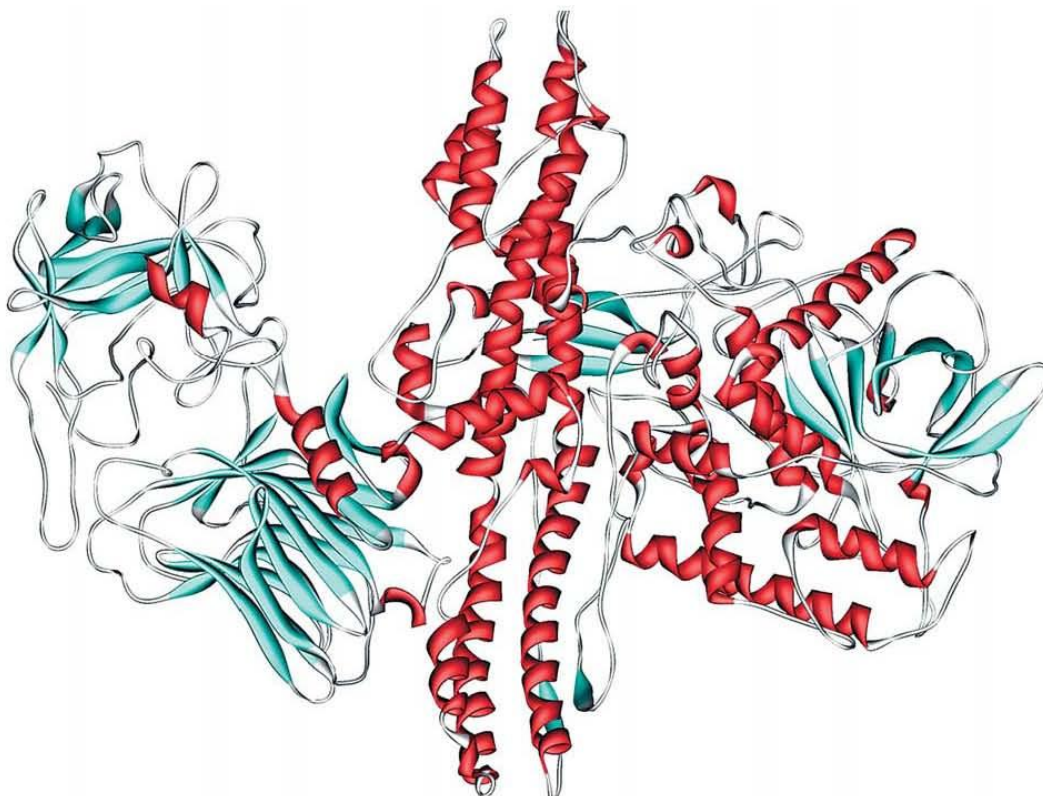


Ботулинотерапия в российской медицинской практике: настоящее и будущее

Ботулинический токсин используется в мировой медицине уже более трех десятков лет. В 2014 году отмечается 20-летие ботулинотерапии в России. Что изменилось за это время во взглядах на различные ее аспекты? Как складывается российская история этой области медицины? Что нового появилось в отечественной ботулинотерапии в последнее время? Рассказать об этом мы попросили д.м.н., профессора Ольгу Ратмировну Орлову — одного из основателей российской школы ботулинотерапии, президента Межрегиональной общественной организации специалистов ботулинотерапии (МООСБТ).



О. Р. Орлова. Ботулинотерапия — теория и практика лечения ботулиническим токсином различных заболеваний и состояний,

проявляющихся мышечным спазмом, болью и вегетативной дисфункцией. Эта область клинической медицины стреми-

тельно развивается: она прошла огромный путь — от просто метода до самостоятельного раздела клинической медицины, в том

числе ее эстетического направления. Думаю, что следующее десятилетие будет десятилетием ботулинотерапии, что обусловлено прежде всего высочайшей безопасностью и эффективностью инъекций ботулиноксина. Тем не менее этот метод по-прежнему остается инновационным, так как многие вопросы механизма действия БТА, стратегии и тактики его использования только начинают получать научно обоснованные ответы.

