

ИНЪЕКЦИИ БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА ПРИ КОРРЕКЦИИ МОРЩИН ВЕРХНЕЙ ЧАСТИ ЛИЦА

Джованни Салти
(Giovanni Salti)

доктор медицины, Центр хирургии
«Флоренция» (Флоренция, Италия)

Илария Герсетич
(Ilaria Ghersetich)

доктор медицины, Институт
дерматологии университета
Флоренции (Флоренция, Италия)

Ботулинический токсин: общие сведения

В 1990 году Джин и Алестер Каррутерсы (Jean and Alastair Carruthers) опубликовали первый отчет об использовании ботулинического токсина типа А в косметических целях [1]. Новые возможности использования фармацевтического препарата были случайно открыты ими при лечении пациентов с блефароспазмом. Впоследствии круг их исследований значительно расширился и появилось много других публикаций [2, 3]. Большая работа по изучению различных препаратов БТА была проделана Блитцером и другими специалистами [4–7]. Ботулинотерапия стала одним из наиболее важных направлений эстетической медицины.

Известно семь серотипов нейротоксина (обозначаемых буквами от А до G), которые вырабатывает бактерия *Clostridium botulinum*. В косметических целях обычно используется тип А, хотя имеется несколько публикаций об использовании ботулотоксина типа В.

БТА представляет собой полипептид, состоящий из легкой (50 кДа) и тяжелой (100 кДа) цепей, соединенных дисульфидной связью [8]. Механизм действия ботулинического токсина заключается в пресинаптической блокаде выброса ацетилхолина из нервной терминали периферического холинергического синапса [9]. Конечным результатом является денервация мышцы или иной иннервируемой структуры.

Клинический эффект начинает развиваться через 24–72 часа после инъекции и в течение двух недель достигает максимума. Область функциональной денервации зависит от дозы и объема введенного токсина [10]. Для достижения равномерно распределения препарата в некоторые мышцы рекомендуется делать несколько инъекций. Длительность миорелаксирующего эффекта составляет примерно 12–16 недель. Хемоденервация является обратимой: восстановление сократимости мышцы происходит после отрастания новых нервных терминалей и реактивации блокированной концевой пластины [11–12].

Дозировка и токсичность, разведение и концентрация, хранение

В настоящее время на медицинском рынке представлены несколько препаратов БТА. Накопленный нами опыт связан с использованием препарата Ботокс (Botox Cosmetic/Vistabel, Allergan, Irvine, США), о котором и пойдет речь в данной статье.

Обсуждая вопросы рационального дозирования, надо в обязательном порядке отмечать, к какому именно коммерческому препарату относится указываемая дозировка. Принцип дозирования основывается на биологической активности токсина: за 1 ЕД принимают количество токсина, вызывающее при внутрибрюшинном введении гибель 50% лабораторных животных (мышей). Летальная доза для людей при приеме *per os* составляет от 3000 до 30 000 ЕД БТА (Ботокс). При сохранении интервала между инъекциями как минимум 10 недель кумулятивного эффекта не наблюдается [13]. Флакон препарата Ботокс содержит 100 ЕД или 5 нг токсина.

Так как препарат выпускается в виде лиофилизированного порошка, до проведения инъекции его необходимо растворить. Рекомендуемым разбавителем является 0,9% раствор натрия хлорида, не содержащий консервантов [13, 14]. Обычно рекомендуется проводить перемешивание очень осторожно, избегая образования пены,

Статья была опубликована
в журнале *Clinics in Dermatology*.
2008; 26: 182–191.
© 2008 Elsevier Inc. Печатается
с разрешения издателя.

поскольку это может привести к денатурации токсина [15]. Однако в ряде опубликованных исследований разницы в эффективности ботулотоксина, раствор которого готовили со взбалтыванием и без, выявлено не было [16]. Некоторые авторы предлагают добавлять в готовый раствор адrenalин с целью снижения диффузии токсина [17].

