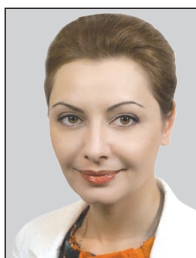


ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ЭСТЕТИЧЕСКОЙ БОТУЛИНОТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ РЕЛАТОКС®. КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

**Райцева
Стелла
Сергеевна**

к.м.н., врач-
дерматовенеролог,
косметолог,
дерматоонколог,
тренер-методист
международного
класса, научный
руководитель
УИЦ «ЭсТе»,
эксперт
ГК «Здоровье
семьи» и
«М-СИТИ»,
Москва



Многолетний российский и международный клинический опыт применения препаратов ботулотоксина типа А (БТА) в эстетической медицине позволяет считать направление ботулинотерапии одним из самых востребованных и фактически безальтернативных в инъекционной косметологии. Благодаря высокому терапевтическому потенциалу БТА, безопасности, хорошей переносимости при локальном введении в целевую зону и широким возможностям мультимодального воздействия направление эстетической ботулинотерапии давно и прочно заслужило широкое международное признание как в профессиональной среде, так и среди пациентов. На сегодняшний день это направление продолжает активно эволюционировать и развиваться как важный метод профилактики и лечения, занимая лидирующее место в программах эстетической геропротекции среди нехирургических косметологических процедур [1, 2, 3]. Этому способствует регулярное появление новых данных о молекулярных механизмах действия ботулотоксинов, что стимулирует разработку и синтез современных лекарственных препаратов БТА [2, 4–6].

К таким препаратам с улучшенным профилем безопасности и высокой эффективностью относится первый российский ботулотоксин – Релатокс®, разработка которого была начата еще в 2001 г. группой научных сотрудников ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ. Предприятие имеет давнюю историю и входит в тройку лидеров отечественного фармацевтического рынка, являясь крупнейшим национальным производителем иммунобиологических препаратов, в том числе лекарств для детей, что гарантирует высокие стандарты качества всей выпускаемой им продукции. Несмотря на большой опыт работы с ботулотоксинами (предприятие в течение многих лет выпускает противоботулинотоксическую сыворотку для медицинских учреждений), приступая к производству препарата Релатокс®, ведущими специалистами НПО «Микроген» были дополнительно разработаны и внедрены передовые технологии культивирования и очистки. В результате удалось создать качественный оригинальный российский ботулотоксин, который по целому ряду параметров и технологических характеристик не только не уступает известным зарубежным аналогам, но и превосходит их (табл. 1). Кроме того,



ВЕСТНИК
БОТУЛИНОТЕРАПИИ
МООСБТ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Залылова З.А., Казань
Капулер О.М., Уфа
Костенко Е.В., Москва
Красавина Д.А., Санкт-Петербург
Наприенко М.В., Москва
Орлова О.Р., Москва
Похабов Д.В., Красноярск
Тимербаева С.Л., Москва
Хасанова Д.Р., Казань
Хатькова С.Е., Москва
Юцковская Я.А.,
Владивосток–Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Антипенко Е.А., Нижний Новгород
Дутикова Е.М., Москва
Жабоева С.Л., Казань
Котляров В.В., Пятигорск–Москва
Коновалова З.Н., Москва
Новиков Д.В., Владивосток
Рахимуллина О.А.,
Казань–Москва
Саксонова Е.В., Москва
Саромыцкая А.Н., Волгоград
Сойхер М.И., Москва
Суровых С.В., Москва

Фальковский И.В., Хабаровск
Филиппова Л.И.,
Нижний Новгород
Шперлинг Л.И., Новосибирск
Щелокова Е.Б., Москва

Таблица 1. Технологические характеристики препарата Релатокс®

Показатель	Особенности и преимущества
Фармакотерапевтическая группа	Миорелаксант периферического действия
Лекарственная форма	Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения
Форма выпуска	Флаконы, содержащие комплекс ботулинического токсина типа А и гемагглютинаина – 50 или 100 ЕД; желатин – 6 мг; мальтозу – 12 мг
Условия и срок хранения	В соответствии с условиями СП 3.3.2. 1248–03 препарат хранится при температуре от +2 до +8 °С в закрытой маркированной упаковке в течение двух лет
Хранение при разведении	24 часа при температуре от +2 до +8 °С. В настоящее время проводится клиническое исследование по допустимому хранению восстановленного препарата в течение 7 дней
Оригинальная упаковка	Уникальный пластиковый контейнер, дополнительно сохраняющий свойства препарата
Питательная среда	Специально для препарата Релатокс® НПО «Микроген» разработало и запатентовало новую питательную среду, которая содержит меньше балластных белков, что значительно снижает необходимость использования аллергизирующих химических компонентов для очистки
Штамм	Производственный штамм <i>Clostridium botulinum</i> серотипа А депонирован во всероссийскую коллекцию ГИСК им. Л.А. Тарасевича, хорошо изучен и проверен многолетней историей использования при производстве ботулинических анатоксинов типов А, В и Е
Стабилизатор желатин	Многолетний международный опыт применения желатина при производстве отдельных вакцин и парентеральных препаратов многократно подтверждает его достоверно установленную высокую безопасность, в связи с чем желатин признан международными фармакопеями как один из самых безопасных стабилизаторов, который лишен рисков, связанных с использованием донорской крови [11–14]
Желатин в составе Релатокса® от ведущего европейского фармацевтического концерна Merck KGaA (Германия)	Выбор в качестве стабилизатора желатина обоснован и не случаен, т.к. производитель считает весомым преимуществом препарата исключение применения человеческого альбумина [7]. В составе препарата «Релатокс®» используется желатин, полученный исключительно из бычьих шкур путем многократного термического гидролиза. Это гарантированно обеспечивает высокую степень очистки от бактерий, вирусов, прионов, в том числе от возбудителя губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота (ГЭ КРС), что соответствует европейским критериям производства EMEA/410/01 Rev.3 и безопасности TSE/BSE. Связываясь с нейротоксином, желатин формирует прямое белок-белковое взаимодействие и стабилизирует пространственную конфигурацию молекулы БТА, что в значительной мере способствует сохранению биологической активности токсина в процессе лиофилизации и при хранении. При разведении происходит быстрая диссоциация комплекса и высвобождение нейротоксина в раствор, обеспечивая в максимальной степени высокую эффективность препарата. Существенным технологическим преимуществом считается и то, что химическая структура желатина не содержит аминокислоты цистеин, которая присутствует в человеческом альбумине. SH-группы цистеина обладают высокой склонностью к образованию дисульфидных мостиков, что усиливает тенденцию к самоагрегации в альбуминстабилизированных препаратах. Это может влиять на стабильность дисульфидной связи в структуре БТА, приводя к частичной потере токсичности и снижению эффективности препаратов при лиофилизации и хранении [15–17]
Композиция криопротектор-стабилизатор	При технологическом выборе эффективного и безопасного стабилизирующего комплекса проводились исследования с альбумином, сахарозой, полиглюкином и другими стабилизаторами. В результате экспериментальным путем была подобрана уникальная композиция криопротекторов-стабилизаторов – комплекса желатина с мальтозой, позволяющая полностью сохранять активность очищенного комплекса ботулинического токсина с гемагглютинином во время лиофилизации и последующего хранения (5±3 °С) [8]
Уникальная технология очистки	ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ при производстве препарата Релатокс® разработало и запатентовало уникальную технологию очистки, которая позволяет до стадии культивирования избавиться от 90% высокомолекулярных белковых загрязнителей и минимизировать накопление денатурированных молекул токсина. В результате удается получать препарат природного комплекса ботулотоксина типа А с гемагглютинином со степенью очистки по белку на 94,5±1,5% и по нуклеиновым кислотам – 86,6±1,5%, что соответствует требованиям, предъявляемым ВОЗ к инъекционным препаратам [10]. Важным отличием препарата Релатокс® от большинства уже имеющихся на рынке препаратов БТА является то, что в процессе производства используются современные методы очистки – многократное баромембранное и гель-хроматографическое разделение. Такой подход в значительной степени способствует снижению общей белковой нагрузки (например, флакон Релатокса® 100 ЕД содержит в два раза меньше бактериального белка по сравнению с альтернативными дозировками препарата Ботокс® – 2,5 нг и 5 нг соответственно), минимизируя иммуногенность и вероятность развития аллергических реакций в постинъекционном периоде [18, 19]
Технологическое резюме	Очищенный препарат обладает иммунохимической моноспецифичностью, хроматографической гомогенностью и характеризуется высокой специфической активностью [9]

в нише ботулотоксинов это единственный препарат, который выпускается на предприятии полного цикла [7–10].

Препарат с блестящими результатами прошел все стадии доклинического контроля на лабораторных животных и в дальнейшем – клинические исследования на добровольцах. Результатами исследований было доказано, что профили безопасности, переносимости и эффективности препарата Релатокс® сопоставимы с соответствующими характеристиками препарата Ботокс®, но при этом у Релатокса® отмечается тенденция к более выраженному релаксирующему действию и более длительному сохранению терапевтического эффекта [20, 21]. Клинические испытания были успешно завершены в марте 2012 г. Получено регистрационное удостоверение на применение Релатокса® для лечения блефароспазма и мимических морщин верхней, средней и нижней третей лица (рег. удостоверение № ЛП-001593, лицензия № 12226 ЛС-П от 19.02.2013). Показания к применению препарата были расширены 19.09.2016 – зарегистрировано использование Релатокса® для лечения спастичности мышц верхней конечности после перенесенного ишемического инсульта. В настоящее время организованы и активно ведутся многоцентровые исследования для расширения показаний к применению препарата Релатокс® в неврологии (гипергидроз, спастичность, ДЦП, и др.). При внутримышечном введении препарат Релатокс®, так же как и другие препараты БТА, блокирует высвобождение нейромедиатора ацетилхолина и обеспечивает прямое ингибирование передачи нервного импульса к мышечным волокнам на уровне нервно-мышечного синапса. Это приводит к расслаблению волокон мышечного веретена, снижает активность мышечных рецепторов растяжения и эфферентную активность мотонейронов, что способствует развитию выраженной обратимой релаксации мышц и уменьшению боли в них, разглаживанию гиперкинетических морщин. В конечном итоге это может положительно влиять не только на внешний вид пациентов, но и способствовать улучшению качества их жизни [4, 5, 22–25].

Актуальность

Подходит к концу третий год активного применения в клинической практике препарата Релатокс®. По данным предварительной статистики, за период с 01.03.2014 по 01.11.2016 инъекции препарата по зарегистрированным эстетическим показаниям получили не менее 250 000 человек во всех субъектах Российской Федерации. В профессиональной литературе появляются новые данные о препарате и методиках его применения [19, 24–33]. Учитывая быстро растущую популярность препарата как в профессиональном сообществе, так и среди пациентов, активно практикующим врачам могут быть интересны результаты открытого проспективного исследования, которые позволили нам получить и систематизировать дополнительные сведения об особенностях и нюансах проведения эстетической ботулинотерапии препаратом Релатокс®.