Кі. К вопросам, стоящим в центре внимания исследователей, стоит отнести уникальность действия ботулиноксина. Что нового появилось в понимании его особой эффективности?

О. Р. Орлова. В наших классических справочниках указано, что применяемый в медицине ботулинический нейротоксин типа А (БТА, БоНТ-А) является локальным миорелаксантом. Сейчас для нас уже очевидно, что такое определение обедняет понимание механизма его действия. Выявлено, что он обладает не только миорелаксирующим, но и локальным анальгетическим эффектом, а также выступает как вегетоблокатор. Поэтому



Алгоритм эстетической коррекции, применяемый при деформационном типе старения лица. Точки инъекций препарата ботулиноксина в аналогичных зонах лица располагаются симметрично с двух сторон. Указаны единицы препарата «Диспорт» (S-units) (фото из доклада автора на IMCAS 2014).

доказательство другого эффекта БТА — нейротрофического. К сегодняшнему дню установлено, что спраунтинг (спрутинг), а значит, и реиннервация, начинается сразу после инъекции ботулиноксина — через 24 часа. Казалось бы, что хорошего в таком скором начале регресса? Но дело в том, что быстрый спраунтинг — это показатель восстановления и активации трофической функции нейронов. То есть БТА

ванных мышц, его открытие позволяет значительно расширить диапазон применения ботулинотерапии в травматологии, в спортивной и восстановительной медицине, неврологии (для лечения миофасциальных синдромов), косметологии.

Кі. Можно ли считать, что все используемые сегодня препараты БТА обладают равной эффективностью или есть какие-то различия в ее клиническом проявлении?

О. Р. Орлова. Незначительные статистически недостоверные клинические различия есть, например, в сроках начала эффекта или в субъективном восприятии препаратов БТА пациентами. Разница может объясняться как генетическими различиями рецепторов к БТА, так и разными штаммами микроорганизмов, используемых в технологическом процессе приготовления лекарственной формы, и некоторыми несовпадениями в технологии очистки и стабилиза-



Снижение температуры тканей в зоне инъекции уменьшает захват нейроном токсина. Поэтому область инъекции не следует в целях снижения болезненности охлаждать, например льдом, как это предлагалось ранее. А в качестве дополнительного обезболивания можно использовать виброанестезию.

точнее будет называть ботулиноксин универсальным нейроблокатором. Однако не менее важным для клинической практики стало

способен не только расслаблять мышцу, но и улучшать ее трофику и функциональные возможности. Последний эффект очень важен для лечения травмиро-

- На мембране нейрона имеются специфические рецепторы к БТ
- Их чувствительность к БТ определяется генетически и подвержена большим колебаниям

Общий вес активной части нейротоксина — 150 kDa

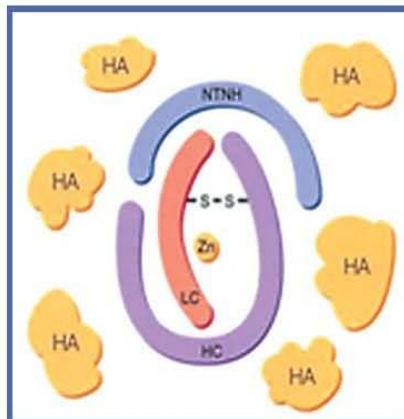


Рис. 1. Специфические рецепторы к ботулинотоксину на мембране нейрона.

ции. Однако все эти минимальные расхождения не влияют в целом на клинический эффект. Здесь стоит отметить, что FDA предписывает использовать не общее международное непатентованное название (МНН) «ботулинический токсин типа А», а более точные определения: onabotulinum toxin A («Ботокс»), abobotulinum toxin A («Диспорт»), incobotulinum toxin A («Ксеомин»). Почему это важно? Тем самым подчеркивается, что препараты БТА не являются дженериками.

