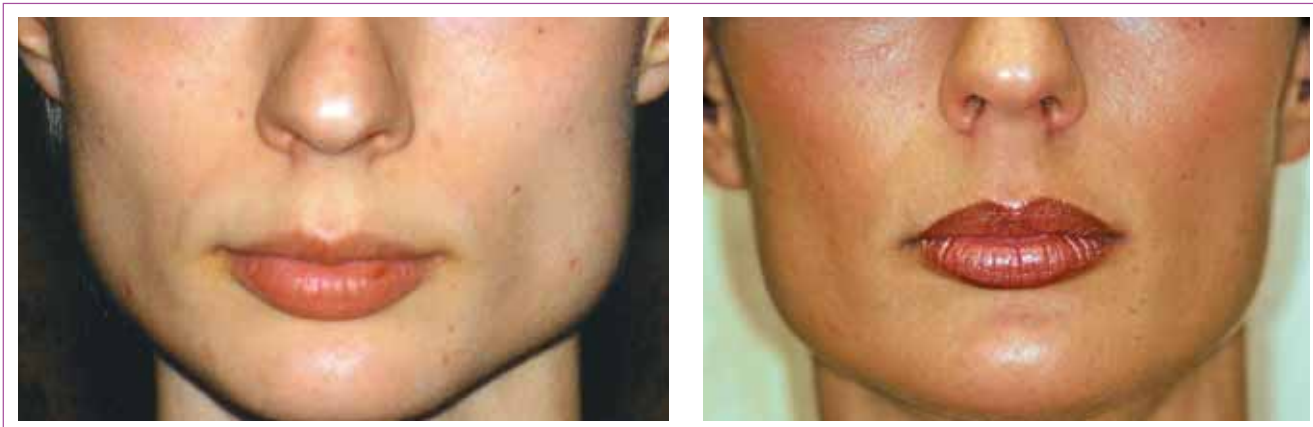


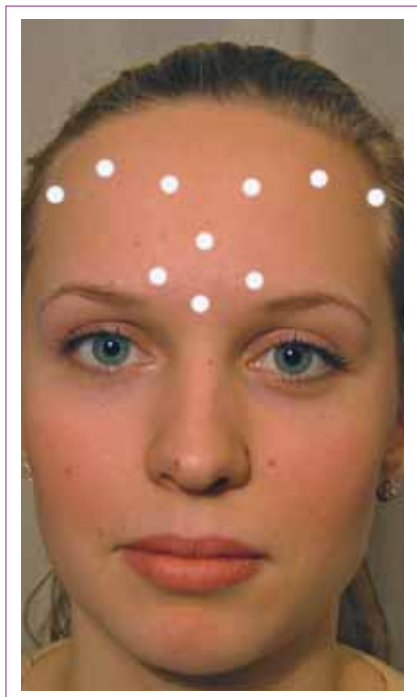
Фото 7. Пациентка Г., 70 лет: оромандибулярная дистония



цов»), а также височные и затылочные мышцы (фото 8). При этом достоверно снижается частота, интенсивность и длительность головных болей, а также количество обезболивающих пре-

Фото 8. Типичные точки инъекций для введения БТА при лечении хронических головных болей

Инъекции выполняются билатерально, симметрично, во множество точек. Основные мышцы-мишени – лобные, нахмуриватели бровей, мышца гордецов, височные и затылочные



паратов, принимаемых пациентами для купирования болевого приступа. Кроме этого, представленная схема введения БТА обеспечивает эстетический эффект разглаживания мимических морщин в верхней половине лица и улучшение эмоционального состояния. Миорелаксирующий эффект в зоне инъекций обычно на 2–3 недели опережает начало обезболивающего действия.

Расстройства вегетативной регуляции

• Слюнотечение

В клинической практике часто встречаются состояния, при которых пациенты жалуются на избыточное накопление слюны во рту и слюнотечение. Чаще всего это возникает при нарушении сглатывания слюны. Например, при стенозе (сужении) верхнего сфинктера пищевода человек не может проглотить слюну, при снижении сенсорного контроля входа в гортань скопившаяся слюна может через гортань попасть в трахею и бронхи. Это приводит к постоянной аспирации жидкости, следствием чего может стать аспирационная пневмония. Слюнотечение часто встречается у пациентов с разными неврологическими заболеваниями: боковым амиотрофическим склерозом, болезнью Паркинсона, супрануклеарным параличом, детским церебральным параличом (фото 9).

Препараты БТА, как правило, высокоэффективны в лечении слюноте-

Фото 9. Техника введения БТА в слезную железу для лечения слезотечения



чения и имеют очень мало побочных эффектов. Инъекции производятся в околоушную и подчелюстную слюнные железы с каждой стороны с ультразвуковым контролем во время процедуры.

