

## ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОРРЕКЦИИ ЛОКАЛЬНОГО ГИПЕРГИДРОЗА БОТУЛИНИЧЕСКИМ ТОКСИНОМ ТИПА А (ПРЕПАРАТОМ ДИСПОРТ®)

Я.А. ЮЦКОВСКАЯ, М.С. ТАРАСЕНКОВА

### Practical aspects of correction of local hyperhidrosis with the application of a botulinum toxin type A (Dysport®)

Y.A. YUTSKOVSKAYA, M.S. TARASENKOVA

Об авторах:

Я.А. Юцковская — зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии ГОУ ВПО ВГМУ Росздрава, д.м.н., профессор

М.С. Тарасенкова — врач-дерматовенеролог ООО «Профессорская клиника Юцковских», г. Владивосток

Рассмотрены практические аспекты лечения локального гипергидроза ботулиническим токсином типа А (препаратом Диспорт®). Метод позволяет подобрать индивидуальную дозу вводимого препарата с учетом анатомической области и интенсивности потоотделения, избежать психоэмоциональных расстройств, получить хорошие клинические результаты, существенно снизить риск возникновения и рецидива хронических дерматозов, улучшить качество жизни больных.  
*Ключевые слова:* гипергидроз, ботулинический токсин типа А, проба Минора, повышенное потоотделение.

This article discusses practical aspects of treatment of local hyperhidrosis with botulinum toxin type A (Dysport®). This method helps choose the individual dose of the administered drug taking into account the anatomical area and intensity of sweating, avoid psycho-emotional disorders, obtain good clinical results, reduce the risk of the onset and recurrence of chronic dermatoses considerably and improve the patients' quality of life.

*Key words:* hyperhidrosis, botulinum toxin type A, sweat test, excessive sweating.

В последние годы отмечается повышенный интерес дерматологов к проблеме терапии избыточного локального потоотделения. Гипергидроз представляет собой хроническое состояние, наиболее часто встречающееся в области ладоней, стоп и в подмышечных впадинах.

Известно, что пациенты с вегетативными нарушениями потоотделения входят в группу риска по развитию многих хронических дерматологических заболеваний. Повышение влажности кожи при гипергидрозе приводит к нарушению физико-химических свойств водно-липидной мантии (снижение кислотности), мацерации рогового слоя, снижению защитных свойств кожи. Сочетание избыточной влажности и повышенной температуры является благоприятным условием для контаминации патогенными микроорганизмами. Частота хронических пиодермий, микозов стоп и крупных складок кожи, эритразмы у пациентов с гипергидрозом составляет 26—68%. Инфицирование грибковой и бактериально-грибковой флорой может осложняться развитием лихенификации кожи, имитирующей ограниченный нейродермит или экзему. В связи

с этим после окончания этиотропной терапии пациентам необходимо строго соблюдать меры по профилактике рецидивов дерматологических заболеваний в области локального гипергидроза. Высокая заболеваемость этой категории больных связана, прежде всего, с большей возможностью инфицирования, длительностью и вялым течением хронического кожного заболевания, что снижает мотивацию к лечению.

Избыточное потоотделение — одна из важных проблем. Являясь серьезным психотравмирующим фактором, заболевание приводит к выраженной социальной, профессиональной и психологической дезадаптации пациентов.

На сегодняшний день самым современным, высокоэффективным и безопасным методом лечения первичного гипергидроза является внутрикожное введение ботулинического токсина типа А (БТА) — препарата Диспорт® [1—4, 6, 7].

БТА может применяться для лечения всех видов локального гипергидроза как первичного, так и вторичного, в том числе и таких редких форм, как гипергидроз лица, головы, паховой области.

