

УДК: 615:217.34:615.331:579.852.13

БОТУЛОТОКСИН В ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ. МИФЫ О БОТОКСЕ

Попович Н.В., Пионова Е.Н.

Харьковский национальный медицинский университет (пр. Ленина 4, г. Харьков, Украина, 61022) e-mail: natusya_popovi492@mail.ru

Как вокруг любого чудодейственного средства, вокруг этого препарата вьется шлейф мифов, легенд порожденных больным воображением одних граждан, и недостаточной информированностью других. Ботулотоксин, однажды названный «самым ядовитым ядом планеты», в недавнем времени нашел применение в медицине. Так как его используют не только для пациентов косметологических клиник, использующих ботулинотерапию как средство борьбы с морщинами, но и для пациентов с различными нервно-мышечными нарушениями. Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор ботокс окружен множеством дискуссий. Постоянно звучат одни и те же вопросы: токсичен ли он? Станет ли лицо безжизненным? Пострадает ли мимика?

Ключевые слова: Ботулотоксин, ботулинотерапия

BOTULINUM TOXIN IN AESTHETIC MEDICINE. MYTHS ABOUT BOTOX

Popovich N.V., Pionova E.N.

Kharkov National Medical University (4, Lenina Ave, Kharkiv, Ukraine, 61022), e-mail: natusya_popovi492@mail.ru

As about any miracle cure, around the drug meanders plume of myths, legends, are originated sick imagination of some people, and a lack of awareness of others. Botulinum toxin once called "the most poisonous poison the planet", in recent times has found application in medicine. Since it is used not only for patients of cosmetic clinics botulinotherapy use as a preparation fighting wrinkles, but also for patients with various neuromuscular disorders. Botox is still surrounded by a variety of discussions, despite numerous studies. Constantly heard the same questions: Is it toxic? Will face lifeless? Suffer a facial expression?

Keywords: Botulinum toxin, botulinotherapy

«Всё есть яд, и ни что не лишено ядовитости;
одна только доза делает яд незаметным»
Працельс (1943-1541)

Развитие эстетической медицины в настоящее время, обусловлено возрастающими социальными запросами населения на внешнюю привлекательность. Сохранение молодости стало признаком успеха и требует внимания, как женщин, так и мужчин. Введение препаратов ботулинического токсина А (БТА) нашло широкое применение в эстетической медицине. Препарат эффективно разглаживает морщины и достаточно прост в применении. Мимические морщины способны появляться даже в молодом возрасте, поэтому коррекция их препаратами БТА пользуется заслуженной популярностью в разных возрастных группах. С момента появления ботулотоксина в медицинской практике, сначала в качестве лекарственного препарата для лечения неврологических заболеваний, позднее как средства для эстетической коррекции внешности, интерес к нему не угасал.

Как все начиналось?

Первое детальное описание клинической картины ботулизма – грозного пищевого отравления с частым летальным исходом, известно со времён Римской империи – представил немецкий врач Justinus Kerner. J. Kerner предположил, что токсин по своей химической природе, является жирной кислотой, и сделал вывод о том, что лекарства для борьбы с отравлением «колбасным ядом» не существует. Интересно и другое предположение доктора – он высказал идею о том, что чрезвычайно малые дозы могут быть полезны в лечении заболеваний, связанных с повышенной мышечной активностью, таких как танец святого Витта. В дальнейшем было много открытий сделанных: Эмилем ван Эрменгемом, Лейхсом,

Эдвардом Шанцем. И только выяснение механизма действия Бургеном, объяснения его Бруксом дало новый толчок открытий ботулотоксина, как потенциальному лекарственному средству [1, 3].

История применения нейротоксина в качестве первого лекарственного средства, выделяемого бактерией *Clostridium botulinum*, началась в 1960-х годах. Калифорнийский офтальмолог Alan B. Scott исследовал влияния малых доз токсина БТА при наличии косоглазия у приматов в эксперименте. Позже доктор A.B. Scott организовал собственную компанию Oculinum, которая в 1978 году зарегистрировала в FDA одноименный продукт для лечения офтальмологических нарушений дистонического типа. В 1988 году компания Allergan получила права на дальнейшие исследования этого многообещающего лекарственного препарата, вскоре переименовав его в Botox («Ботокс»). Впервые сообщение о возможности применения ботулотоксина для коррекции межбровных морщин сделали в 1991 году на Международной конференции Американской академии дерматологов канадские специалисты из Ванкувера – офтальмолог J.D. Carruthers и дерматолог J.A. Carruthers. Проводя лечение расстройства глазной мышцы с помощью ботулотоксина, они случайно обратили внимание на сопутствующий эффект – разглаживание мимических морщин в области лба. Супруги Carruthers стали пионерами косметического применения «Ботокса» [8]. В многолетней серии исследований с использованием электромиографии (ЭМГ) они доказали эффект временного паралича мимических мышц под действием ботулотоксина, опытным путем определили точки наибольшего мышечного напряжения и разработали методику введения средства. В 2002 году FDA разрешило косметическое применение «Ботокса», а уже к 2006 году инъекционная коррекция с его помощью стала самой распространенной косметической манипуляцией, проводимой в США. История применения «Ботокса» в России по эстетическим показаниям началась в 1995 году, когда группа специалистов МККЦ «Эклан» выехала на обучение лазерным методикам в США [1, 3].

