

Консолидированные результаты клинического применения первого российского ботулотоксина типа А — препарата Релатокс®

С.С. Райцева

К.м.н., дерматовенеролог,
косметолог, онколог
Научный руководитель учебно-
информационного центра «Эсте»,
эксперт компании «Здоровье семьи»
(Москва)

Абстракт

Хорошая переносимость и отсутствие системных нежелательных реакций сделали процедуру эстетической ботулинотерапии широко востребованной в инъекционной косметологии. Регулярное появление новых данных о молекулярных механизмах действия ботулотоксинов стимулирует разработку и появление лекарственных препаратов с улучшенным профилем безопасности и эффективности. К ним относится Релатокс® — российский ботулотоксин типа А, который выпускается НПО «Микроген». Опубликованных клинических исследований, посвященных использованию препарата в медицинской практике, пока немного. Целью настоящего исследования является получение дополнительной информации о безопасности и эффективности Релатокса®. Также необходимо определить длительность клинического эффекта, в том числе после повторных процедур коррекции мимических морщин верхней, средней и нижней трети лица у пациентов с разными типами мышечной активности.

Ключевые слова: ботулинотерапия, ботулинический токсин, Релатокс, отечественные препараты, мимические морщины, коррекция морщин.

Введение

Высокий терапевтический потенциал, многократно доказанная клиническая эффективность и безопасность при локальном введении в целевую зону, хорошая переносимость и отсутствие системных нежелательных реакций сделали процедуру эстетической ботулинотерапии широко востребованной и фактически безальтернативной в инъекционной косметологии. Анализ последних 20 лет использования препаратов ботулинического токсина типа А (БТА) свидетельствует о том, что это направление продолжает активно развиваться и эволюционировать как важный метод глобальной эстетической геропротекции, прочно сохраняя лидерство среди нехирургических косметологических процедур [1–3]. Регулярное появление новых данных о молекулярных механизмах действия ботулотоксинов стимулирует разработку и появление инновационных лекарственных препаратов с улучшенным профилем безопасности и эффективности [4–6].

К таким препаратам относится Релатокс® — российский ботулотоксин типа А, который выпускается на предприятии полного цикла под контролем специалистов, имеющих многолетний опыт работы с ботулотоксином в России. Разработка препарата была начата в 2001 г. группой научных сотрудников ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России, филиал «Иммунопрепарат» (Россия, Уфа). По материалам исследования получен патент на изобретение (RU 2292910) А61К39/08 [7, 8].

Доклинический контроль препарата был проведен в ФГБУ «Государственный научно-исследовательский институт стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича» Минздравсоцразвития России, в настоящее время — ФГБУ СНИИМП. В опытах на лабораторных животных установлена низкая реактогенность, высокая безопасность и выраженная фармакологическая активность препарата Релатокс®, сравнимые с соответствующими характеристиками препарата Ботокс®. Полученные данные явились основанием для проведения клинических испытаний на добровольцах. В результате было доказано, что профиль безопасности, переносимости и эффективности препарата Релатокс® сопоставим с соответствующими характеристиками препарата Ботокс®, но отмечается тенденция к более выраженному релаксирующему действию и более длительному сохранению терапевтического эффекта после введения препарата Релатокс® [9, 10].

В марте 2012 г. клинические испытания были успешно завершены, получено Регистрационное удостоверение на применение Релатокса® для лечения блефароспазма и мимических морщин верхней, средней и нижней трети лица (Рег. удостоверение №ЛП-001593, лицензия №12226 ЛС-П от 19.02.2013).

Технологические особенности производства

Релатокс® относится к фармакотерапевтической группе миорелаксантов периферического действия. Лекарственная форма представляет собой лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. Один флакон содержит комплекс ботулинического токсина типа А с гемагглютинином в дозе 50 или 100 ЕД, желатин — 6 мг и мальтозу — 12 мг. В соответствии с условиями СП 3.3.2.1248-03 препарат хранится и транспортируется при температуре от +2 до +8°C в закрытой маркированной упаковке.

