

Handbook of Botulinum Toxins for Aesthetic Indications

Theory and Practice

Kenneth R Beer MD, FAAD

Director, Kenneth Beer MD PA: General, Surgical and Aesthetic
Dermatology

West Palm Beach, Florida
Department of Dermatology
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania
USA



London • Panama City • New Delhi

Применение ботулотоксина по эстетическим показаниям

Теория и практика

Кеннет Р. Бир

Перевод с английского

*Под редакцией проф. **Е.И.Губановой***



Москва
«МЕДпресс-информ»
2018

УДК 616-039.77
ББК 51.204.1
Б64

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Перевод с английского: В.Ю.Халатов.

Бир К.Р.

Б64 Применение ботулотоксина по эстетическим показаниям. Теория и практика / Кеннет Р. Бир ; пер. с англ. ; под ред. проф. Е.И.Губановой. – М. : МЕДпресс-информ, 2018. – 120 с. : ил.
ISBN 978-5-00030-538-6

Книга посвящена ботулинотерапии – новому и перспективному дополнению к коррекции эстетических дефектов лица и шеи инъекциями филлеров, химическим пилингом, интенсивным облучением импульсным светом фракционной лазерной терапии и другими методами современной эстетической медицины.

В первых двух главах рассматриваются структура и эффекты различных препаратов ботулотоксина, подчеркивается важность применения лицензионных препаратов, учитывая появление в последние годы множества контрафактных продуктов и связанных с их применением осложнений. Описание коррекции эстетических дефектов приводится по определенной схеме: клиническое значение, место инъекции, выбор точек инъекции и дозы препарата, клинический результат, риск и предостережения. При описании методик коррекции в каждом случае приводится детальная анатомия, что помогает уточнить, нужно ли дополнительное вмешательство для удаления жировой ткани, правильно подобрать дозу препарата, определить оптимальную глубину его введения, а также избежать нежелательного нарушения баланса между мышцами. Отдельные главы посвящены дермальным филлерам для контурной пластики лица, дополняющим возможности применения ботулотоксина типа А, и сочетанию лазерной шлифовки и терапии широкополосным светом с инъекциями нейротоксина.

Книга предназначена для специалистов в области эстетической медицины, пластических хирургов и косметологов, а также всех тех, кто интересуется достижениями и возможностями эстетической медицины.

УДК 616-039.77
ББК 51.204.1

ISBN 978-1-909836-00-6

© 2016 JP Medical Ltd. Authorized translation of the English edition
© 2016 JP Medical Ltd. This translation is published and sold by permission of JP Medical Ltd the owner of all rights to publish and sell the same

ISBN 978-5-00030-538-6

© Издание на русском языке, перевод на русский язык, оформление, оригинал-макет. Издательство «МЕДпресс-информ», 2018

Предисловие

О ботулотоксине написано много книг. Ботулотоксин – одно из наиболее интенсивно исследуемых и дискутируемых веществ в мире. Зачем же надо было писать о нем еще одну книгу?

Дело в том, что за 20 лет, в течение которых мы практикуем инъекции ботулотоксина, мы узнали о нем больше, стали применять его более широко, получили и продолжаем исследовать новые типы токсинов. Цель этой книги – ознакомить новое по-

коление с этим удивительным препаратом, а также пополнить клинические знания тех, кто уже знаком с ним.

Сформировав коллектив авторов, являющихся ведущими специалистами в данной области, я надеюсь поделиться со всеми, кто прочтет эту книгу, полезным опытом и информацией.

Kenneth R. Beer
Сентябрь 2015 г.

Предисловие к изданию на русском языке

Во всем мире ботулинотерапия по-прежнему занимает ведущую позицию среди омолаживающих нехирургических процедур. Последнее десятилетие научно-практический поиск направлен в сторону расширения показаний, что вызывает неугасающий интерес как у начинающих врачей, так и у экспертов в этой области.

Ориентированный на профилактику старения лица, устранение мимических морщин, асимметрии, коррекцию гипертонаса мускулатуры нижней трети лица и платизмы, лечение гипергидроза метод интересен не только с практической стороны, но и с точки зрения методологии преподавания.

Автору удалось оригинально представить серьезный научно-практический материал, начиная со структуры и функции нейротоксинов, описания безопасности и патогенетического применения метода и заканчивая комбинированным подходом в омоложении лица и шеи. В то же время широкое внедрение в повседневную практику нестандартных подходов, особенно при работе с нижней половиной лица, накладывает большую ответственность на врача, применяющего эти методики.

Kenneth R. Beer с коллективом авторов представили стандартные и инновационные схемы введения ботулотоксина, сопроводив описание прекрасным иллюстративным материалом, затронули актуальные вопросы риска осложнений.

Материал, представленный в этом издании, будет полезен для врачей, которые только начали осваивать эстетические методы, специалистов, стремящихся усовершенствовать свои знания, быть успешными в практике, а также преподавателей медицинских вузов страны.