Концентрация токсина в рабочем растворе может варьироваться в зависимости от цели его применения. В медицинской литературе предлагаются концентрации Ботокса от 100 ЕД/мл (10 ЕД/0,1 мл) до 10 ЕД/мл (1 ЕД/0,1 мл). Чаще всего в клинической практике используется концентрация 40–50 ЕД/мл (4–5 ЕД/0,1 мл) [18].

Использование более высокой концентрации означает введение небольшого объема, что обеспечивает более точное инъецирование токсина и его незначительную диффузию, тогда как низкие концентрации могут быть полезными именно в случаях, когда необходима определенная степень диффузии, например в лобной мышце. Использование токсина в низкой концентрации или введение небольшого объема раствора позволяет снизить болевые ощущения в месте инъекции. В идеальном случае терапия предполагает использование оптимальной концентрации для каждой отдельной мышцы, детерминируя степень эффективности и диффузию токсина [19].

После разведения препарат должен храниться при температуре 2–8°C и использоваться в течение 4 часов (согласно новой инструкции по применению — в течение 24 часов. — Прим. редакции). Данная рекомендация связана с гарантией стерильности раствора, а отнюдь не обусловлена возможной потерей эффективности. Более того, результаты специальных исследований показали, что эффективность и длительность действия токсина, хранившегося на протяжении 6 недель, значимо не изменились [20]. Оставшийся после проведения процедур препарат должен быть инактивирован 0,5% раствором гипохлорита натрия.

Проведение процедуры

Универсальной техники инъекций не существует. При планировании процедуры необходимо принимать во внимание индивидуальные особенности каждого пациента, что является основой успеха. При проведении эстетической коррекции обязательно учитываются анатомические особенности мышц, их функциональная активность (лицо изучается в покое и при активной мимике).

При выборе режима дозирования главным правилом является использование минимальных эффективных доз, которые обеспечивают поддержание удовлетворительного результата у конкретного пациента на протяжении хотя бы 12 недель. Выбор оптимальной концентрации зависит от конкретной анатомической зоны, определяется объемом мышцы и необходимой степенью распространения/диффузии препарата.

Общие рекомендации по проведению процедуры:

- при проведении осмотра и лечения пациент должен находиться в положении сидя или полулежа;
- проводить осмотр и фотографирование пациента следует как в состоянии покоя, так и во время активной мимики;
- во время осмотра надо провести разметку точек инъекций;
- для обработки кожи перед процедурой использовать антисептики, не содержащие спирт;
- инъекции необходимо делать в расслабленные мышцы;
- проводя инъекцию, следует иметь в виду именно дозу, а не вводимый объем;
- в карту пациента необходимо внести серийный номер препарата, использованную общую дозу и разведение, дозу на каждую точку введения, количество точек и тип инъекций. Это поможет в дальнейшем корректировать терапию конкретного пациента;
- следует информировать пациента о необходимости совершать активные мимические движения в течение нескольких часов после процедуры.

Во время предварительной консультации надо внимательно выслушать не только конкретные пожелания пациента, но и постараться выявить мотивацию его обращения к специалисту эстетической медицины. Врач должен не просто понять потребности пациента и предложить ему оптимальный способ решения проблем, но и развеять несбыточные ожидания. Каждую область лица следует обсудить отдельно, чтобы обозначить идею планируемой коррекции.

Для определения дозы препарата пациенту необходимо разъяснить последующую степень паралича мышцы. Глабеллярная зона ответственна в основном за условно негативные эмоции (гнев, беспокойство, озадаченность), и активность мышц этой области может быть



Рис. 1. Баланс между мышцами — леваторами и депрессорами



Рис. 2. Баланс между мышцами — леваторами и депрессорами



Рис. 3. Восстановление формы бровей. Глубокие инъекции в глабеллярную область с целью поднятия медиальной части брови: до коррекции



Рис. 4. Восстановление формы бровей. Глубокие инъекции в глабеллярную область с целью поднятия медиальной части брови: после коррекции



Рис. 5. Восстановление формы бровей. Поверхностные инъекции в глabellaрную область с целью улучшения формы брови: до коррекции



Рис. 6. Восстановление формы бровей. Поверхностные инъекции в глabellaрную область с целью улучшения формы брови: после коррекции

