

COSMETIC AND CLINICAL APPLICATIONS OF BOTOX AND DERMAL FILLERS

THIRD EDITION

William J. Lipham, MD, FACS

Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgeon
Minnesota Eye Consultants, PA
Minneapolis, Minnesota

Jill S. Melicher, MD

Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgeon
Minnesota Eye Consultants, PA
Clinical Assistant Professor
Department of Ophthalmology
University of Minnesota School of Medicine
Minneapolis, Minnesota

SLACK
INCORPORATED

Вильям Дж. Лифам, Джилл С. Меличер

ИНЪЕКЦИИ БОТУЛОТОКСИНА И ФИЛЛЕРОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ КОСМЕТОЛОГИИ

Перевод с английского
под редакцией
Т.Б. Косцовой



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

Ботулинический токсин в лечении функциональных расстройств

Майкл С. Маккракен, Дэвид Б. Гранет, Дон О. Киккава

В последнее время приобрело популярность применение ботулинического токсина в косметических целях, тем не менее в течение многих лет его использовали исключительно по функциональным показаниям. По мере того как косметическое применение становится все более повседневной процедурой, появляются и новые функциональные показания. В настоящее время существует 3 препарата БТА, одобренных FDA [ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс (Ботокс[®]), ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс (Диспорт[®]) и ботулинический токсин типа А (Ксеомин[®])], и 1 препарат ботулотоксина типа В (миоблок[®]). Указанные в этой книге дозы относятся к Ботоксу[®] и Ксеомину[®] (если не указано иное).

Офтальмологическое и периокулярное применение

Лечение рефлекторного поднятия бровей после компенсации птоза

Часто у пациентов с дерматохалазисом или птозом, чтобы убрать лишнюю кожу или верхнее веко со зрительной оси, развивается компенсаторное поднятие бровей. Иногда этот рефлекс сохраняется даже после блефаропластики или компенсации птоза и удаления визуального препятствия. Это может привести к формированию удивленного внешнего вида, выраженной гиперкоррекции и лагофтальму. В таких случаях мы вводим 10–20 единиц препарата в лобную мышцу (рис. 6.1). Как правило, брови возвращаются в более анатомическое положение в течение 1 нед. Эффект токсина ослабевает через 3–4 мес. Однако рефлекторное поднятие бровей редко развивается вновь.

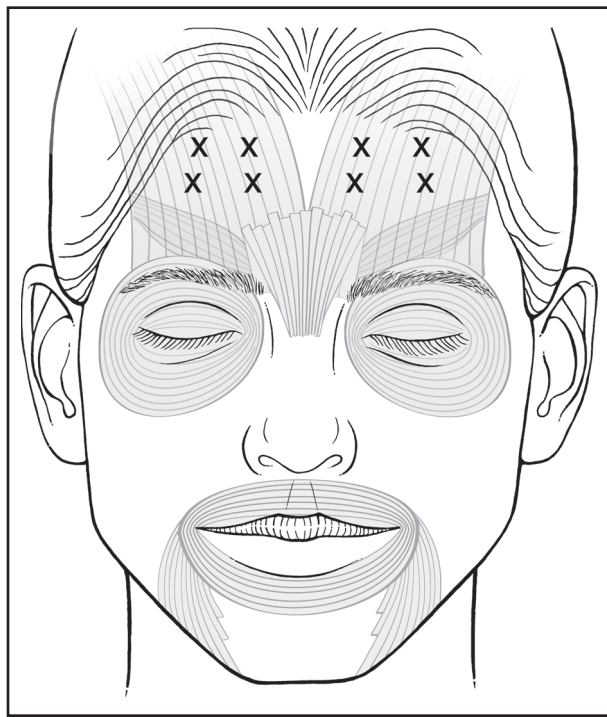


Рис. 6.1. Места инъекций при лечении остаточного рефлекторного подъема бровей после компенсации птоза. X = 5 единиц. (Иллюстрация Lauren Shavell из Medical Imagery)

Разглаживание глabellaрных морщин при эндокринной офтальмопатии

Гиперфункция *m. corrugator*, как вероятный защитный механизм при ретракции века, вызывает развитие межбровных морщин, что обычно наблюдается при эндокринной офтальмопатии [1]. Ольвер (Olver) [2] описывает хорошие результаты при введении в *mm. corrugator* и *m. procerus* 40 единиц ботулинического токсина типа А-гемагглютинин комплекса (Диспорта[®]) [эквивалентно 8–13 единицам ботулинического токсина типа А-гемагглютинин комплекса (Ботокса[®])].

Мы рекомендуем введение 25 единиц ботулинического токсина типа А-гемагглютинин комплекса (Ботокса[®]), как показано на рис. 6.2. Эффект развивается в течение 1 нед и сохраняется около 4 мес. У одного из 13 пациентов в исследовании Ольвера (Olver) наблюдался преходящий птоз [2].