Специально для производства Релатокса® НПО «Микроген» разработало и запатентовало новую питательную среду, которая содержит меньше балластных белков, что значительно снижает необходимость использования аллергизирующих химических компонентов для очистки [11].

Производственный штамм *Clostridium botulinum* серотипа А, входящий в состав препарата, депонирован во Всероссийскую коллекцию ГИСК им. Л.А. Тарасевича, хорошо изучен и проверен многолетней историей использования при производстве противоботулинической вакцины.

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 (комплекс желатина с мальтозой), позволяющая полностью сохранять активность очищенного комплекса ботулинического токсина с гемагглютинином во время лиофилизации и последующего хранения при 5±3°C.

Выбор желатина в качестве стабилизатора неслучаен. Связываясь с нейротоксином, он формирует прямое белок-белковое взаимодействие и стабилизирует пространственную конфигурацию молекулы БТА, способствуя стабильному сохранению биологической активности токсина в препарате. При восстановлении препарата Релатокс® происходит быстрая диссоциация комплекса и высвобождение нейротоксина в раствор, обеспечивая

В статье представлено исследование отечественного препарата Релатокс® — ботулотоксина типа А для коррекции мимических морщин верхней, средней и нижней трети лица у пациентов с различными типами мышечной активности.

в максимальной степени высокую эффективность препарата. Важным преимуществом можно считать и то, что в химической структуре желатина не содержится аминокислота цистеин, которая присутствует в человеческом альбумине. SH-группы цистеина обладают высокой склонностью к образованию дисульфидных мостиков, что усиливает тенденцию к самоагрегации и может влиять на стабильность дисульфидной связи в структуре БТА, приводя к частичной потере токсичности и снижению эффективности препаратов при лиофилизации и хранении.

Стабилизатор желатин (Merck KGaA, Германия) в составе Релатокса® получают из сырья бычьего происхождения (шкуры животных) путем многократного термического гидролиза. Это обеспечивает высокую степень очистки от бактерий, вирусов, прионов, в том числе возбудителя губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота (ГЭ КРС), что соответствует европейским критериям производства EMEA/410/01 Rev.3 и безопасности TSE/BSE. Многолетний международный опыт применения желатина при производстве отдельных вакцин и парентеральных препаратов многократно подтверждает его достоверно установленную высокую безопасность. В связи с этим желатин признан международными фармакопеями одним из самых безопасных стабилизаторов [12–18].

ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России также разработало и запатентовало уникальную технологию очистки препарата Релатокс®, которая позволяет до стадии культивирования избавиться от 90% высокомолекулярных белковых загрязнителей и минимизировать накопление денатурированных молекул токсина. В результате удалось получить препарат природного комплекса ботулотоксина типа А с гемагглютинином со степенью очистки по белку на $94,5 \pm 1,5\%$ и по нуклеиновым кислотам — на $86,6 \pm 1,5\%$, что соответствует требованиям, предъявляемым ВОЗ к инъекционным препаратам.

Среди современных тенденций следует отметить, что многие компании-производители совершенствуют технологии очистки и производства препаратов БТА. В частности, наблюдается снижение белковой нагрузки и расширение вариантов дозировок [5, 6]. В этом аспекте одним из главных отличий препарата Релатокс® от уже имеющихся на рынке ботулотоксинов 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 2 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 [19]. Очищенный препарат обладает иммунохимической моноспецифичностью, хроматографической гомогенностью и характеризуется высокой специфической активностью.

При внутримышечном введении Релатокс®, равно 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, снижению активности мышечных рецепторов растяжения и эфферентной активности мотонейронов. Таким образом, инъекции препарата Релатокс® способствуют развитию выраженной обратимой релаксации мышц и разглаживанию гиперкинетических морщин, что может положительно сказываться не только на внешнем виде пациентов, но и на качестве их жизни [4, 20, 21].

В настоящее время идет активное внедрение препарата в клиническую практику. За период с февраля 2014 по июль 2015 г. инъекции препарата Релатокс® по эстетическим показаниям получили более 15 000 человек во всех субъектах Российской Федерации.* Наряду с этим организованы и активно ведутся

* Подробный аналитический обзор планируется к публикации в 2016 г.