Основная точка приложения БТА — пресинаптические терминалы холинергических синапсов. В зоне инъекций токсин блокирует высвобождение ацетилхолина из пресинаптических терминалей ак-

сона путем расщепления синапсомальных транспортных белков (тип А блокирует SNAP-25). Несмотря на то что клеточные эффекты развиваются очень быстро и необратимо, клиническое действие препарата после инъекции начинает проявляться в экзокринных железах через 1—5 дней. В течение 1—2 мес. после инъекции от заблокированных аксонов начинают отрастать новые терминалы, образуются новые функционально активные синапсы (спрутинг), постепенно восстанавливается и исходный синапс. Этим объясняется обратимый характер терапевтического действия инъекций БТА.

Лечение повышенного потоотделения методом внутридермальных инъекций БТА проводится препаратом ботулинического токсина типа А Диспорт® производства компании Ипсен Фарма (Франция), имеющим зарегистрированное в РФ показание — лечение гипергидроза и зарегистрированную медицинскую технологию (№ ФС-2006/061). Препарат Диспорт® разрешен для клинического применения в 76 странах мира.

*Процедура:* инъекционная коррекция локально-гипергидроза.

*Цель:* уменьшение потоотделения в зоне введения.

*Показания к использованию медицинской технологии:*

- повышенное потоотделение (локальный гипергидроз);
- в аксиллярной области, в области ладоней, стоп.

*Противопоказания к использованию медицинской технологии:*

Абсолютные противопоказания:

- нервно-мышечные нарушения (миастения, синдром Ламбрета Итона и др.);
- беременность;
- лактация;
- гемофилия;
- локальный воспалительный процесс;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Относительные противопоказания:

- хронические соматические заболевания в стадии обострения;
- воспалительный и/или инфекционный процесс в зонах предполагаемых инъекций;
- прием антикоагулянтов и антиагрегантов;
- злоупотребление алкоголем.

*Результат:* уменьшение повышенного потоотделения в проблемной зоне на срок от 6 до 12 мес.

*Время проведения процедуры:* от 60 до 90 мин. Процедура проводится амбулаторно в условиях процедурного кабинета.

*Нормативная база по санитарно-противоэпидемическому режиму в процедурном кабинете включает в себя следующие основополагающие документы:*

- СанПин № 5179-90;
- ОСТ № 42-21-2-85;
- приказ МЗ СССР от 31.07.78 г. № 720;
- методические рекомендации по организации ЦСО в ЛПУ (утверждены МЗ СССР от 21.12.89 № 15-6/8);
- перечень разрешенных дезинфицирующих и стерилизующих средств и инструкции по их применению.

Помещение для данных процедур должно отвечать санитарно-гигиеническим требованиям, предъявленным к процедурным кабинетам: площадь не менее 12 м<sup>2</sup>; наличие умывальника с подводкой горячей и холодной воды, инструментального столика для подготовки и проведения процедур, кушетки, холодильника, шкафа для хранения медикаментов, бактерицидного облучателя, емкостей для дез. растворов. Наружная и внутренняя поверхность медицинской мебели должна быть гладкой, выполненной из материалов, устойчивых к воздействию медикаментов, моющих и дезинфицирующих средств. В помещении должно быть естественное и искусственное освещение, система вентиляции. Утилизацию отходов необходимо проводить в соответствии с требованиями СанПиН 2.1.7.728-99. Режимы дезинфекции, предстерилизационной очистки, стерилизации и контроль над ними определены требованиями ОСТа 42-21-2-85, Методических указаний № МУ-287-113 от 30.12.98 и № 15/6-5 от 28.02.91, а также другими инструктивно-методическими документами.

*Материально-техническое обеспечение:*

1. Препарат Диспорт® производства компании Ипсен Фарма (Франция), регистрационное удостоверение Минздрава России П № 011520/01 от 15 марта 2010 г.

*Состав:*

- активный компонент: комплекс ботулинический токсин типа А — гемагглютинин 500 ЕД;
- вспомогательные компоненты: альбумин человека 125 мкг, лактоза 2,5 мг.

Выпускается в специально упакованных флаконах, хранится при температуре от 2 до 8 °С.