Снижение ретракции верхнего века при эндокринной офтальмопатии

Распространенным проявлением эндокринной офтальмопатии является ретракция верхнего века, которая обычно подлежит хирургической коррекции [3, 4]. Биглан (Biglan) продемонстрировал способ временной коррекции данного состояния — чрескожное введение БТА между сводом глазницы и *m. levator*

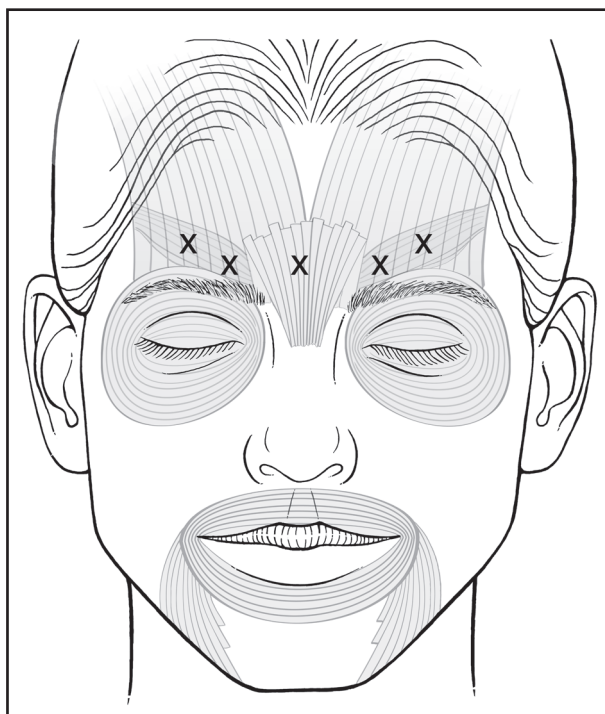


Рис. 6.2. Места инъекций для разглаживания межбровных морщин при эндокринной офтальмопатии. X = 5 единиц. (Иллюстрация Lauren Shavell из Medical Imagery)

palpebrae superioris (рис. 6.3) [5]. Эту процедуру лучше выполнять с помощью туберкулиновых (и инсулиновых) шприцев и иглы 27G. Биглан рекомендовал следующие дозы: 3, 5 и 7 единиц препарата для легкой, средней или тяжелой степени ретракции соответственно [5]. Совсем недавно Трайск (Traisk) и Толлстед (Tallstedt) описали снижение ретракции у всех 9 пациентов, которым аналогичным способом вводили 2,5 единиц препарата [6]. Чрескожные инъекции эффективны в течение 6–20 нед [6]. Совсем недавно Аддин (Uddin) и Дэвис (Davies) рекомендовали трансконъюнктивальное введение 2,5–7,5 единиц препарата в *m. levator* и Мюллерову мышцу после закапывания местного анестетика [7].

Возможные осложнения инъекций токсина при ретракции верхнего века при эндокринной офтальмопатии включают птоз, диплопию и гипоптозию, что происходит за счет связывания токсина в моторных концевых пластинках *m. superior rectus*.

Создание химической тарзорафии (хемденервационный индуцированный птоз)

Для защиты роговицы при язвах роговицы или для предотвращения их возникновения у пациентов с параличом V и/или VII пар черепно-мозговых нервов обычно используется шовная тарзорафия, или кровавая. БТА может быть