• Вкусовое потоотделение (синдром Люси Фрей)

Вкусовое потоотделение характеризуется обильным выделением пота на коже лица во время приема пищи и обычно появляется после операции на околоушной слюнной железе или травматических повреждений лица. Применение БТА в лечении вкусового потоотделения было впервые описано в 1994 году.

Для уточнения области повышенного потоотделения необходимо провести йодо-крахмальную пробу Минора. Препарат БТА вводится строго внутривожно, суммарная доза зависит от площади потоотделения и пола пациента (для мужчин доза в 1,5–2,0 раза выше). Положительный эффект лечения развивается очень быстро, некоторые пациенты сообщают об улучшении уже в день инъекции. Длительность лечебного эффекта, как правило, намного дольше, чем у пациентов с двигательными расстройствами. В отдельных случаях ремиссия может достигать нескольких лет.

• Гипергидроз

Лечение гипергидроза на голове и лице основано на тех же принципах, что и терапия вкусового потоотделения. Необходимые дозы БТА ▶

БОТУЛИНИЧЕСКИЙ ТОКСИН: на стыке неврологии и эстетики

► рассчитываются индивидуально и зависят от площади области повышенного потоотделения.

• Гиперлакримация

Повышенное слезотечение может быть обусловлено сужением слезного канала, являться осложнением невралгии лицевого нерва (в виде синдрома «крокодиловых слез», когда во время еды вытекает слеза на стороне парализованных мимических мышц), или лагофтальма – неполного смыкания век. Введение БТА непосредственно в слезную железу вызывает снижение продукции слезной жидкости (**фото 9**). Использование низких доз токсина позволяет избежать такого побочного эффекта, как сухость глаза, однако остается возможным развитие полуптоза (**фото 10**).

• Вазомоторные и аллергические риниты

В последние годы разработана методика лечения пациентов с вазомоторными и аллергическими ринитами с использованием препаратов БТА. Основной жалобой этой группы пациентов является интенсивное выделение прозрачной жидкости из носа, что резко снижает качество жизни этих людей и является актуальной эстетической проблемой, связанной с покраснением и отеком носа и области под ним.

Фото 10. Пациент М., 65 лет: левосторонний полуптоз, возникший после лечения слезотечения инъекцией БТА

Отмечается сужение левой глазной щели (на фото справа). Полуптоз регрессировал через 5 недель.



Иллюстрация: PROfmedia / Vostock Photo

Препараты БТА можно вводить инъекционно в средний и нижний носовые ходы правой и левой половины носа (всего в 4 точки). А можно использовать неинвазивное введение: спонжи или турунды помещаются в полость носа и затем смачиваются раствором препарата. Разбухая, спонж (или турунда) плотно прилегает к поверхности слизистой носа и остается в таком положении 45 минут. Клинический эффект в виде прекращения выделений из носа (и улучшения внешнего вида) наблюдается уже в течение первой недели и сохраняется до 4 месяцев. Такие побочные эффекты, как сухость в носу, встречаются крайне редко.

Перспективные направления использования БТА

Перспективными направлениями для применения препаратов ботулинического токсина в лечении заболеваний и состояний, ограниченных областью головы и лица, могут быть синдром «сухого глаза», невралгия тройничного нерва и затылочного нерва, постгерпетическая невралгия, звон в ушах и депрессии. Для оценки эффективности и безопасности такого лечения необходимы дальнейшие исследования.

Обобщая вышесказанное, отметим, что применение БТА является эффективным и минимально инвазивным лечебным подходом, который улучшает качество жизни пациентов с заболеваниями головы и лица разной этиологии и степени тяжести. Побочные эффекты наблюдаются очень редко. Стойкий выраженный клинический результат дает возможность пациентам отказаться в некоторых случаях от применения других лекарственных и нелекарственных методов лечения и, таким образом, снизить фармакологическую нагрузку, а в некоторых случаях даже избежать хирургического вмешательства.

Редакция благодарит компанию «Нике-Мед» за помощь в подготовке статьи ■

«Лантокс» — новый препарат ботулинического токсина типа А

Ада Артеменко, к.м.н., врач высшей категории, ст. научный сотрудник, преподаватель цикла «Эстетическая неврология» Кафедры нервных болезней ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова

«Загадочная молекула века»... Так в 2000 году мировое неврологическое сообщество назвало ботулотоксин, что было связано с открытием его уникальных свойств и реализацией их в лечении самых разных заболеваний и, вероятно, одновременно воспоминанием о тысячелетней истории борьбы с ним.

