

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГИАЛУРОНИДАЗЫ В ЛЕЧЕНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ФИЛЛЕРАМИ

Доктор Марина Ландау

АКТУАЛЬНОСТЬ Большинство осложнений, вызванных инъекциями гиалуроновой кислоты (ГК), можно устранить с помощью гиалуронидазы. Большой опыт работы с этим ферментом был накоплен в офтальмологии и анестезиологии. В дерматологии многие аспекты ее применения все еще остаются спорными.

ЦЕЛЬ Осветить вопросы, касающиеся применения гиалуронидазы при осложнениях, вызванных ГК, ее дозировок, периода действия и техники введения, различия в действии гиалуронидаз разного происхождения, взаимодействия ферментов с различными гелями на основе ГК и вопросы безопасности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА Проведен подробный обзор соответствующей литературы. Выводы сделаны на основе данного обзора и личного опыта автора.

РЕЗУЛЬТАТЫ Гиалуронидазы, отвечающие стандартам FDA, дают предсказуемый результат и могут взаимозаменяться. Врач должен хорошо знать специфические характеристики других гиалуронидаз. Различные марки гиалуроновых филлеров обладают разной чувствительностью к деградации гиалуронидазой. При гиперкоррекции или неправильном введении филлера необходимо ввести небольшую дозу фермента непосредственно в пальпируемую массу ГК. В случае сосудистого расстройства, требуется промывание ишемизированной зоны большими дозами гиалуронидазы. О реакциях гиперчувствительности к гиалуронидазе до сих пор не сообщалось в дерматологической литературе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ С ростом популярности филлеров на основе ГК, гиалуронидаза стала незаменимым инструментом дерматолога. Она безопасна и подходит для лечения осложнений, вызванных ГК.

Автор не заинтересован в спонсорстве.

Филлеры на основе гиалуроновой кислоты (ГК) стали золотым стандартом дермальных филлеров, благодаря их эффективности и безопасности. В отличие от других продуктов, филлеры на основе ГК имеют антидот.^{1,2} Гиалуронидаза - это фермент расщепляющий ГК, традиционно используемый в офтальмологии и анестезиологии.³⁻⁵ В последнее время гиалуронидазу стали использовать для лечения осложнений, вызванных инъекциями ГК.⁶⁻⁹

Несмотря на повсеместное использование, многие аспекты до сих пор не изучены. Основываясь на опубликованной литературе и личном опыте, автор раскрывает вопросы, касающиеся правильной дозировки, периода действия, техники введения гиалуронидазы, различий во взаимодействии фермента с гелями на основе ГК, и вопросы безопасности.

Что же такое гиалуронидаза? Какие Гиалуронидазы доступны для использования?

Расщепление собственной ГК в тканях человека осуществляется термически, свободными радикалами и специальными гиалуронидазами. Вероятно, те же самые механизмы отвечают за расщепление инъекционных гелей на основе ГК. Гиалуронидазы животного происхождения используются в медицине уже более 70 лет.^{10,11}

Это одобренные FDA препараты, которые способствуют подкожному увлажнению и ускорению действия лекарств, особенно местных анестетиков. Расщепляя связь между N-ацетилглюкозамином и глюкуроновой кислотой нативной ГК, гиалуронидаза вызывает временное снижение вязкости внеклеточного матрикса и способствует диспергированию введенных веществ или абсорбции локализованных транссудатов или экссудатов.

Отделение дерматологии, медицинский центр им.Эдит Вольфсон, Холон, Израиль

В дерматологии, гиалуронидазу экспериментально использовали для лечения диабетической склеродемы, склеродермии, лимфедемы и келоидных рубцов.¹²⁻¹⁶ В последние годы, гиалуронидазу использовали «вне инструкции» для устранения побочных реакций, вызванных филлерами на основе ГК.

Гиалуронидазы, которые в настоящее время применяются в медицине имеют, либо животное происхождение, либо рекомбинантный тип (таб.1). В продукты, одобренные FDA, входит бычья тестикулярная гиалуронидаза (Amphadase), овечья тестикулярная гиалуронидаза (Vitraxe), и рекомбинантная человеческая гиалуронидаза (Hyalenex).¹⁷⁻¹⁹ Все продукты относятся к категории C по шкале рисков для плода при беременности.

В других странах, в продаже имеется только один вариант фермента, или же на рынке доминирует смешанный (Экстемпоральный метод производства) тип. В Германии, например, гиалуронидаза бычьего происхождения — Гилаза "Dessau" запатентована и производится уже несколько десятилетий.²⁰ В Великобритании Гилаза распространяется компанией "Wockhardt UK Ltd" в виде флаконов, содержащих 1500 единиц порошка гиалуронидазы, без указания происхождения.²¹ После разведения фермента продукт следует использовать в течение 6 часов.²²

Следует отметить, что пациентам, принимающим большие дозы салицилатов, кортизона, АКТГ, эстрогенов или антигистаминных препаратов, для эквивалентного эффекта, может потребоваться большее количество гиалуронидазы, поскольку эти препараты, вероятно, делают ткани частично устойчивыми к действию гиалуронидазы.¹⁷⁻²⁰

Обычно считается, что ферменты, полученные из животных тканей, будь то коммерчески распространенные или смешанные, являются более иммуногенными, чем рекомбинантные продукты, и могут содержать отравляющие вещества, такие как протеазы, иммуноглобулины и вазоактивные факторы.²³ Кроме того, в случае смешанных продуктов могут возникнуть проблемы как с безопасностью, так и с эффективностью.³ В США проблемы с качеством смешанной гиалуронидазы привели к отзывам продукции.²⁴ Тимеросал, используемый в прошлом в качестве консерванта в смешанной гиалуронидазе, был исключен из большинства продуктов из-за риска сенсibilизации.²⁵