Дорогие коллеги! Мы надеемся, что эта уникальная книга не только обогатит ваш практический опыт ценной информацией, но и откроет новые научные горизонты в любимой профессии!

Е.И.Губанова
Докт. мед. наук,
профессор кафедры кожных
и венерических болезней
с курсом косметологии
Института медико-социальных
технологий ФГБОУ МГУПП

Оглавление

Предисловие	5
Предисловие к изданию на русском языке	5
Соавторы	7
Глава 1. Структура и функция различных типов нейротоксинов	9
<i>Jacob I. Beer, Stephanie Bayers</i>	
Глава 2. Безопасность препаратов и возможные осложнения	17
<i>Kenneth R. Beer</i>	
Глава 3. Методика инъекций: лифтинг области лба и бровей	21
<i>Joely Kaufman, Jeremy B. Green</i>	
Глава 4. Методика инъекций: периорбитальная область и веки; коррекция «гусиных лапок»	29
<i>Carolee M. Cutler Peck, Talmage J. Broadbent, Brian S. Biesman</i>	
Глава 5. Методика инъекций: средняя треть лица, периоральная область, мышца, опускающая угол рта, подбородок, жевательные мышцы; коррекция десневой улыбки	39
<i>Emily Catherine Keller, Michael S. Kaminer</i>	
Глава 6. Методика инъекций: коррекция области шеи, грудной клетки и контура нижней части лица	51
<i>Anthony P. Sclafani, Gregory Dibelius</i>	
Глава 7. Методика инъекций: аксиллярный гипергидроз, гипергидроз кистей, стоп и других частей тела	65
<i>Dee Anna Glaser</i>	
Глава 8. Коррекция нижней части лица: концепция и методика	75
<i>Steven C.C. Liew</i>	
Глава 9. Коррекция нейротоксином в комбинации с лазером и источниками света	87
<i>Marnie B. Nussbaum</i>	
Глава 10. Комбинированная коррекция с помощью нейротоксинов и филлеров	95
<i>Frederick C. Sailes, Julius Few</i>	
Глава 11. Местное применение ботулотоксина	111
<i>Timothy Corcoran Flynn</i>	

Jacob I. Beer, Stephanie Bayers

Введение

Известно семь типов нейротоксинов. Из них клиническое значение имеют только два (тип А и тип В), причем наиболее широко применяется нейротоксин типа А. Различия в эффективности нейротоксинов обусловлены особенностями их производства. Знание этих различий важно при лечении пациентов. В США в настоящее время разрешены три препарата нейротоксина типа А и один – нейротоксина типа В. Однако ожидается, что их будет значительно больше, учитывая, что в других странах уже одобрено для клинического применения много новых препаратов, которые проложат себе путь на рынок США и Европы в ближайшие несколько лет.

Молекулярное строение ботулотоксинов типа А

Согласно сообщению, впервые сделанному Schantz и соавт., ботулотоксин типа А представляет собой белок с молекулярной массой 900 кДа [1], состоящий из одной полипептидной цепи (рис. 1.1) [2]. В результате протеолиза, происходящего после трансляции, образуется молекула из 1285 аминокислотных остатков, состоящая из двух цепей, соединенных друг с другом дисульфидной связью. Одна из цепей имеет молекулярную массу, равную примерно 50 кДа, другая – 100 кДа. В функциональном отношении молекула ботулотоксина типа А делится на три области. Каталитическая часть ее имеет среднюю молекулярную массу 50 000, в то время

как часть молекулы со средней молекулярной массой 100 000 подвергается транслокации и связывается с рецептором [2]. Рентгеноструктурный анализ кристаллов ботулотоксина типа А показал, что молекула его имеет размеры $45 \times 105 \times 130 \text{ \AA}$ [2].

По данным Schantz и соавт., весь комплекс нейротоксина имеет молекулярную массу 900 кДа, из которой масса активного токсина составляет 150 кДа, в то время как остальная часть молекулы служит для стабилизации активного фермента и защиты его от деградации. Эти стабилизирующие протеины делают ботулотоксин типа А более опасным при ботулизме, но и способствуют стабилизации его молекулы при медицинском применении [1]. В то время как онаботулотоксин и аботулотоксин содержат комплексообразующие белки, инкоботулотоксин состоит из активного токсина, не содержащего комплексообразующие белки.

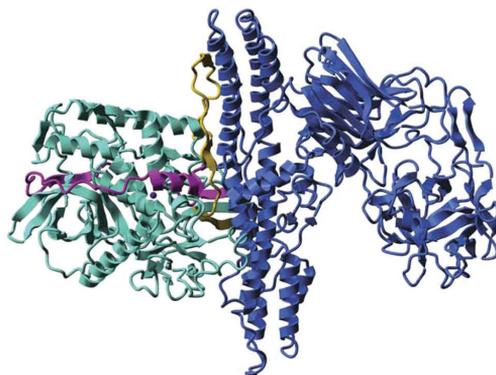


Рис. 1.1 Ботулотоксин типа А: голотоксин, состоящий из легкой и тяжелой цепей. (Цит. по: Dressler et al. [4]; с разрешения.)