Идея использовать ботулотоксин для коррекции мимических морщин впечатлила и европейских производителей. В 1999 году фармацевтическая группа Ipsen выпустила на российский рынок препарат Dysport («Диспорт»). Вначале он был ориентирован на применение в неврологии, но уже в 2004 году был разрешен и для использования в косметических целях [3].

Что такое ботулинический токсин и каков его механизм?

«Загадочная молекула века» – такой эпитет ботулинический токсин заслужил от мирового неврологического сообщества в 2000 году за тысячелетнюю историю с начала борьбы с ним, а в последние годы в связи с эффективным его применением для лечения больных с самыми разными заболеваниями [2].

Это один из восьми синтезируемых анаэробной бактерией *Clostridium botulinum* антигенразличных нейротоксинов, представляющий собой белок с молекулярной массой 150 кD, в состав которого включены 1296 аминокислотных остатков. Белок представляет собой двудоменную глобулу из соединенных дисульфидным мостиком цепочек: легкой (50 кD) – домен А и тяжелой (100 кD) – домен В. В настоящее время известно 8 серологических подтипов ботулинического токсина — А, В, С1, С2, D, Е, F, G, но широкое клиническое распространение получил первый тип. БТА обладает высокой тропностью к холинергическим нервным окончаниям [1, 6, 7].

Домен В связывается с акцепторным белком пресинаптической мембраны, приводя к структурной перестройке ее околорецепторного участка с формированием на ней трансмембранного канала. Разрывается дисульфидная связь между цепями и домен А путем эндоцитоза проникает внутрь аксона. Специфическое воздействие цинк - зависимой эндопептидазы (домена А) приводит к деструкции комплекса SNAP–25, тип В – VAMP (синаптобревина), необходимого для слияния везикул АЦХ и его экзоцитоза из нервного окончания в синаптическую щель, тем самым препятствуя выделению медиатора и вызывая химическую денервацию. В результате химической денервации наступает миорелаксация и атрофия поперечно-полосатых мышц, атония гладких мышц и гипогидроз [1, 6, 7].

На восстановление экзоцитоза АЦХ спрутингом (англ. sprout пускать ростки) нервных терминалей с формированием новых синаптических контактов требуется около 3–4 до 6 месяцев. Лекарственные препараты БТА квалифицируются, как локальные миорелаксанты длительного действия [1, 6, 7].

БТА обладает также способностью ингибировать высвобождение связанного с геном кальцитонина глутамата и медиатора воспаления субстанции Р, что дополняет области его практического использования болевыми синдромами [7].

Лидеры использования:

“Botox”, (Allergan, США) в 2003 году зарегистрирован во Франции как “Vistabel”, “Dysport” (Beaufour Ipsen, Великобритания) в США зарегистрирован как “Reloxin”, “BTX-A”(Lanzhou Biological Products Institute, Китай), “Neuronox”(Medi-Tox Inc, Южная Корея), “Xeomin” (Mertz, Германия), “Lantox” (Китайский институт биологических продуктов), “PurTox”(Mentor, США) – находится на стадии клинических испытаний и пока не получил и пока не получил официального одобрения FDA.

В чем измеряется активность ботулотоксина?

Биологическая активность препаратов БТА выражается в единицах, одна единица определяется как 50 %-ная летальная доза для самок мышей Swiss–Webster с массой тела 18–20 г при интраперитонеальном введении [1, 5]. Другими словами, 1 единица представляет

собой LD₅₀ для мышей. В связи с особенностями протоколов экспериментальных исследований, некорректно сравнивать клиническую эффективность разных препаратов по единицам активности. Как правило, БТА вводится в амбулаторных условиях (процедурный кабинет специализированной клиники) врачом, прошедшим специальную подготовку и имеющим соответствующий сертификат. Существуют определенные факторы, влияющие на эффективность и силу действия применяемого препарата БТА, например, производственный процесс, содержание белка, разведение и финальная концентрация, техника проведения инъекций и т. д. [5].