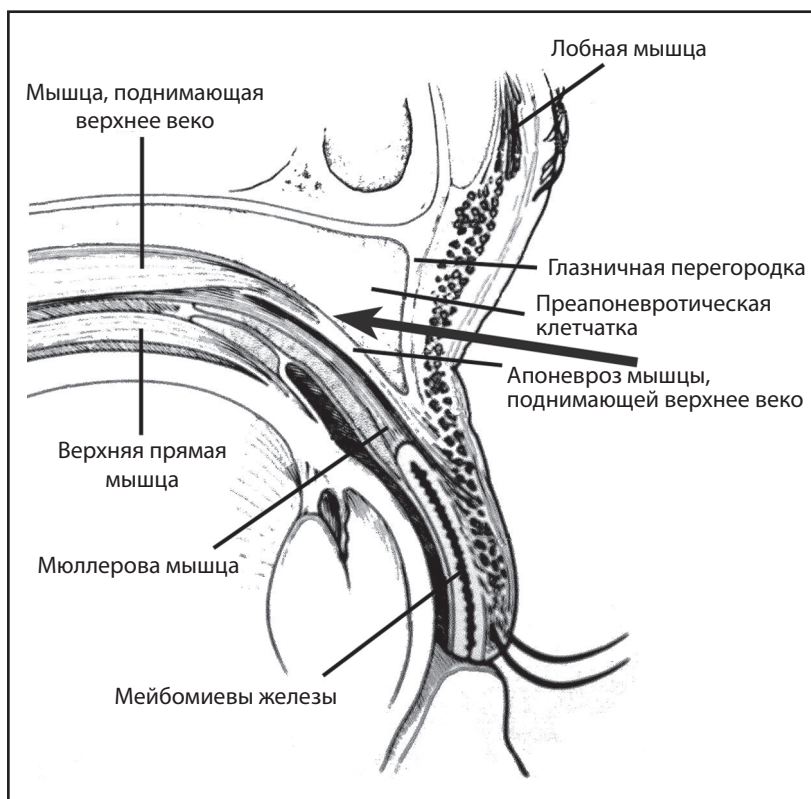


Рис. 6.3. Места орбитальных инъекций для лечения ретракции верхнего века и создания химической тарзорафии при эндокринной офтальмопатии. Дозы см. в тексте. (Взято с изменениями из Nerad JA. Oculoplastic Surgery: The Requisites. — New York, NY: Mosby, 2001)

использован в этих случаях для создания защитного птоза, и его преимущество заключается в том, что веки при этом легко открываются для закапывания лекарств или обследования глаза без заклеивания века.

БТА аналогичным образом может быть введен для закрытия пораженного опосклонусом глаза (рис. 6.4). Адамс (Adams) и соавт. наблюдали полное заживление дефектов роговицы у 10 из 13 пациентов с химической тарзорафией, созданной чрескожным способом [8]. Токсин вводят так же, как при лечении ретракции верхнего века при эндокринной офтальмопатии (см. рис. 6.3). Мы рекомендуем вводить 5–10 единиц препарата. После инъекции токсина важно наблюдать пациента до развития птоза, что может занять до 1 нед после инъекции. Эффект сохраняется от 3 нед до 5 мес [8].

Побочные эффекты аналогичны таковым у пациентов с ретракцией верхнего века при заболеваниях щитовидной железы. После защитного птоза, созданного методом химической тарзорафии с помощью 7,5 единиц препарата, наблюдалась стойкая гипотропия [9].



Рис. 6.4. Пациент с опсоклонусом: а — состояние перед инъекцией; б — игла указывает место инъекции в *m. levator*; в — состояние на 5-й день после создания химической тарзорафии ботулотоксином типа А

Лечение повышенного слезотечения

Вкусовое слезотечение («крокодиловы слезы») — это слезотечение во время еды или при ощущении запаха еды. Этот синдром является результатом aberrантной регенерации вкусовых нервных волокон, которые иннервируют слезную железу. Это явление наблюдается после травмы лицевого нерва, его хирургического повреждения или паралича Белла. Ботулинический токсин оказался эффективным не только для блокады нервно-мышечных синапсов, но и в лечении расстройств вегетативной нервной системы за счет аналогичной блокады высвобождения АХ. Инъекции БтА в слезную железу оказались эффективным средством для лечения вкусового слезотечения [10–14].

Техника инъекции была описана Риманном (Riemann) и соавт. [11]. После закапывания местного анестетика в пораженный глаз верхнее веко выворачивают, чтобы обнажить надвисочную конъюнктиву глазного яблока. Лучше всего это сделать с помощью увеличения в 2,5 раза. Для получения доступа к пальпебральной доле слезной железы используется трансконъюнктивальный метод с использованием иглы 30G (рис. 6.5).

Для сведения к минимуму риска травмы глаза важно, чтобы скос иглы был направлен к главному яблоку. Затем в пальпебральную долю слезной железы вводят 2,5 единицы ботулинического токсина типа А-гемагглютинин комплекса



Рис. 6.5. Место инъекции при повышенном слезотечении. Суммарная доза = 2,5 единиц

(Ботокс[▲])/ботулинического токсина типа А (Ксеомин[▲]). Для лечения этого состояния препараты вводили чрескожно в слезную железу и в круговую мышцу глаза, но такие методы связаны со значительным риском развития птоза и лагофтальма [10, 12, 13].

Вот почему мы рекомендуем трансконъюнктивный метод. Эффект, как правило, развивается в период от нескольких дней до 1 нед, а симптомы заболевания исчезают на 3–6 мес [10–14]. Теоретические побочные эффекты включают субконъюнктивальные кровоизлияния, птоз, диплопию, сухость глаз в связи с уменьшением базальной секреции слезной жидкости, а также непреднамеренные проникающие травмы глазного яблока. До лечения вкусовых слезотечений важно исключить другие причины слезотечения, такие как функциональная обструкция слезных путей и рефлексорное слезотечение при ксеротическом кератите, так как ботулинический токсин не будет эффективен и даже ухудшит эти состояния.

Лечение синдрома сухого глаза

При синдроме сухого глаза, который не корректируется лубрикантами, обычно используются окклюдеры слезных каналов, но они подходят не всем пациентам. В целях выворачивания слезных каналов и уменьшения дренажа слезной жидкости в слезные мешки в медиальную часть нижнего века (или в медиальные части верхнего и нижнего век) таких пациентов был введен БТА. Предварительные результаты данного исследования кажутся перспективными [15]. Тем не менее перед тем, как рекомендовать этот метод, необходимо его дальнейшее изучение.