Ботулотоксин типа А представляет собой белок в виде одной полипептидной цепи, которая состоит из 1296 аминокислотных остатков [2]. После трансляции цепь расщепляется на два компонента, которые остаются связанными друг с другом дисульфидной связью. Функциональные части молекулы расположены изолированно и не взаимодействуют друг с другом. Рентгеноструктурный анализ показал, что ботулотоксин типа А имеет линейную структуру и связь между каталитической и связывающейся частью отсутствует [2] (рис. 1.2). Исследуя трехмерную модель этого белка, Schantz и соавт. пришли к выводу, что активный центр белка расположен во внутренней части молекулы и несет отрицательный заряд. Наличие электрического заряда и внутреннее расположение могут стать причиной взаимодействия нейротоксина с белками, содержащимися в препаратах ботулотоксина типа А, и связывания с ними.

Связавшись с нейроном, ботулотоксин интернализуется, и в результате серии реакций каталитическая часть молекулы активиру-

ется. Полагают, что под действием кислой среды цитозоля или эндосомы дисульфидная связь восстанавливается, что приводит к обнажению каталитической части молекулы. Каталитическая часть молекулы представляет собой цинкзависимый домен, который расщепляет связь между группой рецепторных белков, называемых SNARE (от *англ.* soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor [NSF] attachment protein [SNAP] receptor), которые играют важную роль в связывании нейромедиаторов. Без этих нейромедиаторов функциональная связь между нервом и мышцей прекращается. Каталитическая часть ботулотоксина типа А специфична для 16 аминокислотных остатков, образующих С-терминальный конец белка SNAP-25. N-терминальный конец легкой цепи обладает металлопротеазной активностью, в то время как тяжелая цепь содержит домены транслокации и связывания с рецептором [3]. Так называемый транслокационный пояс ботулотоксина типа А проходит через каталитическую часть легкой цепи, закрывая ее активный центр. Эти субструктуры имеют заряд, который влияет на доступность активного центра.

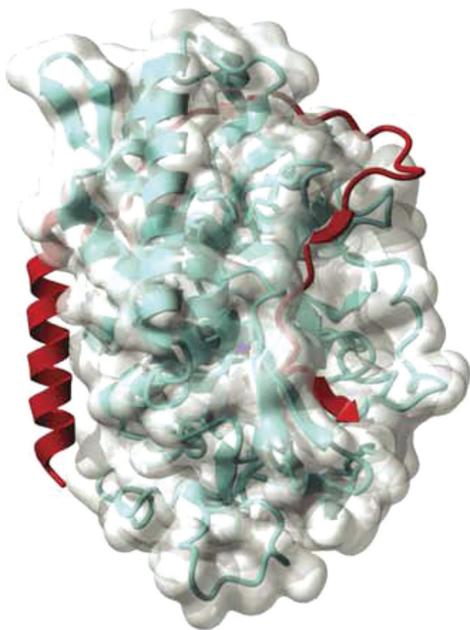


Рис. 1.2 Легкая цепь ботулотоксина в комплексе с мотивом sn2 белка SNAP-25. Красным цветом обозначен мотив sn2, голубым – легкая цепь. (Цит. по: Dressler et al. [4]; с разрешения.)

Продукция ботулотоксинов

Ботулотоксин типа А синтезируется штаммом Холла бактерий *Clostridium botulinum*. Согласно историческим данным, приводимым Schantz и соавт., этот штамм был выбран для получения нейротоксина потому, что он дает высокий выход синтезируемого нейротоксина и не требует мышечной ткани в качестве субстрата для культивирования [1]. До недавнего времени проверка активности нейротоксина проводилась на мышцах. Вначале, когда ботулотоксин еще не применялся по косметическим показаниям, во всех случаях по медицинским показаниям использовали его препарат из одной партии, изготовленной в Висконсинском университете в количестве 200 мг. Поскольку достигнутой стабильности молекулы было недостаточно, и для того чтобы повысить стабильность белка, к препарату добавляли альбумин. Возросший в последнее время спрос на ботулотоксин потребовал

увеличения его производства и способствовал разработке препаратов ботулотоксина типа А, которые теперь производят различные компании, применяя незначительно различающиеся технологии.

Несмотря на то что получаемое вещество представляет собой один и тот же тип токсина, поступающие на рынок препараты ботулотоксина типа А производятся с применением разных технологий. Инкоботулотоксин А (Ксеомин) производится методом лиофилизации, онаботулотоксин А (Ботокс) – методом распылительной сушки, аботулотоксин – по фирменной запатентованной технологии [4]. Эта технология включает в себя колоночную хроматографию, которая позволяет получить ботулотоксин типа А с устойчивой структурой молекул [5].