Цели и задачи исследования

- Получить дополнительную информацию о безопасности и эффективности препарата Релатокс®.
- Уточнить локальные и общие средние терапевтические дозировки препарата для оптимизации тактики ведения пациентов с разными морфотипами, стадией инволюционных изменений и типами мышечной активности, в том числе имеющих эстетические ограничения.
- Определить динамику на проводимую терапию и уточнить длительность клинического эффекта после первой и повторных процедур коррекции препаратом Релатокс® у пациентов с разными типами мышечной активности.
- Выявить профиль пациентов, наиболее чувствительных к препарату Релатокс®, для разработки более четких критериев отбора на процедуру эстетической ботулинотерапии.
- Определить удовлетворенность пациента и врача результатами процедуры.

Дизайн исследования

За рассмотренный период времени на базе УИЦ «ЭсТе» (Москва) коррекцию

препаратом Релатокс® по эстетическим показаниям в области верхней, средней и нижней третей лица получили более 350 человек. В исследовании путем случайной выборки приняли участие 139 социально активных, практически здоровых человек – 120 (86,3%) женщин и 19 (13,7%) мужчин в возрасте от 21 до 69 лет (средний возраст $45,2 \pm 6,3$ лет) с мимическими морщинами верхней, средней и нижней третей лица различной степени выраженности. Из общего числа пациентов, принявших участие в исследовании, 96 (69,1%) человек ранее получали терапию другими препаратами БТА (в среднем $4 \pm 2,5$ раза). Добровольцы отбирались соответственно критериям включения/исключения.

Критерии включения: отсутствие у участников исследования на момент проведения ботулинотерапии каких-либо заболеваний внутренних органов и кожных заболеваний, которые могли бы повлиять на результаты исследования или вызвать аллергическую реакцию.

Критерии исключения: возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к компонентам препарата; активная бактериальная, вирусная или грибковая инфекция в месте предполагаемых инъекций; гемофилия и гематоонкологические заболевания; инфекционные заболевания (гепатиты, ВИЧ, сифилис); выраженный гравитационный птоз тканей лица; любые инъекционные процедуры, перенесенные пластические операции, механические, химические и лазерные абляции в течение шести месяцев до включения в исследование; беременность, лактация; тяжелые соматические заболевания в стадии обострения и/или аутоиммунные заболевания, коллагенозы; заболевания, связанные с нарушением нервно-мышечной передачи; высокая степень миопии и закрытоугольная глаукома; прием антибиотиков – аминогликозидов, эритромицина, тетрациклина, полимиксинов и курарепоподобных миорелаксантов.

До проведения процедуры все исследуемые заполняли стандартизованную анкету и подписывали протокол добровольного информированного согласия, составленного в соответствии с принципами GCP и Хельсинкской

декларации по правам человека. В ходе исследования были использованы анамнестические, объективные клинические методы [34–38], клинический и фотодокументальный мониторинг (табл. 2).

Опираясь на адаптированную классификацию типов мышечной

активности [39, 40] и сопоставляя ее с международной оценочной шкалой морщин WSRS (Wrinkle Severity Rating Scale), разработанной специально для оценки морщин по фотографии, все пациенты были разделены на три группы наблюдения, они же – сравнения (табл. 3).

Таблица 2. Методы обследования пациентов

Метод	Объект изучения
Анамнестический	- Соматический и аллергологический анамнез - Постоянное или транзитное применение медицинских препаратов - Методы предшествующей эстетической терапии - Образ жизни, профессиональный маршрут
Объективное клиническое обследование	- Тип кожи - Морфотип старения (по И.И. Кольгуненко) - Степень старения (по R. Bazin) - Тип мышечной активности (по M. de Maio) - Выраженность морщин на момент обращения (шкала WSRS) - Пальпация мышц
Клинический мониторинг	Динамическое наблюдение
Фотодокументальный мониторинг	- Фотографирование с помощью фотоаппарата CANON G10 до процедуры и на контрольных осмотрах при стандартном положении фотографируемого с заданными параметрами расстояния и освещенности в покое и при выполнении мимических проб - Оценка динамики выраженности морщин по фотографии (шкала WSRS)
Анкетирование	Используя шкалы GAIS, WSRS и опросник визуальной аналоговой шкалы VAS, пациентам предлагали оценить, насколько изменилось количество и глубина морщин в корректируемых областях, как изменился внешний вид лица в целом, оправдались ли ожидания от процедуры и намерены ли пациенты повторять процедуры с помощью того же препарата после завершения исследования

Таблица 3. Группы наблюдения/сравнения

Группа	Абсолютно число пациентов (%)	Тип мышечной активности (оценка выраженности морщин в баллах)
I	37 (26,6%)	Нормокинетический тип мышечной активности – люди с контролируемой мимикой. В покое мимических морщин не наблюдается, при мимической нагрузке диагностируются незначительные и умеренные динамические морщины (2–3 балла по WSRS)
II	74 (53,2%)	Гиперкинетический тип мышечной активности – люди с неконтролируемой мимикой, «заложники своих мышц». В покое и при мимической нагрузке диагностируются множественные динамические, единичные или множественные умеренные и выраженные статические морщины (2–4 балла по WSRS)
III	28 (20,2%)	Гипертонический тип мышечной активности – люди с избыточной мимической активностью, часто со сформированным гипертонусом лобной мышцы. В покое диагностируются выраженные и глубокие статические морщины (4–5 баллов по WSRS)

Из 139 исследуемых у 54 (38,8%) при осмотре были выявлены изолированные или сочетанные эстетические ограничения: гравитационный птоз – 24 человека; анатомический избыток кожи верхних век или сформированные грыжи верхних и/или нижних век – 26 человек; повышенная склонность к отекам (пастозность) – 44 человека; блефаропластика в анамнезе – 7 человек; индивидуальные особенности архитектоники лица – узкий лоб, широкая переносица, высокий лоб и низко расположенные брови – 15 человек, асимметрия бровей – 12 человек. Наряду с хемоденервацией морщин 45 (32,4%) пациентам проводилась коррекция гипертонуса подбородочной мышцы. Опираясь на данные литературы, зарегистрированные показания и согласованные рекомендации для других торговых марок БТА, а также личный практический опыт автора статьи и коллег, у 27 (19,4%) человек препарат Релатокс® использовался по незарегистрированному в официальной инструкции показанию (гипертонус жевательных мышц, морщины улыбки, гипергидроз, морщины на передней поверхности шеи и в области декольте). В ходе исследования 87 (62,6%) человек получили два курса, 26 (18,7%) человек – три курса ботулинотерапии препаратом Релатокс® с интервалом 180 дней.

Оценка результатов

Эффективность терапии оценивали при визуальном осмотре через 7, 14, 30, 60, 90, 120 и 180 дней после проведения процедуры. Далее осмотр проводился по мере снижения терапевтического эффекта. Динамику на проводимую терапию оценивали визуально и по фотографии, придерживаясь балльной оценочной шкалы WSRS (Wrinkle Severity Rating Scale). Клинический эффект определялся как выраженный, умеренно выраженный, незначительный и отсутствие результата. Удовлетворенность пациента и врача итогами коррекции проводили на основании международной оценочной шкалы GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale) и визуальной аналоговой шкалы VAS (Visual Analog Scale). Для статистической обработки данных использовали статистическую

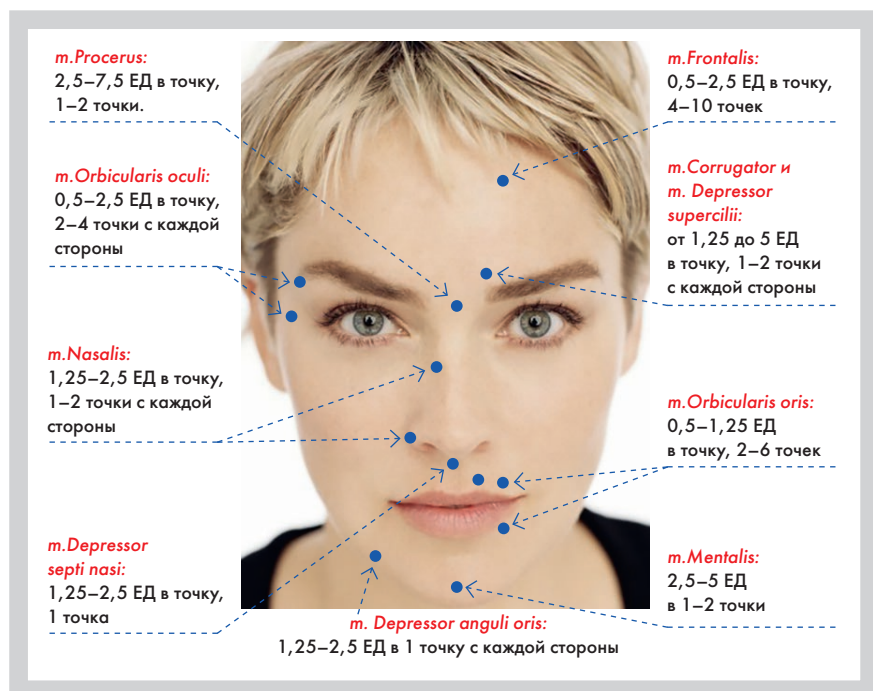


Рис. 1. Общая схема топографии инъекций препаратом Релатокс®

программу SPSS v.13.0. Данные представляли в виде средних значений $\pm$ ошибка средней ($M \pm m$). Достоверность динамики измеряемых параметров оценивали с использованием тьюки-теста. Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Протокол проведения процедуры

1. Перед процедурой проводилось фотографирование пациента в покое и при выполнении динамических (мимических) проб.

2. Демакияж, тщательная дезинфекция кожи и разметка областей коррекции.

3. Препарат Релатокс® восстанавливался согласно инструкции в 1 мл (флакон 50 ЕД) или в 2 мл (флакон 100 ЕД) 0,9% раствора натрия хлорида.

4. Далее восстановленный препарат выдерживался при комнатной температуре 7–10 минут.

5. Процедура выполнялась без анестезии, в положении пациента сидя с фиксированным затылком.

6. Во избежание ошибок в расчетах, срыва иглы при проведении процедуры и вытекания препарата, по

рекомендации производителя, для введения использовали инсулиновые шприцы с несъемной иглой объемом 1 мл на 40, 50, 100 – У. При введении препарата придерживались рекомендуемых доз, указанных в инструкции (рис. 1).