2. Одноразовые инсулиновые шприцы с несъемной иглой размером 29—31G с разметкой на 40 делений.

3. Шприц для внутримышечных инъекций 2,5—5,0 мл.

4. Ватные диски.

5. Стерильный инъекционный раствор 0,9% хлорида натрия.

6. Раствор хлоргексидина биглюконата 0,05% или любой другой антисептик для дезинфекции кожи.

7. Стерильные перчатки.

8. Карандаш-маркер.

9. Спиртовой раствор йода 5%.

10. Картофельный крахмал.

11. Крем «ЭМЛА» или другой наружный обезболивающий препарат.

12. Аптечка противошоковая.

Инъекции препарата проводятся только врачом персоналом (дерматовенерологами, неврологами), прошедшим специальное обучение и имеющим опыт работы и соответствующее разрешение. Учреждение, где осуществляется лечение препаратом, должно иметь в обязательном порядке лицензию на медицинскую деятельность.

### Описание медицинской технологии

Флакон препарата Диспорт<sup>®</sup>, содержащий 500 ЕД токсина ботулизма типа А, непосредственно перед процедурой разводят 0,9% физиологическим раствором. При разведении очень важно не допускать пенообразования и не встряхивать содержимое, так как это может привести к инактивации токсина ботулизма. Согласно обновленной инструкции по применению препарата Диспорт<sup>®</sup> от 15 марта 2010 года и зарегистрированной медицинской технологии, при гипергидрозе применяется разведение 1 флакона препарата (500 ЕД) в 2,5 мл физиологического раствора. При этом получается раствор, содержащий 200 ЕД Диспорта в 1 мл.

Опыт профессорской клиники Юцковских показывает, что применение большего объема для создания раствора в ряде клинических ситуаций обеспечивает лучшее распространение препарата и повышает эффективность лечения. При этом используется разведение 1 флакона Диспорта в 4 мл физиологического раствора. В таком случае 1 мл раствора препарата содержит 125 ЕД Диспорта.

Следует подчеркнуть, что единицы активности препарата Диспорт<sup>®</sup> уникальны и не эквивалентны единицам других ботулинических токсинов. Таким образом, суммарные дозировки, приведенные ниже, актуальны исключительно для препарата Диспорт<sup>®</sup>.

*Лечение аксиллярного (подмышечного) гипергидроза*

Перед выполнением процедур рекомендуется проведение местной анестезии с помощью крема «ЭМЛА» (или «Анестоп»), который наносится на обрабатываемую поверхность не менее чем на 30—40 мин., под окклюзию.

Перед введением препарата Диспорт<sup>®</sup> для более точного определения зоны гипергидроза, количества точек введения и дозы препарата проводят пробу Минора, с помощью которой оцениваются площадь и интенсивность повышенного потоотделения.

*Проба Минора* — йодокрахмальный тест, основанный на цветной реакции йода с крахмалом, которая развивается только в присутствии воды, т. е. в зоне гипергидроза.

Для проведения пробы необходимы:

- 5% спиртовой раствор йода;
- картофельный крахмал;

- маркер;
- антисептик.

Пациент находится в положении лежа, руки — под головой. Область потоотделения обрабатывается 5% спиртовым раствором йода, затем на эту зону наносится тонким слоем картофельный крахмал. При наличии потоотделения наблюдается окрашивание обработанной поверхности в синий цвет. После проведенной пробы площадь гипергидроза отмечается маркером, затем крахмал смывается антисептиком.

Выбор оптимальных дозировок препарата зависит от области введения препарата и интенсивности потоотделения.

На инъекционное поле можно нанести метки на расстоянии 2 см друг от друга и соединить их в квадраты 2×2 см. В таком случае инъекции производятся в центре этих квадратов (рис. 1). В зависимости от результатов пробы Минора можно изменять дозу инъекций в местах более интенсивного гипергидроза. Перед инъекцией кожу обрабатывают 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата.

