

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра фармакології та клінічної фармації

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА ЗАСТОСУВАННЯ
БОТУЛОТОКСИНУ В КОСМЕТОЛОГІЇ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи

ТПКЗм(4,5з)дз-01

спеціальності: 226 Фармація, промислова
фармація

освітньо-професійної програми Технології
парфумерно-косметичних засобів

Владлена КІНАЛЬ

Керівник: доцент закладу вищої освіти
кафедри фармакології та клінічної
фармації, к.фарм.н., доцент

Катерина ВЕТРОВА

Рецензент: завідувачка кафедри клінічної
фармакології ПКСФ НФаУ, д.фарм.н.,
професор Ярослава БУТКО

АНОТАЦІЯ

Робота присвячена вивченню ефективності та безпеки застосування ботулотоксину в косметологічній практиці. Проаналізовано механізм дії препарату, показання, протипоказання, а також можливі побічні ефекти при використанні різних ботулотоксинів типу А. Оцінено клінічні результати корекції мімічних зморшок, проведено порівняння ефективності між різними методиками введення. Отримані дані підтверджують високу ефективність і безпечність ботулотоксину за умови дотримання протоколів та індивідуального підходу до пацієнта

Загальний обсяг роботи складає 59 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 2 таблицями, 17 рисунками. Список використаних джерел літератури містить 48 найменування.

Ключові слова: ботулотоксин, ефективність, безпека, мімічні зморшки, косметологія

ANNOTATION

The work is devoted to the study of the effectiveness and safety of botulinum toxin use in cosmetology practice. The mechanism of action of the drug, indications, contraindications, as well as possible side effects when using different botulinum toxin type A were analyzed. The clinical results of the correction of facial wrinkles were evaluated, and the effectiveness between different methods of administration was compared. The obtained data confirm the high effectiveness and safety of botulinum toxin, provided that the protocols and an individual approach to the patient are followed.

The total volume of the work is 59 pages of printed text. The work is illustrated with 2 tables, 17 figures. The list of used literature sources contains 48 names.

Keywords: botulinum toxin, effectiveness, safety, facial wrinkles, cosmetology

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. БОТУЛОТОКСИН У КОСМЕТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ: МЕХАНІЗМ ДІЇ, ПРИЗНАЧЕННЯ ТА БЕЗПЕКА (огляд літератури)...	8
1.1 Історія ботулотоксину, порівняння препаратів ботулотоксину типу А.....	8
1.2 Механізм дії ботулотоксину	10
1.3 Показання та протипоказання	11
1.4. Ускладнення ботулінотерапії	14
Висновки до розділу 1.....	17
РОЗДІЛ 2. СУЧАСНІ МЕТОДИ ЗАСТОСУВАННЯ БОТУЛОТОКСИНУ В КОСМЕТОЛОГІЇ	19
2.1 Ін'єкційні техніки та схеми введення.....	19
2.2 Корекція мімічних зморшок.....	24
2.3 Лікування гіпергідрозу та інших функціональних розладів.....	27
2.4 Комбіновані підходи та поєднання з іншими методиками.....	32
Висновки до розділу 2.....	36
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ЗАСТОСУВАННЯ БОТУЛОТОКСИНУ В КОСМЕТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ.....	38
3.1 Вибірка дослідження та особливості проведення процедур.....	38
3.2 Аналіз ефективності методів корекції.....	41
Висновки до розділу 3.....	56
ВИСНОВКИ	58
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	60

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- БТА – ботулотоксин типу А;
ОД – одиниці дії;
ЛЗ – лікарські засоби;
BoNTS – ботулінічні нейротоксини.

ВСТУП

Актуальність теми. У сучасній косметології дедалі більше уваги приділяють не лише естетичному результату процедур, а й їх безпеці та науковому обґрунтуванню. Щороку мільйони людей у світі звертаються за послугами корекції різних естетичних дефектів обличчя. Ботулінічний токсин типу А (БТА) – це нейротоксин, що виробляється бактерією *Clostridium botulinum*, і характеризується добре вивченим профілем ефективності та безпеки при лікуванні фокального ідіопатичного гіпергідрозу та корекції мімічних зморшок [12].

Попри високу ефективність, застосування БТА потребує чіткого дотримання протоколів та індивідуального підходу до кожного пацієнта. Неправильна техніка введення, порушення умов зберігання, недотримання дозування чи ігнорування протипоказань можуть не лише знизити результативність процедури, а й підвищити ризик побічних реакцій. Саме тому вивчення ефективності та безпеки ботулотоксину залишається надзвичайно актуальним у сучасній косметологічній практиці: воно дає змогу обґрунтовано планувати лікування, підвищувати якість послуг та мінімізувати ризики для пацієнтів. Щоб розуміти причини можливих невдач у терапії БТА (зникнення ефекту, недостатній результат) важливо глибоко знати хімічні властивості препарату, чинники, що впливають на стабільність нейротоксину тощо [13].

Вивчення сучасних методів введення БТА, оцінка клінічних результатів та аналіз побічних ефектів сприяє підвищенню професійної підготовки фахівців, вдосконаленню протоколів процедур та впровадженню безпечних і ефективних технологій у косметології.

Мета роботи: дослідження ефективності та безпеки застосування ботулотоксину типу А в косметології та визначення оптимальних методик його введення для практичного використання в умовах косметологічного закладу.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити наступні завдання:

1. Провести аналіз наукової літератури щодо механізму дії ботулотоксину, показань до його застосування, протипоказань та можливих побічних ефектів.
2. Ознайомитись із сучасними методами введення ботулотоксину в косметологічній практиці та їх технікою виконання.
3. Оцінити клінічну ефективність застосування ботулотоксину для корекції мімічних зморшок та лікування гіпергідрозу на підставі власних спостережень.
4. Провести аналіз безпечності процедур та розробити практичні рекомендації щодо оптимальних доз і технік введення ботулотоксину для різних груп пацієнтів, а також практичні рекомендації (пам'ятку) для пацієнтів після процедури ботулінотерапії.

Об'єкт дослідження: ботулотоксин типу А та його застосування у косметологічній практиці.

Предмет дослідження: ефективність та безпечність ін'єкційних методик введення ботулотоксину для корекції мімічних зморшок та лікування гіпергідрозу.

Методи дослідження. Для досягнення поставленої мети були використані такі методи досліджень: аналіз наукової літератури та сучасних клінічних рекомендацій щодо застосування ботулотоксину; клінічні спостереження та оцінка результатів процедур у пацієнтів; порівняльний аналіз результатів до і після проведення ін'єкцій.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати дозволяють розробити оптимальні протоколи введення ботулотоксину, підвищити безпеку та ефективність косметологічних процедур, зменшити ризик ускладнень і психологічний дискомфорт пацієнтів, а також підвищити якість надання косметологічних послуг.

Апробація результатів дослідження і публікації. Основні положення

роботи викладені та обговорені на VI Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE» (10-11.12.2025, м. Харків). За матеріалами роботи опубліковано 1 тези доповіді.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи: кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків до розділів та загальних висновків, переліку використаних джерел та додатків. Робота викладена на 59 сторінках, містить 2 таблиці, 17 рисунків, включає 48 джерел літератури.

РОЗДІЛ 1. БОТУЛОТОКСИН У КОСМЕТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ: МЕХАНІЗМ ДІЇ, ПРИЗНАЧЕННЯ ТА БЕЗПЕКА (огляд літератури)

1.1 Історія ботулотоксину, порівняння препаратів ботулотоксину типу А

Ботулінічний токсин типу А (БТА) вже давно сумнозвісний у сфері безпеки харчових продуктів та біологічної війни. На початку 1970-х років Алан Б. Скотт із Сан-Франциско започаткував його застосування в медицині, спочатку в екстраокулярних м'язах ока для лікування косоокості використовувачи препарат БТА, розроблений Едвардом Дж. Шанцем та Еріком А. Джонсоном. Згодом БТА став застосовуватися для лікування широкого спектру медичних станів, пов'язаних із руховою та залозистою гіперактивністю, а останнім часом і хронічної мігрені [1].

Використання ботулотоксину типу А в естетичній медицині стрімко зросло від часу його перших застосувань у цій сфері в середині 1980-х років [2].

У 1988 році компанія Allergan отримала права на подальші дослідження цього багатообіцяючого лікарського препарату, незабаром перейменувавши його на Botox («Ботокс»). Вперше повідомлення про можливість застосування ботулотоксину для корекції міжбрівних зморшок зробили у 1991 році на Міжнародній конференції Американської академії дерматологів канадські фахівці з Ванкувера – офтальмолог J. D. Carruthers та дерматолог J. A. Carruthers. Проводячи лікування розладів очних м'язів за допомогою ботулотоксину, вони випадково звернули увагу на супутній ефект – розгладження мімічних зморшок у ділянці чола. Подружжя Carruthers стало піонерами косметичного застосування «Ботоксу» [3].

Сьогодні в Україні зареєстровано 5 препаратів ботулотоксину для естетичного використання [4]:

1. ДИСПОРТ

- країна-виробник: Велика Британія;
- компанія-виробник: Ipsen;
- форма випуску (лікарська форма, сила дії (дозування),



упаковка: порошок для розчину для ін'єкцій по 300 (та 500) ОД; 1 флакон з порошком у картонній коробці;

- склад діючих речовин: 1 флакон містить комплекс ботулінічний токсин типу А-гемаглютинін 300 (500) ОД [4].

2. БОТОКС

- країна-виробник: Ірландія;
- компанія-виробник: Аллерган Фармасьютікалз



Ірландія;

- форма випуску (лікарська форма, сила дії (дозування), упаковка: порошок для розчину для ін'єкцій по 100 (200) одиниць-Аллерган; 1 флакон з порошком в картонній коробці;

- склад діючих речовин: 1 флакон містить ботулінічного токсину типу А (від *Clostridium botulinum*) 100 (200) ОД – Аллерган [4].

3. НЕЙРОНОКС

- країна-виробник: Республіка Корея;
- компанія-виробник: Медитокс Інк.;
- форма випуску (лікарська форма, сила дії (дозування),



упаковка: ліофілізований порошок для приготування розчину для ін'єкцій по 50 (100, 200) ОД, 1 скляний флакон з порошком в картонній коробці;

- склад діючих речовин: 1 флакон препарату містить клостридіум ботулінотоксин типу А, комплекс – 50 (100, 200) ОД (одна одиниця дії активності відповідає розрахованому середньому значенню летальної дози LD50 (визначення проводять на мишах) [4].

4. КСЕОМІН

- країна-виробник: Німеччина;
- компанія-виробник: Мерц Фарма ГмБХ і Ко;
- форма випуску (лікарська форма, сила дії (дозування),



упаковка: порошок для розчину для ін'єкцій, по 100 LD50 одиниць у флаконі № 1;

- склад діючих речовин: один флакон містить 100 LD50 одиниць ботулінічного нейротоксину Clostridium Botulinum типу А (150 кД), вільного від комплексоутворювальних білків [ботулінічний нейротоксин типу А, очищений від культур Clostridium Botulinum (штам Hall)] [4].

5. НАБОТА

- країна-виробник: Республіка Корея;
- компанія-виробник: Дейвон Фармасьютікал Ко. Лтд;
- форма випуску (лікарська форма, сила дії (дозування),



упаковка: порошок для розчину для ін'єкцій по 100 одиниць; по 1 флакону у картонній пачці;

- склад діючих речовин: 1 флакон містить ботулінічного токсину типу А 100 одиниць [4].

1.2 Механізм дії ботулотоксину

Ботулінічні нейротоксини (BoNTs) продукуються бактеріями роду Clostridium, хоча інші бактерії різних класів і навіть типів можуть містити ген, що кодує білки, подібні до BoNT. Вони складаються з двох ланцюгів – легкого (L, 50 кДа) та важкого (H, 100 кДа), з'єднаних між собою одним дисульфідним містком (SS) [5, 6]. BoNTs продукуються у восьми різних серотипах, які позначають літерами: BoNT-A, BoNT-B, BoNT-C, BoNT-D, BoNT-E, BoNT-F, BoNT-G та BoNT-X [6].

Механізм дії BoNT включає п'ять основних етапів:

1. Зв'язування з холінергічними нервовими закінченнями;
2. Проникнення всередину синаптичних пухирців (SV), що беруть

участь у рециркуляції;

3. Перетин мембрани пухирця легким ланцюгом (L) за допомогою рН-градієнта (кисле середовище всередині пухирця);

4. Вивільнення легкого ланцюга у цитозоль внаслідок відновлення міжланцюгового дисульфідного зв'язку;

5. Розщеплення одного або кількох білків SNARE-комплексу, який є життєво необхідним для злиття синаптичного пухирця з пресинаптичною мембраною. Це злиття забезпечує вивільнення нейромедіаторів у синаптичну щілину (рисунок 1.1).

У результаті цього процесу відбувається гальмування вивільнення нейромедіаторів у нейронах, що призводить до паралічу [6].

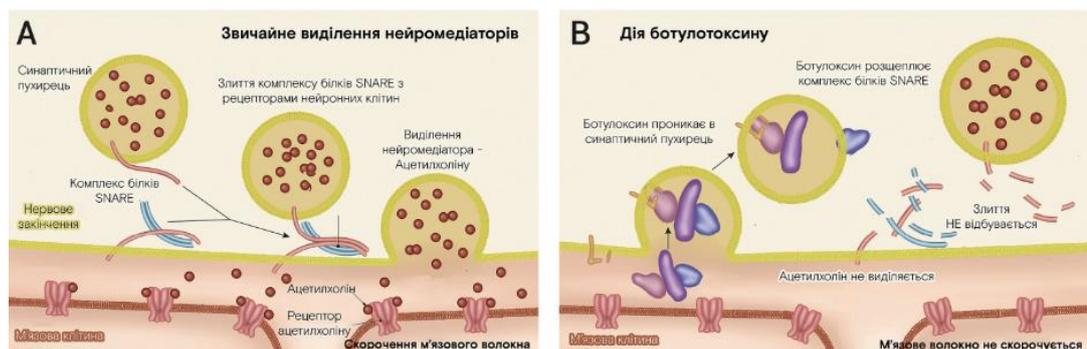


Рис.1.1 Схематичне зображення механізму дії ботулотоксину

1.3 Показання та протипоказання

1. Верхня третина обличчя

Показання:

- горизонтальні зморшки чола;
- міжбрівні вертикальні зморшки («зморшки гніву»);
- зморшки у ділянці латеральних кутів очей («гусячі лапки»).

