

## Токсин ботулизма типа А (препарат диспорт) в лечении гипергидроза

О.С. ПАНОВА<sup>1</sup>, Е.А. САНЧЕС<sup>1</sup>, О.В. ЗАБНЕНКОВА<sup>2</sup>

### Botulinum toxin type A (dysport) in the treatment of hyperhidrosis

O.S. PANOVA, E.A. SANCHES, O.V. ZABNENKOVA

<sup>1</sup>Медицинский центр косметологической коррекции «Эклан» Центральной клинической больницы РАН; отделение дерматоонкологии и лазерной хирургии клинической городской больницы РАН, <sup>2</sup>Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт, Москва

Потоотделение является одной из важных приспособительных функций человека. В норме регуляция потоотделения имеет рефлекторную природу. Расстройство потоотделения может быть как качественным (хромогидроз, гемидроз и пр.), так и количественным (ангидроз, олиго- или гипергидроз). Тяжелыми формами гипергидроза страдают от 1 до 5% населения, среди них большую часть составляют лица молодого возраста. Патологическое потоотделение нередко приводит к развитию ряда дерматологических заболеваний и психоэмоциональных расстройств, влияет на профессиональную и социальную деятельность человека.

Повышенное потоотделение может быть физиологическим или патологическим. Физиологический гипергидроз (терморегуляторный) является защитной реакцией организма, направленной на повышение теплоотдачи при высокой температуре окружающей среды, а также при физической нагрузке, эмоциональном стрессе, употреблении большого количества жидкости, горячей пищи и пр. Патологический гипергидроз обусловлен нейроэндокринными нарушениями при функциональных или органических изменениях центральной и вегетативной нервной систем.

Выделяют также генерализованный и локальный, первичный (идиопатический) и вторичный гипергидроз, развивающийся на фоне эндокринных, онкологических или инфекционных заболеваний.

Для лечения гипергидроза рекомендуются следующие методы лечения:

- локальные антиперспиранты, дезодоранты, действие которых направлено на частичное подавление потоотделения за счет коагулирующего эффекта или отложения нерастворимых соединений на стенках потовых протоков и их сужения. Дезодоранты тормозят разложение пота, а также маскируют его запах;

- местные вяжущие препараты;
- физиотерапевтические методы лечения: ионофорез на область симпатических узлов, радиотерапия на область рефлексогенных зон;
- медикаментозная терапия: антихолинергические, седативные и бета-адреноблокаторы.

Но данные консервативные методы терапии гипергидроза малоэффективны.

Разработанные методы хирургической коррекции (симпатэктомия, кюретаж, удаление кожного лоскута) применяются только в тяжелых случаях подмышечного и ладонного гипергидроза, обеспечивают состояние полного ангидроза. Но при проведении хирургических методов лечения существует угроза серьезных осложнений: пневмоторакс, кровотечение, присоединение вторичной инфекции, образование послеоперационных рубцов и др., также возможно развитие компенсаторного гипергидроза, сухости кожи рук, тремора.

Принципиально новый подход к лечению локального гипергидроза (аксиллярного, подошвенного, ладонного) стал возможен после появления препаратов токсина ботулизма. В настоящее время выделено семь серотипов ботулинических токсинов, названных соответственно буквами алфавита от А до G. Принципиальный механизм действия всех ботулинических токсинов заключается в пресинаптической блокаде выброса ацетилхолина в нервно-мышечных окончаниях двигательных нервов, а также во всех других холинергических синапсах. Размер области денервации зависит от дозы и объема инъецированного ботулинического токсина. При локальном введении в терапевтических дозах токсин ботулизма не проникает через гематоэнцефалический барьер, не вызывает существенных системных эффектов, также не наблюдалось ни одного случая некроза, атрофии мышц или воспаления. Через 1—2 мес после введения токсина наблюдается процесс отрастания новых нервных терминалей от аксонов, с образованием новых функционально активных синапсов, что в конечном итоге приводит к восстановлению потоотделения через 6—12 мес после инъекций.

Ботулинический токсин типа А является самым мощным (эффективным) серотипом, и его действие продолжается дольше остальных. Серотип А общепризнанно используется в терапевтических целях, хотя типы В, С и F также используются в клинике и/или в экспериментах.