многоцентровые исследования для расширения показаний к применению Релатокс® в неврологии (спастичность, гипергидроз, ДЦП и др.).

Опубликованных клинических исследований, посвященных использованию препарата в медицинской практике, пока немного [22–27]. В связи с этим практикующих врачей может заинтересовать наш клинический опыт и результаты открытого проспективного исследования, проведенного в период с 01.03.2014 по 01.06.2015 на базе Учебно-информационного центра «ЭсТе» (Москва) после поступления первых серий препарата на рынок РФ.

Цель и задачи

Целью настоящего исследования является получение дополнительной информации о безопасности и эффективности препарата Релатокс®. Также необходимо определить длительность клинического эффекта, в том числе после повторных процедур коррекции мимических морщин верхней, средней и нижней трети лица у пациентов с разными типами мышечной активности.

В ходе исследования были определены следующие задачи:

- уточнить профиль пациентов, максимально чувствительных к препарату Релатокс® для разработки более четких критериев отбора на процедуру эстетической ботулинотерапии;
- разработать тактику ведения пациентов с различными типами мышечной активности.

Дизайн исследования

За рассмотренный период в исследовании путем случайной выборки приняли участие 45 социально активных и практически здоровых пациентов — 41 женщина и 4 мужчин в возрасте от 21 до 68 лет (в среднем $44,9 \pm 5,9$ лет) с мимическими морщинами верхней, средней и нижней трети лица различной степени выраженности. Из 45 добровольцев 23 ранее получали терапию другими препаратами БТА (в среднем $4 \pm 2,3$ раза). 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.

Критерии включения:

- отсутствие у участников каких-либо заболеваний внутренних органов и кожных патологий, 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);
- период менее 3 мес. после перенесенной хирургической операции на лице;



Приглашаем Вас посетить индивидуальные и групповые семинары и мастер-классы.

ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ С ВЫСШИМ МЕДИЦИНСКИМ ОБРАЗОВАНИЕМ:

- Мезотерапия и биоревитализация: «Возможности мезотерапии в терапевтической косметологии, дерматологии, трихологии. Комбинированные протоколы (препараты Лабораторий FILORGA, Франция)».
- Новые возможности эстетической ботулинотерапии: препарат Релатокс® (ботулинический токсин типа А, НПО «Микроген», Россия).

ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СО СРЕДНИМ МЕДИЦИНСКИМ ОБРАЗОВАНИЕМ:

- Мезотерапия в терапевтической косметологии. Первичное обучение. Продвинутый уровень.
- Поверхностный химический пилинг Glycoreel® (Лаборатории FILORGA). Мгновенный результат, отсутствие рисков, комбинированные протоколы с инъекционными методиками и классическими уходами.
- Эффективные и безопасные методы физиотерапии. Криопластика и фотобиомодуляция на аппарате CRYOLIFT 3® (Лаборатории FILORGA).
- Профессиональная косметика Skin Perfusion®: космецевтика FILORGA в условиях MediSpa.

Семинары и мастер-классы проводят врачи-дерматологи, сертифицированные тренеры компаний «М-Сити» и «Здоровье семьи».

По окончании выдаются сертификаты.

Медико-информационный центр «ЭсТе»

ул. Самаринская, д. 7 (ст. м. Тульская)

тел.: (495) 954-76-81, (495) 954-00-95

e-mail: seminar@mciti.ru, www.mciti.ru

ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСЬ ОБЯЗАТЕЛЬНА.

- беременность, лактация;
- тяжелые соматические заболевания в стадии обострения и/или аутоиммунные патологии, коллагенозы;
- заболевания, связанные с нарушением нервно-мышечной передачи;
- высокая степень миопии и закрытоугольная глаукома;
- прием антибиотиков — аминогликозидов, эритромицина, тетрациклина, полимиксинов и курареподобных миорелаксантов.