Токсин ботулизма — это нейротоксин, вырабатываемый анаэробными бактериями *Clostridium botulinum*. В очень высоких дозах ботулотоксин способен вызывать смертельное заболевание — ботулизм, основным проявлением которого являются диффузные мышечные параличи и вегетативные расстройства. Однако ботулотоксин, введенный в очень низких дозах в виде лекарственного средства в отдельные мышцы или локальные кожные зоны, может излечить от многих заболеваний или оказать «омолаживающий» эффект, разгладив мимические морщины.

Всего известно 8 серологических подтипов ботулинического токсина (А, В, С1, С2, D, E, F, G). Вызвать ботулизм у человека могут серотипы А, В, Е, F и G, но самым сильным является токсин типа А (БТА).

Основная «мишень» воздействия БТА — пресинаптические терминалы холинэргических синапсов, в том числе нервно-мышечных. В зоне инъекций токсин блокирует высвобождение ацетилхолина, расщепляя синаптосомальные транспортные белки (тип А блокирует SNAP-25), вызывая так называемую хемоденервацию. Клинический эффект проявляется длительным расслаблением инъекционной мышцы (миорелаксацией) либо блокированием функции экзокринных желез в зоне инъекции. Через 1–2 месяца лечебный эффект БТА начинает ослабевать, а через 2–6 месяцев полностью прекращается.

Сегодня российские специалисты имеют в своем распоряжении 3 препарата ботулотоксина типа А — Ботокс (Allergan, США), Диспорт (Ipsen, Франция) и «Лантокс» (Ланчжоусский государственный институт биологической продукции,

Китай; Эксклюзивный представитель в РФ — компания «НИКЕ-МЕД»). Два первых препарата БТА применяются в России много лет по неврологическим и эстетическим показаниям. «Лантокс» появился на российском рынке весной 2008 года (регистрационное удостоверение № ЛСР-001587/08 от 14 марта 2008 года). Являясь новым препаратом БТА для российских специалистов, он уже имеет двадцатилетнюю историю клинического применения в Китае и еще 12 странах мира.

«Лантокс» — это лиофилизированная форма очищенного ботулотоксина типа А, полученного из культуральной среды бактерий *Clostridium botulinum*. Особенность «Лантокса» — в составе веществ-стабилизаторов. Ими являются желатин, декстран и сахароза. Еще одна особенность — удобство его применения (расфасовка по 50 ЕД и 100 ЕД). Флаконы по 50 ЕД ценны при работе с мелкими мышцами, например, при введении в мышцы лица для коррекции мимических морщин или лечения лицевых гиперкинезов.

«Лантокс» — единственный препарат ботулотоксина типа А в России, имеющий расширенный список зарегистрированных официальных неврологических, терапевтических и эстетических показаний. Этот список включает:

- фокальные дистонии и лицевые гиперкинезы: блефароспазм, цервикальная дистония, писчий спазм, оро-мандибулярная дистония, ларингеальная дистония, гемифациальный спазм;
- спастичность у взрослых и детей старше двух лет;
- гипертонус мышц-сфинктеров и другие локальные мышечные спазмы;
- гиперфункция экзокринных желез: гипергидроз, гиперсаливация, повышенное слезотечение;
- хронические болевые синдромы: миофасциальные синдромы, хронические головные боли;
- гиперфункциональные мимические морщины;
- косоглазие.

Наиболее детально изучено применение БТА при неврологических заболеваниях, гипергидрозе, гиперфункциональных мимических морщинах. Так, изначально «неврологический» препарат сегодня является популярнейшим высокоэффективным средством эстетической медицины, в том числе и в России.

В современной эстетической медицине применение БТА является одним из основных среди малоинвазивных методов по омоложению лица и решению других локальных эстетических проблем. Такие расширенные показания позволяют врачам-косметологам, дерматологам и пластическим хирургам решать сложные вопросы реабилитации эстетических нарушений совместно с врачами других специальностей (неврологов, офтальмологов, стоматологов, ортопедов и др.) учитывать эстетическую сторону эффекта «Лантокса» при его использовании по терапевтическим показаниям.

Противопоказания для применения «Лантокса» традиционные для препаратов этого класса: повышенная чувствительность и/или непереносимость отдельных его компонентов; нарушения нервно-мышечной передачи; беременность и период лактации; гемофилия и прием антикоагулянтов; воспалительный процесс в месте инъекции; прием антибиотиков-аминогликозидов, эритромицина, тетрациклина, полимиксинов и курареподобных миорелаксантов; гипертермия при остром инфекционном и неинфекционном заболеваниях.

Недавно получены результаты первых клинических исследований по применению «Лантокса» в России при неврологических заболеваниях и коррекции мимических морщин (участвовали около 200 человек). Предварительные данные подтверждают высокую клиническую эффективность и безопасность применения «Лантокса».

Lantox[®]

Botulinum Toxin Type A