

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к изданию на русском языке	8
Предисловие к изданию на английском языке	9
Благодарности	10
Введение	11
Глава 1. Исторические предпосылки.	13
Глава 2. Ботулотоксин: способы действия и серотипы	15
Мышечное сокращение: нормальная холинергическая передача	16
Способ действия ботулотоксина	16
Серотипы	20
Глава 3. Клинические указания и применение.	22
Концентрация	23
Начало действия	25
Диффузия и длительность	25
Экономичность	27
Глава 4. Подготовка пациента и навыки проведения инъекций.	30
Представление	30
Разведение	31
Инъекция	31
Транспортировка	32
Аспирация (набор) препарата	32
Техника проведения инъекций	33
Развитие навыков	33
Навыки терпения	35
Подготовка пациента	37
Дозировка	38
Лечение пациента	40
Постинъекционный период	41
Продолжительность	41
Глава 5. Выбор пациентов: искусство понимания нейромодуляции и лицевой симметрии.	43
Мышечный тонус покоя	44
Произвольные и непроизвольные движения	44
Ботулотоксин в качестве мощного нейромодулятора	46
Навыки «видеть».	48
Контролирование расположения ботулотоксина типа А.	50

Глава 6. Искусство выбирать пациентов и проводить лечение	
как в краткосрочном, так и долгосрочном периоде	52
Как выявить подходящих пациентов	52
Процесс выбора	53
Первичная оценка физического состояния: возраст и состояние	
кожи	54
Глава 7. Противопоказания и осложнения	65
Абсолютные противопоказания	65
Относительные противопоказания	69
Жалобы пациентов	70
Побочные эффекты	77
Глава 8. Лечение «гусиных лапок»	79
Осмотр пациента	80
На что нужно обратить внимание при осмотре пациента	80
Побочные эффекты лечения «гусиных лапок» ботулотоксином	83
Методы лечения	87
Глава 9. Лечение лобных морщин	90
Анатомия складок хмурости	91
Изучение бровей/лобных морщин	93
Осмотр лба	98
Принципы лечения ритидов лба	100
Рекомендуемое лечение лобных морщин	101
Основы лечения глабеллы (межбровной мышцы)	101
Продвинутое лечение глабеллы	102
Важные пояснения к лечению глабеллярных мышц	103
Основы лечения лобной мышцы (<i>frontalis</i>)	103
Различные ритиды могут быть вылечены путем применения	
следующих методик	104
Глава 10. Лечение периоральной области, зоны шеи и рубцов	108
Старение периоральной области и шеи	108
Лечение	110
Периоральные показания	111
Уголки губ	113
Ботулотоксин для шеи	115
Ботулотоксин для лечения рубцов	116
Зона декольте	118
Глава 11. Иные методы лечения	119
Вступление	119
Гиалуроновая кислота и другие наполнители	121

Показания	125
Подготовка пациента	126
Носогубная складка	126
Вертикальные морщины, идущие от уголков губ к подбородку . . .	127
Межбровные складки	128
Верхняя губа	128
Рубцы	130
«Гусиные лапки»	130
Подбородок	132
Щеки	132
Лазерная шлифовка	132
Блефаропластика верхних век	135
Блефаропластика нижних век	137
Комбинированное лечение	141
Губы	141
Хмурость	142
Лицо	142
Омоложение кожи	143
Неаблятивная стимуляция коллагена	143

ИСТОРИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ

Бактерии семейства *Clostridium* характерны для большинства сред, они производят споры, которые при прорастании выделяют ряд известных человеку смертоносных токсинов. Так, *Clostridium Perfringens*, попадая в раны, вызывает газовую гангрену, получившую, к сожалению, широкое распространение в годы Первой мировой войны. *Clostridium Perfringens* вырабатывает ботулинический токсин (ВТХ) — мощнейший нейротоксин.