М'язи-мішені:

- Лобне черевце потилично-лобного м'яза (m. occipitofrontalis, venter frontalis) – корекція горизонтальних зморшок чола;

- М'яз гордіїв (*m. procerus*) – корекція вертикальних зморшок у перенісці;
- М'яз-зморщувач брови (*m. corrugator supercilii*) – усунення міжбрівних складок;
- Орбітальна частина колового м'яза ока (*m. orbicularis oculi, pars orbitalis*) – усунення зморшок у зовнішніх кутах очей («гусячі лапки») [7].

2. Середня третина обличчя

Показання:

- зморшки, розташовані з боків спинки носа;
- опущення кінчика носа;
- асиметрія посмішки;
- носогубні та навкологубні мімічні зморшки.

М'язи-мішені:

- М'яз, що опускає перегородку носа (*m. depressor septi nasi*);
- Носовий м'яз (*m. nasalis*);
- М'яз, що піднімає верхню губу та крило носа (*m. levator labii superioris alaeque nasi*);
- Великий і малий виличні м'язи (*m. zygomaticus major et minor*) – для корекції асиметрії посмішки [7].

3. Нижня третина обличчя

Показання:

- опущені кути рота;
- «маріонеткові» зморшки;
- вертикальні зморшки підборіддя;
- надмірне напруження кругового м'яза рота.

М'язи-мішені:

- М'яз, що опускає кут рота (*m. depressor anguli oris*);
- М'яз, що опускає нижню губу (*m. depressor labii inferioris*);
- Підборідний м'яз (*m. mentalis*);

- Коловий м'яз рота (*m. orbicularis oris*) [7].

4. Шия та нижня частина обличчя

Показання:

- горизонтальні зморшки шиї;
- вертикальні тяжі платизми;
- деформація овалу обличчя, «підборідно-шийний валик».

М'язи-мішені:

Підшкірний м'яз шиї (платизма) (*m. platysma*) [7].

5. Інші показання в естетичній медицині

- гіпергідроз (пахвові западини, долоні, стопи);
- масетерна гіпертрофія (для формування V-лінії обличчя);
- бруксизм;
- асиметрія мимічних м'язів;
- надмірне скорочення підочно-ямкового м'яза при посмішці;
- мігрень;
- блефароспазм [3];
- розацеа: протизапальна дія БТА зумовлена здатністю блокувати

медіатори запалення, що призводить до зменшення місцевого запалення, яке проявляється у вигляді еритеми [8].

Протипоказання до застосування препаратів БТА поділяються на абсолютні та відносні.

1. Абсолютні протипоказання

Це стани, при яких неприпустимо проводити процедуру:

- Індивідуальна непереносимість або підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату (наприклад, до ботулінічного токсину, альбуміну).
- Нервово-м'язові захворювання, такі як міастенія (*myasthenia gravis*) або синдром Ламберта-Ітона, оскільки ботулотоксин посилює м'язову

слабкість.

- Наявність запального процесу в передбачуваному місці ін'єкції (локальна інфекція, гнійні висипання) [9].

- Гемофілія та інші значні порушення згортання крові.

2. Відносні протипоказання

Це стани, при яких процедуру можна відкласти або вона вимагає особливої обережності та оцінки ризиків:

- Вагітність та період лактації (годування груддю) – через відсутність достатніх даних про безпеку для плода/дитини.

- Гострі інфекційні захворювання, включаючи ГРВІ, грип, лихоманку.

- Загострення хронічних захворювань.

- Прийом деяких лікарських засобів (ЛЗ), зокрема антибіотиків-аміноглікозидів (які можуть посилювати дію ботулотоксину) та антикоагулянтів/антиагрегантів (які збільшують ризик утворення гематом). Як правило, прийом таких лікарських засобів необхідно припинити за певний час до процедури (за узгодженням із лікарем).

- Високий ступінь короткозорості (у деяких випадках, залежно від зони введення).

- Значні контрактури у суглобах поруч із м'язом, який планується ін'єктувати (у неврології).

- Вік пацієнта до 18 років (для косметичних цілей) або молодший за встановлений протоколом для лікування певних захворювань [9].

1.4. Ускладнення ботулінотерапії

1. Ускладнення у верхній частині обличчя: блефароптоз, збереження асиметрії брів після корекції, головний біль, птоз брів, диплопія, ектропіон, лагофтальм та ксерофтальмія [10].

- Птоз брів – це поширене ускладнення, що виникає під час ін'єкції в лобовий м'яз для усунення горизонтальних зморшок на лобі за допомогою ботулотоксину. Цього ускладнення можна уникнути, залишаючись щонайменше на 2-3 см вище надочноймкового краю або на 1,5-2 см вище брови під час ін'єкції в лобовий м'яз. Ця техніка щадить функцію волокон нижнього лобового м'яза в цій області, тим самим запобігаючи птозу [11].

- Птоз верхньої повіки також спостерігається при ін'єкції БТА в міжбрівну ділянку та навколо неї через міграцію введеного токсину через орбітальну перегородку, що призводить до ослаблення м'яза-підіймача верхньої повіки (*Musculus levator palpebrae superioris*). Це зазвичай спостерігається, коли БТА вводять близько до кісткового надочноймкового краю по лінії середньої зіниці, а також коли в цю область вводять великі об'єми розведеного токсину. Птоз повік також може спостерігатися у літніх людей з дерматохалазисом шкіри повік, які несвідомо використовують нижні волокна лобових м'язів для підняття брови та повік. З ослабленням цієї компенсаторної дії лобових м'язів ботулотоксином може виникнути вторинний блефароптоз [11].

- Диплопія може виникати через дифузю токсину через орбітальну перегородку, що призводить до ослаблення латерального прямого м'яза ока та інших екстраокулярних м'язів. Ксерофтальмія може виникати, якщо токсин вводиться занадто глибоко у верхню латеральну частину періокулярної області, що впливає на секрецію слізних залоз [11].

- Асиметрія є досить поширеним побічним ефектом. Поширене ускладнення, яке називається брова «Spack» (рисунок 1.2), проявляється як вигин латеральної частини брови вгору, що виникає через дисбаланс, спричинений втратою дії центральної частини лобового м'яза та безперешкодною дією латеральної частини лобового м'яза, яка підіймає хвіст брови [10].

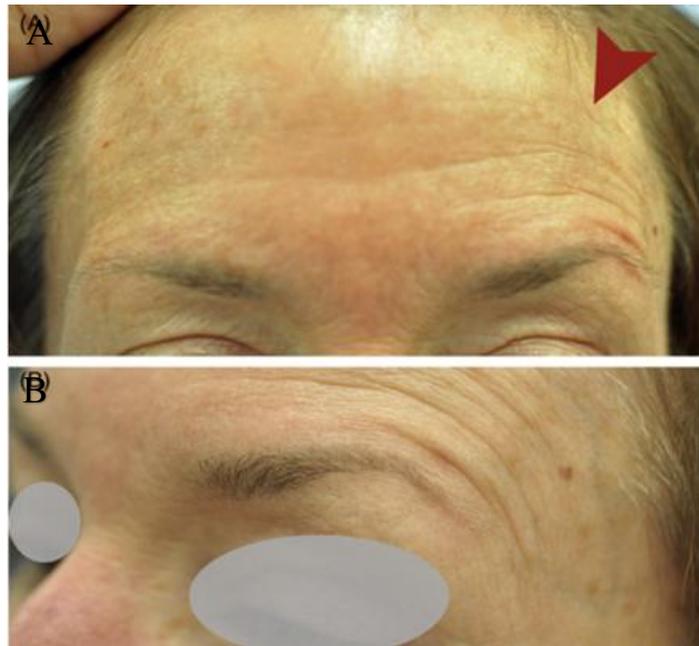


Рис. 1.2. А – ліва брова «Sprock», тобто піднятий хвіст брови; В – пучки латерального лобового м'яза (*lateral frontalis muscle*), які спричинили цей небажаний ефект. Введення невеликої кількості одиниць токсину в латеральний лобовий м'яз на ураженій стороні коригує надмірне підняття хвоста брови [10].

2. Ускладнення, що впливають на нижню частину обличчя.

•Асиметрія та птоз губ є рідкісними ускладненнями, які спостерігаються, якщо токсин вводиться нижче верхнього краю виличної дуги або вздовж нижньої частини бічних стінок носа, ненавмисно впливаючи на елеватори верхньої губи, такі як м'яз, що підіймає верхню губу та крило носа (*levator labii superioris alaeque nasi*) та м'яз, що підіймає верхню губу (*levator labii superioris*). Введення вищих доз у верхню губу може призвести до багатьох функціональних ускладнень, таких як нездатність артикулювати певні літери, вимовляти певні звуки та фонемі. Може розвинути нездатність щільно закривати губи, що може спричинити слинотечу, нетримання рідини та їжі. Нездатність витягувати губи (як для поцілунку) може зберігатися до одного місяця. Надмірне лікування підборідного м'яза через високу дозу токсину може знерухомити підборідний м'яз, спричиняючи нездатність

щільно притиснути нижню губу до зубів, що призводить до мимовільного стікання рідини під час пиття та витікання рідини з куточків рота [10].

- Дисфагія, хрипкість та слабкість шиї.

Лікування горизонтальних зморшок та вертикальних тяжів на шиї за допомогою ботулінічного токсину є дуже безпечним, але через неправильну техніку можуть виникати ускладнення. Оскільки м'язи, які відповідають за ковтання (деглутицію), фонацію (утворення голосу) та згинання шиї, також є холінергічними, вищі дози ботулінічного токсину або глибша ін'єкція можуть призвести до ксеростомії (сухості в роті), дисфагії (утруднення ковтання), дизартрії (порушення артикуляції) та слабкості шиї. Невелика кількість пацієнтів може скаржитися на утруднення або, рідко, нездатність підняти голову та утримувати її нерухомо і прямо [11].

3. Ускладнення в місці ін'єкції.

Вони включають місцевий набряк, еритему (почервоніння), синці та біль у місці ін'єкції та прилеглих ділянках. Використання голки малого калібру та пильна увага до поверхневих судин можуть зменшити утворення синців, особливо навколо ділянки латерального кантуса. Охолодження (лід) може мінімізувати біль, а також спричинити звуження судин, щоб зменшити синці. Деякі пацієнти можуть мати тупий та тимчасовий головний біль із загальним нездужанням після ін'єкції. Серйозні реакції, такі як анафілаксія, кропив'янка, набряк м'яких тканин та задишка, є рідкісними [11].

Висновки до розділу 1

БТА є високоспецифічним нейротоксином, механізм дії якого ґрунтується на блокуванні вивільнення ацетилхоліну в нервово-м'язовому синапсі, що призводить до контрольованого, тимчасового паралічу м'язів-мішені.

Цей метод має чітко визначений спектр показань, що охоплює корекцію мимічних зморшок по всьому обличчю та шиї, а також лікування гіпергідрозу

та масетерної гіпертрофії.

Клінічна безпека застосування ботулотоксину в косметології безпосередньо залежить від правильного відбору пацієнтів, кваліфікації спеціаліста, якості препарату, точної техніки введення та дотримання правил асептики й постпроцедурного догляду. Також потрібно пам'ятати про протипоказання до ботулінотерапії: нервово-м'язові захворювання (міастенія, синдром Ламберта-Ітона), індивідуальна непереносимість до препарату тощо. Ризик виникнення ускладнень (таких як птоз повіки, слабкість губ, дисфагія) є мінімальним при дотриманні протоколу, але підкреслює необхідність глибоких знань анатомії та точності техніки введення для запобігання дифузії токсину у небажані м'язи.

Таким чином, ботулінотерапія є потужним інструментом в естетичній медицині, але її безпечне та успішне застосування можливе лише за умови професійної оцінки стану пацієнта, врахування всіх протипоказань та бездоганної технічної майстерності фахівця.

РОЗДІЛ 2. СУЧАСНІ МЕТОДИ ЗАСТОСУВАННЯ БОТУЛОТОКСИНУ В КОСМЕТОЛОГІЇ

2.1 Ін'єкційні техніки та схеми введення

Підготовка до введення. Перед застосуванням здійснюють відновлення ботулотоксину. Широко використовуваним розчинником для відновлення ботулотоксину є 0,9% фізіологічний розчин. Гіпотонічний фізіологічний розчин або дистильована вода не підходять як розчинники, оскільки вони можуть спричинити біль [15]. Було показано, що відновлення ботулотоксину ацетатом Рінгера може зменшити біль у місці ін'єкції, порівняно зі звичайним фізіологічним розчином, шляхом нормалізації значень рН розчину [16]. Препарат Myobloc® постачається у вигляді розчину (рН 5,6), який можна використовувати як є або розводити звичайним фізіологічним розчином.

Незалежно від підтипу ботулотоксину, одна одиниця ботулотоксину була визначена як розрахована середня внутрішньочеревна летальна доза (LD₅₀) у мишей. Однак біологічна активність між препаратами ботулотоксину варіюється. Хоча немає єдиної думки щодо коефіцієнта перетворення, є пропозиція використовувати співвідношення 2,5:1 для препаратів Dysport® та Botox®, оскільки не менша ефективність Dysport® вже доведена [17]. Виходячи з припущення, що співвідношення 2,5:1 є біоеквівалентним, лікар може приготувати два види розчинів. Для приготування розчину з високою концентрацією потрібен 1 мл 0,9% фізіологічного розчину для 1 ампули (100 одиниць) Botox® та 2 мл 0,9% фізіологічного розчину для 1 ампули (500 одиниць) Dysport®. Для розчину з низькою концентрацією 2 мл та 4 мл змішують з 1 ампулою Botox® та Dysport® відповідно. Потім однаковий об'єм кожного розчину вказує на однакову активність. Це означає, що лікарям не потрібні складні розрахунки. Той самий коефіцієнт перетворення (2,5:1) також застосовується до обмежень для загальних доз Dysport® (1000 одиниць) та Botox® (400 одиниць) [15].