Клиническая сфера применения «уколов красоты»

Области клинического использования БТА – неврология, ортопедия, гастроэнтерология, урология, педиатрия, косметология. А именно:

1. гиперактивность поперечнополосатых мышц (страбизм, гемифациальный спазм, блефароспазм, спастическая кривошея и другие фокальные дистонии, спастичность, детский церебральный паралич, ригидность, гиперфункциональные мимические морщины, тремор, тики и др.) [2];
2. гиперактивность мышц сфинктеров (ахалазия кардии, спастический запор, геморрой и трещины прямой кишки, вагинизм, нарушения мочеиспускания – детрузорно–сфинктерная диссинергия) [2, 7];
3. гиперфункция экзокринных желез (гипергидроз, гиперсаливация, слезотечение) [2];
4. болевые синдромы (миофасциальные и мышечно–тонические синдромы, головная боль напряжения, мигрень, лицевые боли) [2].

В эстетической медицине ботулотоксин наиболее широко используется для коррекции мимических морщин, возникающих вследствие гиперактивности мимических мышц. Основная функция мимических мышц – невербальная коммуникация, передача эмоций человека или, наоборот, попытка скрыть их с помощью сознательного сдерживания мимических движений. У детей и лиц молодого возраста складки кожи, связанные с мимическим движением мышц при смехе, плаче, огорчении, внимании, гневе и других эмоциях, расправляются тотчас же после окончания сокращения соответствующих мышц. У взрослых в тех участках, где наиболее часто возникают складки, образуются морщины, имеющие индивидуальный рисунок у каждого человека [2].

Каждый потребитель продукции желает получить видимый результат. Разгладить, подтянуть, успокоить... Омолодить лицо и тело. Эстетическая медицина подразумевает, прежде всего «насилие» и «вмешательство» в естественное течение жизни, и в ход биологических процессов.

При этом для потребителей приоритетно удовлетворение потребности и в безопасности. Ошибки, совершаемые отдельными медицинскими работниками во время проведения процедур, позволяют оценивать их поведение как деструктивное, угрожающее безопасности пациентов. Все это ведет к дискредитации прогрессивных и высокоэффективных методов, применяемых в косметологической практике. Но наличие доступной и достоверной информации о методах лечения возрастных изменений кожи и их безопасности, о медико-социальной и социально-экономической эффективности этих методов помогает пациенту косметологической клиники сделать осознанный выбор. Поэтому необходимо рассмотреть часто задаваемые вопросы.

На сколько высока токсичность ботокса?

Правды не скроешь: ботокс – действительно, токсичный. Количество токсина эквивалентное 2700-3000 «мышинным» единицам, приблизительно составляет LD50 для человека 70 кг. Так, в 100 ед ботокса содержится 0,005 мкг токсина, а смертельная доза для человека при внутривенном введении 0,135-0,15 мкг, что составляет 27-30 ампул. Таким образом, LD50 для всего человечества составляет 60-120 мкг [1].

Однако практически любой медицинский препарат – это раствор яда. Например, при urgentных состояниях в лечебных учреждениях для спасения жизни применяют дигоксин, атропин, лидокаин или адреналин. Все это химические вещества растительного, животного или микробиологического происхождения. Дигоксин, являющийся гликозидом наперстянки шерстистой, при передозировке может привести к угрожающим жизни аритмиям: фибрилляции (мерцание) желудочков, полной предсердно-желудочковой блокаде. В терапевтической дозировке реализует положительные инотропный и батмотропный, отрицательные хронотропный и дромотропные эффекты, увеличивая силу и уменьшая частоту сердечных сокращений, а также увеличивая ударный объем и сердечный выброс улучшает оксигенацию и кровоснабжение органов и тканей, уменьшает задержку жидкости в организме и уменьшает застой крови в венозной системе. В Древнем Риме закапывали раствор атропина в глаза, чтобы расширить зрачки и тем самым привлекать внимание поклонников. Многие согласятся с тем, что эти препараты куда опасней ботокса.

Так же, и Ботокс является раствором ботулотоксина, который может вызвать пищевое отравление. Безопасность ботокса помимо всего прочего обеспечивается избирательным введением в определенные мышцы, что ограничивает его распространение под кожей. Младенцам с церебральным параличом или мышечными спазмами в качестве ежедневной терапии вводятся гораздо большие дозы. Однако, как и в случае со многими лекарственными препаратами, ботокс должен вводиться опытным специалистом, в противном случае возможна анафилаксия.