Clostridium Perfringens впервые идентифицировал в 1897 г. бельгийский профессор Эмиль Ван Эрменгем, который занимался исследованием фатальных случаев пищевого отравления после употребления вымоченной ветчины. Им было дано название по болезни, которую они вызывали, а именно ботулизму — смертельной форме пищевого отравления, изначально связанного с употреблением колбасного мяса (*botulus* — латинское название для колбасы). В том же году была изготовлена антисыворотка от ботулизма.

Существует семь известных нам серотипов ВТХ (А, В, С, D, Е, F и G). Серотипы А, В и Е вызывали классическое заболевание пищевого происхождения со слабым параличом двигательных и вегетативных нервов. Впервые тип В был обнаружен в 1910 г., а выделение типа А началось в 20-х гг. XX в. В период Второй мировой войны также продолжались исследования этого мощного нейротоксина, но преимущественно в качестве возможного средства (агента X) для ведения биологической войны. Основная часть исследований проводилась в химических военных лабораториях на территории США; Форт-Детрик, штат Мэриленд, и Портон-Даун в Соединенном Королевстве. Porton Chemicals была куплена компанией «Ипсен» в 1989 г., и сегодня она является поставщиком препарата ботулинический токсин типа А гемагглютинин комплекс (Диспорт[†]).

Доктор Алан Скотт, офтальмолог Фонда глазных исследований Смита-Кеттлуэлла, заинтересовался веществами, способными вызывать временный паралич мускулатуры.

Он затребовал ВТХ типа А из Форт-Детрика и в 1978 г. продемонстрировал первые клинические тесты на людях. Результаты лечения косоглазия (аномального сокращения экстраокулярных мышц глаза) были опубликованы

[†] ◆ — торговое название лекарственного средства и/или фармацевтическая субстанция. Здесь и далее.

в 1982 г. и привели к широкому использованию ВТХ типа А офтальмологами при лечении блефароспазма (аномального подергивания и сокращения мышц вокруг глаза), гемифациального спазма и цервикальной дистонии. К концу 1980-х гг. автор, окулофациальный и офтальмологический хирург в Ирландии, а также его коллеги в Канаде и Великобритании изучали различные дозы и методы использования ВТХ. Автор работал с пациентами, страдающими лицевой асимметрией, в особенности параличом Белла, для того чтобы рассчитать дозы, необходимые для «балансирования» иннервации всего лица.

Дальнейшее развитие истории хорошо известно. При высоком медицинском профессионализме и верном выборе пациентов применение ВТХ может быть безопасным, простым и неоднократно применяемым методом. Было не так много зафиксированных случаев побочных эффектов, и тем не менее спрос на все большие и большие дозировки растет, в частности среди пациентов с дистонией крупных мышц и спазмами.

БОТУЛОТОКСИН: СПОСОБЫ ДЕЙСТВИЯ И СЕРОТИПЫ

Кейт Коулман, бакалавр, доктор философии, обладатель профессиональной квалификации для практики в качестве старшего хирурга, участник FRCOphth (Стипендиальный экзамен Королевского колледжа офтальмологов).

Практические знания в фармакологии ботулинического токсина (БТХ) необходимы для понимания противопоказаний и возможных осложнений при лечении им.

Ботулинические нейротоксины — это металлопротеазные полипептиды, включающие белковую молекулу (150 кД), которая может быть ферментативно расщеплена на тяжелую (Н) (100 кД) и легкую (Л) (50 кД) цепи (рис. 2.1). Они обычно удерживаются вместе дисульфидной, термостабильной связью. Нарушение данной связи высвобождает нейротоксин. Именно поэтому БТХ должен храниться строго при определенной температуре и тщательно восстанавливаться с сохранением целостности двухцепочечной молекулы. Перед восстановлением характеристики Инкоботулинического токсина А (Ксеомина[®]) отражают отсутствие комплексообразующего белка с нейротоксином, обеспечивающего долгосрочную стабильность и сниженную иммуногенность.