Таблиця 2.1

Схеми підготовки розчинів для ін'єкцій

Метод	Препарат Botox® (100 ОД/1 ампулу)	Препарат Dysport® (500 ОД/1 ампулу)
Метод 1 (висока концентрація)	100 ОД (1 ампула): 1 мл 0,9 % фізіологічного розчину	500 ОД (1 ампула): 2 мл 0,9 % фізіологічного розчину
	→ 0,1 мл розчину = 10 ОД ботулотоксину	→ 0,1 мл розчину = 25 ОД ботулотоксину
	→ 0,01 мл solution = 1 ОД ботулотоксину	→ 0,01 мл розчину = 2,5 ОД ботулотоксину
Метод 2 (низька концентрація)	100 ОД (1 ампула): 2 мл 0,9 % фізіологічного розчину	500 ОД (1 ампула): 4 мл 0,9 % фізіологічного розчину
	→ 0,1 мл розчину = 5 ОД ботулотоксину	→ 0,1 мл розчину = 12,5 ОД ботулотоксину
	→ 0,01 мл розчину = 0,5 ОД ботулотоксину	→ 0,01 мл розчину = 1,25 ОД ботулотоксину

Після введення фізіологічного розчину для відновлення наступним кроком є обережне перемішування, щоб мінімізувати непотрібне руйнування токсину. Оскільки після відновлення залишається мало часу (протягом 24 годин для Botox® та Dysport®), ефективніше вводити ботулотоксин після збору достатньої кількості пацієнтів, які потребують лікування ботулотоксином.

Зазвичай, перевага надається шприцу об'ємом 1 мл, яким можна контролювати об'єм на 0,01 мл. Спеціалісту потрібен об'єм на 0,03-0,05 мл більший, ніж цільовий об'єм, враховуючи мертвий простір всередині голки. Після того, як шприц належним чином наповнений розчином ботулотоксину, спеціаліст повинен видалити повітря [15].

Задля видалення бульбашок повітря та вирівнювання голки необхідно

дотримуватись наступних кроків [15]:

- швидко опустити шприц, тримаючи його за ковпачок. Це базується на ефекті інерції, і достатньо лише одного разу, щоб зібрати бульбашки зверху. Також можна постукати по корпусу;
- потягнути назад, перш ніж натискати вперед, поршень шприца. Це допоможе зберегти ботулотоксин у мертвому просторі голки;
- повернути скошений край голки в тому ж напрямку, що й позначки шкали шприца.

Вибір голки для ін'єкцій залежить від цільових ділянок. Оскільки більшість м'язів обличчя тонкі та розташовані близько до шкіри, для введення розчину ботулотоксину підходить тонка та коротка голка, така як голка 23-го або 24-го калібру. Натомість м'язи шиї та кінцівок товсті, великі та розташовані відносно глибоко від шкіри. Таким чином, необхідна товста та довга голка, така як голка 21-го калібру.

Схеми та техніки введення. Ін'єкції ботулотоксину рекомендуються для використання лише в обмежених областях. Причини обмеженого використання полягають у загальній дозі та вартості ботулотоксину. Тому визначення мішені є найважливішою процедурою в лікуванні ботулотоксином [15].

Визначення цільових ділянок має те саме значення, що й пошук симптоматичних м'язів. Неважко визначити цільові ділянки для корекції станів, що супроводжуються стійким м'язовим гіпертонусом, таких як фіксована дистонія або спастичність. Однак, гіперкінетичні рухові розлади є складнішими для діагностики. Особливо для рухової дистонії пошук цільових м'язів не є простим, оскільки напрямок аномального руху здається нерегулярним або змінюється щомиті. Ультрасонографія, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія та електроміографія є допоміжними інструментами, які допомагають визначити ціль [18]. Зокрема, електроміографія може надати динамічну інформацію та допомогти в точному

введенні ботулотоксину у цільові м'язи в режимі реального часу. Однак слід пам'ятати, що електроміографія не замінює знання анатомії та є лише допоміжним інструментом. Ще один важливий момент – уникати ін'єкцій ботулотоксину поблизу місць, де часто виникають побічні ефекти. Зокрема, процедура для голови та ший вимагає особливої обережності.

Після вибору цільових м'язів для ін'єкції ботулотоксину наступним кроком є визначення необхідної кількості препарату та кількості місць ін'єкції. Рекомендовані об'єми для кількох цільових м'язів наведені в інструкції про препарат. Однак реакція варіюється від людини до людини, і інформація для кожного можливого показання не включена. Таким чином, об'єм та місце ін'єкції слід індивідуалізувати з урахуванням статі, віку, стану здоров'я тощо.

Основні принципи щодо визначення об'єму ін'єкції [15]:

- для більших цільових м'язів потрібен більший об'єм ботулотоксину;
- безпечніше спочатку застосовувати низьку дозу;
- важливо розуміти можливу картину дифузії ботулотоксину.

Відомо про кілька важливих особливостей картини дифузії ботулотоксину у довгому м'язі спини кроликів [19]:

- дифузія ботулотоксину А відбувалася дозозалежним чином; картина поширення у введеному м'язі була більш лінійною, ніж у віддаленому м'язі на тій самій відстані;
- нижчі дози не впливали на інший м'яз, розташований на відстані 45 мм від місця ін'єкції, тоді як вищі дози дифундували навіть у цей м'яз.

Дослідження підтверджує концепцію, що ін'єкція нижчих доз у кілька місць може зменшити побічні ефекти, запобігаючи дифузії ботулотоксину, іншими словами, його біологічному ефекту, до інших м'язів за межами місця ін'єкції [20]. Тому рекомендується високу потенцію, та низьке розведення ботулотоксину для оромандибулярної, лінгвальної, краніальної, шийної та дистальної дистоній кінцівок, які є малими та локалізованими мішенями [21].

На противагу цьому, низька потенція, високе розведення ботулотоксину більш корисна для великих м'язів.

Спосіб ін'єкції головним чином залежить від анатомічних особливостей цільових ділянок.

Поверхневі жирові відкладення розподілені по всьому обличчю, за винятком верхніх повік, носа та рота. Більшість м'язів розташовані безпосередньо під шкірою та підшкірним жиром, тоді як періокулярні та періоральні ділянки мають мало жирової тканини [22]. Шкіра обличчя відносно тонка порівняно з іншими частинами. Особливо товщина шкіри очних ділянок становить лише близько 0,5 мм. Тому, коли метою є круговий м'яз ока або круговий м'яз рота, голку слід вводити горизонтально до шкіри якомога глибше, хоча посилення болю в місці ін'єкції неминуче. Розгладження зморшок шкіри важливе для легкого введення голки. У цих ділянках також рекомендується формування везикул, оскільки це допомагає локалізувати ступінь хіміоденервації. Для інших м'язів кут між голкою та шкірою потрібно встановити трохи вищим, щоб голку можна було ввести глибше. Ще одним важливим аспектом анатомії м'язів є те, що вони не містять м'язових веретен (за винятком жувальних м'язів), тому ін'єкції ботулотоксину впливають безпосередньо на екстрафузальні м'язові волокна обличчя. З іншого боку, м'язи шиї та кінцівок великі та розташовані глибше. Для ефективної доставки ботулотоксину необхідна довга голка, введена перпендикулярно до шкіри. Такий напрямок введення також добре зменшує біль. Захоплення та фіксація м'язів є важливими для точного націлювання. Поза активації відповідних м'язів, а також методи візуалізації чи електроміографічного контролю можуть суттєво полегшити доступ до глибокорозташованих м'язів. Перед введенням розчину ботулотоксину необхідно злегка відтягнути голку назад, щоб переконатися, що її кінчик знаходиться в межах цільового м'яза та не потрапив у судину [15].

2.2 Корекція мімічних зморшок

Ін'єкції ботулотоксину для корекції зморшок на обличчі є поширеною косметичною процедурою. Ін'єкції ботулотоксину, особливо у верхній третині обличчя, забезпечують передбачуваний ефект, характеризуються мінімальною кількістю побічних реакцій і асоціюються з високим рівнем задоволеності пацієнтів [23].

Пацієнти з динамічними зморшками демонструють найвиразніші покращення після ін'єкцій ботулотоксину і є оптимальними кандидатами для такого лікування [24]. Пацієнти зі статичними зморшками, що видно у стані спокою, також є кандидатами, але результати настають повільніше, і пацієнтам може знадобитися два або три послідовні сеанси введення ботулотоксину для значного покращення. Глибокі статичні зморшки можуть не повністю реагувати лише на ін'єкції ботулотоксину та можуть вимагати комбінованого лікування з дермальними філерами або іншими косметичними процедурами для досягнення оптимальних результатів. Встановлення реалістичних очікувань під час консультації є ключовим чинником, що впливає на задоволеність пацієнтів і загальний успіх лікування ботулотоксином [24]. Протипоказання до ін'єкцій ботулотоксину включають келоїдні рубці, нервово-м'язові розлади (наприклад, міастенію гравіс), алергію на компоненти продукту ботулотоксину, нереалістичні очікування та розлади дисморфофобії [25, 26].

Лікар і пацієнт одночасно оцінюють проблемні ділянки обличчя за допомогою ручного дзеркала під час консультації. Визначаються асиметрії, такі як нерівномірна висота брів та розріз очей. Призначаються пріоритети ділянок та обговорюються варіанти лікування, включаючи очікувані результати та можливі ускладнення. Варіанти лікування статичних зморшок включають процедури шліфування (наприклад, хімічні пілінги, мікродермабразія, лазери), місцеві засоби (наприклад, ретиноїди) та хірургічні процедури. Фотодокументація рекомендується для будь-якої естетичної

процедури. Динамічні та статичні фотографії ділянок лікування зазвичай робляться до лікування та через два тижні після лікування, як тільки клінічні ефекти стають очевидними [27].

Під час підготовки до лікування ботулотоксином або будь-якої ін'єкційної процедури, синці можна мінімізувати, порадивши пацієнтам припинити прийом аспірину та будь-яких ліків або харчових добавок, що мають антикоагулянтну дію, за два тижні до лікування. Анестезія зазвичай не потрібна для лікування ботулотоксином [26].

Доза ботулотоксину, що вводиться в м'язи глабелярного комплексу для корекції зморшок лоба, визначається видом препарату та анатомічними особливостями й масою цільових м'язів. Початкові дози, що використовуються для лікування зморшок на лобі препаратами ботулотоксину складають [28]:

- 20-25 ОД для препарату Botox®,
- 50-60 ОД препаратом Dysport®,
- 20-25 ОД препаратом Xeomin®.

Цільові м'язи глабелярного комплексу можна ідентифікувати, якщо пацієнт активно нахмуриться, а ін'єкції робляться в скорочені м'язи. Невеликі об'єми розчину ботулотоксину вводяться, зазвичай 1 мл або менше, за допомогою голки 30 калібру та довжиною 1 дюйм. Існує п'ять місць ін'єкцій: одна ін'єкція в м'яз-процерус і по дві в кожен з м'язів-морщиків надбрівних м'язів. Ботулотоксин зазвичай використовується для лікування інших зморшок у верхній третині обличчя, таких як горизонтальні зморшки на лобі, при ін'єкції в лобовий м'яз, та «гусячі лапки» при ін'єкції в латеральні кругові м'язи ока. Часто повідомляється про локалізоване печіння або поколювання під час ін'єкції, яке минає протягом кількох хвилин [24].

Місця ін'єкцій на обличчі та цільові м'язи на які спрямована дія ботулотоксину зображені на рис. 2.1 [29].

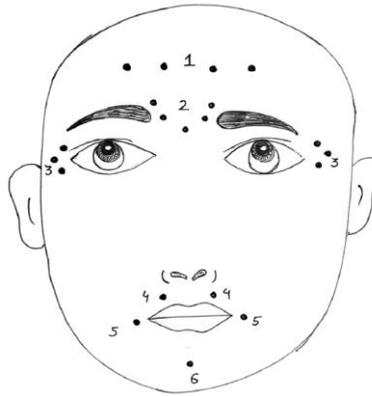


Рис. 2.1. Місця ін'єкцій ботулотоксину типу А на обличчі [29]:

1 – зморшки на чолі (лобовий м'яз); 2 – зморшки міжбрів'яної складки/нахмурення (м'язи-гофратори та м'язи-процеруси); 3 – гусячі лапки або латеральні орбітальні зморшки: (коловий м'яз ока); 4 – періоральні зморшки, зморшки курця (коловий м'яз рота); 5 – зморшки маріонетки (м'яз, що опускає кут рота); 6 – дисфункція підборіддя (підборідний м'яз).

Пацієнтам рекомендується уникати лежання на спині протягом чотирьох годин після лікування. Їм також рекомендується уникати масажу або нагрівання ділянки лікування, а також дій, що викликають почервоніння (таких як інтенсивні фізичні вправи, вживання алкоголю та використання гарячої ванни) в день лікування. Ці методи подальшого догляду використовуються для зменшення потенційного поширення токсину, проте вони не підтвержені рандомізованими контрольованими дослідженнями [23].

Часткове зниження функції цільових м'язів міжбрівкового комплексу спостерігається на третій день після ін'єкції ботулотоксину, причому максимальне зниження помітне через два тижні після ін'єкції. Повернення функції м'язів відбувається поступово, зазвичай через три-чотири місяці після лікування. Подальше лікування рекомендується проводити, коли в зоні лікування помітне скорочення м'язів, перш ніж зморшки на обличчі повернуться до свого вигляду до лікування. Після кількох процедур тривалість дії ботулотоксину може збільшуватися, тому в окремих пацієнтів інтервали між ін'єкціями можна подовжувати більш ніж до трьох-чотирьох місяців [23].