Инъекции проводят внутрикожно с интервалом 1,5—2 см. В каждую точку препарат вводится в дозе 4—8 ЕД (0,02—0,04 мл, если препарат разведен на 2,5 мл, либо 0,03—0,06 мл, при его разведении на 4,0 мл физиологического раствора). Стандартной достаточной дозой для устранения гипергидроза является доза от 100 до 250 ЕД на одну подмышечную область (суммарно 1,0—2,5 мл если препарат разведен на 2,5 мл, либо 0,8—2,0 мл при его разведении на 4,0 мл физиологического раствора).

*Лечение ладонного гипергидроза*

Местную анестезию осуществляют с помощью крема «ЭМЛА», который наносят на кожу на 30—40 мин. Также в ходе процедуры для уменьшения болевых ощущений у пациента может использоваться лед. У больных с повышенной болевой чувствительностью может проводиться проводниковая анестезия срединного, локтевого и лучевого нервов.

С помощью пробы Минора определяют площадь и интенсивность гипергидроза.

Область введения препарата обрабатывают 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата. При этом используется разведение 1 флакона Диспорта в 4 мл физиологического раствора. Инъекции проводят внутрикожно с интервалом 1,5—2 см. В каждую точку препарат вводят в дозе 4—8 ЕД (0,03—0,06 мл). В зависимости от интенсивности потоотделения общая доза препарата на одну ладонь составляет 150—250 ЕД (0,8—2,0 мл). Аналогичная тактика применяется и при лечении гипергидроза стоп. В случае необходимости таким больным производится блокада икроножного и заднего большеберцового нервов.

Аналогичным способом проводится лечение подошвенного гипергидроза. При этом используется

разведение 1 флакона Диспорта в 4 мл в физиологического раствора.

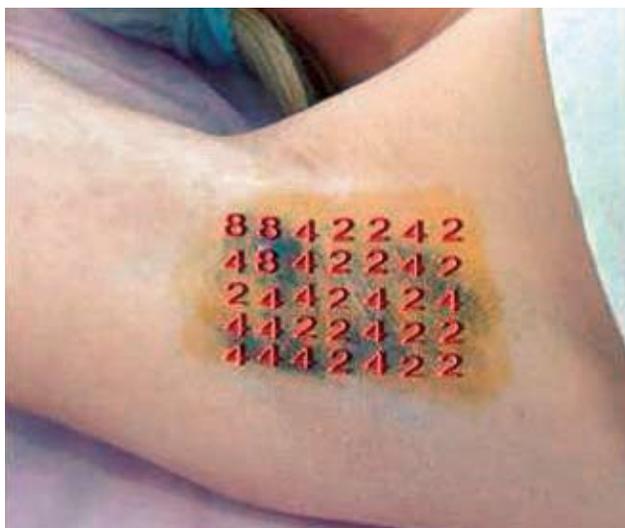
Эффект от препарата развивается, как правило, на 2-й день после инъекции, максимальный эффект наступает через 2 нед., длительность действия сохраняется 6—12 мес. По данным ООО «Профессорская клиника Юцковских» (Владивосток), за 2008 г., из 146 пациентов, находившихся под наблюдением после процедуры коррекции локального гипергидроза методом внутрикожных инъекций препаратом Диспорт®, у 127 (87%) длительность эффекта сохранялась более 6 мес. У 12 (8%) пациентов эффект после процедуры наблюдался в течение 18 мес., после чего им была произведена повторная инъекция препарата в меньшей дозе.

Результат можно оценить на контрольном осмотре через 1—2 нед. после инъекции препарата с помощью пробы Минора, которая позволяет получить качественное и количественное доказательство достижения положительного результата, а также определить длительность и динамику снижения эффекта с течением времени (рис. 3).