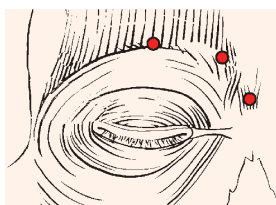


Рис. 7. Дугообразная бровь: точки инъекций

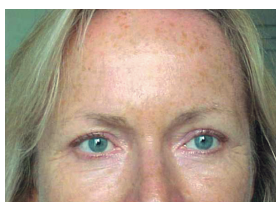


Рис. 8. Дугообразная бровь: до коррекции

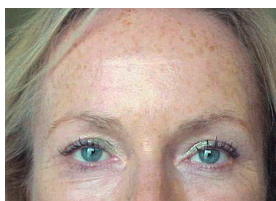


Рис. 9. Дугообразная бровь: после коррекции

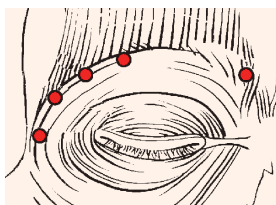


Рис. 10. Брови взлет: точки инъекций

практически полностью подавлена без каких-либо последствий для коммуникации, тогда как другие зоны участвуют в экспрессии положительных эмоций, поэтому необходимо частично сохранять активность мышц. В этом случае в состоянии мышечного покоя морщины разглаживаются, но в динамике будут наблюдаться, о чем следует предупредить пациента.

Очень важным моментом является выявление асимметрии лица. Пациенту до процедуры необходимо показать все несимметричные участки на лице, поскольку после процедуры он будет рассматривать себя в зеркале часто и пристрастно и любую асимметрию отнесет к негативным последствиям проведенной терапии.

Как правило, инъекции БТА малоболезненны, однако некоторые специалисты предварительно обрабатывают целевой участок кожи льдом для уменьшения болевых ощущений и профилактики появления синяков.

Ботулинический токсин обычно вводится внутримышечно. Подкожные или интрадермальные инъекции также эффективны, но в этом случае для достижения достаточного эффекта требуется большее количество точек инъекций. Внутримышечное введение менее болезненно и вызывает меньшую по площади местную эритему, однако оно связано с более высоким риском кровоизлияний.

Противопоказания, системное действие и иммуногенность

Ботулинотерапия не проводится у пациентов с нарушениями нейромышечной передачи (миастения и миастеноподобные состояния, в том числе синдром Ламберта-Итона). Следует избегать одновременного приема аминогликозидных антибиотиков и спектиномицина, так как эти вещества могут усиливать действие токсина. Также не следует проводить ботулинотерапию у пациентов с дисфагией. Ввиду недостаточности клинических данных инъекции БТА противопоказаны во время беременности и кормления грудью, хотя в настоящее время существует несколько отчетов о его безвредности в эти периоды. К противопоказаниям относятся инфекционные заболевания в местах предполагаемых инъекций. Относительными противопоказаниями являются нарушение свертываемости крови и терапия антикоагулянтами.

При проведении электромиографических исследований было выявлено некоторое изменение активности нецелевых мышц, предположительно вызванное попаданием небольшого количества токсина в большой круг кровообращения, что, однако, не сопровождалось развитием клинически значимого эффекта [22, 23].

У неврологических пациентов могут вырабатываться нейтрализующие антитела [24]. Вероятно, эта иммунологическая реакция связана с использованием больших доз токсина и/или его частым введением (бустерные инъекции) [25]. Современные препараты БТА содержат меньше белка и гораздо реже вызывают образование антител при условии использования эффективных доз [18, 26]. На сегодняшний день случаев формирования антител после инъекций по эстетическим показаниям не зафиксировано [18].

Коррекция отдельных областей

Лифтинг и изменение формы бровей

Помимо классических показаний, лифтинг бровей занимает одно из первых мест среди наиболее востребованных процедур.