2.3 Лікування гіпергідрозу та інших функціональних розладів

Ботулотоксин може використовуватися у терапії різних функціональних розладів, серед яких гіпергідроз, цервікальна дистонія, блефароспазм, хронічні мігрені [30].

Ботулотоксин для лікування гіпергідрозу. Первинний гіпергідроз визначається як ідіопатичне надмірне потовиділення, що триває шість місяців або більше та має принаймні дві з наступних ознак: порушення повсякденної активності, двостороннє симетричне потовиділення, частота більше одного разу на тиждень, позитивний сімейний анамнез, початок до 25 років та припинення вогнищевого потовиділення під час сну. Вогнищевий гіпергідроз зазвичай локалізується в пахвових западинах, на долонях та підощвах і не передбачає більш поширеної вегетативної дисфункції [31]. Перед використанням ін'єкційної терапії гіпергідрозу ботулотоксином має бути продемонстровано неефективність нехірургічних методів лікування, таких як місцеві антиперспіранти для пахвової, підощовної та долонної ділянок, а також іонофорез водопровідної води для долонної та підощовної ділянок. Загальна схема введення ботулотоксину А в терапії гіпергідрозу наведена в таблиці 2.2 [30].

Таблиця 2.2.

Схема введення ботулотоксину типу А для лікування гіпергідрозу [30]

Параметр	Рекомендації
Розчинник	0,9 % сольовий розчин
Концентрація	25 ОД ботулотоксину на 1 мл 0,9 % сольового розчину
Пахвова область	50 ОД ботулотоксину в 2 мл розчину на одну пахвову ділянку (3 мл для великих пахвових ділянок)
Область долонь	100 ОД ботулотоксину в 3-4 мл на сольового розчину на долоню
Область підощв	150-250 ОД ботулотоксину в 6-8 мл сольового розчину на стопу

Ін'єкції у пахвовій області. Для визначення розташування потових залоз у пахвовій западині може використовуватися тест Мінора з йодним крохмалем або відповідно до ділянки з волоссям перед введенням препарату бетадину.



Рис. 2.2. Поле ін'єкцій в пахвовій області [31]

Ботулотоксин вводиться у пахвову область голкою 26-го або 30-го калібру на протитуберкульозному шприці. У більшості пацієнтів 40 рівномірно розподілених місць ін'єкцій розміщуються підшкірно в кожній пахвовій западині (20 ін'єкцій на мілілітр розчину для ін'єкцій), при цьому місця ін'єкцій знаходяться на відстані приблизно 8 мм одне від одного. Голка вводиться під кутом 45 градусів, приблизно на 2 мм у дерму скошеною стороною догори. Після введення шприц повільно натискають, щоб ввести приблизно 0,05 мл розчину під шкіру, після чого його витягують. Ін'єкцію слід виконувати одним плавним рухом, щоб зменшити травматизацію ділянки [31].

Загальний об'єм ін'єкції на пахвову западину становить 50 одиниць відновленого ботулотоксину А, що, як було встановлено, є мінімальною дозою, необхідною для викликання ангідрозу у здорових пацієнтів. У більшості пацієнтів ці 50 одиниць розводять у 2 мл нормального фізіологічного розчину, але у пацієнтів з більшими пахвовими западинами іноді використовується до 3 мл для відновлення 50 одиниць [32].

Ін'єкції в області долонь та підшов. Через велику кількість нервових закінчень у долонях та підшвах біль може бути значним через численні

ін'єкції, необхідні для досягнення бажаного ефекту. Щоб зменшити дискомфорт від ін'єкції використовують кілька методів анестезії, включаючи пероральну та внутрішньовенну седацию, Dermojet, місцевий крем з лідокаїном, блокаду Бієра та кріоаналгезію [33]. Блокади променевого та ліктьового нервів, за умови правильного застосування, дуже ефективні для мінімізації болю та зазвичай використовуються перед ін'єкцією.

Однак не всі лікарі можуть надійно виконати процедуру, і існує додатковий ризик того, що блокада може тимчасово або постійно пошкодити нерв. Крім того, багатьом пацієнтам не подобається відчуття тимчасово непрацездатної руки. Тому часто використовується Dermojet – це пристрій, який здійснює безголкову анестезію, використовуючи тиск повітря для введення 2% лідокаїну. Однак цей пристрій вимагає численних ін'єкцій, оскільки ін'єктор повинен зупинитися після обробки чотирьох або п'яти ділянок, щоб забезпечити введення ботулотоксину лише в обмежену ділянку, попередньо оброблену Dermojet [34].

З численних методів, доступних для мінімізації болю під час лікування долонно-підшовного гіпергідрозу, перевагу має кріоаналгезія через її зручність, ефективність, низький ризик та мінімальну вартість. Крижані пакети кладуть на уражену ділянку на 15 хвилин до ін'єкції, щоб охолодити її. Для пацієнтів, які більш чутливі до болю або бояться болю пов'язаного з ін'єкцією, місцевий 2,5% крем з лідокаїном наноситься за 30-60 хвилин до процедури [31].

Деякі лікарі використовують вібрацію разом з крижаними пакетами для зменшення больових відчуттів. Вважається, що стимуляція вібраційних рецепторів пригнічує інтернейрони, які передають больовий сигнал. Вібрацію можна застосовувати за допомогою ручного масажера або іншого подібного пристрою [35].

Поле ін'єкції визначають як сітку на долоні та підшві. Після визначення поля ін'єкції, загалом 100 одиниць ботулотоксину А вводять на кожну долоню за допомогою голки 26-го або 30-го калібру та туберкульозного шприца.

Ботулотоксин розводять у 3-4 мл фізіологічного розчину, а потім підшкірно вводять у кожну квадратну ділянку долоні площею 1 см та у три місця на кожному пальці [31].



Рис. 2.3. Поле ін'єкцій в області долонь та підошв [31]

Після процедури прикладають пакети з льодом протягом 15 хвилин, щоб підтвердити відсутність негайної реакції на токсин. М'язова слабкість є найпоширенішим побічним ускладненням. Слабкість зазвичай відзначається при максимальній опорі та часто є тимчасовою, триваючи кілька тижнів після ін'єкції. Підошовний гіпергідроз створює ті ж труднощі, що й долонний. Обидві області особливо чутливі та мають товстий епідерміс, що робить місцеві засоби менш ефективними. Враховуючи більшу площу поверхні підошв порівняно з пахвовою та долонною областями, 150 одиниць ботулотоксину А вводять через голку 26-го або 30-го калібру за допомогою шприца з туберкульозом, дотримуючись сітки місць ін'єкцій. Ботулотоксин розводять у 6-8 мл фізіологічного розчину. Через високу чутливість області її охолоджують до та після процедури. У особливо чутливих пацієнтів місцевий лідокаїн застосовується за 30-60 хвилин до процедури [31].

Ефект від терапії гіпергідрозу ботулотоксином зберігається протягом 6-9 місяців, після чого необхідні повторні ін'єкційні процедури [31].

Ботулотоксин для лікування цервікальної дистонії. Цервікальна дистонія – це нервово-м'язове захворювання, яке спричиняє мимовільне скорочення уражених м'язів шиї, що призводить до порушення положення голови та рухів голови, що часто супроводжуються болем та труднощами у

виконанні повсякденних завдань. М'язи, в які зазвичай вводять ін'єкції, включають селезіночний м'яз голови, грудино-ключично-соскоподібний м'яз, трапецієподібний м'яз та інші [30].

Початкова доза зазвичай дотримується загальноприйнятого режиму, наприклад, 500 ОД препарату Dysport®. Повторне дозування залежить від клінічної відповіді на лікування. Загальні дози варіюються протягом одного сеансу, причому Dysport® становить в середньому приблизно 652,5 ОД за сеанс, а Botox® – близько 159,5 ОД, причому дози Xeomin® еквівалентні дозам Botox® [30].

Побічні ефекти, як правило, легкі та тимчасові, включаючи дисфагію, слабкість шиї та дискомфорт. Тому лікування підбирається індивідуально, щоб забезпечити максимальну користь для пацієнта та мінімізувати побічні ефекти. Покращення симптомів зі стійким ефектом з часом свідчить про те, що ін'єкції ботулотоксину мають позитивний ефект [36].

Ботулотоксин для лікування блефароспазму. Мимовільне скорочення м'язів повік (кругового м'яза ока, м'яза корругатора та м'яза процеруса), що призводить до хронічного закриття повік, є фокальною дистонічною формою, яка називається блефароспазмом [30]. Ботулотоксин завжди був препаратом першої лінії для лікування цього стану. Ін'єкції ботулотоксину переважно спрямовані на круговий м'яз ока, який відповідає за закриття повік. Дози варіюються від 15 до 42,5 ОД на сеанс. Ботулотоксин є високоефективним у 86 % пацієнтів [37]. До поширених побічних ефектів належать слабкість кругового м'яза ока, птоз, сухість очей та екхімоз, які є тимчасовими та зазвичай легкими [38].

Ботулотоксин для лікування спастичності після інсульту. Спастичність після інсульту характеризується аномальним підвищенням м'язового тону через патологію центральної нервової системи. Цей стан перешкоджає довільним рухам, особливо тим, що пов'язані з руховими функціями. Ботулотоксин призначається для зниження м'язового тону пацієнтам із хронічною спастичністю після неврологічної травми [39].

Ботулотоксин забезпечує помітне зниження м'язового тонусу та спастичності як у верхніх, так і в нижніх кінцівках після інсульту. Він вважається безпечним, побічні ефекти трапляються рідко та зазвичай легко. Литкоподібний м'яз є найчастіше лікуваним м'язом при спастичності нижніх кінцівок, тоді як кілька м'язів-згиначів зазвичай лікуються при спастичності верхніх кінцівок [39].

Вибір конкретних м'язів та дозування залежить від тяжкості та локалізації спастичності. Рекомендації пропонують максимум 600 ОД препарату Botox® або 1500 МО Dysport® для мінімізації ризику значних побічних ефектів [30].

Ботулотоксин для лікування хронічної мігрені. Хронічні мігрені ефективно лікуються за допомогою ботулотоксину. Дослідження показують зниження частоти мігрені від 0,23 до 1,56 головних болів на місяць [40, 41]. Протокол передбачає введення 155 МО Botox® [42]. Ін'єкції спрямовуються в лобовий м'яз, м'яз-гофратор надбрівниць, процерус, скроневий м'яз, потиличний м'яз та круговий м'яз ока. Часто використовується підхід «слідуй за болем», спрямований на м'язи, де біль найінтенсивніший [30].

2.4. Комбіновані підходи та поєднання з іншими методиками

Комбіноване використання ботулотоксину в кометологічній та дерматологічній практиці разом з дермальними філерами (головним чином гіалуроновою кислотою) або мікронідлінгом спрямоване на вирішення проблем старіння обличчя, ремоделювання рубців та покращення якості шкіри [43-48].

Біологічне та клінічне обґрунтування комбінованих підходів ґрунтується на взаємодоповнюючих механізмах. Так, ботулотоксин забезпечує оборотну хемоденервацію, яка зменшує динамічні м'язові сили та локальну нервово-м'язову мікротравму, тим самим зменшуючи утворення

зморшок та напругу в тканинах, що загоюються. Філери на основі гіалуронової кислоти здатні відновлювати втрачений об'єм та коригувати структурні дефіцити завдяки заповненню простору та ефектам гідрофільної матриці. Мікронідлінг (з місцевими ад'ювантами або без них) індукує контрольоване пошкодження шкіри для стимуляції неколагенезу. При комбінуванні ці методи впливають на різні, але синергетичні біологічні мішені – механічний натяг, об'єм позаклітинного матриксу, клітинну сигналізацію та контрольовані реакції на пошкодження – що призводить до результатів, що перевершують в багатьох клінічних аспектах терапії кожним із методів окремо.

Комбінування з гіалуроновою кислотою. Останні клінічні та експериментальні дослідження свідчать, що комбіноване застосування ботулотоксину типу А та дермальних філерів на основі гіалуронової кислоти забезпечує більш виражені та стабільні естетичні результати у періокулярній, середній та нижній третинах обличчя порівняно з використанням кожного з методів окремо. Такий підхід дозволяє одночасно впливати як на динамічні, так і на статичні компоненти старіння, що зумовлює комплексне омолодження обличчя. Контрольовані клінічні дослідження, спеціально спрямовані на оцінку ефективності поєданого використання ботулотоксину типу А та гіалуронових філерів, продемонстрували достовірне покращення текстури шкіри, зменшення вираженості пор, відновлення контурів середньої зони обличчя, а також позитивну динаміку показників омолодження періорбітальної ділянки, включно зі зменшенням дрібних зморшок і ознак втоми [43, 44, 45].

Комбінація гіалуронової кислоти та ботулотоксину в естетичній медицині може реалізовуватися за двома основними терапевтичними підходами. Перший підхід спрямований на так звану омолоджувальну підтяжку обличчя, яка полягає у корекції вікової в'ялості тканин та птозу, зумовлених втратою об'єму і змінами м'язового тону. У межах цього підходу ботулотоксин використовується для релаксації гіперактивних м'язів, що сприяють опущенню м'яких тканин, тоді як ін'єкції гіалуронової кислоти

відновлюють дефіцит об'єму у ключових анатомічних зонах. Синергічна дія цих методів забезпечує більш гармонійний та природний ліфтинговий ефект, покращуючи пружність і чіткість контурів обличчя.

Другий підхід орієнтований на корекцію зморшок і усунення втомленого вигляду обличчя, який формується внаслідок хронічної м'язової активності та вікової деградації дермального матриксу. У цьому випадку ботулотоксин застосовується для зменшення активності мімічних м'язів, що відповідають за формування динамічних зморшок, тоді як гіалуронова кислота вводиться з метою заповнення сформованих складок і відновлення гладкості шкірної поверхні. Така комбінація дозволяє не лише скоригувати наявні зморшки, але й знизити ймовірність їх подальшого поглиблення.