Кі. Отличается ли российский ассортимент препаратов БТА от принятого в других странах? **О.Р. Орлова.** Сегодня в большинстве стран применяются главным образом «Ботокс», «Диспорт», «Ксеомин», ВТХА («Лантокс») и препарат ботулинотоксина типа В «Миоблок» («Нейроблок»). В Российской Федерации из иностранных препаратов зарегистрированы первые четыре. Из них только «Ксеомин» представляет собой препарат, свободный от комплексобразующих белков, что снижает иммунную нагрузку на организм пациента. По данным срав-

нительных исследований, активность «Ксеомина 100 ЕД» и «Лантокса 100 ЕД» сопоставима с «Ботоксом 100 ЕД». «Диспорт» имеет свои уникальные единицы действия (500 и 300 ЕД во флаконе), не конвертируемые в единицы действия других

и в неврологическую, и в урологическую, и в косметологическую практику. За последнее время разработан новый температурный режим хранения и транспортировки «Лантокса» — вполне допустимой стала комнатная температура.

Из новостей «большой фармы» в области препаратов БТА отмечаю следующие. Зарегистрированы новые показания к применению «Ботокса»: профилактическое лечение хронической мигрени; идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря; нейрогенная детрузорная гиперактивность. «Диспорт» с конца 2012 года производят в дозировке не только 500, но и 300 ЕД, на подходе его выпуск в готовой жидкой форме (в шприцах). Для «Диспорта» зарегистрирована одна из лучших медицинских технологий применения ботулинотоксина — для лечения локаль-

У незначительного количества пациентов наблюдается низкая восприимчивость организмом ботулинотоксина. Однако надо подчеркнуть, что в случае с ботулинотоксином наличие первичных антител носит все-таки казуистический характер. По статистике, первичная неэффективность инъекций встречается исключительно редко, а образование вторичных нейтрализующих антител составляет, видимо, менее 10% от общего числа всех причин терапевтических неудач.

препаратов, однако примерное клиническое соотношение единиц «Ботокса» и «Диспорта» составляет 1 : 2,5–3. Максимальное число показаний к применению имеет «Лантокс», и именно выход на рынок этого препарата позволил расширенно внедрять ботулинотерапию и в стоматологическую,

ного мышечного гипертонуса. Большой интерес вызвал выпуск Материалов Консенсуса Международного экспертного совета по применению препаратов abobotulinum toxin A («Диспорт» и Azzalure) в эстетической медицине с комментариями членов Российского экспертного совета по ботулинотерапии.

Расширяется сфера использования препарата «Ксеомин»: проходят международные исследования для регистрации показаний к его применению в педиатрической практике.

Отдельно стоит сказать о пятом, отечественном, препарате — «Релатоксе», который присутствует на рынке второй год и пока только начинает вхождение в нашу клиническую практику. «Релатокс» разработан ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России как оригинальный препарат БТА в комплексе с гемагглютинином. Для снижения антигенной нагрузки сывороточный альбумин человека был заменен другими наполнителями (стабилизаторами препарата) — желатином и мальтозой. «Релатокс» показан к применению для лечения блефароспазма, коррекции гиперкинетических складок (мимических морщин) как в верхней, так и в нижней половине лица. Он



Рис. 2. Состав различных препаратов БТА.

токс» показал при клинических испытаниях, проведенных на базе клиники Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е. А. Вагнера. Исследование подтвердило его безопасность и высокую лечебную эффективность, сопоставимую с препаратом сравнения «Ботокс».

бания эффекта БТА или недостаточной эффективности инъекций. Чем это может быть главным образом вызвано?

О. Р. Орлова. В понимании этих причин также произошли изменения — сместились акценты. Как правило, обсуждение недостаточной эффективности того или иного препарата начинают с прояснения вопроса о резистентности к его действию. Действительно, в незначительном количестве случаев наблюдается низкая восприимчивость организма ботулинотоксина. Однако надо подчеркнуть, что в случае с ботулинотоксином наличие первичных антител носит все-таки казуистический характер. По статистике, первичная неэффективность инъекций встречается исключительно редко, а образование вторичных нейтрализующих антител составляет, видимо, менее 10% от общего числа всех причин терапевтических неудач. Гораздо большее влияние на результативность инъекций БТА имеет состояние специфических рецепторов к БТА на плазматической мембране холинэргических аксонов у конкретного пациента, которое может меняться под воздействием самых разных факторов (стресса, заболеваний, при-



В исследованиях было показано, что пероральный прием комбинации цинка и фермента фитазы (необходимого для усвоения цинка) усиливает эффективность и продолжительность действия ботулинотоксина. Здесь важно подобрать адекватную суточную дозу этого микроэлемента при пероральном приеме: для женщин — 8 мг/сут., для мужчин — 11 мг/сут. Больше его содержание, напротив, может снижать эффективность БТА.