Идеальным пациентом для такой процедуры является молодой человек с эластичной и упругой кожей и отсутствием статических морщин, так как степень лифтинга брови, которая может быть достигнута с использованием БТА, ограничена 1–3 мм [18, 27, 28]. При осмотре пациента необходимо учитывать следующие моменты: форму бровей, возможную асимметрию, наличие морщин над бровями, а также пожелания самого пациента. Необходимо понять, хочет ли он изменить форму бровей или просто приподнять их. При наличии морщин над бровями рекомендуется проводить их лифтинг без изменения формы, поскольку приподнятие хвостика брови может привести к усугублению морщин.

До проведения процедуры необходимо изучить баланс между мышцами — леваторами и депрессорами, так как поднимает брови только лобная мышца, а смещение бровей вниз и медиально обеспечивают мышца, сморщивающая бровь (*m. corrugator supercilii*), мышца «гордецов» или пирамидальная (*m. procerus*), круговая мышца глаза (*m. orbicularis oculi*) и расположенная под ней небольшая мышца, опускающая бровь (*m. depressor supercilii*) (рис. 1 и 2). Мышцы, сморщивающая бровь, и пирамидальная крепятся к надкостнице в се-

редине глabellaрной зоны глубоко под лобной мышцей. Волокна мышцы «гордецов» прикрепляются к коже в области переносицы, волокна мышцы, сморщивающей бровь, идут из центра латерально вверх и вплетаются в кожу средней части брови.

Инъекции в мышцу, сморщивающую бровь, обычно проводятся в двух точках: медиальной, в месте прикрепления мышцы к надкостнице, и латеральной, в месте прикрепления к коже [29, 30]. Медиальная инъекция может быть выполнена глубоко или поверхностно. Глубокое введение обеспечивает действие токсина только на мышцу, сморщивающую бровь, лобная мышца при этом остается интактной и обуславливает лифтинг головки брови. Поверхностная инъекция подразумевает воздействие и на лобную мышцу, следствием чего становится опущение медиальной части брови. Таким образом, регулируя глубину введения токсина в мышцу, сморщивающую бровь, можно моделировать форму бровей (рис. 3–6).

Дугообразная форма бровей является классической у женщин. Для создания или улучшения этой формы проводят инъекции в медиальную и центральную области брови. Хвостик брови при этом остается нетронутым, что помогает создать его нисходящий уклон, подчеркивая этим дугу. Единичная инъекция токсина в круговую мышцу глаза ослабляет ее активность как депрессора в центральной зоне брови и оставляет лобную мышцу без противодействия. Для выбора точки инъекции надо поставить палец под бровь по линии середины зрачка, попросив пациента зажмурить глаза так сильно, как он или она может. Наружная порция круговой мышцы глаза опустит вниз палец, показывая точку, где заканчивается мышца, опускающая бровь (рис. 7–9).

В настоящее время брови взлет (латеральная часть бровей устремлена вверх) считаются очень модными. Для придания бровям такой формы рекомендуется делать инъекции в латеральную часть круговой мышцы глаза, начиная с линии середины зрачка, а также воздействовать на нее в области «гусиных лапок» для ослабления силы натяжения круговой мышцы в латеральной части брови. При этом исключаются инъекции в мышцу «гордецов» (*m. procerus*), так как медиальная часть брови должна несколько опускаться, а латеральная — приподниматься.

Для усиления такого эффекта (на этом чаще настаивают девушки-модели) рекомендуется воздействовать на лобную мышцу в центральной части лба для еще большего смещения вниз головки брови и акцентирования латеральной дуги.

Варьируя дозой токсина, можно добиться большего или меньшего приподнимания латеральной части брови. Для получения более «мягкого» эффекта с опускающимся хвостиком брови следует исключить инъекции в область «гусиных лапок» (рис. 10–12).

Горизонтальная бровь является наиболее естественной формой у большинства женщин, которые не прибегали к косметической коррекции.

Симметричные инъекции в медиальные и латеральные части брови и в мышцу «гордецов» (*m. procerus*), сделают взгляд более открытым, сглаживая линию бровей за счет чуть заметного лифтинга головки и хвостика (рис. 13–15).