Прогнозирование результата

Умение прогнозировать результат эстетической ботулинотерапии базируется на совокупной оценке данных анамнеза, результатах объективного осмотра, сопоставлении индивидуальных анатомических особенностей корректируемой области и архитектоники лица в целом с данными, полученными при фотографировании пациента. В результате было выделено три наиболее важных объективных предиктора, определяющих успешность ботулинотерапии при использовании препарата Релатокс® (табл. 4).

Результаты и особенности проведения процедуры

Опираясь на официальные рекомендации, приведенные в инструкции, эстетическая ботулинотерапия препаратом Релатокс® проводилась с учетом индивидуальных анатомических особенностей лиц пациентов, что позволило уточнить средние суммарные локальные терапевтические дозы препарата (табл. 5).

Таблица 4. Объективные предикторы эстетической ботулинотерапии

Критерий	Прогностическое значение
Морфотип старения	Сопоставление морфотипа старения и степени выраженности инволюционных изменений позволят более точно оценить стадию гравитационного птоза тканей лица и шеи, обозначить эстетические риски, аргументировать разведение препарата (стандартное, высококонцентрированное, низкоконцентрированное), оптимизировать дозы и техники введения препарата в конкретную анатомическую область. При этом у пациентов старше 50 лет с эстетическими ограничениями важно до проведения процедуры развенчать завышенные ожидания от процедуры, так как хорошо информированный пациент, имея реалистичные ожидания, в большей степени будет удовлетворен результатами коррекции [2, 34–37, 40, 41]
Ведущий мимический паттерн	Результаты совокупной оценки, полученные при выполнении динамических проб и пальпации мышц, позволяют наиболее точно определить индивидуальные анатомические особенности корректируемой области, сопоставить их с особенностями архитектоники лица в целом и грамотно провести разметку. Это в конечном итоге оптимизирует эстетические результаты от ботулинотерапии и повысит степень удовлетворенности пациента результатами проведенной процедуры [42–45]
Тип мышечной активности	Определение типа мышечной активности и фотодокументирование позволят проводить динамический мониторинг и прогнозировать длительность терапевтического эффекта после ботулинотерапии [38, 39, 44, 45]

Таблица 5. Дозы и техники введения препарата Релатокс®

Показания	Абсолютное число пациентов	Средняя доза, ЕД (M±m)		Максимально допустимая доза (ЕД)	Техника инъекций
		женщины	мужчины		
Горизонтальные морщины в области лба	124	4–8 (6,25±0,21)	10–15 (11,12±0,57)	Не более 20	Неглубокие внутримышечные
Морщины области межбровья	139	7,5–14 (12,5±0,20)	12,5–18 (16,08±0,44)	Не более 25	Глубокие внутримышечные
Морщины периорбитальной области	130	2–12 (3,5±0,38) с каждой стороны		Не более 25 с каждой стороны	Неглубокие подкожные, внутривоковые
Морщины спинки носа	45	1,25 – 5 (2,5±0,29) с каждой стороны		Не более 5 с каждой стороны	Внутривоковые, неглубокие подкожные
Раздувающиеся при разговоре крылья носа	5	1,25–2,5 (2,05±0,26) с каждой стороны		Не более 5	Внутривоковые, неглубокие подкожные
Подвижный и опущенный кончик носа	8	2–2,5 (2,5±0,12)		Не более 3	Глубокие внутримышечные
Морщины вокруг губ	24	2,5–6 (4,12±0,27)	–	Не более 7	Неглубокие внутривоковые
Опущенные углы рта	99	2,5–5 (4,08±0,11)	–	Не более 5	Подкожные, внутримышечные
Гипертонический подбородок	57	2,5–5 (4,04±0,14)		Не более 5	Неглубокие внутримышечные

Таким образом, общая средняя суммарная доза при коррекции гиперкинетических морщин в верхней трети лица при совокупной коррекции *m.frontalis*, *m.corrugator*, *depressor supercilii* и *m.procerus* составила 18,75±0,41 ЕД у женщин и 27,2±1,01 ЕД у мужчин. При коррекции мимических морщин в средней трети лица – *m.orbicularis oculi* (7±0,76 ЕД); *m.nasalis* – поперечная порция (5±0,58 ЕД), крыльчатая порция (4,1±0,52 ЕД); *m.depressor septi nasi* (2,5±0,24 ЕД) – совокупная средняя суммарная доза была сопоставима у женщин и мужчин и составила 18,6±1,98 ЕД. При коррекции морщин в нижней трети лица у женщин – *m.orbicularis oris* (4,12±0,27 ЕД); *m.depressor anguli oris* (4,08±0,11 ЕД) средние показатели совокупной суммарной дозы составили 8,2±0,38 ЕД. При коррекции гипертонуса *m.mentalis* средняя суммарная доза Релатокс® у женщин и мужчин не отличалась и соответствовала 4,04±0,14 ЕД.

Пациентам I, II и III групп в возрасте до 50 лет с мелкоморщинистым, комбинированным и деформационным морфотипами старения при выраженности инволюционных изменений I–II стадии

препарат Релатокс® в зависимости от показаний вводился за одну процедуру во все трети лица в представленных выше средних суммарных дозировках (рис. 2–4).

Пациентам I, II и III групп с изолированными или сочетанными эстетическими ограничениями, а также пациентам III группы в возрасте старше 50 лет при выраженности инволюционных изменений III–IV стадии для профилактики нежелательных эстетических результатов еще на этапе консультирования был рекомендован осмотр пластического хирурга. Если по каким-либо причинам (соматические противопоказания, нежелание пациента и др.) хирургические методы вмешательства не рассматривались, то эстетическая ботулинотерапия во фронтальной области либо не проводилась, либо выполнялась этапная программа ведения пациента. При выраженной атонии леваторов и гипертонусе депрессоров на I этапе расслабляли депрессоры с использованием минимальных рекомендуемых доз. Через 14 дней, на II этапе, проводили частичную хемоденервацию леваторов в минимальных дозировках

при стандартном разведении препарата (см. табл. 5). В верхней части фронтальной зоны препарат вводился внутримышечно, в нижней части предпочтения отдавались внутривоковым инъекциям, выполненным в технике мезотокс. Коррекция эстетических проблем в средней и нижней третях лица у данной категории пациентов также проводилась на II этапе (рис. 5–9).

Наряду со стандартными зарегистрированными показаниями у 27 исследуемых Релатокс® назначался по незарегистрированным показаниям. Для коррекции возрастных изменений шеи применялся комбинированный метод последовательных внутримышечных и внутривоковых инъекций [32]. При коррекции тяжелой платизмы использовали стандартные разведения препарата, Релатокс® вводился глубоко внутримышечно сверху вниз по тяжу. Введение выполнялось в 3–4 точки на расстоянии 1 см между вколами. В каждую точку инъецировалось 2 ЕД, всего 6–8 ЕД на тяж. Суммарная доза составляла 12–16 ЕД. Далее во флакон с оставшимся препаратом вводили еще 5–7 мл 0,9% раствора натрия хлорида

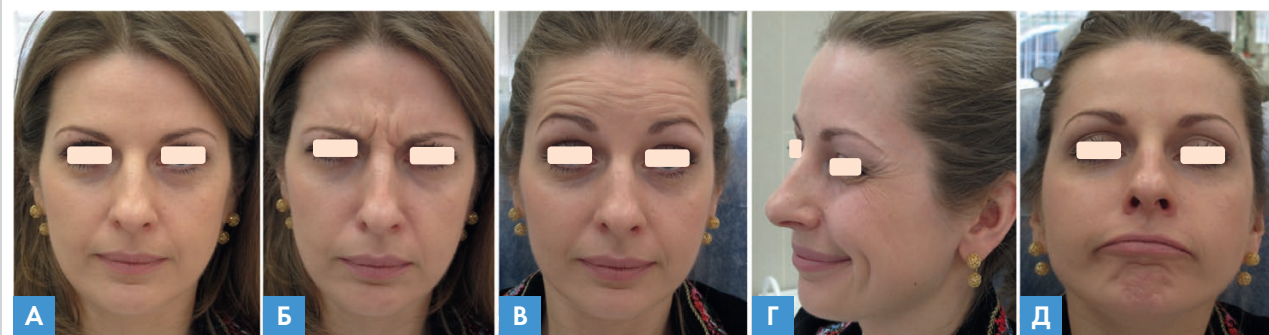
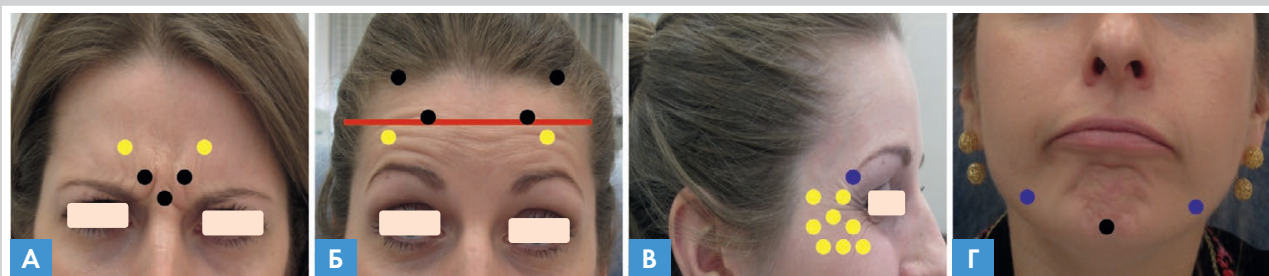


Рис. 2а. Пациентка П., 39 лет: исходная клиническая картина до процедуры – деформационный морфотип старения (I стадия), нормокинетический тип мышечной активности, склонность к отекам, гипертонус подбородочной мышцы. Лицо в покое (А) и при выполнении мимических проб (Б–Д)



Работа стандартным разведением – флакон 100 ЕД Релатокс®
восстановлен 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида
Область межбровья – **равномерно активный паттерн**
m.Corrugator supercilii: 7,5 ЕД (по 3,75 ЕД с каждой стороны)
m.Procerus: 5 ЕД
Общая доза при коррекции мышц межбровья 12,5 ЕД
Область лба – **паттерн центральной активности**
m.Frontalis: 5 ЕД
Область орбиты – **лучистый спускающийся паттерн**
m.Orbicularis oculi: 20 ЕД (по 10 ЕД с каждой стороны)
m.Depressor anguli oris: 2,5 ЕД (по 1,25 ЕД с каждой стороны)
m.Mentalis: 5 ЕД