Особенности действия ботулотоксинов

Ботулотоксины, независимо от типа, подавляют выброс ацетилхолина в синаптическую щель и тем самым нарушают нервно-мышечную передачу. Это действие у всех препаратов ботулотоксина типа А включает несколько ступеней [3]. В частности, нейротоксины связываются с рецепторами нервного окончания и путем эндоцитоза проникают в клетку, затем транслоцируются в цитозоль, после чего расщепляют белок SNAP-25. Каждый из семи типов ботулотоксина связывается с белками SNARE, и именно это связывание предотвращает слияние везикул ацетилхолина с мембраной нервно-мышечного соединения. В случае ботулотоксина типа А белком SNARE является белок SNAP-25. Без такого слияния способность мышцы сокращаться утрачивается. Однако «денервация» является преходящей, и через несколько недель или месяцев функциональная связь нейрона с мышцей восстанавливается.

Нейротоксин оказывает очень сильное действие и имеет долгую историю исследований, направленных на применение его в качестве биологического оружия. По данным Arnon и соавт., ботулотоксин типа А использовали (или пытались использовать) террористические группировки, в том числе в Японии, Сирии, Ираке, Северной Корее

и Иране [6]. Сила нейротоксина настолько велика, что, по данным, приводимым в работе этих авторов, 1 г ботулотоксина (созданного в качестве оружия для биотерроризма) может убить 1 млн человек. Помимо смертельных исходов, существенно бы увеличилось число обращений в службы здравоохранения. Авторы отмечают также, что в 1990 г. были применены ракеты, начиненные ботулотоксином.

Различия в структуре препаратов ботулотоксина типа А

В США одобрены для клинического применения три препарата ботулотоксина типа А. И хотя все три препарата имеют одинаковый механизм действия, они различаются по технологиям производства и наличию белков, связанных с активными молекулами.

Комплексообразующие белки служат для стабилизации молекул и содержатся в онаботулотоксине А (Ботокс) и аботулотоксине А (Диспорт), в то время как инкоботулотоксин А (Ксеомин) представляет собой нативный токсин, не содержащий комплексообразующие белки.

Сложной задачей производства препаратов ботулинического токсина является сохранение специфической активности токсина. Обычно в процессе производства происходит инактивация до 90% нейротоксина, причем неактивный токсин действует по принципу токсоида (анатоксина). При производстве инкоботулотоксина А (Ксеомин) удается избежать разрушения активной субстанции. Поэтому он является единственным препаратом, который содержит только активную форму ботулинического токсина (с молекулярной массой 150 кДа) без примесей какого-либо другого белка бактериального происхождения. Недостаточный ответ на ботулинотерапию препаратами, содержащими комплексообразующие белки, может быть обусловлен образованием нейтрализующих антител. –

Прим. ред.

Онаботулотоксин А (Ботокс)

Онаботулотоксин А продуцируется штаммом Холла типа А бактерий *Cl. botulinum*, который культивируют в среде, содержащей NZ-амин (гидролизат казеина) и дрожжевой экстракт. Онаботулотоксин А поступает на рынок США и стран Латинской Америки под названием Ботокс (Allergan, США), Италии – под названием Вистабекс, Соединенного Королевства и других стран Европы – под названием Вистабел [7]. Лицензия на клиническое применение была выдана в 1989 г., разрешение для применения с целью разглаживания умеренных и глубоких морщин в области межбровья было выдано в 2002 г. в США, в 2004 г. в Италии и в 2006 г. в Соединенном Королевстве [7]. Препарат содержит также комплексообразующие белки, стабилизирующие молекулу нейротоксина.

Ботокс выпускают в стерильных флаконах, содержащих 100 и 50 ЕД комплекса нейротоксина без консервантов, приготовленного методом вакуумной сушки [7]. Во флаконах по 100 ЕД Ботокса содержится 0,5 мг человеческого альбумина и 0,9 мг натрия хлорида [8]. В четырех различных партиях Ботокса количество нейротоксина в 1 флаконе, определенное методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA), составило 0,73 нг [8], что значительно отличалось от ранее упоминавшегося количества 5 нг/флакон [9].

Производство

Очистка онаботулотоксина А от *Cl. botulinum* осуществляется методом многоэтапного кислотно-солевого переосаждения, в результате которого получают кристаллический комплекс нейротоксина и других белков [7]. Доктор Schantz был первым, кто выделил онаботулотоксин А в кристаллическом виде, используя этот метод. Конечный комплекс онаботулотоксина А имеет рН, равный 7 [10].