выпускается в 2 дозировках — 50 и 100 ЕД; условия его хранения и транспортировки — режим холодильника. Препарат успешно прошел доклинические испытания. Что касается клинических исследований его эффективности и безопасности, то их пока не так много. Хорошие результаты «Рела-

В настоящее время проводятся многоцентровые исследования «Релатокса» для расширения показаний к применению (спастичность, ДЦП, другие потенциальные показания).

Ки. В последнее время часто задают вопрос о причинах коле-

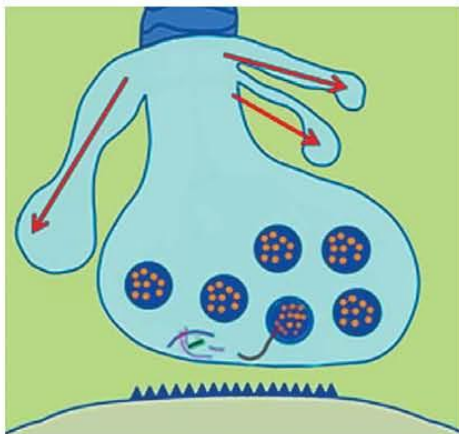


Рис. 3. Спрутинг (спрутинг) аксональных терминалей обнаруживается уже через 24 часа после введения БТ.

ема лекарств, колебаний эндокринного и иммунного статуса, уровня микроэлементов и множества других индивидуальных причин). Поэтому на практике стоит исходить из того, что для

Так, цинк — микроэлемент, который в малом количестве влияет на все виды обмена веществ в организме и используется всеми его клетками. В исследованиях было показано, что пероральный прием комбинации цинка и фермента фитазы (необходимого для усвоения цинка) усиливает эффективность и продолжительность действия ботулинического токсина. Здесь важно подобрать адекватную суточную дозу этого микроэлемента при пероральном приеме: для женщин — 8 мг/сут., для мужчин — 11 мг/сут. Большее его содержание, напротив, может снижать эффективность БТА.

Еще раз подчеркну, что, пожалуй, главными факторами высокой эффективности ботулинотоксина являются точность введения препарата в моторную точку мышцы и выбор адекват-

ного прибора российского производства «МИСТ» («Нейротех», Таганрог), должно стать правилом и для косметологов.

Несколько слов о наиболее типичных ошибках врача при введении БТА с эстетической целью, из-за которых возможно возникновение нежелательных явлений. Нередко инъекции БТА проводятся по средней линии лобных мышц, но довольно низко, что вызывает опускание межбровья.

Бывают случаи, когда инъекции БТА делают слишком близко к глазу. Это не только не дает нужного эстетического результата, но может привести к развитию сухости глаз, диплопии, косоглазия.

Проводя инъекции в области «гусиных лапок», особенно низко расположенных, с переходом на щеку, можно получить диффузию препарата в скуловые мышцы и асимметрию улыбки.

При коррекции овала лица введение иглы по направлению от края нижней челюсти вверх может вызвать денервацию мышц нижней губы — поэтому нужно направлять иглу только вниз.

Если при инъекции в жевательную мышцу используют короткую иглу и вводят ее поверхностно, то возможно попадание препарата в скуловые и щечные мышцы.

И, наконец, надо помнить, что применять БТА после повреждающих процедур или на коже с воспалительными элементами можно только после полного завершения воспалительного процесса.

Как можно повлиять на эффективность ботулинотоксина? Прежде всего стоит сказать о таком методе, как электронейростимуляция. Прямая электрическая стимуляция в области инъекции до введения БТА или сра-



Главными факторами высокой эффективности ботулинотоксина являются точность введения препарата в моторную точку мышцы и выбор адекватной дозы. Так, по данным, озвученным на последнем Конгрессе специалистов в области ботулинотерапии, попадание иглой на один миллиметр в сторону от моторной точки снижает эффективность БТА на 50%!