Лечение спастического энтропиона нижнего века

Некоторые пациенты со спастическим энтропионом нижнего века не могут или не хотят проходить хирургическое лечение. Механизм лечения осно-

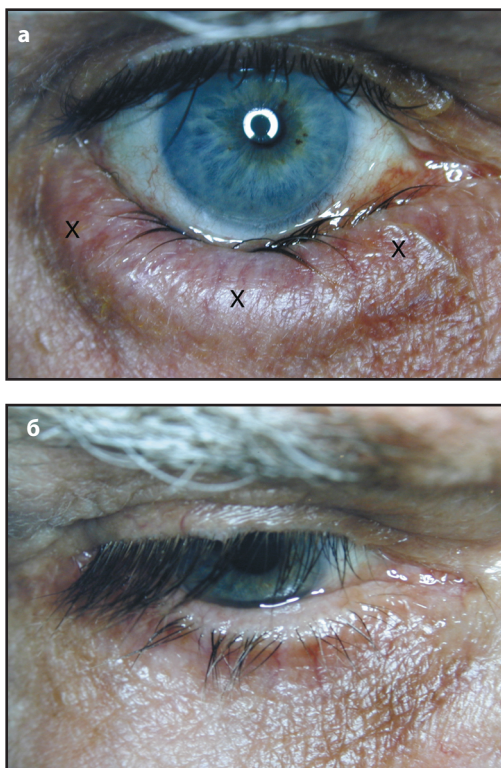


Рис. 6.6. Энтропион нижнего века. Состояние до (а) и после (б) инъекции ботулотоксина типа А. X = 5 единиц

ван на создании паралича круговой мышцы глаза, который устраняет одно из способствующих анатомических условий развития энтропиона. Интересно, что у пациентов, проходящих стандартное лечение энтропиона, эффект ботулотоксина проявляется непосредственным разрешением энтропиона сразу после инъекции местного анестетика. У таких пациентов временное облегчение может быть получено путем инъекции 10–15 единиц ботулинического токсина типа А-гемагглютинин комплекса (Ботокс[®])/ботулинического токсина типа А (Ксеомина[®]) в пресептальную часть круговой мышцы нижнего века (рис. 6.6) [16–18]. Это приводит к коррекции энтропиона на 3–4 мес, но, как правило, без повторного введения симптомы возобновляются. Осложнения введения ботулотоксина при энтропионе нижнего века включают паралитический эктропион (при гиперкоррекции), слезотечение из-за выворачивания канальцев, а также диплопию вследствие ослабления нижней косой мышцы.

Лечение апраксии открытия век

Апраксия открытия век — это неспособность инициировать открытие век (рис. 6.7). Такой симптом наблюдают у пациентов с блефароспазмом. Он развивается, вероятно, из-за активности претарзальной части круговой мышцы



Рис. 6.7. Пациент с апраксией открытия век, наблюдаемой при попытке их открытия

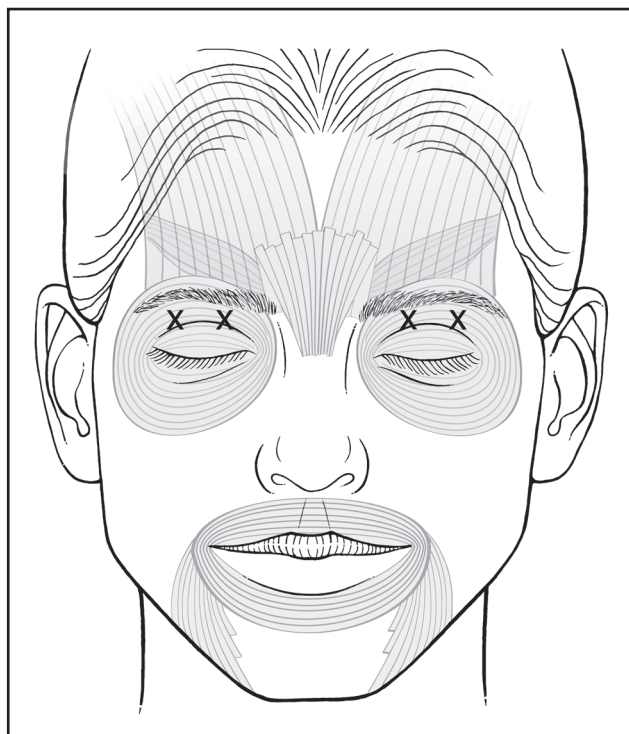


Рис. 6.8. Места инъекции при лечении апраксии открытия век. X=5 единиц. (Иллюстрация Lauren Shavell из Medical Imagery)

глаза, которая не определяется при клиническом обследовании [10, 19–21]. Форгет (Forget) и соавт. наблюдали улучшение открытия века после введения 4–5 единиц препарата в 4 точки [22]. Мы, как правило, вводим препарат в 2 точки на верхнем веке (рис. 6.8).