Молекулярная масса

Комплекс Ботокс имеет молекулярную массу 900 кДа. Полагают, что большие размеры молекулы комплекса ограничивают его диффузию в мышце-мишени; по данным одного исследования, проведенного методом радио-

активного мечения, Ботокс с молекулярной массой 900 кДа, введенный в мышцу, при наблюдении в течение 24 ч задерживался в ней в большем количестве, чем нейротоксин, имеющий молекулярную массу 150 кДа [9, 11]. Однако оказалось, что радиоактивная метка накапливалась в основном в гем-аглоутинах и при сравнении с нейротоксином, имеющим молекулярную массу 150 кДа, скорость диффузии из места инъекции у обоих препаратов (900 и 150 кДа) была одинаковой [9].

Хранение и растворение

Нейротоксин, приготовленный методом вакуумной сушки, выпускается в форме порошка, который необходимо растворить перед инъекцией. До растворения флаконы хранят в морозильной камере [10]. После растворения Ботокс следует хранить в холодильнике при 2–8 °С, подвергать его повторному замораживанию нельзя [10, 12]. Срок годности препарата от момента его выпуска до растворения составляет 3 года. После растворения препарат, согласно инструкции, следует использовать в течение 24 ч. Однако, как было выявлено в двух исследованиях, при надлежащих условиях хранения препарат сохраняет силу до 6 нед.; большинство врачей часто хранят растворенный препарат больше 24 ч (обычно до 7 дней) [7, 10]. Микробного загрязнения его при хранении в течение 6 нед., по-видимому, не происходит [13]. Неиспользованный раствор, который остается после завершения инъекций, необходимо утилизировать.

В соответствии с инструкцией препарат следует растворить в 2,5 мл (если во флаконе 100 ЕД) или в 1,25 мл (если во флаконе 50 ЕД) 0,9% раствора натрия хлорида, чтобы конечная концентрация составила 4,0 ЕД/0,1 мл. На практике для растворения 100 и 50 ЕД Ботокса обычно используют соответственно 2,5–3,0 и 1–1,25 мл физиологического раствора натрия хлорида в зависимости от предпочтений врача и количества единиц препарата, которое необходимо для инъекции [14, 15]. Количество физиологического раствора натрия хлорида, рекомендуемое экспертами для растворения 100 ЕД препарата, составляет 1–4 мл, 50 ЕД – 0,5–2 мл [7]. Получение эф-

Kenneth R. Beer

Введение

В 2012 г. в *Wall Street Journal* появилось сообщение об опасности применения нелегально ввозимых препаратов ботулотоксина типа А, полученных без соблюдения необходимых технологий [1]. Особенно велика опасность применения таких препаратов у больных, которым проводится химиотерапия. Тем не менее отсутствие стандартизации и увеличение массового производства инъекционных косметических средств и препаратов создало ситуацию, когда специалисты, выполняющие инъекции ботулотоксина и различных косметических филлеров, стали покупать эту фармацевтическую продукцию, пользуясь скидками и не заботясь о ее химической чистоте и активности. Нередко препараты, приобретаемые нелегально, бывают некондиционными и содержат примеси. Растущая популярность инъекций ботулотоксина типа А, а также давление, оказываемое на ценообразование, обусловило взрывоподобный рост количества врачей, практикующих инъекции ботулотоксина типа А, и пациентов.

Краткий экскурс в проблему

В США FDA впервые уведомило общественность о данной проблеме в апреле 2013 г. Это произошло после того, как было сделано сообщение о недобросовестной фирме, которая стала поставлять некондиционный ботулотоксин в расчете на то, что врачи предпочтут покупать этот препарат и разводить его самостоятельно перед инъекцией, чем платить более высокую цену за очищенный препарат, производимый компани-

ей Allergan. В предостережении, сделанном в 2013 г., FDA заявило, что некондиционный ботулотоксин является контрафактным Ботоксом и выпускается в контрафактной упаковке. И хотя он поставляется как препарат, который одобрен к применению за пределами США, это не так. FDA заявило, что ему не удалось верифицировать источник и содержимое контрафактного продукта, и рекомендовало врачам и пациентам воздержаться от лечения им.

Компания, выпускающая контрафактный продукт, о котором шла речь в предостережении, выступает под названием Onlinebotox и Onlinebotox.com. Согласно сообщению FDA, на продукции Onlinebotox.com в обратном адресе указаны США, чтобы создать у покупателя впечатление легитимности производимого препарата, в то время как производство компании размещено за пределами США.

Последнее разоблачение последовало после аналогичной инициативы в 2004 г., когда был разрекламирован и продан за пределы США некондиционный ботулотоксин типа А. Многие врачи хотя и знали о недостаточном высоком качестве этого препарата или о том, что он не разрешен FDA для клинического применения, тем не менее закупили его, а некоторые использовали его для инъекций пациентам. В результате такого применения четверо пациентов заболели ботулизмом. Последовали и меры правового характера в виде штрафных санкций, тюремного заключения и других наказаний. Однако многие из тех, кто закупил некондиционный препарат ботулотоксина типа А, остались безнаказанными и продолжают практиковать его инъекции по сей день.