Клінічний ефект від комбінованих ін'єкцій ботулотоксину та гіалуронової кислоти стає помітним приблизно через 10-15 днів після проведення процедури, що проявляється у більш молодому, розслабленому та відновленому зовнішньому вигляді обличчя. При цьому важливо враховувати відмінності у фармакодинаміці обох засобів: дія гіалуронової кислоти є практично негайною та остаточно стабілізується протягом двох тижнів, тоді як клінічний ефект ботулотоксину наростає поступово і досягає максимуму через 5-10 днів після ін'єкції. Обидва методи мають тимчасовий характер: гіалуронова кислота зазнає поступової біодеградації та виводиться з організму в середньому протягом 9-12 місяців, тоді як ефект ботулотоксину зберігається приблизно 4-6 місяців, що зумовлює необхідність повторних процедур для підтримання досягнутого естетичного результату [46, 47, 48].

Комбінування з мікронідлінгом. Комбіноване використання ботулотоксину типу А та мікронідлінгу являє собою сучасний підхід в естетичній дерматології, спрямований на омолодження шкіри [46, 47, 48]. У цьому контексті ботулотоксин не вводиться внутрішньом'язово, як у звичайних протоколах хемоденервації, а натомість застосовується місцево на шкіру, попередньо оброблену мікронідлінгом.

Мікронідлінг викликає контрольовані мікротравми епідермісу та поверхневої дерми, запускаючи каскади загоєння ран, які включають активацію фібробластів та посилення синтезу колагену та еластину. У поєднанні з місцевим застосуванням ботулотоксину передбачається, що процедура створює синергічний ефект, завдяки якому мікронідлінг посилює ремоделювання шкіри, тоді як ботулотоксин має легкий гальмівний вплив на поверхневі м'язові волокна, потові та сальні залози. На відміну від традиційних ін'єкцій ботулотоксину, які, в першу чергу, спрямовані на динамічні зморшки шляхом паралічу м'язів, цей комбінований підхід зосереджений на покращенні текстури шкіри, зовнішнього вигляду пор та дрібних поверхневих зморшок [46, 47, 48].

Послідовність процедур є важливим практичним міркуванням. У комбінованих методах лікування, спеціально розроблених для місцевої доставки ботулотоксину, спочатку виконується мікронідлінг, а потім нанесення розведеного ботулотоксину на оброблену шкіру або одночасна доставка за допомогою пристроїв, що дозволяють місцеву інфузію під час введення. Навпаки, коли плануються звичайні внутрішньом'язові ін'єкції ботулотоксину, потрібен часовий інтервал. Мікронідлінг зазвичай відкладається приблизно на два тижні після ін'єкції, щоб забезпечити адекватну локалізацію нейротоксину, або ж виконується за один-два тижні до ін'єкційного лікування.

З процедурної точки зору, лікування включає стандартне очищення шкіри, нанесення місцевого анестетика за показаннями та мікронідлінг за допомогою пристрою, який створює рівномірні мікроканали контрольованої глибини. Потім ботулотоксин наноситься на поверхню шкіри, де він проникає через ці канали. Ця методика мінімізує травму тканин порівняно з ін'єкційними підходами та обмежує системну дифузію, оскільки токсин обмежений поверхневими компартментами.

Комбінований метод пов'язаний з покращенням гладкості, пружності та загальної текстури шкіри. Неоколагенез, керований мікронідлінгом, сприяє

покращенню архітектури дерми, тоді як ботулотоксин може зменшити дрібні зморшки, послаблюючи активність поверхневих м'язів та зменшуючи продукцію еккринових та сальних залоз. Зниження вироблення шкірного сала може сприяти видимому зменшенню розміру пор, а модуляція активності меланоцитів була запропонована як механізм, що лежить в основі повідомлених покращень гіперпігментації, хоча цей ефект потребує подальшого дослідження [46, 47, 48].

Клінічні результати можуть бути частково помітними невдовзі після лікування, особливо щодо гладкості та яскравості шкіри. Тривалість результатів залежить від індивідуальних факторів пацієнта, включаючи вік, початковий стан шкіри, рівень метаболізму та догляд після процедури.

Післяпроцедурне лікування спрямоване на мінімізацію запалення та запобігання вторинним ускладненням. Пацієнтам рекомендується уникати надмірного нагрівання, впливу ультрафіолету, важкої фізичної активності та місцевих подразників протягом короткого періоду після процедури. Механічні маніпуляції з обробленою ділянкою не рекомендуються для збереження цілісності мікроканалів на ранній стадії загоєння [46, 47, 48].

Висновки до розділу 2

Аналіз сучасних методів застосування ботулотоксину в косметології свідчить про його багатопланову роль як інструмента естетичної та функціональної корекції. Ефективність і безпека ботулотоксину значною мірою залежать від коректної підготовки препарату, вибору концентрації розчинника, типу голки та точності проведення ін'єкцій. Індивідуалізація дозування і схеми введення з урахуванням анатомічних особливостей, віку, статі та функціонального стану м'язів є необхідною умовою досягнення оптимального клінічного результату та мінімізації побічних ефектів.

Застосування ботулотоксину для корекції мімічних зморшок підтверджує його високу ефективність, особливо у пацієнтів із динамічними

зморшками верхньої третини обличчя. Водночас підкреслюється обмеженість монотерапії при глибоких статичних зморшках, що обґрунтовує доцільність комбінованих підходів. Застосування ботулотоксину при функціональних розладах, таких як гіпергідроз, цервікальна дистонія, блефароспазм, хронічні мігрені підтверджує його терапевтичну цінність далеко за межами суто естетичної косметології. Разом із тим ці показання потребують особливої точності у виборі м'язів-мішеней, дозування, а також ретельного моніторингу побічних ефектів.

Поєднання ботулотоксину з дермальними філерами на основі гіалуронової кислоти або з мікронідлінгом забезпечує синергічний ефект за рахунок одночасного впливу на м'язову активність, об'єм тканин, якість дермального матриксу та процеси регенерації. Такі методики дозволяють досягати більш виражених, гармонійних і триваліших результатів порівняно з простим лікуванням одним методом, особливо у складних клінічних випадках вікових змін шкіри.

РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ЗАСТОСУВАННЯ БОТУЛОТОКСИНУ В КОСМЕТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

3.1. Вибірка дослідження та особливості проведення процедур

У дослідженні взяли участь 10 пацієнтів віком від 27 до 48 років, які звернулися до спеціалізованого косметологічного закладу з метою корекції активних мімічних зморшок та ознак вікового старіння шкіри обличчя. Усі учасники дали інформовану згоду на проведення процедур із застосуванням БТА.

Критерії включення до дослідження включали: наявність мімічних зморшок у верхній та нижній третині обличчя, що потребують корекції БТА, відсутність відомих протипоказань до застосування БТА, а також згода пацієнта на участь у дослідженні та фотодокументування результатів. До критеріїв виключення відносилися: вагітність та період лактації, наявність нервово-м'язових захворювань, гострі запальні або інфекційні процеси у зоні запланованих ін'єкцій та прийом антибіотиків групи аміноглікозидів.

Усім учасникам дослідження було проведено ін'єкційну корекцію мімічних зморшок, при цьому використовувались різні препарати БТА для порівняльного аналізу ефективності та безпечності: «Диспорт» (Dysport), «Ботокс» (Botox), «Ксеомін» (Xeomin) та «Нейронокс» (Neuronox). Розрахунок дозування препарату (у відповідних одиницях дії – ОД) здійснювався індивідуально для кожного пацієнта лікарем-дерматокосметологом відповідно до ступеня вираженості зморшок та активності мімічних м'язів, а самі ін'єкції проводились внутрішньом'язово у визначені анатомічні точки.

Клінічна оцінка стану шкіри та ефективності корекції здійснювалась у динаміці (до процедури та на 14-й день) за допомогою візуального аналізу зморшок у стані спокою та при максимальній мімічній активності. Для об'єктивного визначення ступеня корекції у зонах введення препарату також використовувались спеціалізовані діагностичні шкали (наприклад, шкали

оцінки вираженості зморшок (Wrinkle Severity Scale) (рис.3.1).

Wrinkle Severity Rating Scale¹



Рис. 3.1. Шкала оцінки вираженості носогубних складок

Для забезпечення максимальної ефективності та безпечності ботулінотерапії важливим є чітке дотримання протоколу підготовки пацієнта.

Підготовчі етапи перед процедурою:

Процес підготовки до ін'єкцій БТА охоплює три основні блоки: медичне обстеження та консультування, підготовка препарату та безпосередня підготовка зони ін'єкції.

1. Медичне обстеження та консультування (Оцінка пацієнта).

Цей етап є критично важливим для мінімізації ризиків та прогнозування результату:

- Збір анамнезу: Ретельний збір медичного анамнезу для виявлення абсолютних і відносних протипоказань, таких як нервово-м'язові захворювання, прийом антибіотиків-аміноглікозидів, антикоагулянтів, а також наявність вагітності чи лактації.

- Оцінка зони корекції: Оцінюється ступінь вираженості мимічних зморшок у спокої та при мимічній активності, що допомагає визначити необхідні м'язи-мішені. Проводиться фотодокументування (досліджувані пацієнти фотографуються в стані спокою та при максимальній нарузі мимічних м'язів).

- Визначення дозування та точок введення: на основі оцінки індивідуальної активності м'язів лікар-дерматокосметолог розраховує необхідну кількість ОД для кожного препарату та розмічає точки ін'єкцій.
- Підписання інформованої згоди: Пацієнт отримує вичерпну інформацію про процедуру, можливі побічні ефекти та очікуваний результат, після чого підписує інформовану згоду на участь у дослідженні та проведення процедури (рис.3.2).

Інформація згоди на процедуру

ПІБ _____
 Телефон _____ Серія препарату _____
 Вік _____ Первинна/повторна корекція _____ Термін придатності _____
 Алергічні реакції _____ Розчинник _____ Об'єм _____
 Хвороби, що супроводжують _____
 Перенесені травми, оперативне втручання _____
 Лікарські препарати, які приймає зараз _____
 Додаткові відомості _____

Область введення



Ботулотоксин типу А для терапії викликає оборотне розслаблення мимичних м'язів, що призводить до розгладжування зморшок. Ефект настає протягом тижня і досягає максимуму до 2-3 тижнів після процедури. Тривалість ефекту становить 3-4 місяці, після чого можлива повторна процедура.

Побічні ефекти
 Протягом кількох днів після процедури можливі болі, відчуття тиску, гематоми, почервоніння у місцях ін'єкцій. У деяких випадках можливий оборотний птоз повік, гіперчутливість до компонентів препарату. У 1-3% пацієнтів можлива нечутливість до дії ботулотоксину типу А.

Протипоказання
 Гіперчутливість до компонентів препарату, інфекції у місцях ін'єкцій, нервово-м'язові захворювання (міастенія гравіс), вагітність, лактація.

Поради після процедури
 Зберігати вертикальне положення тіла протягом 4 годин після ін'єкцій, не масажувати та не розминати місця ін'єкцій протягом доби. У наступні кілька днів утриматися від вживання алкоголю.

Мені у доступній формі роз'яснено про механізм дії та методику застосування ботулотоксину для корекції мимичних зморшок, про показання та протипоказання до процедури, про можливі побічні ефекти та ускладнення, дано докладні рекомендації щодо дотримання режиму після процедури, узгоджено дату контрольного огляду.

Область корекції	Доза

ПІБ _____ Підпис _____ Дата контрольного огляду _____

Рис. 3.2. Інформована згода пацієнта на проведення процедури

2. Приготування препарату.

Ботулінічний токсин є ліофілізованим (висушеним) порошком і потребує відновлення безпосередньо перед використанням:

- Розведення (Реконституція): Препарат розводиться стерильним фізіологічним розчином (0,9% натрію хлориду) до необхідної концентрації, згідно з інструкцією виробника та затвердженим протоколом дослідження.
- Дотримання умов: Важливо забезпечити асептичні умови, а також використовувати голки та шприци відповідного об'єму (зазвичай, інсулінові шприци з голками 30G-32G).
- Зберігання: Розведений препарат повинен бути використаний протягом часу, вказаного в інструкції, та зберігатися в холодильнику до моменту використання.

3. Безпосередня підготовка зони ін'єкції

- Дезінфекція: Зона, де проводитимуться ін'єкції, ретельно обробляється антисептичним розчином (наприклад, хлоргексидином або 70% етиловим спиртом).
- Знеболення (за необхідності): Хоча процедура зазвичай добре переноситься, може бути застосована місцева анестезія (наприклад, охолодження або аплікаційна анестезія кремом).

3.2. Аналіз ефективності методів корекції

Для аналізу отриманих клінічних результатів та оцінки ефективності проведеної ботулінотерапії було застосовано комплексний підхід, що включав порівняльний аналіз ефективності різних препаратів БТА (Диспорт, Ботокс, Ксеомін, Нейронокс) серед 10 пацієнтів, із застосуванням на різних групах мімічних м'язів верхньої та нижньої третини обличчя.

1 клінічний випадок:

Пацієнтка, жінка, 40 років, звернулася зі скаргами на виражені мімічні зморшки у верхній третині обличчя.

Клінічна картина: При огляді спостерігаються глибокі виражені вертикальні зморшки міжбрів'я (глабеллярні зморшки), які чітко проявляються під час міміки, а також помітні в стані спокою. Активних запальних елементів на шкірі немає. Шкіра еластична, без виражених пігментаційних порушень, відповідає віковій нормі.

Проведене лікування: Пацієнтці було проведено корекцію мімічних зморшок за допомогою БТА «Ботокс» в дозуванні 20 ОД. Препарат вводився в м'язи міжбрів'я (*m. corrugator supercilii*, *m. procerus*). Дозування та точки введення підбиралися індивідуально, з урахуванням вираженості зморшок та активності м'язів, для досягнення ефекту розгладження зморшок та легкого ліфтингу брів.