Вспомогательное средство заживления ран лица

Предоперационное планирование разреза позволяет провести его по линиям кожи с минимальным натяжением, чтобы снизить напряженность краев раны. В некоторых ситуациях (например, при травмах) раны не параллельны линиям релаксации кожи. В таких случаях, в целях обеспечения оптимального заживления ран, должны быть приняты меры по снижению напряженности краев раны. Эти меры обычно включают закрытие глубоких слоев и прикрытие раны свободно нависающей кожей. Шеррис (Sherris) и Гасснер (Gassner) в своей статье сообщили об использовании БТА для минимизации напряжения краев раны во время заживления рваной раны надглазничного края размером 15 мм [23]. Там же описано введение 10 единиц препарата в *m. frontalis* и 7,5 единиц препарата в ипсилатеральные *mm. corrugator* и *frontalis*. Кроме того, использовалось двуслойное закрытие. Следует отметить, что авторы — сторонники разведения ток-сина 1% лидокаином и 1:100 000 эпинефрином (Адреналином[▲]) [23, 24].

Быстрое начало действия лидокаина позволяет врачу убедиться в том, что инъекция БТА была введена именно в те мышцы, которые вызывают напряженность краев раны.

Чои (Choi) и соавт. [25] доказали эффективность БТА в иммобилизации век после их реконструкции. Мы находим это применение особенно полезным. На рис. 6.9, а показан образец мест инъекций, используемых при реконструкции



Рис. 6.9. Пациент после реконструкции века: а — интраоперационный дефект и места инъекций; б — размещение валика в веке после реконструкции; в — послеоперационный результат по окончании действия ток-сина. X=5 единиц

нижнего века, с валиком для дополнительной иммобилизации в течение первой послеоперационной недели [рис. 6.9, б]. У этого пациента наблюдались отличные послеоперационные результаты [рис. 6.9, в].

Применение при лечении гипергидроза

БТА локально уменьшает потоотделение, подавляя холинергическую иннервацию эккринных и апокринных потовых желез [26].

Подмышечный гипергидроз

Рандомизированные двойные слепые исследования доказали эффективность применения БТА в лечении подмышечного гипергидроза [27–29]. Ботулотоксин был одобрен для лечения гипергидроза в 2004 г. Для того чтобы пометить области его введения, используют йод-крахмал тест Минора, но мы считаем, что для достижения удовлетворительных результатов это необязательно. Хотя дозы варьируют от 15 [30] до 200 единиц на подмышечную область [31, 32], 50 единиц в качестве общей дозы обеспечивают надежный результат без теоретического риска развития антител к токсину (на сегодняшний день выработка антител к токсину не подтверждается. — *Примеч. ред.*). Нейвер (Naver) и соавт. сообщили, что средняя продолжительность действия ботулотоксина после подмышечной инъекции 38–72 единиц препарата составляет 9 мес. Карамфилов (Karamfilov) и соавт., Воллина (Wollina) и соавт. рекомендуют использовать более высокие дозы для получения более длительного эффекта. Они наблюдали 16,7% рецидивов в срок до 15 мес [31] и 12,8% рецидивов в срок до 29 мес соответственно.

Токсин следует вводить внутрикожно с помощью иглы 30G и распределять по 10–20 точкам в подмышечной области.

Эффект развивается в течение 3 дней после инъекции [34, 35]. Он становится заметным, как правило, в течение недели и может длиться до 29 мес [32].

Более высокие дозы препарата могут обеспечить более длительный эффект [31, 32]. Интересно, что после подмышечных инъекций запах пота становится менее неприятным [36].

Побочные эффекты подмышечных инъекций включают локальные гематомы. Как минимум у одного пациента после введения препарата наблюдаются ульнарные парестезии [37].

Мы ни разу не наблюдали расслабления мышц или развития антител к БТА после инъекции в подмышечную область. Следует отметить, что ботулинический токсин типа В также эффективен при подмышечном гипергидрозе, его доза составляет 2000 единиц на подмышечную область [38].

Не стоит пренебрегать эффективностью этих инъекций, так как они улучшают качество жизни пациентов с подмышечным гипергидрозом, которые часто страдают от многочисленных эмоциональных и социальных факторов [39, 40].

Ладонный гипергидроз

БТА также эффективен для лечения гипергидроза ладоней, но FDA пока не одобрила его применения с этой целью [41–45].

Для обеспечения анестезии при ладонных инъекциях блокируют срединный и локтевой нервы, а также плечевое сплетение [46–47]. Однако это приводит к временному параличу и удлинняет период реабилитации пациентов до 3–4 ч. Кроме того, иногда, особенно при повторных инъекциях, наблюдаются неврологические повреждения [48].

Альтернативные методы анестезии включают местную анестезию, прикладывание пакета со льдом [49] и контролируемое внутривенное введение пропофола.