Латеральная область

Морщины у наружных углов глаз начинают формироваться в 20–25 лет. Вначале они заметны только в динамике, потом и в состоянии покоя. Эти морщины появляются в результате гиперфункции латеральных волокон глазничной части круговой мышцы глаза. Круговая мышца глаза расположена непосредственно под кожей, и ее волокна вплетаются в тонкую кожу век [31].

У разных людей могут формироваться различные паттерны морщин латерального угла глаза (рассеянные, направленные вверх, локализованные в области скулы, поверхностные), которые могут быть изолированными или сочетаться, поэтому при коррекции этой области используются различные техники инъекций (рис. 16–19). Динамические морщины поддаются полной коррекции с помощью БТА, полная коррекция статических морщин подчас невозможна, хотя проведение повторных процедур значительно уменьшает степень их выраженности.

При наличии рассеянных морщин может быть использована классическая техника инъекций в 3 точки.

В случае локализованных морщин (верхних или нижних) можно использовать прием «разглаживания» (рис. 20). Токсин вводится в одну или две точки, и далее легкими втирающими движениями обеспечивается его распространение вверх, вниз и в стороны. В результате



Рис. 11. Брови взлет: до коррекции

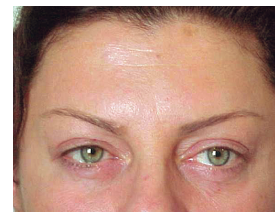


Рис. 12. Брови взлет: после коррекции

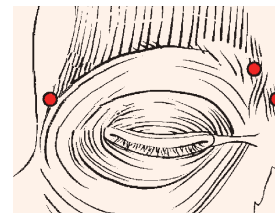


Рис. 13. Горизонтальная бровь: точки инъекций



Рис. 14. Горизонтальная бровь: до коррекции



Рис. 15. Горизонтальная бровь: после коррекции



Рис. 16. Паттерн морщин латеральной области орбиты: рассеянные



Рис. 17. Паттерн морщин латеральной области орбиты: направленные вверх



Рис. 18. Паттерн морщин латеральной области орбиты: расположенные внизу



Рис. 19. Паттерн морщин латеральной области орбиты: тонкие поверхностные



Рис. 20. Техника «разглаживания» морщин



Рис. 21. Техника мультиинъекций



Рис. 22. Линейная техника

этого происходит его диффузное распределение в целевых областях без риска поражения многочисленных сосудов данной области.

При наличии рассеянных поверхностных морщин показана техника мультиинъекций (до 8 точек) (**рис. 21**). При этом следует придерживаться строго интрадермального введения, что позволяет ограничить распространение и диффузию токсина и снизить риск появления кровоизлияний.

Для коррекции морщин, направленных к вискам, может быть использована однократная линейная инъекция в латеральные волокна круговой мышцы глаза (**рис. 22**). Подобная техника линейного введения токсина с единственным проколом причиняет пациенту минимальный дискомфорт. Однако такие инъекции должны выполняться только очень опытным специалистом, поскольку они предполагают использование длинной иглы, ретроградное введение токсина требует поддержания натяжения кожи, а также постоянного и равномерного давления на поршень шприца (**рис. 23 и 24**) [32].

Проблема — «брови Мефистофеля»

Лобная мышца является единственной мышцей-леватором в верхней части лица. Ее полное расслабление может привести к птозу бровей. Поэтому при проведении инъекций в эту мышцу следует обязательно иметь в виду частичное сохранение ее активности для обеспечения лифтинга бровей или достижения равновесия. Сохранение неуравновешенной активности латеральной части лобной мышцы может привести к чрезмерному вздергиванию хвостика брови. Такую картину и называют «брови (взгляд) Мефистофеля». Она формируется, как правило, при неправильно проведенной коррекции медиальной части лобной мышцы, следствием чего становится компенсаторное сокращение латеральных волокон, расположенных между вертикальной среднезрачковой и височной линиями. Надо помнить, что лобная мышца заканчивается на уровне височной линии (**рис. 25**), поэтому какие-либо инъекции латеральнее делать нецелесообразно [33].