Суммарная доза
45 ЕД
препарата Релатокс®

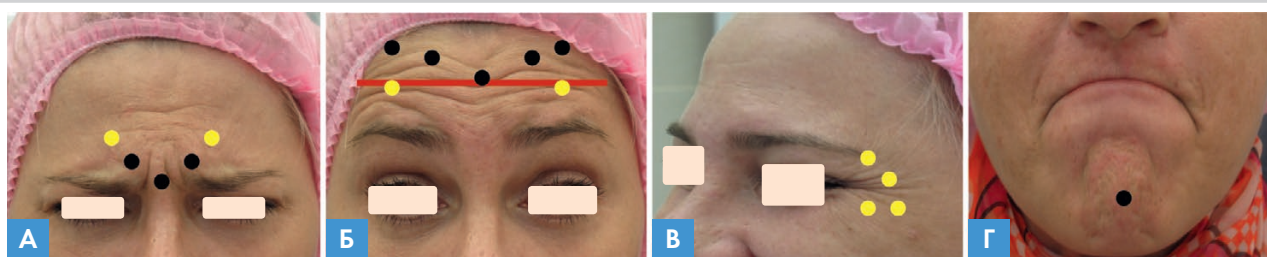
Рис. 2б. Схема коррекции верхней, средней, нижней трети лица (черные точки – внутримышечные инъекции; желтые точки – внутрикожные инъекции; синие точки – подкожные инъекции)



Рис. 2в. Та же пациентка через три месяца после коррекции препаратом Релатокс®. Лицо в покое (А) и при выполнении мимических проб (Б–Д). Общее улучшение внешнего вида лица. Длительность терапевтического эффекта составила шесть месяцев



Рис. 3а. Пациентка М., 45 лет: исходная клиническая картина до процедуры – деформационный морфотип старения (II стадия), гиперкинетический тип мышечной активности, гипертонус подбородочной мышцы. Лицо в покое (А) и при выполнении мимических проб (Б–Д)



Работа стандартным разведением – флакон 100 ЕД Релатокса®
 восстановлен 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида
 Область межбровья – **равномерно активный паттерн**
m. Corrugator supercilii: 7 ЕД (по 3,5 ЕД с каждой стороны)
m. Procerus: 6 ЕД
 Общая доза при коррекции мышц межбровья 13 ЕД
 Область лба – **паттерн центральной активности**
m. Frontalis: 8 ЕД
 Область орбиты – **лучистый центральный паттерн**
m. Orbicularis oculi: 10 ЕД (по 5 ЕД с каждой стороны)
m. Mentalis: 5 ЕД

Суммарная доза
 36 ЕД
 препарата Релатокс®

Рис. 3б. Схема коррекции верхней, средней, нижней третей лица (черные точки – внутримышечные инъекции; желтые точки – внутрикожные инъекции)



Рис. 3в. Та же пациентка через три месяца после коррекции препаратом Релатокс®. Лицо в покое (А) и при выполнении мимических проб (Б–Д). Общее улучшение внешнего вида лица. Длительность терапевтического эффекта составила пять месяцев

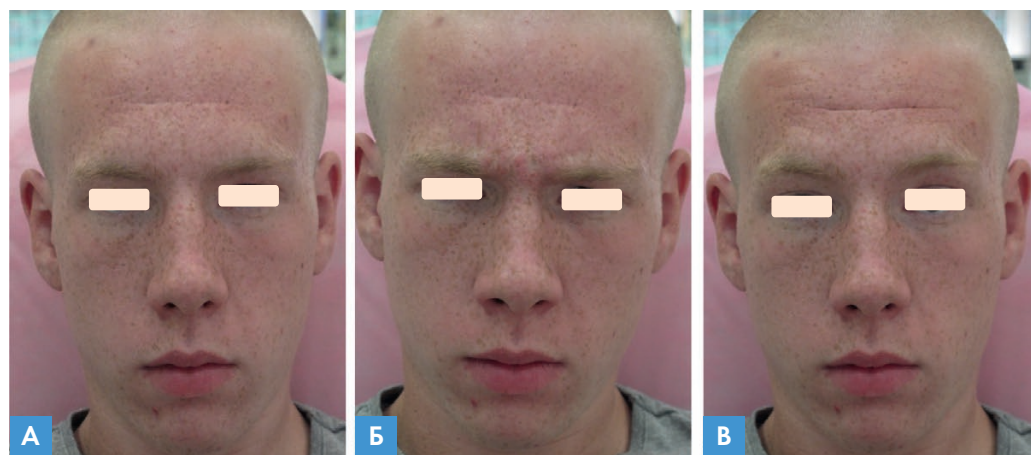
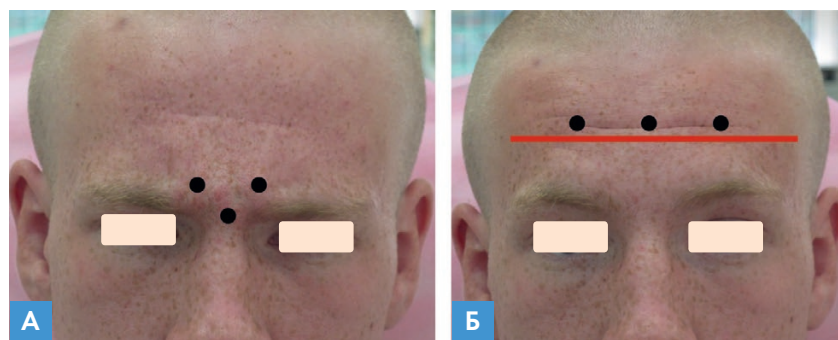


Рис. 4а. Пациент В., 21 год: исходная клиническая картина до процедуры – генетически детерминированный гипертонический тип мышечной активности. Лицо в покое (А) и при выполнении мимических проб (Б, В)



Работа стандартным разведением – флакон 100 ЕД Релатокса®
восстановлен 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида
Область межбровья – **равномерно активный паттерн**
m. Corrugator supercilii: **6 ЕД** (по 3 ЕД с каждой стороны)
m. Procerus: **6 ЕД**
Общая доза при коррекции мышц межбровья 12 ЕД
Область лба – **прямой равномерно-горизонтальный паттерн**
m. Frontalis: **7, 5 ЕД**

Суммарная доза
19,5 ЕД
препарата Релатокс®

Рис. 4б. Схема коррекции верхней трети лица (черные точки – внутримышечные инъекции)

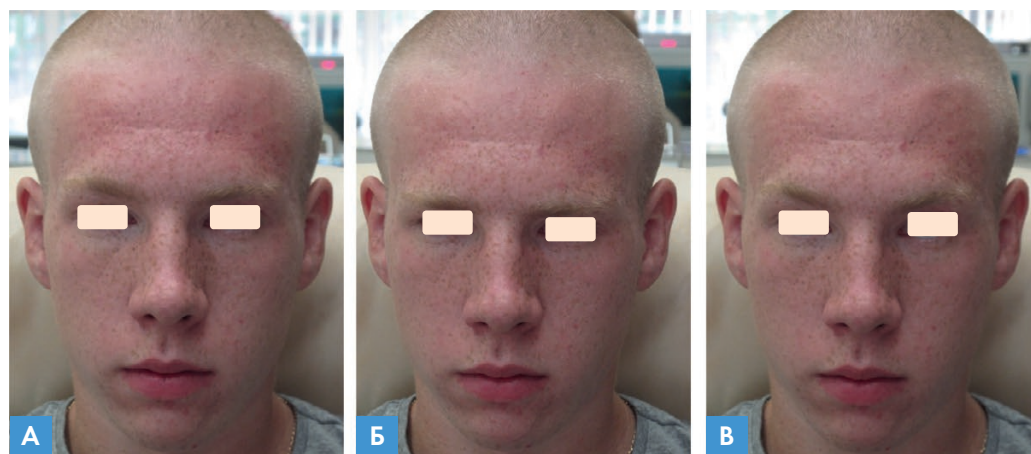


Рис. 4в. Тот же пациент через два месяца после коррекции препаратом Релатокс®. Лицо в покое (А) и при выполнении мимических проб (Б, В). Уменьшение глубины статической морщины в области лба. Длительность терапевтического эффекта четыре месяца

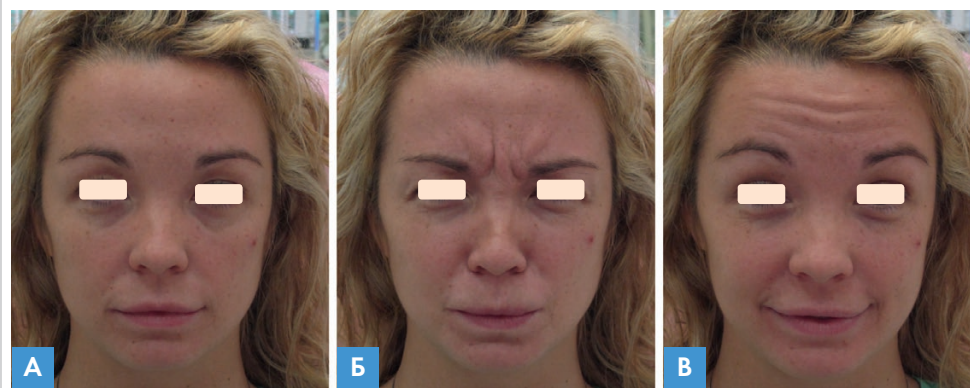


Рис. 5а. Пациентка Ф., 31 год: исходная клиническая картина до процедуры – тенденция к формированию усталого морфотипа старения; гиперкинетический тип мышечной активности. Анатомические особенности – конституциональный избыток кожи верхних век, склонность к отекам, легкая асимметрия бровей, широкая переносица. Лицо в покое (А) и при выполнении мимических проб (Б, В)

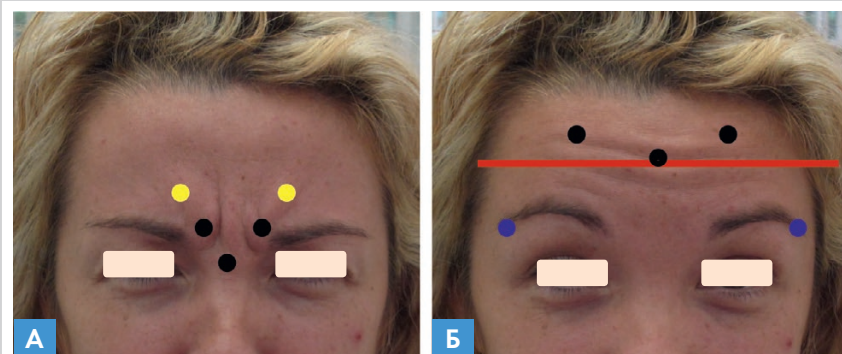


Рис. 5б. Схема коррекции верхней трети лица (черные точки – внутримышечные инъекции; желтые точки – внутрикожные инъекции; синие точки – подкожные инъекции)