Как и при подмышечных инъекциях, для идентификации области ладонного гипергидроза может быть использован йод-крахмал тест Минора. Если выполняется данный тест, то затем выявленную область гипергидроза можно разделить маркером на квадраты размером 20×20 мм. Каждый квадрат — это место инъекции [50]. Кроме того, инъекции могут быть введены в ладони на одинаковом заданном расстоянии друг от друга. Это расстояние варьирует от 10 до 25 мм [33, 34, 46, 47, 49]. Саадия (Saadia) и соавт. предложили диапазон расстояний от 15 до 25 мм, что основано на местной реакции на йод-крахмал тест Минора, когда в наиболее гипергидротические области вводят большее количество инъекций [49]. Для того чтобы избежать нарушений процесса сжатия руки, препарат не вводят в кончики пальцев [51]. Различными авторами рассматриваются дозы в диапазоне от 28 до 200 единиц [39, 46, 47, 49]. Ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс (Ботокс[®]) может быть разбавлен до получения дозы, равной 1–4 единицам на одно место введения [46, 49] в объеме, как правило, около 0,1 см³. Аналогичным образом ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс (Диспорт[®]) вводят в дозе 120–250 единиц на ладонь [41, 44, 45, 52].

Инъекции должны быть распределены по 16–40 местам [33, 46, 53], число выбирается в соответствии с размером рук пациента [49, 53]. Инъекции должны вводиться внутрикожно с помощью игл 30G. Эффект введения ботулинического токсина типа А-гемагглютинин комплекса (Ботокс[®]) развивается в течение недели после инъекции и длится 4–22 мес [46, 47]. Побочные эффекты ладонных инъекций включают болевые ощущения при введении инъекции, гематомы, мышечную слабость и парестезии [33, 34, 49].

Другие применения

Диабетическая вкусовая потливость — это локальный гипергидроз лица во время еды. Он, вероятно, развивается в результате парасимпатической реиннервации потовых желез после симпатической нейропатии [50, 53]. Инъекции БТА показали положительные результаты в лечении гипергидроза у больных с диабетической вкусовой потливостью [54].

БТА также эффективен в лечении гипергидроза у пациентов с синдромом Росса, который проявляется тоническими зрачками, арефлексией и локализованным гипергидрозом [55]. Список других состояний, при которых может использоваться БТА, постоянно расширяется. В него входят в том числе и дерматологические заболевания, такие как дисгидротическая экзема рук [56], болезнь Хейли–Хейли (доброкачественная семейная пузырчатка) [57, 58] и простой лишай [59].

Выводы

Применение БТА в качестве вспомогательного средства по-прежнему не исследовано. Мы осветили лишь некоторые аспекты, но еще многое должно быть изучено в ближайшие годы.

Литература

1. Saks N.D., Burnstine M.A., Putterman A.M. Glabellar rhytids in thyroid-associated orbitopathy // *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2001. Vol. 17, N 2. P. 91–95.
2. Olver J.M. Botulinum toxin type-A treatment of overactive corrugator supercilii in thyroid eye disease // *Br. J. Ophthalmol.* 1998. Vol. 82. P. 528–533.
3. Hedin A. Eyelid surgery in dysthyroid orbitopathy // *Eye.* 1988. Vol. 2. P. 201–206.
4. Grove A.S. Upper eyelid retraction and Graves' disease // *Ophthalmology.* 1981. Vol. 88. P. 499–506.
5. Biglan A.W. Control of eyelid retraction associated with Graves' disease with botulinum A toxin // *Ophthalmic Surg.* 1994. Vol. 25, N 3. P. 186–188.
6. Traisk F., Tallstedt L. Thyroid-associated ophthalmopathy: botulinum toxin type-A in the treatment of upper eyelid retraction: a pilot study // *Acta Ophthalmol. Scand.* 2001. Vol. 79. P. 585–588.
7. Uddin J.M., Davies P.D. Treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection // *Ophthalmology.* 2002. Vol. 109, N 6. P. 1183–1187.
8. Adams G.G., Kirkness C.M., Lee F.P. Botulinum toxin type-A induced protective ptosis // *Eye.* 1987. Vol. 1, pt 5. P. 603–608.
9. Heyworth P.L.O., Lee F.P. Persisting hypotropias following protective ptosis induced by botulinum neurotoxin // *Eye.* 1994. Vol. 8. P. 511–515.
10. Boroojerdi B., Ferbert A., Schwarz M. et al. Botulinum toxin treatment of synkinesia and hyperlacrimation after facial palsy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1998. Vol. 65. P. 111–114.
11. Riemann R., Pfennigsdorf S., Riemann E., Naumann M. Successful treatment of crocodile tears by injection of botulinum toxin into the lacrimal gland: a case report // *Ophthalmology.* 1999. Vol. 106. P. 2322–2324.
12. Montoya F.J., Riddell C.E., Caesar R., Hague S. Treatment of gustatory hyperlacrimation (crocodile tears) with injection of botulinum toxin into the lacrimal gland // *Eye.* 2002. Vol. 16. P. 705–709.
13. Keegan D.J., Geerling G., Lee J.P. et al. Botulinum toxin treatment for hyperlacrimation secondary to aberrant regenerated seventh nerve palsy or salivary gland transplantation // *Br. J. Ophthalmol.* 2002. Vol. 86. P. 43–46.
14. Hofmann R.J. Treatment of Frey's syndrome (gustatory sweating) and «crocodile tears» (gustatory epiphora) with purified botulinum toxin // *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2000. Vol. 16. P. 289–291.
15. Sahlin S., Chen E., Kaugesaar T. et al. Effect of eyelid botulinum toxin injection on lacrimal drainage // *Am. J. Ophthalmol.* 2000. Vol. 129. P. 481–486.
16. Carruthers J. Ophthalmic use of botulinum A exotoxin // *Can. J. Ophthalmol.* 1985. Vol. 20. P. 135–141.
17. Carruthers J., Stubbs H.A. Botulinum toxin for benign essential blepharospasm, hemifacial spasm, and age-related lower eyelid entropion // *Can. J. Neurol. Sci.* 1987. Vol. 14. P. 42–45.
18. Clarke J.R., Spalton D.J. Treatment of senile entropion with botulinum toxin // *Br. J. Ophthalmol.* 1988. Vol. 72. P. 361–362.