При проведении коррекции вздернутых бровей надо иметь в виду три типа формирования морщин в латеральной области лба [34]:

- тип 1 — морщины над хвостиком брови при сокращении латеральной части лобной мышцы не образуются. Это, как правило, молодые пациенты с эластичной кожей;
- тип 2 — морщины формируются в верхней части лба, однако не распространяются к хвосту брови;
- тип 3 — морщины расположены по всей латеральной области лба, от линии роста волос до бровей. Этот тип морщин встречается у пациентов старшего возраста, кожа которых утратила эластичность.

При коррекции «бровей Мефистофеля» лоб пациента обязательно должен быть рассмотрен как в состоянии покоя, так и при напряжении лобной мышцы, для оценки формирующихся морщин и выбора адекватных точек инъекций.

Пациентам 1-го типа нет необходимости делать инъекции латеральнее среднезрачковой линии, так как здесь лобная мышца будет поднимать бровь без образования морщин.

Пациентам с морщинами 2-го типа необходимо ввести небольшое количество токсина (1–2 ЕД Ботокса) в одну точку, расположенную чуть выше наиболее выступающей части лобной мышцы между височной и среднезрачковой линиями. Это позволит разгладить морщины и обеспечить репозицию бровей.

Пациентам с морщинами 3-го типа необходимо ввести 1 ЕД Ботокса в верхнюю часть и 1 ЕД в нижнюю часть латеральной порции лобной мышцы между височной линией и линией середины зрачка, контролируя, чтобы точки инъекции были на 0,5–1 см выше самой низкой надбровной морщины. Такие инъекции не проводятся пожилым пациентам, которые используют лобную мышцу для поднятия бровей и век.



Рис. 23. Линейная техника



Рис. 24. Линейная техника

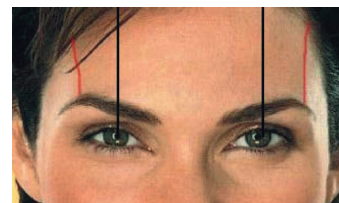
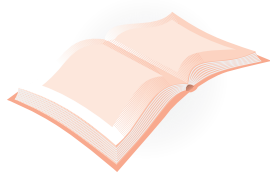


Рис. 25. Латеральная часть лобной мышцы (красный цвет — височная линия; черный — среднезрачковая линия)