каждого пациента есть «свой» препарат, и если он действовал эффективно, то не стоит его менять.

Важную роль в получении полного эффекта от ботулинотерапии играет метаболизм цинка и кальция, соматический, эндокринный, психический статусы пациента, а главное — точность техники введения.

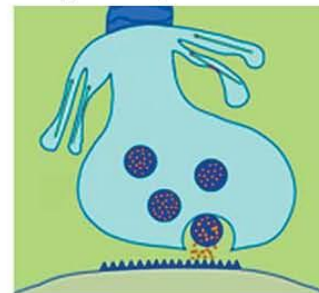
ной дозы. Так, по данным, озвученным на последнем Конгрессе специалистов в области ботулинотерапии, попадание иглой на один миллиметр в сторону от моторной точки снижает эффективность БТА на 50%! Поэтому использование ЭМГ-контроля инъекции с помощью портативных устройств, например популярного среди неврологов ботулинотерапевтов портатив-

зу после него (в течение нескольких минут) на 50% повышает эффективность ботулинотоксина. Применение стимуляции позже — например, через 2 недели после ботулинотерапии — напротив, ускорит восстановление нервно-мышечной проводимости. И тем, и другим эффектом, конечно же, надо обязательно пользоваться: первый усиливает действие БТА и позволяет уменьшать необходимые дозы токсина, второй полезен в случае нежелательных явлений — миорелаксирующего влияния препарата на нецелевые мышцы или чрезмерной релаксации мышц-мишеней. Всеми этими полезными функциями, наряду с контролем инъекции, располагает вышеупомянутый «МИСТ». Этот портативный прибор очень прост и удобен в применении, комплектуется иглами-электродами, позволяющими инъецировать как крупные скелетные, так и самые мелкие мимические мышцы. Он имеет наибольшую

Образование новых нервно-мышечных терминалей



Возобновление везикулярного транспорта АХ через первоначальную терминаль через 12 недель, исчезновение компенсаторных терминалей



Прямая электрическая стимуляция мышц-мишени после введения в нее БТА замедляет спрутинг

Рис. 4. Пресинаптические эффекты БТА.

ливания можно использовать виброанестезию.

Кі. По каким показаниям сегодня применяются препараты БТА в России? Есть ли в этом отношении расхождения с зарубежной медициной?

Что касается эстетической ботулинотерапии, то в европейской практике исходят из геометрии лица, в российской прежде всего учитывают морфотип старения. В российской популяции доминирует деформационный морфотип старения — он отмечается у 65% пациентов. При таком морфотипе подход к введению БТА в эстетических целях предусматривает:

- воздействие на депрессию мягких тканей лица как на основной признак деформационного типа старения;
- лифтинг бровей;
- коррекцию овала лица;
- коррекцию состояния жевательных мышц;
- использование малых доз ботулинотоксина;
- этапность инъекций;
- сочетание ботулинотерапии с методами, направленными на восполнение объема тканей;
- применение гормонозаместительной терапии.

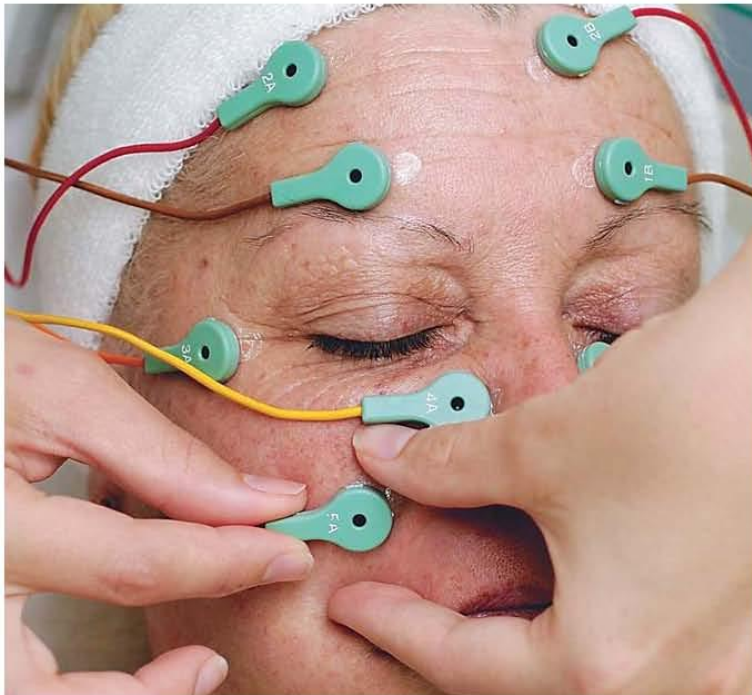
Кі. В своих выступлениях Вы делаете акцент на необходимости для врача регулярного самообразования. Какие отече-