19. Elston J.S. A new variant of blepharospasm // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1992. Vol. 55. P. 369–371.
20. Aramideh M., Ongerboer de Visser B.W., Devriese P.P. et al. Electromyographic features of levator palpebrae superioris and orbicularis oculi muscles in blepharospasm // *Brain*. 1994. Vol. 117. P. 27–38.
21. Tozlovanu V., Forget R., Iancu A., Boghen D. Prolonged orbicularis oculi activity: a major factor in apraxia of lid opening // *Neurology*. 2001. Vol. 57. P. 1013–1018.
22. Forget R., Tozlovanu V., Iancu A., Boghen D. Botulinum toxin improves lid opening delays in blepharospasm-associated apraxia of lid opening // *Neurology*. 2002. Vol. 58. P. 1843–1846.
23. Sherris D.A., Gassner H.G. Botulinum toxin to minimize facial scarring // *Facial Plast. Surg.* 2002. Vol. 18, N 1. P. 35–39.
24. Gassner H.G., Sherris D.A. Addition of anesthetic agent enhances the predictability of botulinum toxin injections // *Mayo Clin. Proc.* 2000. Vol. 75. P. 701–704.
25. Choi J.C., Lucarelli M.J., Shore J.W. Use of botulinum A toxin in patients at risk of wound complications following eyelid reconstruction // *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 1997. Vol. 13, N 4. P. 259–264.
26. Heckmann M., Schaller M., Ceballos-Baumann A., Plewig M. Follow-up of patients with axillary hyperhidrosis after botulinum toxin injection // *Arch. Dermatol.* 1998. Vol. 134, N 10. P. 1298–1299.
27. Schnider P., Binder M., Kittler H. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of botulinum A toxin for severe axillary hyperhidrosis // *Br. J. Dermatol.* 1999. Vol. 140, N 4. P. 677–680.
28. Heckmann M., Ceballos-Baumann A., Plewig G., on behalf of the Hyperhidrosis Study Group. Botulinum toxin type A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating) // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344, N 7. P. 488–493.
29. Naumann M., Lowe N.J., on behalf of the Hyperhidrosis Clinical Study Group. Botulinum toxin type-A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomized, parallel group, double blind, placebo-controlled trial // *BMJ*. 2001. Vol. 323. P. 596–599.
30. Bushara K.O., Park D.M., Jones J.C., Schutta H.S. Botulinum toxin: a possible new treatment for axillary hyperhidrosis // *Clin. Exp. Dermatol.* 1996. Vol. 21. P. 276–278.
31. Karamfilov T., Konrad H., Karte K., Wollina U. Lower relapse rate of botulinum toxin type-A therapy for axillary hyperhidrosis by dose increase // *Arch. Dermatol.* 2000. Vol. 136. P. 487–490.
32. Wollina U., Karamfilov T., Konrad H. High-dose botulinum toxin type-A therapy for axillary hyperhidrosis markedly prolongs the relapse-free interval // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002. Vol. 46, N 4. P. 536–540.
33. Naver H., Swartling C., Aquilonius S.M. Palmar and axillary hyperhidrosis treated with botulinum toxin: one-year clinical follow-up // *Eur. J. Neurol.* 2000. Vol. 7, N 1. P. 55–62.
34. Naumann M., Hofmann U., Bergmann I. et al. Focal hyperhidrosis: effective treatment with intracutaneous botulinum toxin // *Arch. Dermatol.* 1998. Vol. 134, N 3. P. 301–304.
35. Akdeniz S., Harman M., Aluclu U., Alp S. Axillary hyperhidrosis treated with botulinum toxin type-A exotoxin // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2002. Vol. 16, N 2. P. 171–172.
36. Heckmann M., Teichmann B., Pause B., Plewig G. Amelioration of body odor after intracutaneous axillary injection of botulinum toxin type-A // *Arch. Dermatol.* 2003. Vol. 139. P. 57–59.
37. Naumann M., Bergmann I., Hofmann U. et al. Botulinum toxin for focal hyperhidrosis: technical considerations and improvements in application // *Br. J. Dermatol.* 1998. Vol. 139, N 6. P. 1123–1124.
38. Dressler D., Saberi F., Benecke R. Botulinum toxin type-B for treatment of axillary hyperhidrosis // *J. Neurol.* 2002. Vol. 249. P. 1729–1732.
39. Swartling C., Naver H., Lindberg M. Botulinum A toxin improves life quality in severe primary focal hyperhidrosis // *Eur. J. Neurol.* 2001. Vol. 8. P. 247–252.
40. Tan S.R., Solish N. Long-term efficacy and quality of life in the treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin type-A // *Dermatol. Surg.* 2002. Vol. 28, N 6. P. 495–499.
41. Schnider P., Binder M., Auff E. et al. Double-blind trial of botulinum A toxin for the treatment of focal hyperhidrosis of the palms // *Br. J. Dermatol.* 1997. Vol. 136. P. 548–552.
42. Shelley W.B., Talanin N.Y., Shelley E.D. Botulinum toxin therapy for palmar hyperhidrosis // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998. Vol. 38. P. 227–229.
43. Holmes S., Mann C. Botulinum toxin in the treatment of palmar hyperhidrosis // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998. Vol. 39. P. 1040–1041.
44. Heckmann M., Scaller M., Plewig G., Ceballos-Baumann A. Optimizing botulinum toxin therapy for hyperhidrosis // *Br. J. Dermatol.* 1998. Vol. 138. P. 553–554.
45. Naver H., Aquilonius S.M. The treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin // *Arch. Dermatol.* 1998. Vol. 134. P. 301–304.