Результат після процедури: Результат оцінювався через два тижні після

ін'єкції, що є оптимальним терміном для прояву повної дії БТА (рис. 3.3).



Рис. 3.3. А – Стан пацієнтки до процедури; В – Стан пацієнтки через два тижні після ін'єкції БТА: відзначається повна релаксація м'язів, зморшки розгладжені, погляд відкритий. Робота виконана лікарем-дерматологом Водяник В.А.

2 клінічний випадок:

Пацієнтка, жінка, 48 років, звернулася зі скаргами на виражені мимічні та статичні зморшки у верхній третині обличчя.

Клінічна картина: При огляді спостерігаються глибокі статичні горизонтальні зморшки на чолі та виражені статичні вертикальні зморшки міжбрів'я (глабелярні зморшки), які чітко проявляються під час миміки, а також помітні в стані спокою.

Проведене лікування: Пацієнтці було проведено комплексну корекцію мимічних зморшок за допомогою БТА «Нейронокс», в дозуванні 34 ОД сумарно. Препарат вводився у м'язи лоба (*m. frontalis*), м'язи міжбрів'я (*m. corrugator supercilii*, *m. procerus*).

Результат після процедури: через 14 днів постерігалось значне розгладження динамічних зморшок та помітне зменшення глибини статичних зморшок на чолі та міжбрів'ї (рис. 3.4).

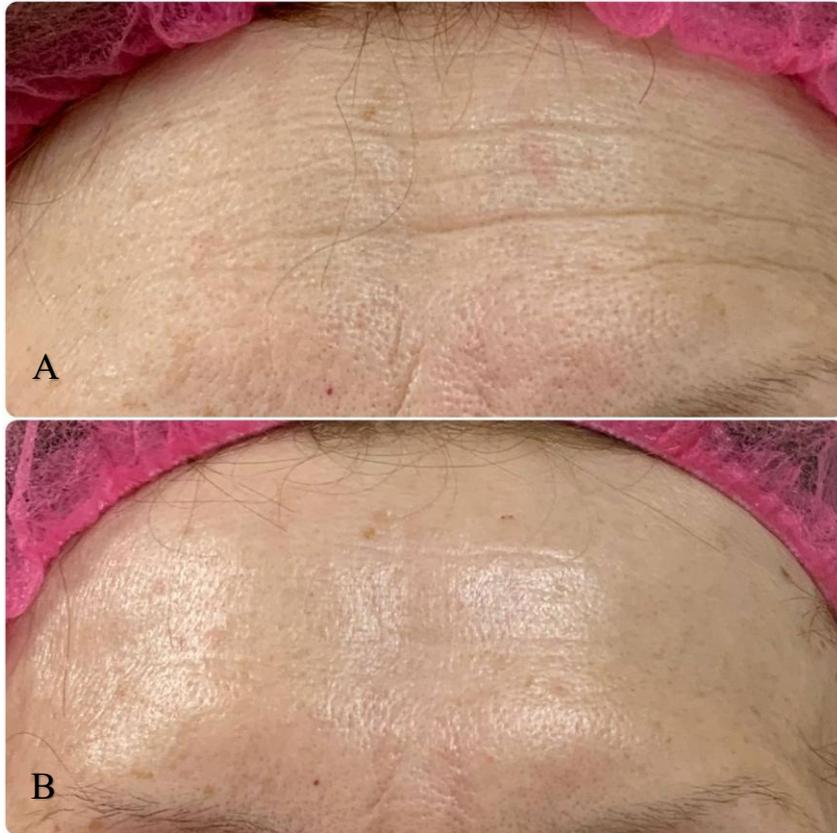


Рис. 3.4. А – Стан пацієнтки до процедури; В – Стан пацієнтки через два тижні після ін'єкції БТА: відзначається повна релаксація м'язів, зморшки розгладжені. Робота виконана лікарем-дерматологом Водяник В.А.

З клінічний випадок:

Пацієнтка: Жінка, 38 років, звернулася зі скаргами на виражені періорбітальні зморшки, відомі як "гусячі лапки", які помітні не тільки при посмішці, але і в стані спокою, надаючи обличчю втомленого вигляду.

Клінічна картина: При огляді спостерігаються множинні дрібні та помірно глибокі зморшки, що розходяться радіально від зовнішнього кута ока, особливо виражені при мимічній активності (посмішці, мруженні). Деякі зморшки зберігають свою глибину навіть у стані повного спокою. Шкіра

навколо очей тонка, з ознаками зниження тургору та еластичності.

Проведене лікування: Пацієнтці було проведено корекцію періорбітальних зморшок за допомогою БТА «Ксеомін» в дозуванні по 12 ОД на одну сторону. Препарат вводився у латеральну частину колового м'яза ока (*m. orbicularis oculi*) з обох боків. Дозування та точки введення підбиралися індивідуально, з урахуванням вираженості зморшок та активності м'яза, а також для збереження природної міміки та запобігання побічним ефектам.

Результат після процедури: Результат оцінювався через два тижні після ін'єкції. Спостерігалось значне розгладження динамічних періорбітальних зморшок та помітне зменшення глибини статичних "гусячих лапок" (рис. 3.5).

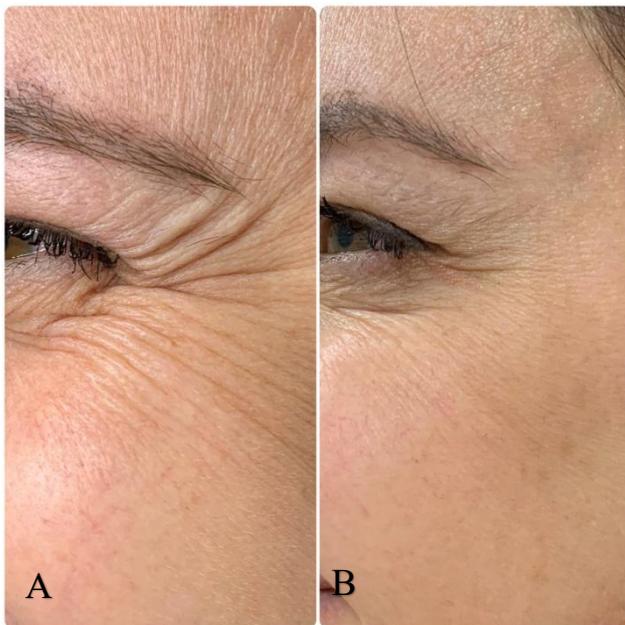


Рис. 3.5. А – Стан пацієнтки до процедури; В – Стан пацієнтки через два тижні після ін'єкції БТА. Робота виконана лікарем-дерматологом Водяник В.А.

4 клінічний випадок:

Пацієнтка: Жінка, 35 років, звернулася зі скаргами на візуальне розширення нижньої третини обличчя та гіпертрофію жувальних м'язів (*m. masseter*), що надає обличчю квадратної, "важкої" форми. Також пацієнтка відзначає нічний бруксизм (скрегіт зубами) та пов'язаний із цим дискомфорт у м'язах щелепи.

Клінічна картина: При огляді та пальпації виявлено значну гіпертрофію жувальних м'язів, що чітко контурується при стисканні щелеп. Це візуально розширює обличчя в нижній частині.

Пацієнтці було проведено корекцію овалу обличчя та гіпертонусу жувальних м'язів за допомогою БТА «Ботокс» в дозуванні 15 ОД на одну сторонцю, сумарно 30 ОД. Препарат вводився безпосередньо у жувальні м'язи (*m. masseter*) з обох боків. Дозування та точки введення підбиралися індивідуально, з урахуванням обсягу гіпертрофованого м'яза та його функціональної активності, з метою досягнення розслаблення м'яза та його поступової атрофії (зменшення в об'ємі).

Результат після процедури: Результат оцінювався через один місяць після ін'єкції (оскільки зменшення м'язового об'єму вимагає більше часу, ніж розгладження зморшок). Спостерігалось значне розслаблення жувальних м'язів, зникнення бруксизму, а також візуальне звуження обличчя в нижній третині, що призвело до формування більш витонченого (V-подібного) овалу обличчя (рис. 3.6).



Рис. 3.6. А – Стан пацієнтки до процедури; В – Стан пацієнтки через два тижні після ін'єкції БТА. Робота виконана лікарем-дерматологом Водяник В.А.

5 клінічний випадок:

Пацієнтка: Дівчина, 28 років, звернулася до косметологічного закладу зі скаргами на візуальне старіння шії, що проявляється у вигляді виражених вертикальних тяжів або смуг. Клієнтка відзначає, що ці тяжі стають особливо помітними під час розмови, сміху або будь-якого напруження м'язів шії.

Клінічна картина: при огляді та пальпації, особливо при активній міміці та напруженні, чітко контуруються гіпертрофічні медіальні краї підшкірного м'яза шії (платизми), які утворюють глибокі вертикальні смуги. Цей гіпертонус м'яза-депресора також може сприяти посиленню гравітаційного птозу в нижній третині обличчя. Верхнє зображення чітко демонструє виражені вертикальні тяжі, які потребують корекції.

Проведене лікування: пацієнтці було проведено корекцію вертикальних тяжів платизми за допомогою БТА, препарату Диспорт.

Використовувалася техніка офлейбл (використання БТА для естетичної корекції шії, що не є основним показанням в офіційній інструкції).

Препарат вводився інтрадермально та субдермально методом серії мікроін'єкцій вздовж кожного вертикального тяжа, починаючи від краю нижньої щелепи і рухаючись вниз, дотримуючись відстані приблизно 1-1,5 см між точками.

Загальна доза склала 280 ОД Диспорту (дозування підбиралося індивідуально, з урахуванням обсягу та сили гіпертонусу м'яза платизми).

Результат після процедури: Результат оцінювався через три тижні після ін'єкції. Спостерігалось значне згладжування вертикальних тяжів платизми, що особливо помітно при напруженні м'язів шії. Шия набула більш гладкого та підтягнутого вигляду (рис. 3.7).



Рис. 3.7. А – Стан пацієнтки до процедури; В – Стан пацієнтки через три тижні після ін'єкції БТА: відзначається повна релаксація м'язів. Робота виконана лікарем-дерматологом Калініченко О.І.

6 клінічний випадок:

Пацієнтка, жінка, 37 років, звернулася зі скаргами на виражені мимічні та статичні зморшки у верхній третині обличчя, що надавали їй напруженого та похмурого вигляду.

Клінічна картина: При огляді спостерігаються множинні, глибокі динамічні горизонтальні зморшки на чолі (лінії при активному піднятті брів) та виражені динамічні вертикальні зморшки міжбрів'я (глабеллярні зморшки), які чітко проявляються під час миміки, а також помітні в стані спокою (статичний компонент). Шкіра має помірну сонячну інсоляцію (наявність веснянок/пігментації). Ступінь птозу брів незначний.

Пацієнтці було проведено корекцію мимічних зморшок верхньої третини обличчя за допомогою БТА «Ботокс» в дозуванні 34 ОД сумарно. Препарат вводився у:

- м'яз лоба (*m. frontalis*) для корекції горизонтальних зморшок.

- м'язи міжбрів'я (*m. corrugator supercilii*, *m. procerus*) для корекції вертикальних глабеллярних зморшок.

Результат після процедури: Через 14 днів після ін'єкцій БТА спостерігалось значне розгладження динамічних зморшок та помітне зменшення глибини статичних зморшок на чолі та міжбрів'ї. Відновлено гладкість шкіри у зоні корекції, що підтверджено на контрольному фото (рис. 3.8).

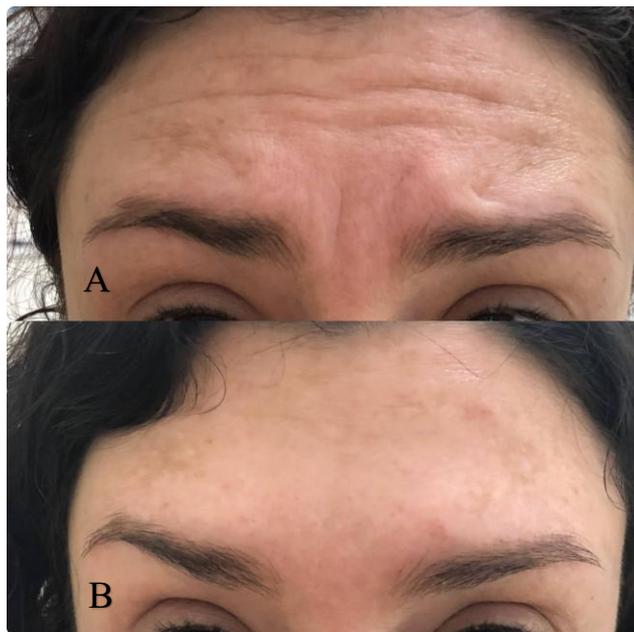


Рис. 3.8. А – Стан пацієнтки до процедури; В – Стан пацієнтки через два тижні після ін'єкції БТА: відзначається повна релаксація м'язів, зморшки розгладжені. Робота виконана лікарем-дерматологом Водяник В.А.

7 клінічний випадок:

Пацієнтка: жінка, 32 роки, звернулася зі скаргами на виражені мимічні та статичні зморшки у верхній третині обличчя, які візуально надавали їй напруженого та похмурого вигляду. Додатково пацієнтка відзначала нерівномірну текстуру шкіри чола та наявність ознак фотостаріння.

Клінічна картина: при огляді спостерігалися множинні, помірно глибокі динамічні горизонтальні зморшки на чолі (лінії, що активно проявлялися при піднятті брів). Ці зморшки мали і виражений статичний компонент, залишаючись

помітними у стані спокою. У міжбрівній ділянці визначалися виражені динамічні вертикальні зморшки (глабелярні зморшки), які чітко проявлялися під час міміки, а також були помітні як статичні лінії. Шкіра мала помірні ознаки сонячної інсоляції, що проявлялося наявністю дрібної пігментації та нерівномірним рельєфом (гіперкератозом). Ступінь птозу брів був незначним.