Причины существующего спроса на контрафактный и нелегально производимый ботулотоксин

Есть много причин, обуславливающих существование на рынке США и ряда других стран спроса на контрафактный и нелегально производимый ботулотоксин. Некоторые врачи скажут, что недовольны постоянным повышением фирмами-поставщиками цен на эти препараты, другие, возможно, заявят, что хотят предоставить более дешевый раствор своим пациентам, которые не могут приобрести настоящий препарат. И хотя причин, по которым пациенты и врачи предпочитают контрафактный или нелегально произведенный препарат, много, главной из них остается материальная выгода. Врачи рискуют быть наказанными и нанести вред здоровью пациентов, потому что хотят сэкономить деньги и отстоять свое место на рынке, который понимает только язык цен. И поскольку пока не предпринимаются меры на национальном уровне и не создаются коалиции фирм, производящих препараты ботулотоксина, для разъяснительной работы среди пациентов об опасности применения контрафактного, нелегально производимого ботулотоксина, пациенты, выбирая, к кому обратиться, часто руководствуются соображениями дешевизны препарата.

Высокая стоимость препаратов ботулотоксина типа А, а также их популярность делают эти препараты крайне привлекательными для контрафактного производства. Существует целый ряд бросающихся в глаза признаков, которые позволяют отличить контрафактный продукт от фирменного. Однако в связи с высоким уровнем печатной технологии при производстве контрафактного продукта и появлением все более изощренных методов подделки, а также в связи с использованием возможностей интернета, достойных лучшего применения, отличить контрафактный продукт от фирменного становится все труднее.

Имеется много причин, по которым специалисты стараются найти альтернативный источник для приобретения ботулотоксина, но все они сводятся к желанию сэкономить средства. В связи с ежегодным повышением

цены на ботулотоксин типа А фирмами-производителями и продолжающейся «осадой» пациентами препарата Ботокс за 99\$ перед врачами встает дилемма: либо использовать этот препарат, либо отказаться от инъекций вообще. И поскольку пациенты не имеют представления, что им вводят, врач может остановить свой выбор на введении ботулотоксина, разбавленного до дозы, меньшей, чем положено (пациент при этом счастлив, что ему сделана «инъекция»). Врач может переложить последствия повышения цен на препараты на пациентов, надеясь, что те понимают, что всегда получают услугу в той степени, в какой оплатят ее. Либо врачи могут пойти своим путем, прибегнув к импорту препарата из-за границы.

Возможно, наиболее легкий путь избежать применения контрафактных препаратов является и наиболее очевидным: закупать их непосредственно у производителя или у дистрибьютора, которому доверяют. В большинстве случаев у фирмы-производителя есть торговый представитель, который охотно поможет вам сделать заказ и гарантирует легальное приобретение препарата.

Пути решения проблемы

Все производители препаратов ботулотоксина усовершенствовали свою стратегию по защите от подделки. На коробках и флаконах препаратов уже делают голограммы, и врачи проинформированы о необходимости обращать на это внимание. Упаковочный лист также позволяет верифицировать источник продукта. Некоторые контрафактные продукты, конфискованные правоохранительными органами, хотя и имеют на вид легитимный флакон, но серийный номер на флаконе не соответствует номеру, указанному на коробке.

Все компании, которые поставляют ботулотоксин типа А на рынок США, стремятся сохранить чистоту своих каналов распространения. Однако нет национальной законодательной инициативы, которая принуждала бы к этому, а полномочия FDA в этом смысле ограничены. Фирмы-производители пытались информировать врачей об опасности и ответственности за приобретение нелегальной или контрафактной продукции. Но поскольку риск такого приобретения кажется

тривиальным, то трудно добиться того, чтобы врач отказался от экономии 25–50% средств на покупке каждого флакона препарата.

Масштабы проблемы

По оценкам специалистов, масштабы проблемы, связанной с производством контрафактных препаратов, составляют около 75 млрд долларов США [2]. Однако фактические объемы нелегального производства ботулотоксина трудно поддаются количественному учету. По-видимому, в денежном выражении они исчисляются несколькими миллионами долларов в год в зависимости от спроса и предложения.

По данным Катона, в мире имеется семь легитимных производителей ботулотоксина для медицинского применения, и еще три лицензированных источника производят химически чистый ботулотоксин, который не пригоден для применения в клинике. Со времени публикации работы указанного автора появилось еще несколько производителей ботулотоксина. Увеличение их количества повышает вероятность появления контрафактного продукта.

Контрафактные препараты ботулотоксина обнаружены на рынке США, Бразилии, Ирана, Канады, Испании, России, Китая (и Гонконга). Эти препараты появляются под различными названиями: Spain Tox, ProSigne, Quick Star, EsteTox A, Refinex, Novotox, Canitox, Linurase и др. [3].