46. Vadoud-Seyedi J., Heenen M., Simonart T. Treatment of idiopathic palmar hyperhidrosis with botulinum toxin: report of 23 cases and review of the literature // *Dermatology*. 2001. Vol. 203. P. 318–321.
47. Wollina U., Karamfilov T. Botulinum toxin type-A for palmar hyperhidrosis // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2001. Vol. 15. P. 555–558.
48. Hernot S., Samii K. Different types of nerve injuries in locoregional anesthesia // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1997. Vol. 16. P. 923–924.
49. Saadia D., Voustianiouk A., Wang A.K., Kaufmann H. Botulinum toxin type-A in primary palmar hyperhidrosis: randomized, single-blind, two-dose study // *Neurology*. 2001. Vol. 57. P. 2095–2099.
50. Paparella M.M., Shumrick D.A. Complications of parotid gland surgery // *Otolaryngology*. 1991. Vol. 104. P. 2117–2127.
51. Schnider P., Moraru E., Kittler H. et al. Treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin type-A: long-term follow-up in 61 patients // *Br. J. Dermatol.* 2001. Vol. 145. P. 289–293.
52. Goldman A. Treatment of axillary and palmar hyperhidrosis with botulinum toxin // *Aesthetic Plast. Surg.* 2000. Vol. 24. P. 280–282.
53. Kurchin A., Adar R., Zweig A., Mozes M. Gustatory phenomena after upper dorsal sympathectomy // *Arch. Neurol.* 1977. Vol. 34. P. 619–623.
54. Restivo D.A., Lanza S., Patti F. et al. Improvement of diabetic autonomic gustatory sweating by botulinum toxin type A // *Neurology*. 2002. Vol. 59. P. 1971–1973.
55. Bergmann I., Dauphin M., Naumann M. et al. Selective degeneration of sudomotor fibers in Ross syndrome and successful treatment of compensatory hyperhidrosis with botulinum toxin // *Muscle Nerve*. 1998. Vol. 21. P. 1790–1793.
56. Wollina U., Karamfilov T. Adjuvant botulinum toxin type-A in dyshidrotic hand eczema: a controlled prospective pilot study with left-right comparison // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2002. Vol. 16. P. 40–42.
57. Lapiere J.C., Hirsh A., Gordon K.B. et al. Botulinum toxin type-A for the treatment of axillary Hailey-Hailey disease // *Dermatol. Surg.* 2000. Vol. 26. P. 371–374.
58. Kang N., Yoon T., Kim T. Botulinum toxin type-A as an effective adjuvant therapy for Hailey-Hailey disease // *Dermatol. Surg.* 2002. Vol. 28, N 6. P. 543–544.
59. Heckmann M., Heyer G., Brunner B., Plewig G. Botulinum toxin type-A injection in the treatment of lichen simplex: an open pilot study // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002. Vol. 46, N 4. P. 617–619.