Проведене лікування: пацієнтці було проведено корекцію мімічних зморшок верхньої третини обличчя за допомогою ін'єкцій БТА «Диспорт» в дозуванні 36 ОД. Препарат був введений у цільові м'язи для досягнення ефективного розслаблення та розгладження шкіри. Введення здійснювалося у м'яз лоба (*m. frontalis*) для корекції горизонтальних зморшок та у м'язи міжбрів'я (*m. corrugator supercilii* та *m. procerus*) для корекції вертикальних глабелярних зморшок.

Результат після процедури: через 14 днів після ін'єкцій БТА спостерігалось значне розгладження динамічних зморшок та помітне зменшення глибини статичних зморшок на чолі та міжбрів'ї. Відновлено гладкість шкіри у зоні корекції, що підтверджено на контрольному фото (рис. 3.9). Завдяки зниженню м'язового тону, загальний вигляд обличчя став більш спокійним та відпочилим. Було досягнуто покращення текстури та вирівнювання тону шкіри в ділянці корекції.

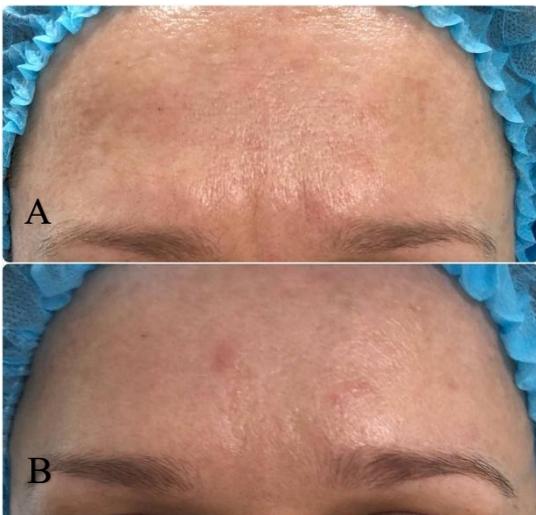


Рис. 3.9. А – Стан пацієнтки до процедури; В – Стан пацієнтки через два тижні після ін'єкції БТА. Робота виконана лікарем-дерматологом Водяник В.А.

8 клінічний випадок:

Пацієнтка: жінка, 47 років. Звернулася зі скаргами на глибокі мімічні та вже виражені статичні зморшки у верхній третині обличчя, які створювали вигляд постійної втоми та похмурості (рис. 3.10 А).

При клінічному огляді спостерігалися:

- Чоло (*m. frontalis*): Множинні, глибокі горизонтальні зморшки, які були дуже виражені при міміці та зберігалися як статичні лінії у стані спокою.
- Міжбрів'я (*m. corrugator supercilii*, *m. procerus*): Виражені вертикальні глабеллярні зморшки ("лінії гніву"), що свідчило про високу активність м'язів-депресорів.
- На шкірі чола та міжбрів'я спостерігалися ознаки фотостаріння та втрати еластичності, характерні для вікової групи.

Протокол проведеного лікування: Пацієнтці було проведено корекцію мімічних зморшок верхньої третини обличчя за допомогою ін'єкцій БТА – препаратом «Нейронокс». Введення препарату здійснювалося з наступним індивідуалізованим дозуванням:

1. Лобна ділянка (*m. frontalis*): Для корекції горизонтальних зморшок препарат вводився багатоточково (згідно з розміткою на фото) з дозуванням 2 ОД (одиниці дії) на кожну ін'єкційну точку. Ця низька доза на точку була обрана для досягнення ефективного розслаблення м'яза з мінімізацією ризику птозу брів та збереженням часткової природної міміки.
2. Міжбрівна ділянка (*m. corrugator supercilii* та *m. procerus*): Для корекції глибоких вертикальних зморшок у найбільш активні м'язи-депресори використовувалася вища доза — 4 ОД на кожну ін'єкційну точку. Це забезпечило більш потужну та стійку міорелаксацію у цій зоні.

Результат після процедури: Через 14 днів після ін'єкцій БТА спостерігалося повне розгладження динамічних зморшок та виражене зменшення глибини статичних зморшок на чолі та міжбрів'ї. Було відновлено

гладкість та однорідність рельєфу шкіри. Загальний естетичний результат включав значне візуальне омолодження верхньої третини обличчя: зникнення напруженого виразу та досягнення більш спокійного, відпочилого вигляду (рис. 3.10 В).



Рис. 3.10. А – Стан пацієнтки до процедури; В – Стан пацієнтки через два тижні після ін'єкції БТА. Робота виконана лікарем-дерматологом Бондар К.С.

9 клінічний випадок:

Пацієнтка: жінка, 37 років. Звернулася зі скаргами на виражені мимічні та статичні зморшки у верхній третині обличчя. Ключовим моментом, що ускладнював терапію, була наявність птозу (опущення) верхніх повік та брів. Такий стан вимагає особливо обережного підходу, оскільки надмірне розслаблення м'яза чола (*m. frontalis*) може посилити опущення, порушуючи функціональний та естетичний баланс.

При клінічному огляді:

- Лоб (*m. frontalis*): Спостерігалися множинні, глибокі горизонтальні

зморшки. Вони були гіперактивними, оскільки пацієнтка компенсаторно намагалася підняти брови через наявний птоз.

- Міжбрів'я (*m. corrugator supercilii*, *m. procerus*): Виявлено виражені вертикальні глабеллярні зморшки.
- Спинка носа (*m. nasalis*): Були помітні "кролячі" зморшки (bunny lines), які проявлялися при активній міміці.
- Ступінь складності: Випадок кваліфікований як складний через необхідність коригувати зморшки, не посилюючи існуючий птоз верхньої повіки та брів.

Протокол проведеного лікування: пацієнтці було проведено корекцію мімічних зморшок верхньої третини обличчя за допомогою ін'єкцій БТА – препаратом «Набота».

Лікування здійснювалося за індивідуальною схемою, спрямованою на керування ризиками птозу:

1. Лобна ділянка (*m. frontalis*): Для корекції горизонтальних зморшок застосовувалося мінімальне дозування – 2 ОД на кожну ін'єкційну точку. Ін'єкції були зосереджені переважно у верхній та середній частинах м'яза чола, при цьому мінімізувалося введення препарату у нижній частині, безпосередньо над бровами. Ця стратегія була критично важливою для запобігання посиленню опущення брів.
2. Міжбрівна ділянка (*m. corrugator supercilii* та *m. procerus*): Для розслаблення сильних м'язів-депресорів, які тягнуть брови донизу, використовувалася вища доза – 4 ОД на кожну точку. Ефективне розслаблення цих м'язів сприяло опосередкованому ліфтингу брів за рахунок переважання тонусу м'яза-леватора (підіймача), що частково компенсувало наявний птоз.
3. Спинка носа (*m. nasalis*): Для корекції "кролячих" зморшок було введено 2 ОД препарату на точку.

Результат після процедури: Через 14 днів після ін'єкцій БТА (рис. 3.11 В)

спостерігалось значне розгладження динамічних зморшок та помітне зменшення глибини статичних зморшок у всіх зонах корекції. Завдяки обережному дозуванню та стратегічному введенню у лоб, а також потужному розслабленню м'язів-депресорів міжбрів'я, вдалося не тільки скоригувати зморшки, але й уникнути посилення існуючого птозу. Загальний естетичний результат – обличчя набуло більш свіжого, відкритого та відпочилого вигляду. Успіх цієї процедури підтвердив правильність обраної тактики роботи зі складним пацієнтом (рис. 3.11).



Рис. 3.11. А – Стан пацієнтки до процедури; В – Стан пацієнтки через два тижні після ін'єкції БТА. Робота виконана лікарем-дерматологом Бондар К.С.

10 клінічний випадок:

Пацієнтка: жінка, віком 47 років. Звернулася зі скаргами на глибокі та численні горизонтальні мімічні зморшки на чолі, а також зморшки в міжбрівній ділянці. Загальний вигляд (верхнє зображення) свідчив про значну гіперактивність м'яза чола (*m. frontalis*).

При клінічному огляді спостерігалися:

- Чоло (*m. frontalis*): Множинні, глибокі горизонтальні зморшки, які були виражені як при міміці (динамічні), так і зберігалися у стані спокою (статичні).
- Міжбрів'я (*m. corrugator supercilii*, *m. procerus*): Наявність глабеллярних

зморшок, які чітко проявлялися при зведенні брів.

На відміну від попереднього складного випадку, у даної пацієнтки явних ознак вираженого птозу не було, що дозволило застосувати стандартну схему корекції для досягнення максимального розгладження зморшок.

Протокол проведеного лікування: пацієнтці було проведено корекцію мимічних зморшок верхньої третини обличчя за допомогою ін'єкцій БТА — препарату «Набота». Введення препарату здійснювалося у тому ж дозуванні, що і в попередньому клінічному випадку:

1. Лобна ділянка (*m. frontalis*): Для корекції горизонтальних зморшок препарат вводився багаточково з дозуванням 2 ОД (одиниці дії) на кожную ін'єкційну точку. Ця стратегія була спрямована на ефективне, але рівномірне розслаблення м'яза по всій ділянці.
2. Міжбрівна ділянка (*m. corrugator supercilii* та *m. procerus*): Для розслаблення сильних м'язів-депресорів використовувалася доза 4 ОД на кожную ін'єкційну точку.

Результат після процедури: Через 14 днів після ін'єкцій БТА (нижнє зображення) спостерігалось практично повне розгладження динамічних зморшок та значне зменшення глибини статичних зморшок на чолі та міжбрів'ї (рис. 3.12).



Рис. 3.12. А – Стан пацієнтки до процедури; В – Стан пацієнтки через два тижні після ін'єкції БТА. Робота виконана лікарем-дерматологом Бондар К.С.

Практичні рекомендації (пам'ятка) для пацієнтів після процедури ботулінотерапії

За 3-5 днів до процедури бажано припинити прийом антикоагулянтів (аспірин, гепарин та ін.) та нестероїдних протизапальних препаратів (ібупрофен, диклофенак), оскільки вони можуть підвищити ризик утворення гематом (синців) у місцях ін'єкцій (прийом цих препаратів слід узгоджувати з лікарем). Мінімізуйте або повністю виключіть вживання алкоголю за 24-48 годин до процедури, оскільки алкоголь може посилити набряклість та розширити судини, збільшуючи ризик синців. Якщо у вас в анамнезі є рецидивуючий герпес, повідомте про це лікаря, який може призначити профілактичний прийом противірусних препаратів. За тиждень до ін'єкцій не рекомендується проводити агресивні косметологічні процедури в зоні корекції (хімічні пілінги, дермабразія, лазерні шліфування). Всі стимулюючі процедури (наприклад, ін'єкції полінуклеотидів) потрібно виконати до процедури БТА.

Для досягнення максимального та тривалого ефекту, а також для мінімізації ризику побічних ефектів після ін'єкцій БТА, необхідно суворо дотримуватися наступних рекомендацій, особливо протягом перших 4-6 годин та перших 7-10 днів після процедури.

Перші 4-6 годин рекомендовано активно працювати м'язами протягом 30-60 хвилин після процедури, що сприяє більш рівномірному та швидкому розподілу препарату в м'язах-мішенях. Слід уникати дотиків, тертя або масажу зон введення препарату.

Наступні 7-14 днів необхідно виключити будь-який тепловий вплив на організм та обличчя: не відвідувати сауни, лазні, солярії, хамам, а також утриматися від гарячих ванн, оскільки підвищення температури може прискорити метаболізм токсину, знижуючи його ефективність. Слід уникати активних фізичних навантажень, особливо тих, що пов'язані з нахилами голови або припливом крові до обличчя, протягом 48 годин. Бажано утриматися від прийому антибіотиків-аміноглікозидів, вітамінів групи В та

нестероїдних протизапальних препаратів, які можуть впливати на дію БТА.

Мінімізуйте або виключіть вживання алкоголю протягом перших 7-10 днів, оскільки він розширює судини та може посилити набряклість і ризик гематом.

Повний ефект від процедури розвивається протягом 10-14 днів. Обов'язково заплануйте контрольний візит до лікаря через 14 днів після ін'єкції для оцінки результату та можливої докорекції. У місцях ін'єкцій можуть виникати невеликі почервоніння, синці (гематоми) або легка набряклість, які зазвичай зникають самостійно протягом кількох днів. Також можливий помірний головний біль у першу добу після процедури. У разі виникнення непередбачуваних або тривалих побічних ефектів, негайно зверніться до лікаря, який проводив процедуру.

Висновки до розділу 3

Результати дослідження показали, що застосування ін'єкцій БТА є високоефективним та безпечним методом корекції мімічних зморшок верхньої третини обличчя та корекції гіпертрофії жувальних м'язів. Усі розглянуті в дослідженні препарати БТА – «Диспорт», «Ботокс», «Ксеомін», «Набота» та «Нейронокс» – показали виражений клінічний ефект.

Найбільш помітна позитивна динаміка спостерігалась у пацієнтів через 14 днів після ін'єкції, що відповідає піку дії токсину.

Диспорт вважається сильнішим та демонструє найшвидший початок дії і ширшу дифузію, що забезпечує рівномірне розслаблення великих м'язів, але вимагає обережності у критичних зонах. Натомість, Ботокс, Нейронокс та Набота мають меншу дифузію та більш прогнозовану, поступову дію, що дозволяє досягти високої точності при локальному введенні та контрольованого результату. Ксеомін є унікальним завдяки відсутності білків-комплексоутворювачів, що, на суб'єктивну думку пацієнтів, забезпечує найбільш природну міміку та рідше спричиняє відчуття скутості, вказуючи на його "м'якішу" дію. Незалежно від вибору препарату, безпека та мінімізація

ризиків (навіть у складних випадках із птозом) залежать від індивідуалізованого підходу, точного дозування та чіткого дотримання анатомічних технік введення.