Опираясь на классификацию типов мышечной активности, предложенную M. de Maio [28, 29], все пациенты были разделены на три группы:

1. 10 (22,2%) человек с нормокинетическим типом мышечной активности, у которых при мимической нагрузке были диагностированы динамические морщины верхней, средней и нижней трети лица легкой степени выраженности.
2. 23 (51,1%) человека с гиперкинетическим типом мышечной активности, у которых при мимической нагрузке были диагностированы множественные динамические морщины, в покое — единичные статические морщины верхней, средней и нижней трети лица средней степени выраженности.
3. 12 (26,7%) исследуемых с гипертоническим типом мышечной активности, у которых при мимической нагрузке и в покое были диагностированы выраженные статические морщины.

Из 45 добровольцев у 24 (53,3%) при осмотре были выявлены эстетические ограничения:

- выраженный гравитационный птоз — 12 человек;
- грыжи верхних и/или нижних век — 10;
- склонность к отекам (пастозность) — 15;
- блефаропластика в анамнезе — 3;
- индивидуальные особенности архитектоники лица (узкий лоб, широкая переносица, высокий лоб и низко расположенные брови) — 5;
- асимметрия бровей — 5.

В ходе исследования были использованы анамнестические и объективные клинические методы, а также клинический и фотодокументальный мониторинг (табл. 1).

Протокол процедуры

Перед процедурой проводилась дезинфекция кожи лица и разметка корректируемой области. Релатокс® разводился согласно инструкции в 1 мл (флакон 50 ЕД) или в 2 мл

Таблица 1

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 • Тип мышечной активности • Выраженность проблем на момент обращения • Психотип (лабильный, стабильный)
Клинический мониторинг	• Динамическое наблюдение • Клиническая оценка результатов врачом и пациентом по шкале GAIS
Фотодокументальный мониторинг	Фотографирование с помощью CANON G10 до процедуры и на контрольных осмотрах при стандартном положении испытуемого с заданными параметрами расстояния и освещенности
Анкетирование	В конце исследования пациентам предлагали оценить то, насколько изменилось количество и глубина морщин в корректируемых областях, как изменился внешний вид в целом, оправдались ли ожидания от процедуры, и намерены ли пациенты повторять лечение данным препаратом

Таблица 2

Дозы и техники введения препарата Релатокс®				
Показания	Число пациентов	Средняя доза (ЕД)	Максимальная доза (ЕД)	Техника инъекций
Горизонтальные морщины в области лба	45	4–10	Не более 20	Неглубокие внутримышечные
Морщины в области межбровья	45	11–17	Не более 25	Глубокие внутримышечные
Морщины в периорбитальной области	42	2–10 с каждой стороны	Не более 25 с каждой стороны	Неглубокие подкожные, внутрикожные
Морщины спинки носа	8	1,25–2,5 с каждой стороны	Не более 5 с каждой стороны	Неглубокие подкожные
Морщины вокруг губ	4	2,5–5	Не более 7	Неглубокие внутрикожные
Опущенные углы рта	5	2,5–5	Не более 5	Неглубокие подкожные
Гипертонический подбородок	10	2,5–5	Не более 5	Неглубокие внутримышечные

(флакон 100 ЕД) 0,9% раствора натрия хлорида. После разведения препарат выдерживался при комнатной температуре 5–7 мин. Для введения препарата использовались инсулиновые шприцы с несъемной иглой объемом 1 мл, рассчитанные на U-40, U-50 и U-100.

Эстетическая ботулинотерапия проводилась с учетом индивидуальных анатомических особенностей лица пациентов [30–34] в средних рекомендуемых терапевтических дозах (табл. 2).



Рис. 1А. Пациентка Г., 36 лет: исходная клиническая картина до процедуры — нормокинетический тип мышечной активности, анатомический избыток кожи верхних век, склонность к отекам, гипертонус подбородочной мышцы (лицо в покое и при выполнении мимических про).



Рис. 1Б. Та же пациентка через 4 мес. после коррекции препаратом Релатокс®: *m. corrugator supercilii* — 8 ЕД (по 4 ЕД с каждой стороны) *m. procerus* — 5 ЕД, *m. frontalis* — 6 ЕД, *m. orbicularis oculii* — 10 ЕД (по 5 ЕД с каждой стороны), *m. mentalis* — 5 ЕД. Суммарная доза препарата составила 34 ЕД. Отмечено улучшение внешнего вида (лицо в покое и при выполнении мимических про).