Работа стандартным разведением – флакон 100 ЕД Релатокс®
восстановлен 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида
Область межбровья – **равномерно активный паттерн**
m. Corrugator supercilii: 7,5 ЕД (по 3,75 ЕД с каждой стороны)
m. Procerus: 5 ЕД
Общая доза при коррекции мышц межбровья 12,5 ЕД
Область лба – **паттерн центральной активности**
m. Frontalis: 7,5 ЕД
Область орбиты – **точки элевации бровей 4 ЕД**

Суммарная доза
24 ЕД
препарата Релатокс®

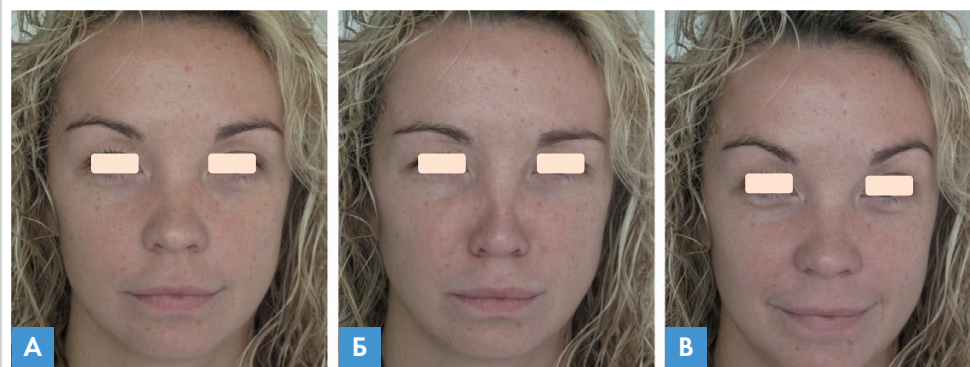


Рис. 5в. Та же пациентка через три месяца после коррекции препаратом Релатокс®. Лицо в покое (А) и при выполнении мимических проб (Б, В). Общее улучшение внешнего вида лица, восстановление симметрии бровей. Длительность терапевтического эффекта составила восемь месяцев

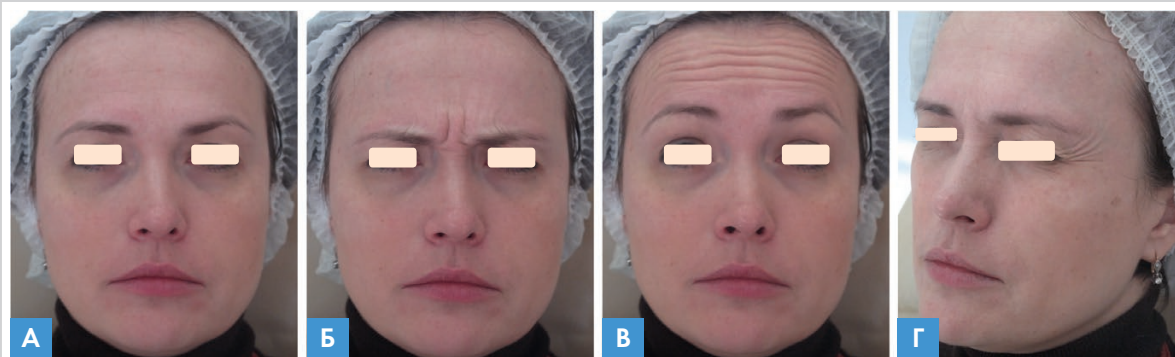


Рис. 6а. Пациентка Ф., 46 лет: исходная клиническая картина до процедуры – мелкоморщинистый морфотип старения (I–II стадия); гиперкинетический тип мышечной активности. Анатомические особенности – высокий лоб, низко расположенные брови, легкая асимметрия бровей, конституциональный избыток кожи верхних век, склонность к отекам. Лицо в покое (А) и при выполнении мимических проб (Б–Г)



Работа высококонцентрированным разведением – флакон 50 ЕД Релатокс®
восстановлен 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида
Область межбровья – **равномерно активный паттерн**
m. Corrugator supercilii: **8 ЕД** (по 4 ЕД с каждой стороны)
m. Procerus: **7 ЕД**
Общая доза при коррекции мышц межбровья **15 ЕД**
Область лба – **прямой равномерно-горизонтальный паттерн**
m. Frontalis: **7 ЕД**
Область орбиты – **лучистый верхний вертикальный паттерн**
m. Orbicularis oculi: **10 ЕД** (по 5 ЕД с каждой стороны)

Суммарная доза
32 ЕД
препарата Релатокс®

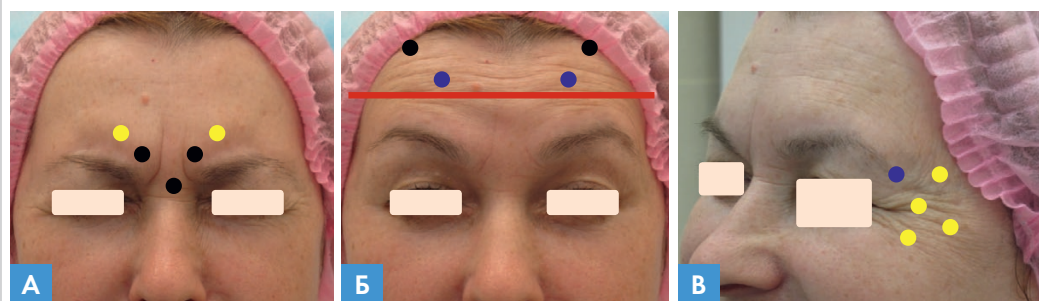
Рис. 6б. Схема коррекции верхней трети лица (черные точки – внутримышечные инъекции; желтые точки – внутрикожные инъекции; синие точки – подкожные инъекции)



Рис. 6в. Та же пациентка через три месяца после коррекции препаратом Релатокс®. Лицо в покое (А) и при выполнении мимических проб (Б–Г). Общее улучшение внешнего вида лица, восстановление симметрии и элевация латеральных отделов бровей. Длительность терапевтического эффекта составила 5,5 месяца



Рис. 7а. Пациентка Н., 61 год: исходная клиническая картина до процедуры – деформационный морфотип старения, гравитационный птоз тканей лица II–III стадии, грыжи верхних и нижних век, склонность к отекам; гипертонический тип мышечной активности, статические морщины в области лба и межбровья. Лицо в покое (А) и при выполнении мимических проб (Б–Г)



Работа высококонцентрированным разведением – флакон 50 ЕД Релатокс®
восстановлен 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида
Область межбровья – **равномерно активный паттерн**
m. Corrugator supercilii: 7,5 ЕД (по 3,75 ЕД с каждой стороны)
m. Procerus: 7,5 ЕД
Общая доза при коррекции мышц межбровья 15 ЕД
Область лба – **паттерн центральной активности**
m. Frontalis: 5 ЕД
Область орбиты – **лучистый центральный паттерн**
m. Orbicularis oculi: 15 ЕД (по 7,5 ЕД с каждой стороны)

Суммарная доза
35 ЕД
препарата Релатокс®

Рис. 7б. Схема коррекции верхней и средней трети лица (черные точки – внутримышечные инъекции; желтые точки – внутрикожные инъекции; синие точки – подкожные инъекции)



Рис. 7в. Та же пациентка через два месяца после коррекции препаратом Релатокс®. Лицо в покое (А) и при выполнении мимических проб (Б–Г). Общее улучшение внешнего вида лица, уменьшение глубины статических морщин. Длительность терапевтического эффекта составила 4,5 месяца

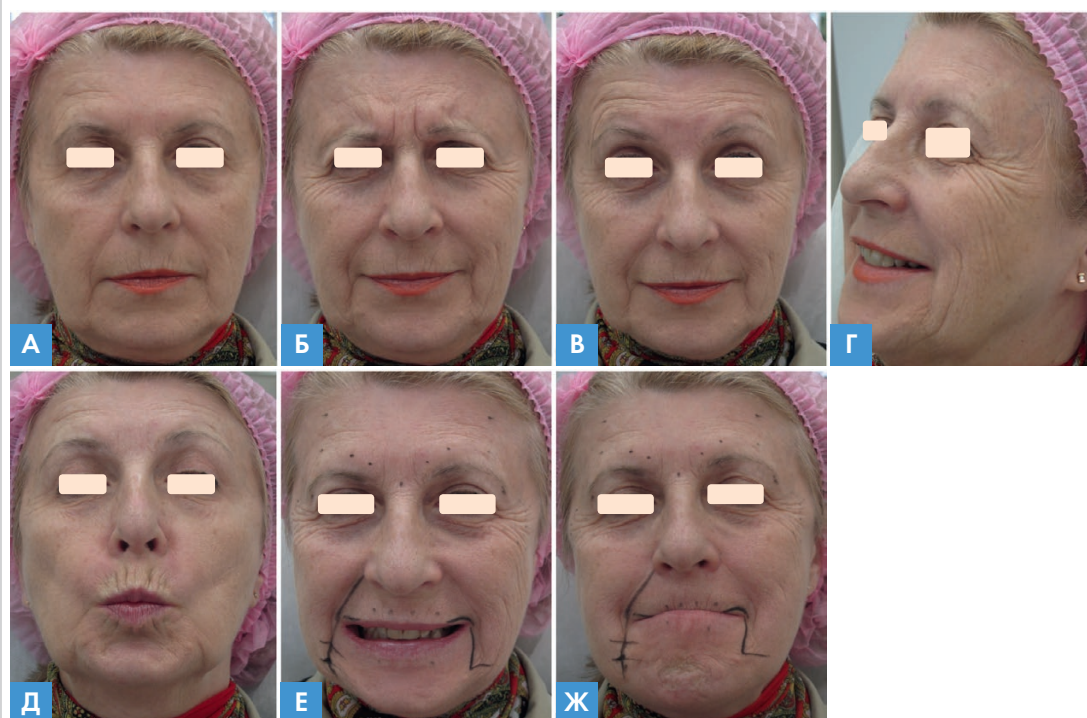
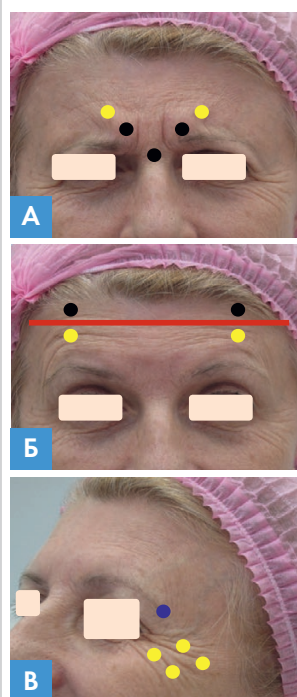
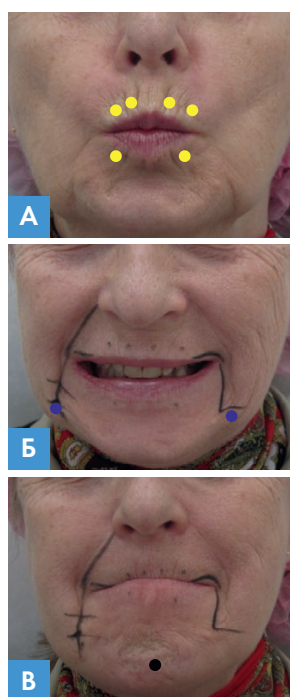