Литература

1. Carruthers A., Carruthers J. Treatment of glabellar furrows with botulinum A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol.* 1990; 16: 83.
2. Carruthers J., Carruthers A. Treatment of glabellar frown lines with Cl. botulinum A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol.* 1992; 18: 17–21.
3. Carruthers A., Carruthers J. History of the cosmetic use of botulinum A exotoxin. *Dermatol Surg* 1998; 24: 1168–70.
4. Blitzer A., Brin M.F., Keen M.F. et al. Botulinum toxin for the treatment of hyperfunctional lines of the face. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119: 1018–1022.
5. Lowe N.J., Maxwell A., Harper H. Botulinum A exotoxin for glabellar folds: a double blind, placebo-controlled study with electromyographic injection technique. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 24: 1181–1183.
6. Spencer J.M., Gordon M., Goldberg D.J. Botulinum B treatment of the glabellar and frontalis region: a dose-response analysis. *J Cosmet Laser Ther.* 2002; 4: 19–23.
7. Sadick N.S. Botulinum toxin type B. *Dermatol Surg.* 2003; 29: 348–350.
8. Hambleton P. Clostridium botulinum toxins: a general review of involvement in disease, structure, mode of action and preparation for clinical use. *J Neurol.* 1992; 239: 16–20.
9. Brin M.F. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity and immunology. *Muscle Nerve Suppl.* 1997; 6: 146–168.
10. Shaari C.M., Sanders I. Assessment of the biological activity of botulinum toxin. In: Jankovic J., Hallet M., editors. *Therapy with botulinum toxin.* New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dekker; 1994: 159–172.
11. De Paiva A., Meunier .FA., Molgo J. et al. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96: 3200–3205.
12. Holds J.B., Alderson K., Fogg S.C. et al. Motor nerve sprouting in human orbicularis muscle after botulinum toxin A injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990; 31: 964–967.
13. Sommer B., Sattler G.. Botulinum toxin in aesthetic medicine. Vienna — Berlin: Blackwell Science; 2001.
14. Benedetto A.V. The cosmetic uses of botulinum toxin type A. *Int J Dermatol.* 1999; 38 :641–655.
15. Klein A.W. Dilution and storage of botulinum toxin. *Dermatol Surg.* 1998; 24: 1179–1180.
16. Trindade de Almeida A.R., Kadunc B.V., Di Chiacchio N. et al. Foam during reconstitution does not affect the potency of botulinum toxin type A. *Dermatol Surg.* 2003; 29: 530–532.
17. Redaelli A., Forte R. Botulinum toxin dilution: our technique. *J Cosmet Laser Ther.* 2003; 5: 218–219.
18. Carruthers J., Fagien S., Matarasso S.L. & Botox Consensus Group. Consensus recommendations on the use of botulinum toxin type A in facial aesthetics. *Plast Reconstr Surg.* 2004; 112: 1089–1098.
19. Le Louarn C. Botulinum toxin A and facial lines: the variable concentration. *Aesthetic Plast Surg.* 2001; 25: 73–84.
20. Hexsel D., De Almeida A.T., Rutowotsch M. et al. Multicenter double blind study of the efficacy of injections with botulinum toxin type A reconstituted up to six consecutive weeks before application. *Dermatol Surg.* 2003; 29: 523–529.
21. Flynn T.C., Carruthers A., Carruthers J. Surgical pearl: the use of Ultra- Fine II short needle 0.3 cc insulin syringe for botulinum toxin injections. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46 :931–933.
22. Vita G., Girlanda P., Puglisi R.M. et al. Cardiovascular reflex testing and single fiber electromyography in botulism, A longitudinal study. *Arch Neurol.* 1987; 44 :202–206.
23. Claus D., Druschky A., Erbguth F. Botulinum toxin: influence on respiratory heart rate variation. *Mov Disord.* 1995; 10: 574–579.
24. Goschel H., Wohlfarth K., Frevert J. et al. Botulinum A toxin therapy: neutralizing and non neutralizing antibodies—therapeutic consequences. *Exp Neurol.* 1997; 147: 96–102.
25. Borodic G., Johnson E., Goodnough M. et al. Botulinum toxin therapy, immunologic resistance, and problems with the available materials. *Neurology.* 1996; 46: 26–29.
26. Greene P., Fahn S., Diaond B. Development of resistance to botulinum toxin A in patients with torticollis. *Mov Disord.* 1994; 9: 213–217.
27. Huang W., Rogachefsky A.S., Foster A.J. Browlift with botulinum toxin. *Dermatol Surg.* 2000; 26: 55–60.
28. Huilgol S.C., Carruthers A., Carruthers J. Raising eyebrows with botulinum toxin. *Dermatol Surg.* 1999; 25: 373–375.
29. Ozsoy Z., Gozu A., Genk B. Two-plane injection of botulinum exotoxin A in glabellar frown lines. *Aesthetic Plast Surg.* 2004; 28:114–115.
30. Knize D.M. Muscles that act on glabellar skin: a closer look. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 105: 350–361.
31. Carruthers J., Carruthers A. Botulinum toxin and laser resurfacing for lines around the eyes. In: Blitzer A, Binder WJ, Boyd JB, et al, editors. *Management of facial lines and wrinkles.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 315–332.
32. Salti G. Botulinum toxin for periocular lines: the single injection technique. *J Cosmet Derm.* 2004; 3: 122–125.
33. Alam M., Dover J.S., Klein A.W. et al. Botulinum a exotoxin for hyperfunctional facial lines: where not to inject. *Arch Dermatol.* 2002; 138: 1180–1185.
34. Tamura B.T. Standardization of muscle sites for BTX injection in the frontal and glabellar regions. In: Hexsel D, Trindade de Almeida A, editors. *Cosmetic use of botulinum toxin.* Porto Alegre: AGE; 2002.