Рис. 2А. Пациентка С., 68 лет: исходная клиническая картина до процедуры — гипертонический тип мышечной активности, выраженные статические морщины верхней, средней и нижней трети лица; гравитационный птоз тканей лица и липоатрофия подглазничных, скуловых, носогубных и губоподбородочной областей II–III стадии (лицо в покое и при выполнении мимических про).



Рис. 2Б. Та же пациентка через 3 мес. после поэтапной коррекции препаратом Релатокс®: *m. corrugator supercilli* — 6 ЕД (по 3 ЕД с каждой стороны), *m. procerus* — 5 ЕД, *m. frontalis* — 5 ЕД, *m. orbicularis oculii* — 14 ЕД (по 7 ЕД с каждой стороны), *m. orbicularis oris* — 4 ЕД (в верхний и нижний «ки-сеты» по 2 ЕД), *m. depressor anguli oris* — 2,5 ЕД (по 1,25 ЕД с каждой стороны), *m. mentalis* — 5 ЕД. Суммарная доза препарата составила 41,5 ЕД. Отмечено улучшение внешнего вида (лицо в покое и при выполнении мимических про).



Общая средняя суммарная вводимая доза препарата составила $34 \pm 5,2$ ЕД. Препарат Релатокс® был введен одномоментно в область межбровья, лба и латеральную часть периорбитальной области 21 (46,7%) пациенту. В отдельных случаях с учетом показаний препарат вводился в морщины на спинке носа и в нижнюю треть лица (рис. 1).

Пациентам с эстетическими ограничениями — 24 (53,3%) человека — для снижения риска появления нежелательных результатов (избыточная отечность век, опущение и асимметрия бровей, расширение и утяжеление области межбровья и др.) Релатокс® вводился поэтапно. На первой процедуре обрабатывались области межбровья и орбиты. Через 7 дней проводилась коррекция горизонтальных морщин во фронтальной области, зонах гипертонуса и депрессии в нижней трети лица (рис. 2).

Оценка результатов

Эффективность терапии оценивали при визуальном осмотре через 7, 14, 30, 60, 90 и 120 дней после проведения процедуры. Далее осмотр проводился по мере снижения терапевтического эффекта. Клинический эффект определялся как выраженный, умеренно выраженный и незначительный. Оценка результатов врачом и пациентом строилась на основании международной оценочной шкалы GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale; табл. 3).

Полученные в ходе работы данные свидетельствуют о хорошей переносимости препарата. Из субъективных ощущений 30 (66,7%) исследуемых отметили краткосрочное жжение при инъекции Релатокса®, которое проходило сразу после его введения. У 1 (2,2%) пациентки на 3-й день после коррекции появилась головная боль, которая самостоятельно нивелировалась через 7 дней. Ожидаемые локальные постинъекционные эффекты в виде эритемы и умеренного отека в местах инъекций были невыраженными и самопроизвольно разрешались (от нескольких часов до 2 дней). Аллергических реакций при проведении процедуры и на протяжении всего периода наблюдения не выявлено.

После коррекции мимических морщин препаратом Релатокс® яркий клинический эффект регистрировался к 7–14-му дню. При этом выраженный и продолжительный эффект был зарегистрирован у 38 (84,4%) исследуемых, умеренно выраженный — у 6 (13,3%). Локального расслабления мышц межбровья и лба после введения Релатокса® не наблюдалось у 1 (2,2%) пациента, что было расценено как отсутствие результата, в связи с чем пациент выбыл из дальнейшего наблюдения (рис. 3).