Рис. 8а. Пациентка С., 68 лет: исходная клиническая картина до процедуры – комбинированный морфотип старения, гравитационный птоз тканей лица III–IV стадии; гипертонический тип мышечной активности, выраженные статические морщины верхней, средней и нижней трети лица. Лицо в покое (А) и при выполнении мимических проб (Б–Ж)



Работа стандартным разведением – флакон 100 ЕД Релатокса® восстановлен 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида
Область межбровья – **прямой горизонтальный паттерн**
m.Corrugator supercilii: 7,5 ЕД (по 3,75 ЕД с каждой стороны)
m.Procerus: 5 ЕД
Общая доза при коррекции мышц межбровья 12,5 ЕД
Область лба – **паттерн латеральной активности**
m.Frontalis: 5 ЕД
Область орбиты – **лучистый спускающийся паттерн**
m.Orbicularis oculi: 15 ЕД (по 7,5 ЕД с каждой стороны)
Суммарная доза 32,5 ЕД препарата Релатокс®



Работа высококонцентрированным разведением – флакон 50 ЕД Релатокса® восстановлен 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида
m.Orbicularis oris: 3,75 ЕД (верхний кисет 2,5 ЕД; нижний кисет 1,25 ЕД)
m.Depressor anguli oris: 2,5 ЕД (по 1,25 ЕД с каждой стороны)
m.Mentalis: 5 ЕД

Суммарная доза 11,25 ЕД препарата Релатокс®

Рис. 86 (1). Схема коррекции верхней и средней трети лица (черные точки – внутримышечные инъекции; желтые точки – внутрикожные инъекции; синие точки – подкожные инъекции) – I этап коррекции

Рис. 86 (2). Схема коррекции нижней трети лица (черные точки – внутримышечные инъекции; желтые точки – внутрикожные инъекции; синие точки – подкожные инъекции) – II этап коррекции

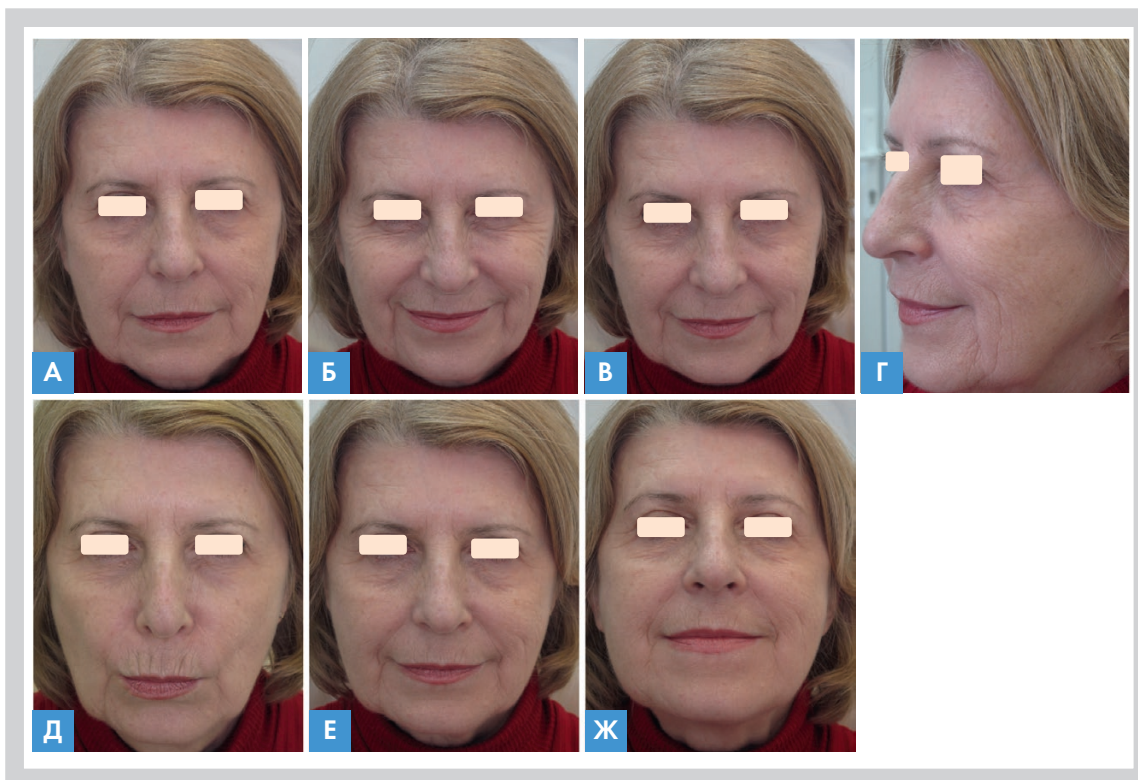


Рис. 8в. Та же пациентка через два месяца после коррекции препаратом Релатокс®. Лицо в покое (А) и при выполнении мимических проб (Б–Ж). Значительное улучшение общего вида лица. Длительность терапевтического эффекта в верхней и средней третях лица составила четыре месяца, в нижней трети – три месяца

и на полученном низкоконцентрированном разведении обрабатывалась вся передняя поверхность шеи по линиям Лангера. Релатокс® вводили мезотерапевтически внутривожно в технике мезотокс. Расстояние между вколами составляло 0,5–0,7 см. При необходимости в такой же технике обрабатывалась область декольте. Суммарная доза Релатокса® при обработке передней поверхности шеи в мезотерапевтической технике составила 15–20 ЕД. При одномоментном внутривожном введении препарата в область передней поверхности шеи и декольте – 30–40 ЕД. Эффект сохранялся до 4–5 месяцев. Коррекция гипергидроза проводилась после диагностической пробы Минора. Использовались низкоконцентрированные разведения препарата, который вводился внутривожно в технике мезотокс. В каждую аксилярную область в зависимости от выраженности потоотделения назначали 25–50 ЕД препарата. Суммарная доза Релатокса® составляла 50–100 ЕД. Эффект сохранялся до 8–10 месяцев.

При коррекции гипертонуса жевательных мышц использовали стандарт-

ные разведения препарата, Релатокс® вводился глубоко внутримышечно на всю длину иглы в 2–3 точки с каждой стороны. Общая доза препарата по сравнению с рекомендуемой для Ботокса® была снижена в среднем в два раза (рис. 10).

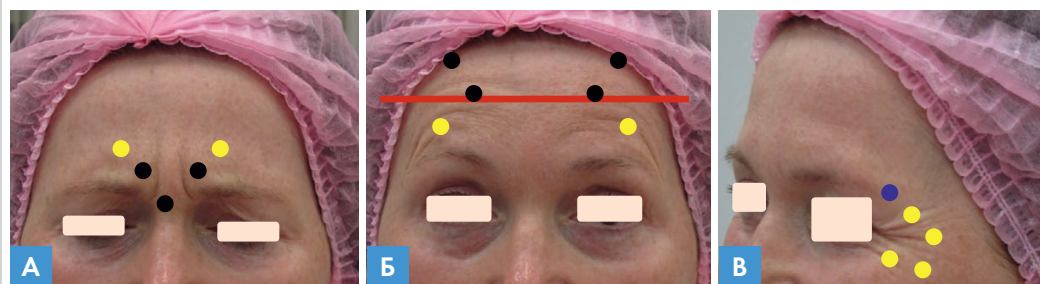
Коррекция морщин улыбки проводилась при стандартном разведении препарата внутривожно в технике «мезотокс» с использованием микродоз Релатокса® (рис. 11).

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о хорошей переносимости препарата Релатокс®. Из субъективных ощущений 55 (39,6%) исследуемых отметили краткосрочное жжение при введении препарата, которое проходило сразу после инъектирования. Головная боль на 3–5-е дни после коррекции была зарегистрирована у 2 (1,4%) пациенток. Симптом не требовал специального лечения и через неделю нивелировался самостоятельно. У 10 (7,2%) пациентов наблюдались лимфостатические отеки в области век, которые появились через

5 дней после введения препарата и без дополнительной терапии полностью разрешились к 10–14-му дню. Ожидаемые локальные постинъекционные эффекты в виде легкой эритемы и умеренного отека в местах инъекций были невыраженными и самопроизвольно разрешались во временном промежутке от нескольких часов до двух дней. Аллергических реакций при проведении процедуры и на протяжении периода наблюдения выявлено не было. Высокий профиль безопасности препарата подтверждает и клиническое наблюдение наших коллег, которые представили результаты исследования аллергенности Релатокса® [19]. В проведенном исследовании определялся уровень основных маркеров аллергической перестройки (ИЛ-4, общий IgE, эозинофильные гранулоциты) до и после проведения ботулинотерапии. Было доказано, что введение Релатокса® не вызывает аллергических реакций, в том числе и у пациентов с неблагоприятным аллергологическим анамнезом, на основании чего сделан вывод о том, что препарат Релатокс® может применяться по усмотрению врача, в том числе и



Рис. 9а. Пациентка П., 56 лет: исходная клиническая картина до процедуры – комбинированный морфотип старения, гравитационный птоз тканей лица II–III стадии, грыжи нижних век, склонность к отекам, верхняя блефаропластика в анамнезе; гипертонический тип мышечной активности. Лицо в покое (А) и при выполнении мимических проб (Б–Г)



Работа стандартным разведением – флакон 50 ЕД Релатокса® восстановлен
1 мл 0,9% раствора натрия хлорида

Область межбровья – **равномерно активный паттерн**
m.Corrugator supercilii 7,5 ЕД (по 3,75 ЕД с каждой стороны)

m.Procerus: 5 ЕД

Общая доза при коррекции мышц межбровья 12,5 ЕД

Область лба – **паттерн латеральной активности**

m.Frontalis: 7,5 ЕД

Область орбиты – **лучистый центральный паттерн**

m.Orbicularis oculi: 12 ЕД (по 6 ЕД с каждой стороны)

Суммарная доза
32 ЕД
препарата Релатокс®

Рис. 9б. Схема коррекции верхней и средней трети лица (черные точки – внутримышечные инъекции; желтые точки – внутрикожные инъекции; синие точки – подкожные инъекции)