Также на основании результатов пробы можно провести дополнительные инъекции небольших доз препарата в зону остаточного гипергидроза в период до 2 нед. после первой процедуры. В этом случае препарат вводится в дозе 2—4 ЕД в каждую точку. Проведение пробы Минора после инъекции также целесообразно у некоторых пациентов, которые склонны недооценивать положительный



а



б



в

Рис. 1. Тактика лечения аксиллярного гипергидроза: а — определение площади и интенсивности потоотделения с помощью пробы Минора; б — нанесение меток на инъекционное поле; в — инъекция препарата



а



б



в

Рис. 2. Тактика лечения ладонного и подошвенного гипергидроза: а — определение площади и интенсивности гипергидроза с помощью пробы Минора; б — нанесение точек введения препарата; в — определение площади и интенсивности гипергидроза с помощью пробы Минора, нанесение точек введения препарата



а



б



в

Рис. 3. Оценка результатов лечения через две недели после инъекции препарата Диспорт® (проба Минора): а — аксиллярный гипергидроз; б — ладонный гипергидроз; в — гипергидроз стоп



а



б

Рис. 4. Оценка результатов лечения через 6 месяцев после инъекций препарата Диспорт® (проба Минора): а — аксиллярный гипергидроз; б — ладонный гипергидроз

эффект лечения из-за многолетней фиксации на симптоме и пристального внимания даже к минимальному потоотделению. Таким пациентам следует проводить пробу для того, чтобы визуально продемонстрировать степень положительной динамики на основе сравнения исходной площади и интенсивности гипергидроза с достигнутой после инъекции.

Всех пациентов следует предупреждать о необходимости поддерживать связь с врачом, производившим инъекции, с целью оценки сроков развития эффекта, наступления максимального эффекта, длительности сохранения эффекта и прекращения действия препарата (рис. 4а, б — контрольный осмотр (проба Минора) через 6 мес.).

Такой контакт с врачом необходим для выбора оптимальных доз препарата при проведении последующих курсов инъекций, если в этом возникнет необходимость, и определения тактики дальнейшего ведения пациентов.

После лечения никогда не возникает компенсаторный гипергидроз.

### Заключение

1. Инъекции препарата БТА Диспорт® являются безопасным, высокоэффективным, хорошо переносимым методом лечения локального гипергидроза.

2. Техника выполнения процедур проста и позволяет проводить их в амбулаторных условиях без потери трудоспособности пациента.

3. Использование методики с соблюдением рекомендуемых дозировок препарата Диспорт® позволяет достигнуть стойкого клинического эффекта.

Таким образом, лечение пациентов с гипергидрозом остается сложной, но решаемой проблемой. Правильный выбор метода терапии с учетом патогенеза заболевания, индивидуальных особенностей пациента позволяет избежать психоэмоциональных расстройств, получить хорошие клинические результаты, существенно снизить риск возникновения и рецидива хронических дерматозов, улучшить качество жизни больных.

### Литература

1. Бассеро Г. Локальный гипергидроз: лечение ботулиническим токсином. Эстетическая медицина. 2003; II: 4: 352—357.
2. Вейн А.М. Болезни нервной системы: руководство для врачей. М.: Медицина, 1995; II: 426—455.
3. Орлова О.Р. Применение токсина ботулизма в неврологии и клинической косметологии. Les nouvelles esthétiques (Русское издание), 1998; 4: 42.
4. Сборник статей по препарату Диспорт (новые публикации). Перспективные области применения. М., 2002; 63.
5. Сухарев А.В., Назаров Р.Н., Патрушев А.В. Гипергидроз стоп: этиопатогенез, клиника, диагностика и лечение. Рос. журн. кожн. вен. бол. 2008; 3: 34—38.
6. Drobik C., Laskawi R. Frey's syndrome: treatment with botulinum toxin. Acta Otolaryngol. 1995; 115: 459—461.
7. Naver H., Aquilonius S. The treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin. Eur J Neurol. 1997; 4 (suppl 2): 75—79.