Оценивая время действия препарата, было установлено, что выраженный клинический эффект не снижался и сохранялся в течение 4–5 мес. у 23 (52,3%) и свыше 5 мес. — у 15 (34,1%) пациентов с нормо- и гиперкинетическими типами мышечной активности. Умеренно выраженный

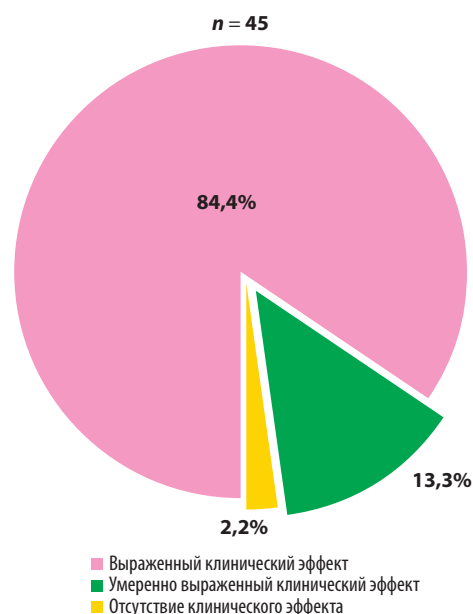


Рис. 3. Выраженность клинического эффекта после коррекции препаратом Релатокс® (метод объективного обследования)

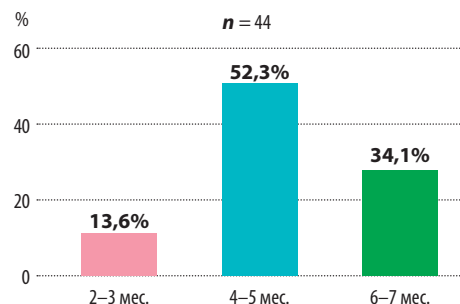


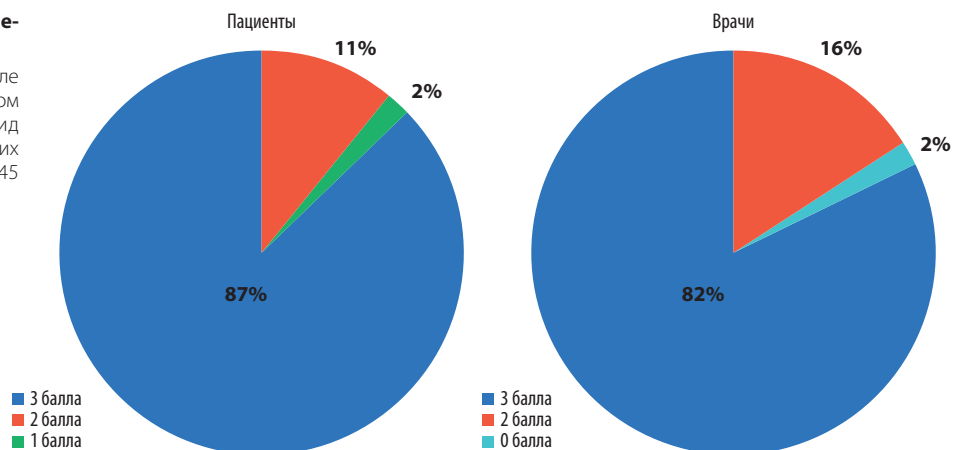
Рис. 4. Длительность клинического эффекта после коррекции препаратом Релатокс® (метод объективного обследования)

Таблица 3

Международная оценочная шкала GAIS		
Балл	Оценка врачом	Оценка пациентом
3	Оптимальный косметический результат для данного пациента	Полностью удовлетворен результатом
2	Значительное улучшение, но не полная коррекция	Удовлетворен результатом, но хотелось бы немного большего
1	Улучшение, но необходима дополнительная коррекция	Улучшение незначительное, желательна дополнительная коррекция
0	Нет изменений, состояние такое же, как и до процедуры	Без изменений
-1	Ухудшение по сравнению с исходным состоянием	Состояние хуже, чем до процедуры

Рис. 5. Оценка результатов по шкале GAIS (метод анкетирования)

Большинство пациентов (97,8%) отметили, что после коррекции гиперкинетических морщин препаратом Релатокс® значительно улучшился внешний вид лица в целом и результат полностью оправдал их ожидания. Кроме того, 42 пациента (93,3%) из 45 хотели бы повторить процедуру



клинический эффект зарегистрирован у 6 (13,6%) пациенток в возрасте старше 50 лет с гипертоническим типом мышечной активности. Наиболее яркий результат в этой группе сохранялся на протяжении двух месяцев и к концу третьего полностью нивелировался (**рис. 4**).