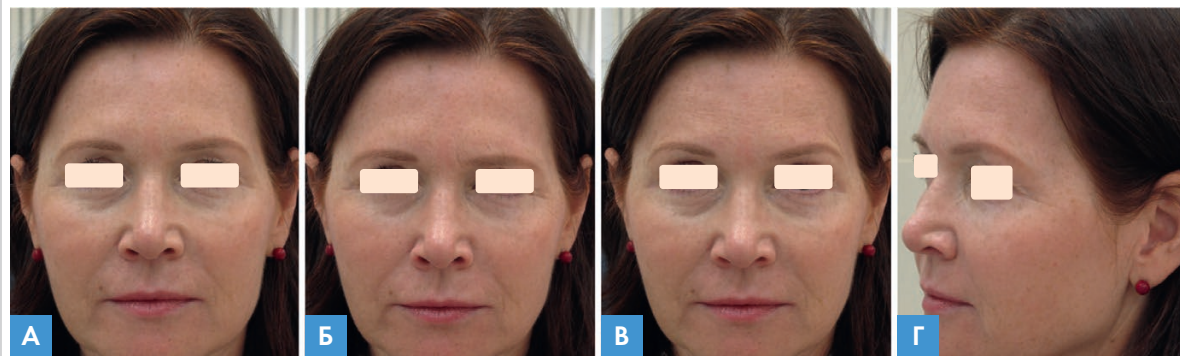
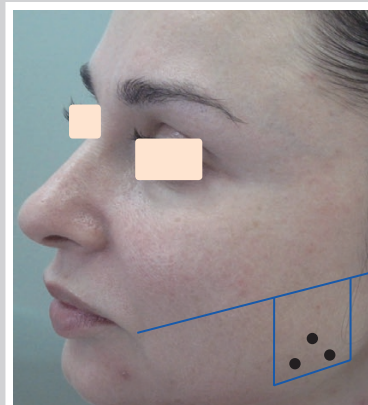


Рис. 9в. Та же пациентка через три месяца после коррекции препаратом Релатокс®. Лицо в покое (А) и при выполнении мимических проб (Б–Г). Значительное улучшение общего вида лица. Длительность терапевтического эффекта составила шесть месяцев



Рис. 10а. Пациентка Р., 43 года: исходная клиническая картина до процедуры – деформационный морфотип старения I стадии; нормокинетический тип мышечной активности. Анатомические особенности – гипертонус жевательных мышц (А). Та же пациентка через девять месяцев после коррекции препаратом Релатокс® (Б). Общее улучшение внешнего вида лица. Уменьшение объема жевательных мышц



Работа стандартным разведением – флакон 50 ЕД Релатокса® восстановлен 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида
m.Masseter: 24 ЕД (по 12 ЕД с каждой стороны)

Рис. 10б. Схема коррекции гипертонуса жевательных мышц – глубокие внутримышечные инъекции



Рис. 11а. Пациентка В., 46 лет: исходная клиническая картина до процедуры – мелкоморщинистый тип старения I–II стадии; гиперкинетический тип мышечной активности. Анатомические особенности – выраженные «гусиные лапки» и «каскадные» морщины улыбки (А). Та же пациентка через два месяца после коррекции препаратом Релатокс® (Б). Общее улучшение внешнего вида лица. Длительность терапевтического эффекта составила 3,5 месяца



Работа низконцентрированным разведением – флакон 50 ЕД Релатокса® восстановлен 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида
Область орбиты – **лучистый спускающийся паттерн**
m.Orbicularis oculi: 25 ЕД (по 12,5 ЕД с каждой стороны)
m.Risorius: 5 ЕД (по 2,5 ЕД с каждой стороны)

Суммарная доза 30 ЕД препарата Релатокс®

Рис. 11б. Схема коррекции «гусиных лапок» и «каскадных» морщин улыбки – поверхностные внутрикожные инъекции в технике мезотокс

у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом.

После хемоденервации препаратом Релатокс® достоверно установлено ($p < 0,05$), что снижение мышечной активности наблюдалось к 7-му дню у 133 (96,4%) исследуемых. Полная визуальная и фотодокументальная

обратимая миорелаксация регистрировалась к 14-му дню у 125 (89,9%) пациентов I, II и III групп наблюдения ($p < 0,05$). У 14 (10,1%) пациентов III группы начиная с 14-го дня клинический эффект нарастал и достигал пиковых значений к 21–30-му дню с момента инъектирования (рис. 12).

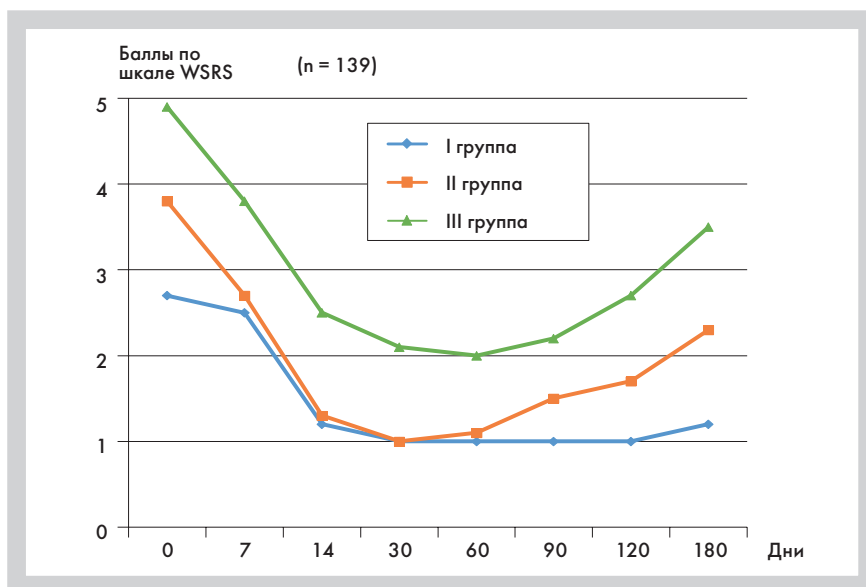


Рис. 12. Динамика на проводимую терапию после коррекции препаратом Релатокс® (оценка по шкале WSRS)

Выраженный клинический результат был зарегистрирован у 130 (93,5%) исследуемых ($p < 0,05$), умеренно выраженный результат – у 8 (5,8%) пациентов старше 50 лет из III группы наблюдения, что, по всей видимости, объясняется снижением локальных и общих доз Релатокс® при проведении процедуры. Полного локального расслабления мышц межбровья и лба после введения Релатокс® не наблюдалось у 1 (0,7%) пациента, который ранее дважды получал коррекции другими торговыми марками БТА, со слов пациента – без результата. Данный случай был отнесен в категорию «отсутствие клинического эффекта», в связи с чем пациент выбыл из дальнейшего наблюдения (рис. 13).

При оценке длительности клинического эффекта было достоверно установлено, что с момента наступления

выраженный клинический эффект сохранялся и не снижался на протяжении 4–6 месяцев у 96 (69,6%) пациентов ($p < 0,05$), свыше 6 месяцев – у 32 (23,2%) исследуемых из I и II групп наблюдения. У 10 (11,3%) пациентов III группы наблюдения наиболее яркий клинический результат сохранялся в течение двух месяцев и к концу третьего месяца полностью нивелировался. Средняя суммарная продолжительность клинического эффекта после проведения эстетической ботулинотерапии препаратом Релатокс® составила $5,5 \pm 2,6$ месяца ($p < 0,05$) при средней суммарной дозе вводимого препарата $34 \pm 5,2$ ЕД. В ходе исследования 87 (62,6%) человек получили два курса инъекций, 26 (18,7%) человек – три курса инъекций препарата Релатокс® с интервалом 180 дней. После проведения повторных процедур коррекции

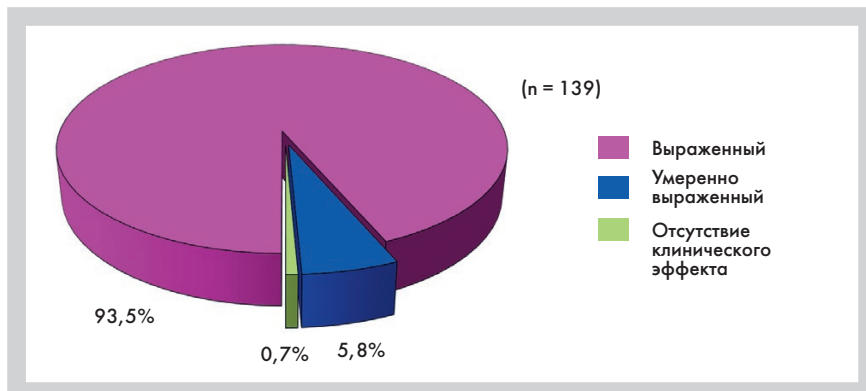


Рис. 13. Оценка выраженности клинического эффекта после коррекции препаратом Релатокс® (метод объективного обследования)

показатели наступления выраженного клинического эффекта и его продолжительность не снижались и были сопоставимы с первичной коррекцией ($p < 0,05$).

Клиническая оценка пациентами эффективности и безопасности проведенной коррекции с использованием препарата Релатокс® показала, что большинство из них были удовлетворены результатом (средний балл по GAIS – 2,9): 121 человек (87,7%) оценили результат на 3 балла, 15 исследуемых (10,9%) – на 2 балла, 2 (1,4%) пациента – на 1 балл. Оценка процедуры врачом практически не отличалась от мнения пациентов (средний балл по GAIS – 2,8): в 116 (84,1%) случаях – было поставлено 3 балла, в 21 (15,2%) случае – 2 балла, в 1 (0,7%) случае – 0 баллов (рис. 14).

По результатам опросника VAS большинство пациентов – 136 (98,8%) – отметили, что после коррекции препаратом Релатокс® значительно улучшился внешний вид лица в целом и результат полностью оправдал их ожидания, 132 (95,6%) пациента хотели бы повторить процедуру вновь.

Обсуждение результатов

Проведенное клиническое исследование показало высокую терапевтическую эффективность и безопасность препарата Релатокс® при коррекции эстетических проблем динамического генеза в верхней, средней и нижней третях лица у пациентов с разными морфотипами старения, стадией инволюционных изменений и типами мышечной активности. Успешность предлагаемого тактического подхода с использованием средних терапевтических доз препарата Релатокс® и поэтапного ведения пациентов с эстетическими ограничениями подтверждается высокими показателями удовлетворенности пациентов и врача результатами коррекции по совокупной оценке показателей шкал GAIS, WSRS и VAS.