Возросло также количество сайтов в интернете, на которых предлагается ботулотоксин нелегального производства, и в 2011 г. таких сайтов по всему миру насчитывалось по меньшей мере 34 [4].

Откуда завозят нелегальные препараты ботулотоксина?

По данным FDA, источников поступления нелегальных препаратов ботулотоксина много. В недавно сделанном предостережении для врачей и пациентов FDA отметило, что компании Online Botox Pharmacy, Onlinebotox.com и Onlinebotox привлекают внимание пользователей к своей продукции путем адресной рассылки факсов, а не пред-

ложением продукции в онлайн-режиме [5]. Эти компании рекламируют Ботокс, предлагая его по сниженной цене, и на их продукции указан адрес в США, но работают они за пределами США. Продукт, поставляемый компанией Onlinebotox, упакован в контрафактную коробку и преподносится как Ботокс иностранного производства. Однако, согласно заявлениям FDA, невозможно выяснить, что это за вещество и где его производят. Возможно, оно является безвредным белым порошком, но нельзя с уверенностью утверждать, что оно не токсично. FDA рекомендует врачам обратить внимание на соответствие срока годности, указанного на коробке, сроку годности, который отмечен на флаконе, и на отсутствие признаков, свидетельствующих о том, что препарат произведен за границей. Другим признаком нелегально произведенного препарата является его название: Ботулотоксин типа А (ВТХ-А), а не Онаботулотоксин А.

Контрафактный ботулотоксин типа А ввозится в США из разных стран. В некоторых случаях врачи покупают препарат за границей и привозят в США. Возможно, он и производится компанией, имеющей на это разрешение, но ввоз его в США может быть запрещен. Хотя инъекции такого препарата безопасны, с точки зрения таможенного законодательства и положений FDA они незаконны. Другие источники поступления препарата не столь надежны. Например, имеется несколько производителей контрафактных продуктов, заявляющих, что они производят ботулотоксин, разрешенный для клинического применения, но на самом деле они не имеют разрешения на выпуск биологических препаратов.

Какую опасность таит в себе контрафактный, нелегально производимый ботулотоксин?

Одна из проблем, связанных с применением контрафактного, нелегально производимого ботулотоксина, состоит в том, что активность его не известна. На одном препарате ботулотоксина типа А, нелегально производимом в Китае, была указана активность 55 ЕД, а на самом деле она оказалась равной

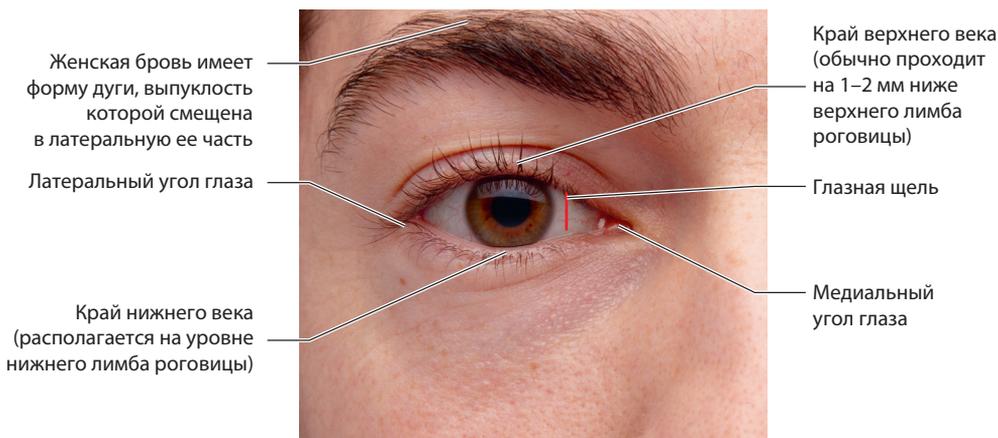


Рис. 4.1 Нормальная анатомия век: взаимное расположение верхнего и нижнего века и роговично-склерального лимба. (© Sam Scott-Hunter; цит. по: *Tunstall R., Shah N. Pocket Tutor Surface Anatomy.* – London: JP Medical, 2012; с разрешения.)

так и статические морщины, обусловленные соответственно хронической повышенной активностью мимических мышц и старением или фотоповреждением кожи [3]. Такое деление морщин важно, так как при статических морщинах показано лечение, изменяющее свойства кожи, в то время как при динамических морщинах помогают инъекции нейромодуляторов.

Нижнее веко

Нижнее веко защищает глаз и при мигании направляет слезную жидкость в слезную точку. Латеральный угол глаза расположен на 2 мм выше уровня медиального, а край нижнего века проходит на уровне нижнего

лимба роговицы (место перехода роговицы в склеру) (рис. 4.1). Перед инъекцией нейромодулятора следует оценить целостность латерального кантального сухожилия, поддерживающего нижнее веко. Положительный тест «обратного щелчка» (замедленное возвращение нижнего века в исходное положение при оттягивании его за ресницы от глазного яблока) говорит о том, что после инъекции нейромодулятора возможно изменение положения нижнего века. Пациентам, у которых нижнее веко дряблое или имеется симптом склерального просвета в позиции 6 часов, необходимо дополнительно выполнить офтальмологическое обследование.