У пациента может развиться зависимость от БТА?

Психология применения любых лекарственных препаратов сложна и вызывает споры даже среди учёных. Как определить причины возникновения зависимости от использования тех или иных средств, на каком они уровне – психологическом или физиологическом?

Физиологической зависимости препарат не вызывает 100%. Тем более что действие ботокса временное: через 3-6 месяцев мышца «придет в себя» и начнет сокращаться как обычно. Теперь о зависимости психологической. После инъекции ботокса надолго разглаживаются мимические морщины, то есть в течение 3-6 месяцев человек выглядит и чувствует себя моложе и привлекательнее. Разумеется, это состояние не может не нравиться. Когда же эффект ботокса сходит на нет, человек уже привык к хорошему и не желает, чтобы его «гусиные лапки» и все остальные морщинки возвращались. Что он делает? Новую инъекцию! Стоит ли называть стремление хорошо выглядеть психологической зависимостью? Вопрос философский.

Каждый человек, получая в своё распоряжение власть над своей внешностью, должен помнить, что внешность – всего лишь следствие состояния здоровья и возраста.

«Прививки от морщин» - это риск неожиданных побочных эффектов?

Важным направлением эстетической неврологии является анализ причин побочных эффектов и нежелательных явлений. Природа побочных эффектов может быть различной, нередко побочные эффекты проявляют имеющуюся скрытую патологию, в частности, асимметрия воздействия может выявить патологию лицевого нерва, а головная боль может свидетельствовать о вовлечении системы тройничного нерва или компенсаторном напряжении затылочных мышц. Во всех случаях возникновения нежелательных явлений первым шагом должно стать выявление диагностически значимых побочных эффектов и дальнейшее неврологическое обследование, а затем уже коррекция, если это возможно, эстетических недочетов [2].

Неадекватный или несимметричный эффект инъекции, даже в случаях корректного введения и правильно рассчитанной дозы, может быть связан с рядом обстоятельств: асимметрия строения мышц, слабость соединительной ткани, состояние после перенесенных операций, эндокринные и метаболические нарушения, фаза менструального цикла (нежелательно делать инъекцию во время менструации) и др. Поэтому правилом должно быть стремление достичь не максимально возможного, а оптимального эстетического эффекта. Таким образом, в эстетической неврологии приоритетным становится диагностическое направление, позволяющее врачу-косметологу на ранних стадиях заподозрить возможное неврологическое расстройство и принять своевременные меры. В

этом смысле инъекция ботулотоксина является не только проверенным и надежным лечебным и эстетическим средством, но и важным диагностическим методом [2].

Инъекции БТА опасны во время беременности?

Официально утвержденные противопоказания к применению Диспорта немногочисленны. К ним относится беременность, грудное вскармливание, миастения и миастеноподобные синдромы, миопия высокой степени, гемофилия, острые инфекционные заболевания, а при острых стадиях различных заболеваний введение следующей дозы рекомендуется отложить до выздоровления [1]. Однако, в литературе, нет ни одного сообщения о негативном влиянии БТА на беременность, течение родов или новорожденного.

Но несмотря на массовое увлечение «уколами красоты», которое отмечается во всем мире, влияние ботокса на организм беременной женщины и развивающегося плода до сих пор не изучено. В данном вопросе мнения экспертов расходятся. Одни считают, что риск возникновения побочных эффектов сохраняется, а это может отрицательно сказаться на развитии плода. Другие специалисты считают, что ботокс и беременность – понятия вполне совместимые, поскольку доза ботулинического токсина, вводимого во время инъекции, настолько мала, что не может оказать системное влияние на организм беременной женщины. К сожалению, в настоящее время приходится довольствоваться общими рассуждениями, так как влияние БТА на плод - это долговременные исследования.

Инъекции ботокса должны быть запрещены лицам до 40 лет?

Это одно из самых популярных заблуждений, ведь Ботокс применяется не только для устранения признаков старения. Более того, не все морщины от возраста: преждевременному их появлению способствует бурное проявление эмоций, причем независимо от того, позитивных или негативных. Жизнерадостные улыбчивые люди рано приобретают «гусиные лапки» - морщинки вокруг глаз, хмурые и ворчливые – складочки над переносицей. Частое прищуривание, забавные рожицы тоже «дарят» свои характерные морщины.

Ботокс нужно делать при наличии мимических морщин вне зависимости от возраста. Во-первых, мелкие морщинки после инъекций исчезают без следа в отличие от более глубоких, а во-вторых, в более молодом возрасте, введение Ботокса является профилактической мерой, так как не позволяет сильно гримасничать [1].