БТХ вызывает паралич, он блокирует высвобождение ацетилхолина в скелетном α -моторном нейроне нервно-мышечного соединения, тем самым подавляя

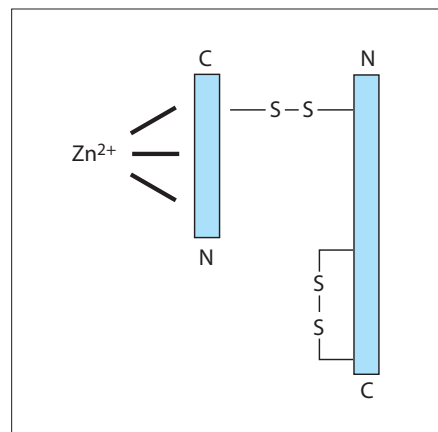


Рис. 2.1. Диаграмма ботулинотоксина демонстрирует тяжелые и легкие цепи. (От Аоки Р. Развитие ботокса — его история и фармакология. *Pain Digest*. 1998;8:337–341. С разрешения компании Springer-Verlag)

передачу нервных импульсов через синаптическое соединение к моторной концевой пластине.

Всегда учитывайте как возможные центральные, так и очевидные периферические изменения в вводимой мышце (нейромодуляцию)!

МЫШЕЧНОЕ СОКРАЩЕНИЕ: НОРМАЛЬНАЯ ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ ПЕРЕДАЧА (РИС. 2.2)

Произвольное сокращение мышц является ответом на стимуляцию напряженного действия, проходящего по нерву к мышце. Как только действие достигает синапсов в нервно-мышечном соединении, они стимулируют приток кальция в цитоплазму нервного окончания. Такое повышение концентрации кальция с использованием белкового комплекса позволяет ацетилхолину слиться с мембраной прежде, чем тот пересечет синапс и сольется с никотиновыми рецепторами мышечного волокна. Белковый комплекс состоит из трех типов белков: везикулярно-ассоциированного мембранного белка (VAMP; синаптобrevин), синаптосомно-ассоциированного белка (SNAP)-25 и синтаксина.

СПОСОБ ДЕЙСТВИЯ БОТУЛОТОКСИНА (РИС. 2.3)

Высвобождение ацетилхолина из нервного окончания в синапс зависит от белкового комплекса. ВТХ, используя специфический фермент в L-цепи, взаимодействует с одним из компонентов белкового комплекса нервного окончания и тем самым ингибирует выделение ацетилхолина. Подверженный воздействию белок специфичен для различных серотипов ВТХ; например, ВТХ-А блокирует SNAP-25, ВТХ-В же блокирует VAMP. ВТХ-В действует на другой цитоплазматический белковый комплекс. Выработка ацетилхолина нарушается, если L-цепь молекулы ВТХ-В расщепляет белок синаптобrevин, также известный как VAMP. Клинические исследования показали, что ВТХ-В эффективен в лечении пациентов с цервикальной дистонией, в том числе для резистентных к ВТХ-А. Как N-, так и L-цепи молекулы ВТХ необходимы для предотвращения выработки ацетилхолина. N-цепь прикрепляет молекулу ВТХ к нервной мембране, позволяя L-цепи беспрепятственно достичь области действия — протеинового комплекса. Затем фермент L-цепи расщепляет белок, специфичный для конкретного нейротоксина. Нервно-мышечная передача прекращается, и мышца, оказавшаяся под воздействием, обрываете обездвиживается.