В ходе работы 28 (62,2%) из 45 пациентов провели 2 курса инъекций препарата Релатокс® с интервалом 180 дней. Выраженный и продолжительный эффект был отмечен после каждой процедуры.

Клиническая оценка пациентами проведенной коррекции с использованием препарата Релатокс® показала, что большинство из них были удовлетворены результатом (средний балл по GAIS составил 2,8): 39 человек (87%) оценили результат на 3 балла, 5 (11%) — на 2 балла и 1 (2%) человек — на 1 балл. Оценка процедуры врачом практически не отличалась от мнения пациентов (средний балл по GAIS составил 2,7): в 37 случаях (82%) было выставлено 3 балла, в 7 (16%) — 2 балла и в 1 (2%) случае — 0 баллов (**рис. 5**).

Обсуждение

Наш клинический опыт свидетельствует о высокой терапевтической эффективности и безопасности препарата Релатокс® при коррекции мимических морщин верхней, средней и нижней трети лица у пациентов с разными 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 — в среднем 2,75 балла по интегральной шкале GAIS.

Наиболее чувствительными к препарату являются люди с нормо- и гиперкинетическими типами мышечной активности, у которых длительность релаксирующего эффекта составляет более 4 мес. (в среднем 5,5 мес.). У людей с гипертоническим типом мышечной активности средняя продолжительность релаксирующего эффекта находится в пределах 3 мес.

Заключение

Высокая эффективность, пролонгированный клинический результат и минимальная посттравматическая реакция со стороны тканей лица позволяют активно рекомендовать проведение эстетической ботулинотерапии с использованием препарата Релатокс® производства ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России. Он подходит для успешного использования в повседневной клинической практике с целью коррекции мимических морщин верхней, средней и нижней трети лица широкому кругу пациентов с различными типами мышечной активности.