При внутридермальном введении в область гипергидроза препарат диспорт (ботулинический токсин типа А) блокирует транспорт ацетилхолина, который является основным медиатором симпатической нейротрансмиссии потовых желез. В результате этого уменьшается или полностью прекращается потоотделение на срок от 6 до 12 мес. Данная технология позволяет добиться стойкого клинического эффекта

без серьезных побочных явлений и осложнений. Положительные результаты предлагаемого метода подтверждены объективными методами исследования (пробой Минора и гидрометрией).

#### Показания к использованию медицинской технологии

Повышенное потоотделение (локальный гипергидроз)

- аксиллярной области;
- ладоней;
- стоп.

#### Противопоказания к использованию медицинской технологии

##### Абсолютные противопоказания:

- нервно-мышечные нарушения (миастения, синдром Ламберта Итона и др.);
- беременность;
- лактация;
- гемофилия;
- локальный воспалительный процесс;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

##### Относительные противопоказания:

- прием антикоагулянтов;
- соматические заболевания в стадии обострения;
- прием антибиотиков;
- локальный воспалительный процесс.

#### Описание медицинской технологии

Флакон препарата диспорт, содержащий 500 ЕД токсина ботулизма типа А, непосредственно перед процедурой разводится 0,9% физиологического раствора. Очень важно при разведении флакона не допускать пенообразования и не встряхивать содержимого, так как это может привести к инактивации токсина ботулизма. Полученный раствор токсина ботулизма типа А представляет прозрачную жидкость.

Во время процедуры пациент находится в положении лежа. Кожу в области введения обрабатывают раствором спирта 96° или любым другим антисептиком.

Перед введением диспорта рекомендуется проведение предварительного теста в зоне инъекции для определения области и интенсивности потоотделе-

ния (пробы Минора или гидрометрии). После лечения тесты на потоотделение повторяют в динамике.

Выбор оптимальных дозировок препарата зависит от области введения препарата и интенсивности потоотделения. Действие препарата начинается через 2—3 дня, максимальный эффект наступает через 3 нед. Длительность действия от 3 до 12 мес. В течение всего срока действия препарата наблюдается полный ангидроз или значительное уменьшение потоотделения.

После лечения не рекомендуется пользоваться в этот день дезодорантами и антиперспирантами, посещать сауну и солярий в течение 7 дней.

#### Проба Минора

С помощью пробы Минора определяются границы и интенсивность потоотделения. Проба проводится до лечения и при необходимости в динамике, при одинаковой комнатной температуре (22—24°С), после 15 мин отдыха пациента. Область потоотделения обрабатывается 5% спиртовым раствором йода и через 1 мин на эту зону салфеткой или кисточкой наносится тонким слоем картофельный крахмал. Результаты теста оцениваются через 5 мин. При наличии потоотделения визуально наблюдается окрашивание обработанной поверхности в синий цвет. Интенсивность окраски (от бледно-синего до сине-черного) коррелирует с активностью потоотделения (см. рисунок на цв. вклейке, а, б).

#### Гидрометрия

Гидрометрия проводится до лечения и в динамике при одинаковой комнатной температуре (22—24°С), после 15 мин отдыха пациента. В зависимости от степени интенсивности потоотделения выделяют умеренную степень — до 50 мкг/мин, среднюю — 50—100 мкг/мин, тяжелую — более 100 мкг/мин.

Выраженность потоотделения определяет необходимую терапевтическую дозу препарата диспорта (табл. 1).

#### Лечение аксиллярного (подмышечного), ладонного, подошвенного гипергидроза

Перед введением токсина ботулизма рекомендуется проведение местной аппликационной анестезии с помощью крема ЭМЛА, который наносится на 30—40 мин под тонкую пленку, в отдельных случаях возможно проведение проводниковой анестезии ладон-

Таблица 1. Рекомендуемые дозы препарата диспорт в зависимости от области введения и интенсивности потоотделения

Область введения и интенсивность потоотделения	Количество препарата на одну область, ед.	Общее количество препарата, ед.
Подмышечная		
умеренная	100—150	200—300
средняя	150—200	300—400
тяжелая	250	500
Ладони		
умеренная	150	300
средняя	200	400
тяжелая	250	500
Стопы		
умеренная	150—200	300—400
средняя	200—250	400—500
тяжелая	250	500

**Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от степени потоотделения**

Степень потоотделения	Интенсивность потоотделения, мкг/мин на одну область	Мужчины	Женщины	Всего пациентов
Умеренная	<50	1	6	7
Средняя	50—100	4	12	16
Тяжелая	>100	7	28	35

**Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от области введения препарата**

Область лечения	Мужчины	Женщины	Всего пациентов
Подмышечная	7	34	41
Ладони	3	6	9
Стопы	2	6	8

ной поверхности кистей или подошв раствором лидокаина 1%.

Методика введения препарата диспорт: перед введением процедуры область введения обрабатывается раствором спирта 96° или антисептиком. Затем с помощью пробы Минора или гидрометрии определяются площадь и интенсивность гипергидроза. Маркером отмечаются границы. Разведение препарата диспорт проводится 2,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Инъекции проводятся внутривожно с интервалом 1,5—2 см. В каждую точку вводится от 5 до 10 ед. препарата диспорт. Общее количество препарата на одну подмышечную область 100—250 ед. на одну ладонь 150—250 ед., на одну стопу 150—250 ед. (см. табл. 1).

#### **Побочные реакции и осложнения**

После введения препарата диспорт могут возникать явления, характерные для любой инъекции — это эритема, отечность, боль или болезненность в месте введения, экхимозы. Обычно вышеуказанные явления проходят самопроизвольно в течение 1—2 дней после инъекций.

Из системных осложнений возможны жалобы на головную боль, при введении токсина ботулизма в область ладоней — мышечная слабость, трудность при выполнении мелких движений. Данные явления проходят самостоятельно через 1—2 мес после инъекции. По данным литературы, причиной этих осложнений является сильное разведение препарата или его глубокое введение.

#### **Эффективность использования метода**

В отделении дерматоонкологии и лазерной хирургии ЦКБ РАН и отделении медицинской косметологии ЦНИКВИ с 1999 по 2005 г. проведено клинико-лабораторное исследование интенсивности потоотделения и изучение эффективности и безопасности применения токсина ботулизма типа А (в лекарственной форме диспорт) для лечения гипергидроза в аксиллярной области, стоп и ладоней у 58 пациентов (12 мужчин, 46 женщин) в возрасте от 27 до 52 лет (см. табл. 1, табл. 2, 3, и рис. 2—4 на цв. вклейке).

Проведенное клинико-лабораторное исследование позволило разработать оптимальные дозировки препарата, оценить эффективность метода и проследить за отдаленными результатами.

Результаты лечения оценивали через 14 дней после введения препарата диспорт на основании гидрометрии и пробы Минора. У 47 (81%) пациентов наблюдался стойкий гипогидроз, сохраняющийся в среднем в течение 6 мес. У 9 (15,5%) человек с тяжелыми формами гипергидроза наблюдалось сохранение незначительного потоотделения (до 20 мкг/мин), которое не мешало их жизнедеятельности. У 2 (3,4%) пациентов наблюдалось незначительное снижение потоотделения.

Для продолжительного уменьшения гипергидроза требуются повторные инъекции ботулинического токсина через 7—9 мес. В результате проведенного клинического наблюдения установлено, что в большинстве случаев потоотделение постепенно начинает восстанавливаться через 6 мес после введения токсина ботулизма.

В течение всего периода наблюдения за пациентами не отмечалось ни одного осложнения, серьезных побочных эффектов, связанных с применением препарата диспорт.

Незначительная головная боль в течение 1—2 ч после проведенной процедуры наблюдалась у 1 (1,7%) пациента, локальные микрогематомы в месте инъекции — у 7 (12,1%). Аллергических реакций не было.

#### **Заключение**

1. Инъекции препарата токсина ботулизма типа А диспорт являются безопасным, высокоэффективным, хорошо переносимым методом лечения локального гипергидроза.

2. Техника выполнения процедуры проста и позволяет проводить процедуру в амбулаторных условиях без потери пациентом трудоспособности.

3. Использование методики с соблюдением рекомендуемых дозировок препарата позволяет достичь стойкого клинического эффекта с минимальными осложнениями.