При коррекции овала лица введение иглы по направлению от края нижней челюсти вверх может вызвать денервацию мышц нижней губы — поэтому нужно направлять иглу только вниз.

ею высокую на сегодняшний день безопасность и точность съема сигнала, надежен в работе, незаменим для специалистов в области ботулинотерапии. Температурный фактор также играет важную роль. Так, снижение температуры тканей в зоне инъекции уменьшает захват нейроном токсина. Поэтому область инъекции не следует в целях снижения болезненности охлаждать, например льдом, как это предлагалось ранее. А в качестве дополнительного обезбо-

О. Р. Орлова. Сегодня насчитывается уже более 100 потенциальных показаний к использованию ботулинического токсина в лечебных целях, и это, безусловно, далеко не предел. Точные показания для каждого из препаратов БТА указаны в инструкциях к применению, наиболее общим показанием является коррекция мимических морщин, а вот другие неврологические, офтальмологические, урологические показания различны.



Прямая электрическая стимуляция в области инъекции до введения БТА или сразу после него (в течение нескольких минут) на 50% повышает эффективность ботулиноксина. Применение стимуляции позже — например, через 2 недели после ботулинотерапии — напротив, ускорит восстановление нервно-мышечной проводимости.

ственные источники информации о новых достижениях в области эстетической ботулинотерапии могут, на Ваш взгляд, помочь врачу в процессе самоподготовки?

О. Р. Орлова. Прежде всего, это монографии, сборники статей, методические материалы, подготовленные медицинскими кафедрами и ведущими специалистами в области ботулинотерапии, а также профессиональные журналы. Действительную помощь врачу-ботулинотерапевту окажет сайт МООСБТ (www.botulin.ru) и новое информационно-образовательное издание «Вестник ботулинотерапии МООСБТ». Кроме того, наше общество начало выпускать материалы по ботулинотерапии на тематических дисках.

Необходимость для врача в самостоятельном постоянном об-

новлении своих знаний и совершенствовании мастерства очевидна. Но сегодня этот вопрос звучит особенно актуально: происходящие реформы в здравоохранении и образовании ставят на первое место не обязательное прохождение циклов усовершенствования один раз в 5 лет, а непрерыв-

ность в образовании, личную инициативу врача и оценку его квалификации прежде всего профессиональным сообществом.

В заключение хочу сказать о том, что российские врачи, практики и ученые вносят большой вклад в развитие ботулинотерапии. За два десятилетия проведен целый ряд научных исследований и защищены диссертации по наиболее актуальным темам; получен не один патент на изобретения в этой области медицины; изданы монографии, на выходе новая коллективная книга «Азбука ботулинотерапии»; разработаны стандарты лечения препаратов БТА, клинические рекомендации, медицинские технологии; проводятся конгрессы, конференции, симпозиумы. Наши врачи и эксперты — постоянные и желанные участники международных встреч специалистов в области ботулинотерапии, в том числе эстетического ее направления. Авторитет профессионального объединения отечественных ботулинотерапевтов — Межрегиональной общественной организации специалистов ботулинотерапии (МООСБТ) признан и в России, в том числе на официальном уровне, и за рубежом. RU

Международные наименования ботулиноксина типа А (FDA, 2010)

**Onabotulinum toxin (Ботокс)
Abobotulinum toxin (Диспорт)
Incobotulinum toxin (Ксеомин)**