Станет ли лицо безжизненным при многократном применении препарата БТА?

Был проведен нейрофизиологический анализ структуры двигательной единицы мимических мышц и возбудимости рефлекторного аппарата лица у пациентов косметологических клиник после многократного применения ботулинического токсина типа А. Пациентам длительно (в течение 2-10 лет) с определенной периодичностью вводили инъекции БТА. Все пациентки были подразделены на 3 группы по числу инъекций БТА в

мимические мышцы (в круговую мышцу глаза и мышцу гордецов). В 1-ю группу вошли женщины, получившие до 5 инъекций БТА (15 чел.), во 2-ю - 6-10 инъекций БТА (12 чел.), в 3-ю - 11 и более инъекций БТА (9 чел.). По результатам нейрофизиологического исследования состояния периферического нейромоторного аппарата мимической мускулатуры пациентов после многократных введений БТА, свидетельствуют об отсутствии клинически значимых изменений. По данным стимуляционной ЭМГ проводящая и трофическая функции аксонов лицевого нерва полностью сохранены. Изменения, выявленные при проведении игольчатой ЭМГ, отражают минимальную травматизацию мышцы, которая неизбежна при любом инвазивном вмешательстве. Рефлекторная активность полностью восстанавливается к 5-му месяцу после инъекции БТА независимо от количества проведенных процедур, что свидетельствует в пользу полной обратимости наблюдаемого эффекта, а следовательно и о безопасности долговременных многократных инъекций БТА в мимические мышцы [4].

Прогресс в области эстетической медицины очевиден, и ученые за последнее десятилетие продвинулись далеко вперед в плане понимания тончайших механизмов действия и регуляции. Но каждый шаг вперед приоткрывает все новые горизонты, и становится понятно, что процесс познания бесконечен, как бесконечна сама природа.

Применение ботулотоксина произвело революцию в медицинской практике. И когда положительный эффект процедуры был недооценен, риск развития осложнений преувеличен, а необходимость повторных введений препарата казалась существенным препятствием к внедрению методики в широкую практику. Тем не менее, сегодня инъекции ботулотоксина одна из самых распространенных косметических процедур в мире. Широкое использование методики произошло за последние несколько лет благодаря появлению научной информации, расширению показаний и, особенно, крупным контролируемым исследованиям в этой области. В данной работе я попыталась собрать и представить наиболее современные данные.

Оптимисты связывают старение с мудростью. Остальные – с морщинами. Какой позиции придерживаться это выбор каждого. Но необходимо учитывать тот факт, что эстетическая медицина косметология достигла высокого уровня развития и можно оставаться мудрым, и красивым не зависимо от возраста.

Литература:

1. Марголина А.А. Эрнандес Е.И. Новая косметология, Том II. М: ООО «Фирма КЛАВЕЛЬ», 2007. 418 с.
2. Орлова О.Р. Возможности и перспективы использования ботулотоксина в клинической практике // РМЖ. 2006. № 23. URL:http://rmj.ru/articles_3475.htm

3. Панова. О. Клинический опыт сравнения ботулотоксинов URL:http://www.ki-online.ru/ru/journal-ki-izbranoye_601.html
4. Рахимуллина О.А Медицинские возможности и социальная востребованность новых методов косметологической практики (на материале исследований применения ботулинического токсина типа А): автореферат диссертации на соискание ученой степени канд. мед. наук по спец. 14.00.52 «Социология медицины». Волгоградский государственный медицинский университет: Волгоград. 2009. 27 с. URL:<http://www.dslib.net/soc-medicina/medicinskie-vozmozhnosti-i-socialnaja-vostrebovannost-novyh-metodov.html>
5. Тимербаева С.Л Ботулинический токсин типа А (Диспорт) – новое слово в клинической нейрофармакологии // Фарматека для практикующих врачей. 2005. №17. URL:<http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/6323>
6. Девликамова Ф.И., Орлова О.Р., Рахимуллина О.А., Рогожин А.А. Нейрофизиологическая характеристика мимической мускулатуры верхней трети лица после многократного введения ботулотоксина типа А // Врачебная косметология и эстетическая медицина. 2009. № 1. с. 52-58
7. Яблучанский Н.И. Ботулинический токсин типа А в современной клинической практике // Medicus Amicus. 2006. №6. URL:<http://www.medicusamicus.com/index.php?action=4x938-1b-8c-13g-14mx1>
8. Carruthers J.D. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin // Dermatol. Surg. Oncol. 1992. Vol.18(1). P.17–21.