Достоверно установлено, что наиболее чувствительными к препарату являются люди с мелкоморщинистым и комбинированным морфотипами старения до III стадии выраженности

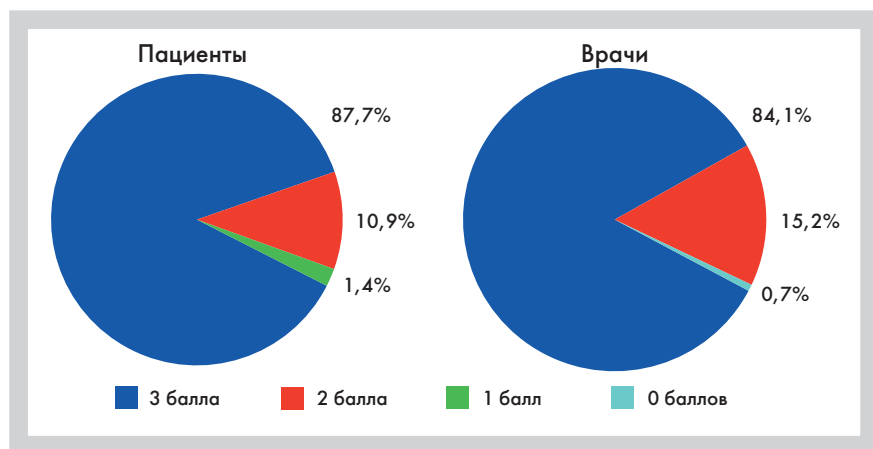


Рис. 14. Оценка результатов по шкале GAIS (метод анкетирования)

инволюционных изменений и деформационным морфотипом старения до II стадии выраженности инволюционных изменений при мышечной активности, развитой по нормо- и гиперкинетическому типу ($p < 0,05$). Длительность релаксирующего эффекта у таких пациентов в среднем

составляет 5,5 месяца. У людей старше 50 лет с деформационным морфотипом старения при III стадии выраженности инволюционных изменений и мышечной активности, развитой по гипертоническому типу, средняя продолжительность релаксирующего эффекта находится в пределах трех месяцев.

И в заключение

Высокая эффективность, пролонгированный клинический результат и минимальная посттравматическая реакция со стороны тканей лица позволяют рекомендовать активное проведение эстетической ботулинотерапии препаратом Релатокс® в повседневной клинической практике широкому кругу пациентов и назначать ее как самостоятельный метод лечения эстетических проблем, связанных с гипертонусом мышц в верхней (горизонтальные морщины в области лба, морщины области межбровья), средней (морщины периорбитальной области и спинки носа, раздувающиеся при разговоре крылья носа, подвижный и опущенный кончик носа) и нижней третях лица (морщины вокруг губ, опущенные углы рта, гипертонический подбородок), а также в программах расширенной эстетической геропротекции. ■

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Le Louarn C. Vieillesse musculaire et son implication dans le vieillissement facial: le concept du Face Recurve. *Ann Dermatol Venerol*. 2009; 136 (Suppl 4): 67–72.
- [2] Шарова А.А. Эволюция ботулинотерапии // *Метаморфозы*. – 2015. – № 9. – С. 66–71.
- [3] Разумовская Е.А., Парсагашвили Е.З. Ботулинотерапия в косметологии: «время собирать камни». Часть I. Взаимодействие мимических мышц верхней трети лица // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2014. – № 1. – С. 58–66.
- [4] Механизм действия ботулинического токсина типа А / А.Р. Артеменко, А.Л. Куренков, С.С. Никитин, О.Р. Орлова // *Пластическая хирургия и косметология*. – 2010. – № 1. – С. 83–91.
- [5] Артеменко А.Р., Куренков А.Л. Ботулинический токсин: вчера, сегодня, завтра // *Нервно-мышечные болезни*. – 2013. – № 2. – С. 6–18.
- [6] Шарова А.А., Саромыцкая А.Н. Парадоксы эстетической ботулинотерапии // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2014. – № 1. – С. 44–57.
- [7] Дабижеева А.Н. «Релатокс»: российское – значит отличное! // *Совершенство Profi*. – 2015. – № 11. – С. 32–33.
- [8] Подбор питательной среды для культивирования *Cl. botulinum* с целью повышения продукции геммаглобулина и нейротоксина типа А. Медицинские иммунобиологические препараты в XXI веке: разработка, производство и применение / Р.Р. Зайнуллин, Н.В. Мельников, А.А. Пушкарев, А.Ф. Хазиев, Ф.Н. Нугаев // *Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной 100-летию со дня основания филиала «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ (7–9 июня 2005 года)*. – Часть 1. – 157–161 с.
- [9] Способ получения миорелаксантного лекарственного средства для лечения мышечных дистоний / Р.Р. Зайнуллин, Н.В. Мельников, Н.В. Загидуллин, М.М. Ахсанбаев, Ф.Н. Нугаев, А.Ф. Хазиев. – Патент RU 2292910.
- [10] Санитарные правила СП 3.5.2.561–96 для иммунобиологических препаратов, – М., 126 с.
- [11] Scientific report and opinion on the safety of gelatine. 26 January 2000. Scientific Steering Committee, European Commission. 2006.
- [12] Yang H.W. Treatment of Upper-facial Wrinkles with Botulinum Toxin Type A (BTXA) in 1000 Cases. *J of Practical Aesthetic and Plastic Surgery* 2001; 12(4): 179–181.
- [13] Peter M., Markus N. How botulinum toxins work: handbook of botulinum toxin treatment, 2nd Ed. Blackwell Publishing, Inc., 2003; 9–23.
- [14] Еременко А.А., Куслиева Е.В. Клинический опыт использования гелюфузина (желатина) в анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии // *Анестезиология и реаниматология*. – 2001. – № 3. – С. 58–61.
- [15] Громова Л.И., Алексеева Л.Е., Борисова М.А., Габитова Н.А. Исследование процесса гидролиза желатина // *Фармация*. – 2002. – № 4. – С. 25–26.
- [16] Gelatin. Pharmaceutical Excipients. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, 2005.
- [17] Albumin. Pharmaceutical Excipients. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, 2005.
- [18] Naumann M., Boo L.M., Ackerman A.H., Gallagher C.J. Immunogenicity of botulinum toxins. *J Neural Transm* 2013; 120: 275–290.
- [19] Сидоров Д.В., Старожук Н.В. Изучение клинических эффектов и маркеров аллергии при коррекции мимических морщин препаратом Релатокс® // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2016. – № 1. – С. 8–11.
- [20] Плотникова Е.В., Елькин В.Д. Клиническая безопасность и терапевтические возможности применения препарата Релатокс® для коррекции мимических морщин // *Вестник эстетической медицины*. – 2012. – Т (XI), № 3. – С. 1–7.
- [21] Плотникова Е.В., Елькин В.Д. Результаты лечения косметических недостатков лица препаратом Релатокс® // *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. – 2013. – № 6. – С. 3–6.
- [22] Huang W., Foster J.A., Rogachefsky A.S. Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43: 249–259.
- [23] Sadick N.S. The impact of cosmetic interventions on quality of life. *Dermatol Online J*. 2008; 14: 2.
- [24] Мингазова Л.П., Орлова О.Р. БТА как антидепрессант // *Метаморфозы*. – 2016. – № 13. – С. 2–5.
- [25] Опыт применения нового ботулотоксина типа А Релатокс® в клинической практике / О.Р. Орлова, З.Н. Коновалова, Л.Н. Мингазова, Е.В. Саксонова, М.И. Сохтер, Е.Б. Щелокова // *Метаморфозы*. – 2014. – № 11. – С. 2–4.
- [26] Райцева С.С. Консолидированные результаты клинического применения первого российского ботулотоксина типа А – препарата «Релатокс®» // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2015. – № 3. – С. 2–11.
- [27] Шерер М.А. Процедура коррекции мимических морщин верхней трети мужского лица // *KOSMETIK international*. – 2014. – № 6. – С. 66.
- [28] Каю Ю. И. Сочетанное введение ботулотоксина типа А (препарат Релатокс®), полиревитализанта (NCTF135® HA+) и биоревитализанта пролонгированного действия (М-НА18®) для коррекции инволюционных изменений периорбитальной области // *Метаморфозы*. – 2015. – № 9. – С. 84–87.
- [29] Каю Ю.И. Коррекция нижней трети с помощью ботулотоксина типа А на примере препарата Релатокс и филлеров на основе гиалуроновой кислоты // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2016. – № 2. – С. 104–112.
- [30] Илешина Т.В. Ботулинотерапия верхней трети лица препаратом отечественного производства Релатокс® // *Метаморфозы*. – 2015. – № 9. – С. 88–92.
- [31] Коновалова З.Н., Орлова О.Р. Миофасциальные болевые синдромы: лечение локальными инъекциями ботулотоксина типа А (Релатокс®): Часть 1 // *Метаморфозы*. – 2015. – № 10. – С. 2–6.
- [32] Абрамов Е.А. Особенности подхода к коррекции возрастных изменений шеи: ботулинический токсин типа А Релатокс® // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2016. – № 3. – С. 54–58.
- [33] Коновалова З.Н., Орлова О.Р., Красавина Д.А. Асимметрия лица на фоне скелетно-мышечных проблем в практике врача косметолога. Коррекция ботулотоксином типа А (Релатокс®) // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2016. – № 4. – С. 22–27.
- [34] Кользуненко И.И. Основы геронтокосметологии. – М.: Медицина, 1974.
- [35] Bazin R., Doublet E. Skin aging atlas. Volume 1. – Caucasian type. MED'COM publishing. – 2007.
- [36] Белосусов А.Е. Формула тканей лица и ее применение в пластической хирургии // *Эстетическая медицина*. – 2006. – Т. (V), № 3. – С. 301–316.
- [37] Ларин В.В. Старение лица. Методические рекомендации. – Томск, 1999.
- [38] De Maio M., Rzyan B. The male patient in aesthetic practice. Springer 2009.
- [39] Баранник М.И., Белянина Е.О. Ботулинический токсин и мимические морщины верхней трети лица: анализ и коррекция нежелательных эстетических результатов // *Пластическая хирургия и косметология*. – 2010. – № 2. – С. 251–266.
- [40] Дмитриева И.П. Новые алгоритмы ботулинотерапии у пациентов пожилого возраста // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2014. – № 2. – С. 44–51.
- [41] Капулев О.М. Эстетическая ботулинотерапия: некоторые методические рекомендации по проведению процедур у пациентов-мужчин // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2015. – № 1. – С. 20–25.
- [42] Шелехов С. Интегральный подход к управлению мимикой с помощью ботулинического токсина типа А // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2010. – № 4. – С. 2–9.
- [43] Разумовская Е.А. Картирование верхней трети лица: возможность оптимизации результатов ботулинотерапии // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2015. – № 2. – С. 76–88.
- [44] Разумовская Е.А. Динамический подход к проведению ботулинотерапии в нижней трети лица. Гармония улыбки // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2013. – № 2. – С. 42–50.
- [45] Заттлер Г. Эстетическая коррекция верхней трети лица / пер. с нем. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 120 с.