Дряблость нижнего века может также привести к его ретракции или эктропиону в за-



Рис. 4.2 Птоз левого верхнего века и легкое компенсаторное поднятие левой брови. При таком птозе на лбу часто образуются горизонтальные морщины. (Цит. по: *Biesman, Arndt* [2]; с разрешения.)

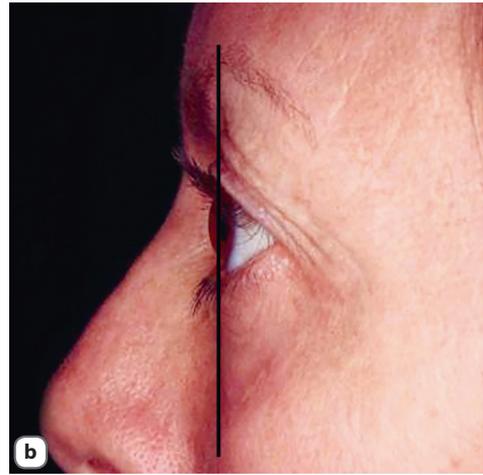
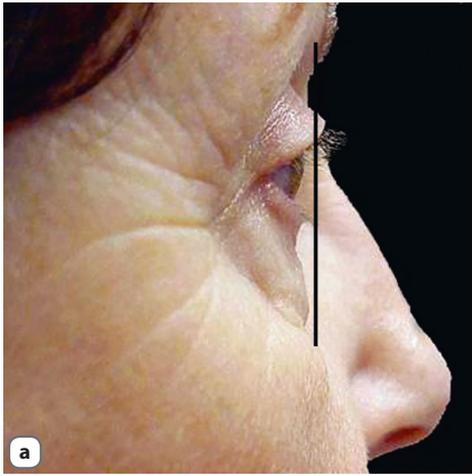


Рис. 4.3 Оценка дряблости нижнего века. а) Вертикальная линия (плоскость), условно проведенная параллельно передней поверхности скулового выступа, проходит кпереди от верхушки роговицы. Веко имеет хорошую костную опору. б) Вертикальная линия (плоскость), условно проведенная параллельно передней поверхности скулового выступа, проходит кзади от верхушки роговицы. У этой пациентки имеется гипоплазия скуловой кости и повышен риск эктропиона после инъекции нейромодулятора в область нижнего века. (Цит по: Biesman, Iwamoto [18]; с разрешения.)

висимости от положения глаза относительно нижнего глазничного валика. Можно условно провести вертикальную линию касательно к верхушке роговицы и рассмотреть эту линию в сагиттальной плоскости. У многих пациентов линия упирается в глазничный валик или щеку (**рис. 4.3а**). У пациентов с гипоплазией скуловой кости и относительно выступающим глазным яблоком линия проходит кпереди от щеки (**рис. 4.3б**). У этих пациентов отмечается относительная слабость тканей, поддерживающих нижнее веко, что делает его склонным к эктропиону и ретракции после инъекции ботулотоксина.

Латеральный угол глаза и круговая мышца глаза

Круговая мышца глаза наиболее крупная среди периорбитальных мышц. Она представляет собой сфинктер, расположенный подкожно в верхнем и нижнем веке и латеральном углу глаза. В круговой мышце глаза различают три части: претарзальную, пресептальную и орбитальную. Эта мышца играет важную роль как для нормальной функции век, так и для эстетического вида лица.

Претарзальная часть круговой мышцы глаза расположена поверх тарзальной пластинки верхнего и нижнего века и участвует в образовании канталных сухожилий (**рис. 4.4**).

Пресептальная часть круговой мышцы глаза располагается поверх глазничной перегородки. Претарзальная и пресептальная части этой мышцы участвуют в мигании век. Чрезмерное расслабление их волокон нейромодулятором вызывает урежение мигания и развитие синдрома сухого глаза.

Орбитальная часть круговой мышцы глаза ответственна за смыкание век и опущение брови. Она заходит на глазничный валик и переплетается вверху с волокнами лобной мышцы, мышцы, сморщивающей бровь, мышцы гордецов и мышцы, опускающей бровь, а внизу – с волокнами большой и малой скуловой мышц (**рис. 4.4**). В латеральной части волокна круговой мышцы глаза оканчиваются вблизи латерального угла глаза или тянутся через всю щечную область к козелку ушной раковины [4]. Знание размеров и локализации круговой мышцы глаза очень важно при выполнении инъекций нейромодуляторов в периорбитальную область. Размер и распределение волокон круговой