Литература

1. Le Louarn C. Vieillesse musculaire et son implication dans le vieillissement facial: le concept du Face Recurve. *Ann Dermatol Venerol*. 2009; 136 (4): 67–72.
2. Шарова А.А., Саромыцкая А.Н. Парадоксы эстетической ботулинотерапии. Инъекционные методы в косметологии. 2014; 1: 44–57.
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: 58–66.
4. Артеменко А.Р., Куренков А.Л., Никитин С.С., Орлова О.Р. Механизм действия ботулинического токсина типа А. Пластическая хирургия и косметология. 2010; 1: 83–91.
5. Артеменко А.Р., Куренков А.Л. Ботулинический токсин: вчера, сегодня, завтра. Нервно-мышечные болезни. 2013; 2: 6–18.
6. Шарова А.А. Эволюция ботулинотерапии. Метаморфозы. 2015; 9 (2): 66–71.
7. Зайнуллин Р.Р., Мельников Н.В., Загидуллин Н.В., Алсынбаев М.М., Нигамов Ф.Н., Хазиев А.Ф. Способ получения миорелаксанта лекарственного средства для лечения мышечных дистоний. Патент RU 2292910.
8. Санитарные правила СП 3.5.2.561–96 для иммунобиологических препаратов. М. 126 с.
9. Плотникова Е.В., Елькин В.Д. Клиническая безопасность и терапевтические возможности применения препарата Релатокс® для коррекции мимических морщин. Вестник эстетической медицины. 2012; 11 (3): 1–7.
10. Плотникова Е.В., Елькин В.Д. Результаты лечения косметических недостатков лица препаратом Релатокс®. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2013; 6: 3–6.
11. Зайнуллин Р.Р., Мельников Н.В., Пушкарев А.А., Хазиев А.Ф., Нигамов Ф.Н. Подбор питательной среды для культивирования *C. botulinum* с целью повышения продукции гемоглобина и нейротоксина типа А. Медицинские иммунобиологические препараты в XXI веке: разработка, производство и применение. 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. 2005; 1: 157–161.
12. Scientific report and opinion on the safety of gelatine. 26 January 2000. Scientific Steering Committee, European Commission. 2006.
13. Yang H.W. treatment of upper-facial wrinkles with botulinum toxin type A (BTXA) in 1000 cases. *J Practic Aesthet Plastic Surg*. 2001; 12 (4): 179–181.
14. Peter M., Markus N. How botulinum toxins work: handbook of botulinum toxin treatment, 2nd Ed. Blackwell Publishing, Inc. 2003; 9–23.
15. Еременко А.А., Куслиева Е.В. Клинический опыт использования гелофузина (желатина) в анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии. Анестезиология и реаниматология. 2001; 3: 58–61.
16. Громова Л.И., Алексеева Л.Е., Борисова М.А., Габитова Н.А. Исследование процесса гидролиза желатина. Фармация. 2002; 4: 25–26.
17. Gelatin. Pharmaceutical Excipients. London: Pharmaceutical Press. Electronic version. 2005.
18. Albumin. Pharmaceutical Excipients. London: Pharmaceutical Press. Electronic version. 2005.
19. Naumann M., Boo L.M., Ackerman A.H., Gallagher C.J. Immunogenicity of botulinum toxins. *J Neural Transm*. 2013; 120: 275–290.
20. Huang W., Foster J.A., Rogachefsky A.S. Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43: 249–259.
21. Sadick N.S. The impact of cosmetic interventions on quality of life. *Dermatol Online J*. 2008; 14: 2.
22. Райцева С.С. Препарат «Релатокс®» — новые возможности эстетической ботулинотерапии. Клинический опыт. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2014; 3: 55–59.
23. Шерер М.А. Процедура коррекции мимических морщин верхней трети мужского лица. *Kosmetik Int*. 2014; 6: 66.
24. Орлова О.Р., Коновалова З. Н., Мингазова Л.Н., Саксонова Е.В., Сойхер М.И., Щелокова Е.Б. Опыт применения нового ботулотоксина типа А Релатокс® в клинической практике. Метаморфозы. 2014; 8 (11): 2–4.
25. Кац Ю.И. Сочетанное введение ботулотоксина типа А (препарат Релатокс®), полиревитализанта (NCTF135®HA+) и биореитализанта пролонгированного действия (М-НА18®) для коррекции инволюционных изменений периорбитальной области. Метаморфозы. 2015; 9 (2): 84–87.
26. Илешина Т.В. Ботулинотерапия верхней трети лица препаратом отечественного производства Релатокс®. Метаморфозы 2015; 9 (2): 88–92.
27. Коновалова З.Н. Орлова О.Р. Миофасциальные болевые синдромы: лечение локальными инъекциями ботулотоксина типа А (Релатокс®): Часть 1. Метаморфозы. 2015; 10 (5): 2–6.
28. De Maio M., Rzany B. The male patient in aesthetic practice. Springer. 2009.
29. Баранник М.И., Беянина Е.О. Ботулинический токсин и мимические морщины верхней трети лица: анализ и коррекция нежелательных эстетических результатов. Пластическая хирургия и косметология. 2010; 2: 251–266.
30. Шелехов С. Интегральный подход к управлению мимикой с помощью ботулинического токсина типа А. Инъекционные методы в косметологии. 2010; 4: 2–9.
31. Дмитриева И.П. Новые алгоритмы ботулинотерапии у пациентов пожилого возраста. Инъекционные методы в косметологии. 2014; 2: 44–51.
32. Капулер О.М. Эстетическая ботулинотерапия: некоторые методические рекомендации по проведению процедур у пациентов-мужчин. Инъекционные методы в косметологии. 2015; 1: 20–25.
33. Разумовская Е.А. Динамический подход к проведению ботулинотерапии в нижней трети лица. Гармония улыбки. Инъекционные методы в косметологии. 2013; 2: 42–50.
34. Разумовская Е.А. Картирование верхней трети лица: возможность оптимизации результатов ботулинотерапии. Инъекционные методы в косметологии. 2015; 2: 76–88.