Клінічна оцінка підтвердила значне зменшення глибини та кількості зморшок та усунення «суворого» або «втомленого» вигляду. Суб'єктивні відгуки пацієнтів підтвердили ці об'єктивні дані. Серед необхідних вимог пацієнтами відзначалася необхідність чіткого дотримання постпроцедурних рекомендацій. Щодо безпеки, дослідження рішуче підкреслює, що ризик розвитку побічних дій мінімальний за умови високої кваліфікації спеціаліста. При чіткому дотриманні правильних анатомічних технік введення, індивідуальному підборі дозування та врахуванні анамнестичних даних (наприклад, наявність птозу, як у складних клінічних випадках), можна безпечно працювати навіть зі складними пацієнтами, мінімізуючи ризик таких ускладнень, як птоз повіки або брови. Отримані результати підтверджують доцільність та високу ефективність застосування ботулінотерапії в естетичній медицині та підкреслюють важливість індивідуалізованого підходу до вибору конкретного препарату та дозування, з урахуванням активності різних груп м'язів, віку та унікальних особливостей міміки пацієнта.

ВИСНОВКИ

1. Ботулотоксин типу А є «золотим стандартом» у корекції мімічних зморшок; його механізм дії полягає у блокуванні вивільнення ацетилхоліну в нервово-м'язовому синапсі, що зумовлює контрольований і тимчасовий параліч цільового м'яза.

2. Спектр застосування ботулотоксину типу А є широким і охоплює корекцію мімічних зморшок у верхній, середній та нижній третинах обличчя, усунення тяжів платизми, а також лікування гіпергідрозу та масетерної гіпертрофії. В Україні для естетичних цілей зареєстровано п'ять основних препаратів БТА: «Диспорт», «Ботокс», «Ксеомін», «Нейронокс» та «Набота».

3. Застосування ін'єкцій ботулотоксину типу А продемонструвало високу ефективність і сприятливий профіль безпеки при корекції мімічних зморшок верхньої третини обличчя та лікуванні гіпертрофії жувальних м'язів у 10 пацієнтів, включених у дослідження.

4. Найбільш виражене покращення – у вигляді зменшення глибини та кількості мімічних зморшок – спостерігалось на 14-й день після введення ботулотоксину, що відповідає періоду максимального клінічного ефекту препарату.

5. Усі досліджені препарати ботулотоксину типу А («Диспорт», «Ботокс», «Ксеомін», «Набота» та «Нейронокс») показали виражений клінічний ефект. «Ксеомін», завдяки відсутності комплексоутворювальних білків, суб'єктивно забезпечував найбільш природну міміку.

6. У складних клінічних випадках, зокрема при наявності птозу, індивідуалізований підбір дозування та точне дотримання анатомічних технік введення дозволили успішно скоригувати зморшки та мінімізувати ризик ускладнень.

7. Безпека та успішність ботулінотерапії значною мірою залежать від кваліфікації спеціаліста, індивідуального підбору дозування та суворого дотримання протоколів. Розроблено пам'ятка для пацієнтів з практичними

рекомендаціями, виконання яких у післяпроцедурний період є критично важливим для збереження ефективності лікування та мінімізації ризику ускладнень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Dressler D., Roggenkaemper P. A brief history of neurological botulinum toxin therapy in Germany. *Journal of Neural Transmission*. 2017. Vol. 124(10). P. 1217–1221.
2. Botulinum toxin in aesthetic medicine: myths and realities / J. S. Dover et al. *Dermatologic surgery*. 2018. Vol. 44(2). P. 249–260.
3. Попович Н. В., Піонова О. М. Ботулотоксин в естетичній медицині. Міфи про ботокс. 2020. URL: <https://repo.knmu.edu.ua/items/569e60da-7c9f-4836-8540-3912e995514e> (дата звернення: 30.09.2025).
4. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist> (дата звернення: 30.09.2025).
5. Dong M., Masuyer G., Stenmark P. Botulinum and Tetanus Neurotoxins. *Annu. Rev. Biochem.* 2019. Vol. 88. P. 811–837.
6. Ayoub N. Botulinum Toxin Therapy: A Comprehensive Review on Clinical and Pharmacological Insights. *Journal of Clinical Medicine*. 2025. Vol. 14(6). P. 2021.
7. Український Національний Консенсус із застосування Інкоботулотоксину А в естетичній медицині за розширеними показаннями / В. Аверіна та ін. *Дерматолог*. 2020. Т. 10(1). С. 7–13.
8. Botulinum toxin blocks mast cells and prevents rosacea like inflammation / J. E. Choi et al. *Journal of dermatological science*. 2019. Vol. 93(1). P. 58–64.
9. Oscar Clinical Guideline: Botulinum Toxins. CG088. Version 3. New York : Oscar Health Insurance, 2024. 12 p.
10. Інструкція для медичного застосування медичного імунобіологічного препарату «Ботокс». URL: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=8541> (дата звернення: 30.09.2025).
11. Complications of botulinum toxin and fillers: a narrative review / M. Kassir et al. *Journal of cosmetic dermatology*. 2020. Vol. 19(3). P. 570–573.

12. What are the most commonly reported complications with cosmetic botulinum toxin type A treatments? / K. C. Lee et al. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2020. Vol. 78(7). P. 1190-e1.
13. Naik P. P. Utilities of botulinum toxins in dermatology and cosmetology. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2021. Vol. 14. P. 1319–1330.
14. Shtefan V., Fletcher J., Duclos O. A. Causes of botulinum toxin treatment failure. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2022. Vol. 15. P. 1045–1049.
15. Lee W.-W., Jeon B. Practical Tips on Botulinum Toxin Injections. *Botulinum Toxin Therapy Manual for Dystonia and Spasticity*. 2016. DOI: 10.5772/64144.
16. Dressler D., Adib Saberi F., Bigalke H. Botulinum toxin therapy: reduction of injection site pain by pH normalisation. *Journal of neural transmission*. 2016. Vol. 123(5). P. 527–531. DOI: 10.1007/s00702-016-1522-9.
17. Dysport and Botox at a ratio of 2.5:1 units in cervical dystonia: a double-blind, randomized study / J. Y. Yun et al. *Movement disorders*. 2015. Vol. 30(2). P. 206–213. DOI: 10.1002/mds.26085.
18. Impact of Injection-Guiding Techniques on the Effectiveness of Botulinum Toxin for the Treatment of Focal Spasticity and Dystonia: A Systematic Review / A. I. Grigoriu et al. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2015. Vol. 96(11). P. 2067–2078. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.05.002.
19. Histologic assessment of dose-related diffusion and muscle fiber response after therapeutic botulinum A toxin injections / G. E. Borodic et al. *Movement disorders*. 1994. Vol. 9(1). P. 31–39. DOI: 10.1002/mds.870090106.
20. Blackie J. D., Lees A. J. Botulinum toxin treatment in spasmodic torticollis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1990. Vol. 53(8). P. 640–643. DOI: 10.1136/jnnp.53.8.640.
21. The broadening application of chemodenervation in X-linked dystonia-parkinsonism (Part II): an open-label experience with botulinum toxin-A

- (Dysport®) injections for oromandibular, lingual, and truncal-axial dystonias / R. L. Rosales et al. *The International journal of neuroscience*. 2011. Vol. 121. P. 44–56. DOI: 10.3109/00207454.2011.558260.
22. Rohrich R. J., Pessa J. E. The fat compartments of the face: anatomy and clinical implications for cosmetic surgery. *Plastic and reconstructive surgery*. 2007. Vol. 119(7). P. 2219–2227. DOI: 10.1097/01.prs.0000265403.66886.54.
23. Small R. Botulinum toxin injection for facial wrinkles. *American family physician*. 2014. Vol. 90(3). P. 168–175.
24. Small R., Hoang D. *A Practical Guide to Botulinum Toxin Procedures*. Philadelphia : Lippincott Williams Wilkins, 2012. 144 p.
25. International consensus recommendations on the aesthetic usage of botulinum toxin type A (Speywood Unit) – Part I: Upper facial wrinkles / B. Ascher et al. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010. Vol. 24(11). P. 1278–1284. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03631.x.
26. Carruthers J., Fagien S., Matarasso S. L. Consensus recommendations on the use of botulinum toxin type a in facial aesthetics. *Plastic and reconstructive surgery*. 2004. Vol. 114. P. 1–22. DOI: 10.1097/01.PRS.0000144795.76040.D3.
27. Small R. *Aesthetic Principles and Consultation. Dermatologic and Cosmetic Procedures in Office Practice*. Philadelphia : Elsevier, 2012. P. 230–240.
28. Bakshi E., Hartstein M. E. Compositional differences among commercially available botulinum toxin type A. *Current opinion in ophthalmology*. 2011. Vol. 22(5). P. 407–412. DOI: 10.1097/ICU.0b013e328349b0b6.
29. Rambole O., Reche A., Paul P. Botox: Current and Emerging Trends for Dental Practitioners in Esthetic Dentistry. *Cureus*. 2024. Vol. 16(7). P. e64052. DOI: 10.7759/cureus.64052.
30. Kehayova G., Dragomanova S., Dimitrova S. Botulinum toxin in modern clinical and aesthetic medicine: history, applications, risks and future perspectives. *Pharmacia*. 2025. Vol. 72. P. 1–10. DOI: 10.3897/pharmacia.72.e149331.

31. Doft M. A., Hardy K. L., Ascherman J. A. Treatment of hyperhidrosis with botulinum toxin. *Aesthetic surgery journal*. 2012. Vol. 32(2). P. 238–244. DOI: 10.1177/1090820X11434506.
32. Botulinum toxin – a possible new treatment for axillary hyperhidrosis / K. O. Bushara et al. *Clinical and experimental dermatology*. 1996. Vol. 21(4). P. 276–278. DOI: 10.1111/j.1365-2230.1996.tb00093.x.
33. Cryoanalgesia with dichlorotetrafluoroethane lessens the pain of botulinum toxin injections for the treatment of palmar hyperhidrosis / L. Baumann et al. *Dermatologic surgery*. 2003. Vol. 29(10). P. 1057–1060. DOI: 10.1046/j.1524-4725.2003.29302.
34. Benohanian A. Needle-free anaesthesia prior to botulinum toxin type A injection treatment of palmar and plantar hyperhidrosis. *The British journal of dermatology*. 2007. Vol. 156(3). P. 593–596. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.07691.x.
35. Smith K. C., Comite S. L., Storwick G. S. Ice minimizes discomfort associated with injection of botulinum toxin type A for the treatment of palmar and plantar hyperhidrosis. *Dermatologic surgery*. 2007. Vol. 33. P. 88–91. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2006.32337.x.
36. AbobotulinumtoxinA (Dysport) dosing in cervical dystonia: an exploratory analysis of two large open-label extension studies / R. A. Hauser et al. *Journal of neural transmission*. 2013. Vol. 120(2). P. 299–307. DOI: 10.1007/s00702-012-0872-1.
37. Chauhan D. S., Cariappa K. M., Guruprasad Y. Botulinum toxin type a for the treatment of hyperkinetic lines of the face. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*. 2013. Vol. 12(2). P. 173–183. DOI: 10.1007/s12663-012-0407-1.
38. Treatment of blepharospasm and Meige’s syndrome with abo- and onabotulinumtoxinA: long-term safety and efficacy in daily clinical practice / A. Jochim et al. *Journal of Neurology*. 2020. Vol. 267(1). P. 267–275. DOI: 10.1007/s00415-019-09581-w.

39. Employment of higher doses of botulinum toxin type A to reduce spasticity after stroke / A. Santamato et al. *Journal of the Neurological Sciences*. 2015. Vol. 350(1-2). P. 1–6. DOI: 10.1016/j.jns.2015.01.033.
40. Grazi L., Usai S. Onabotulinum toxin A (Botox) for chronic migraine treatment: an Italian experience. *Neurological Sciences*. 2015. Vol. 36. P. 33–35. DOI: 10.1007/s10072-015-2140-2.
41. Botulinum Toxin versus Placebo: A Meta-Analysis of Prophylactic Treatment for Migraine / E. Bruloy et al. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2019. Vol. 143(1). P. 239–250. DOI: 10.1097/PRS.00000000000005111.
42. Begasse de Dhaem O., Gharedaghi M. H., Rizzoli P. Modifications to the PREEMPT Protocol for OnabotulinumtoxinA Injections for Chronic Migraine in Clinical Practice. *Headache*. 2020. Vol. 60(7). P. 1365–1375. DOI: 10.1111/head.13823.
43. Combination of Botulinum Toxin A and Hyaluronic Acid Improved Facial Pore Enlargement Caused by Acne / R Yang et al. *Journal of cosmetic dermatology*. 2025. Vol. 24(4). P. e70198. DOI: 10.1111/jocd.70198.
44. A Study of Combined Onabotulinumtoxin A and Hyaluronic Acid Filler for the Treatment of Enlarged Facial Pores / V. Vachiramon et al. *Toxins*. 2025. Vol. 17(1). P. 38. DOI: 10.3390/toxins17010038.
45. Efficacy and Safety of Hyaluronic Acid Combined with Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Midcheek Groove: A Prospective Study / X. Liu et al. *Aesthetic plastic surgery*. 2025. Vol. 49(8). P. 2202–2210. DOI: 10.1007/s00266-024-04440-0.
46. Microneedling combined with botulinum toxin-A versus microneedling combined with platelet-rich plasma in treatment of atrophic acne scars: a comparative split face study / W. Albalat et al. *Archives of dermatological research*. 2023. Vol. 315(4). P. 839–846. DOI: 10.1007/s00403-022-02446-9.
47. Successful Topical Application of Botulinum Toxin After Microneedling Versus Microneedling Alone for the Treatment of Atrophic Post Acne Scars: A

Prospective, Split-face, Controlled Study / H. Ebrahim et al. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2022. Vol. 15(7). P. 26–31.

48. Salem R. M., Salah S. A. E., Ibrahim S. E. Microbotox injection versus its topical application following microneedling in the treatment of wide facial pores: A split face comparative study. *Journal of cosmetic dermatology*. 2023. Vol. 22(4). P. 1249–1255. DOI: 10.1111/jocd.15590.