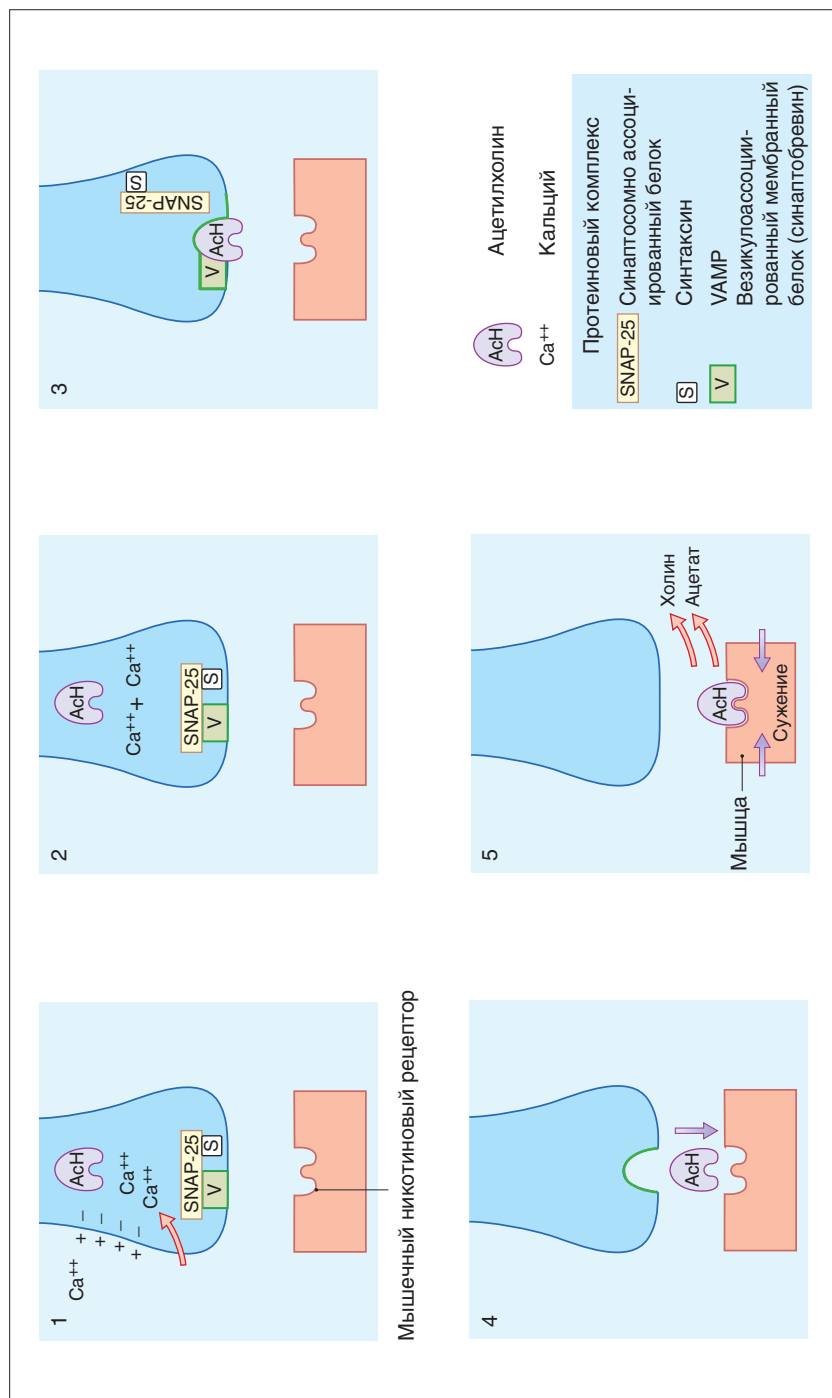


Рис. 2.2. Нормальная синаптическая передача: 1 — сигнал проходит вниз по холинергическому нерву, стимулируя проникновение кальция сквозь депонизирующую пресинаптическую мембрану; 2 — затем кальций запускает процесс связывания молекулы ацетилхолина с белковым мембранным комплексом; 3 — мембранный протеиновый комплекс позволяет ацетилхолину проникать в синаптическую щель; 4 — ацетилхолин проходит путь от синапсов до никотиновых рецепторов мышц, где он сокращается перед распадом на ацетат и холин; 5 — VAMP. Везикула-связанный мембранный белок