Продукт	Происхождение	Производитель	Страна происхождения	Наличие тимерсала	ед./мл во флаконе	Необходимо разводить	Хранение
Hyalenex	Человеческий рекомбинантный тип	Halozyme Therapeutics, Inc	США, одобрено FDA	Нет	150 ед./мл	Нет	2С-8С (36F-46F)
Vitraxe	Овечья тестикулярная	Ista Pharmaceuticals, Inc	США, одобрено FDA	Нет	200 ед./мл	Нет	2С-8С (36F-46 F)
Amphadase	Бычья тестикулярная	Amphastar Pharmaceuticals, Inc.	США, одобрено FDA	Да	150 ед./мл	Нет	2С-8С (36F-46F)
Hyalase "Dessau"	Бычья тестикулярная	Riemser Arzneimittel AG	Германия	Нет	150, 300, 1,500 ед	Да	25С 6 2С; 60% влажности
Hyalase	Не указано	CP Pharmaceuticals Ltd. (Маркетинг Wockhardt UK Ltd.)	Великобритания	---	---	---	Комнатная t

Какие осложнения можно лечить с помощью гиалуронидазы?

Три основные группы побочных эффектов, вызванных филлерами ГК, лечатся гиалуронидазой: гиперкоррекция или слишком поверхностное введение ГК, воспалительные или невоспалительные узлы, а также местные или удаленные закупорки сосудов. Эти группы отличаются патогенезом, клиническими проявлениями, интенсивностью и возможными последствиями, и при этом, к ним применяются различные терапевтические подходы.^{7,9,26}

Требуется ли предварительное тестирование кожи?

Аллергические реакции на гиалуронидазу хорошо документированы, но встречаются редко (0,05%), причем, большинство случаев документально зафиксировано в офтальмологической литературе.^{2,27-40} А обзор дерматологической литературы не выявил случаи анафилаксии или серьезной аллергии на гиалуронидазу.² Для выявления у пациента аллергии на гиалуронидазу, можно провести кожный тест. Три единицы гиалуронидазы вводят внутрикожно. Сыпь и покраснения проявляются в течение 5 минут и сохраняются в течение 20-30 минут, это считается положительной реакцией. Одно лишь покраснение не является положительной реакцией.

При лечении не экстренных осложнений, вызванных гелями на основе ГК, таких, как гиперкоррекция, поверхностное введение филлера или воспалительные реакции, считается, что предварительное тестирование необязательно. Если необходимо срочно ввести фермент, например при окклюзии сосудов, предварительное тестирование не проводится. В таких обстоятельствах, необходимо иметь при себе эпинефрин.

Осиный и пчелиный яды содержат гиалуронидазу, и люди с аллергией на укусы этих насекомых могут иметь чувствительность к гиалуронидазе.⁴¹ Нет четких стандартов применения гиалуронидазы пациентами с аллергией на укусы. В не критических ситуациях, при наличии в анамнезе серьезной аллергической реакции на укусы пчел или ос, рекомендуется предварительное тестирование кожи у аллерголога. В ситуациях, когда такому пациенту требуется срочная инъекция гиалуронидазы, необходимо взвесить все риски выполнения или невыполнения теста.

Когда необходимо вводить гиалуронидазу?

Гранулематозные реакции и гиперкоррекцию ГК можно успешно устранить с помощью гиалуронидазы даже через большой промежуток времени после введения продукта.^{1,6,42,43} При подозрении на острую инфекцию, следует применять гиалуронидазу после лечения соответствующим антибиотиком, в противном случае, фермент может способствовать дальнейшему распространению инфекции.^{7,20}

При непреднамеренной внутрисосудистой инъекции или сосудистой компрессии, продукт должен быть быстро растворен.⁴⁴⁻⁴⁷ На животной модели, Ким с коллегами⁴⁸ продемонстрировал, что введение гиалуронидазы в ушные артерии кролика через 4 часа после инъекции ГК может значительно уменьшить размер некротических участков, по сравнению с ситуацией, когда проводится отложенная инъекция гиалуронидазы (24 часа после использования филлера) или, когда инъекция не проводится.

Для удаленных сосудистых событий, экстренное лечение имеет важное значение.^{26,49} Сохан Хайрех и коллеги⁵⁰ обнаружили, что в случае сетчаточного ишемического осложнения, кровообращение должно быть восстановлено в течение 90 минут. Существуют сомнения, поддается ли лечению слепота, вызванная внутрисосудистым введением филлера; немедленная инъекция гиалуронидазы, по-видимому, является самым потенциально успешным шагом в лечении этого разрушительного осложнения.^{49,51}

Все ли гели на основе ГК одинаково чувствительны к гиалуронидазе?

Различия в чувствительности конкретных продуктов к ферментативной деградации влияют не только на время пребывания филлера в тканях, но и на скорость, с которой растворяется продукт в критической ситуации, например, при внутрисосудистой окклюзии. В нескольких исследованиях предпринимались попытки сравнить чувствительность различных гелей на гиалуронидазу. Сэлл с коллегами проверил чувствительность к бычьей гиалуронидазе 11 различных гелей (Restylane, Perlane; Juvederm 18, 24, 24HV, 30 и 30HV; Surgiderm 18, 24XP, 30 и 30XP). Они использовали колориметрический метод для определения N-ацетил-D-глюкозамина после двух

часов инкубации 0.3 мл каждого продукта с 15 единицами фермента.⁵² Они обнаружили, что Restylane более чувствителен к деградации, чем Juvederm и Surgiderm. Авторы предполагают, что дисперсная природа Restylane обеспечивает большую поверхность для действия фермента, что приводит к тому, что это семейство гелей быстрее и легче деградирует.

Джонс с коллегами обнаружил похожие результаты, когда сравнивал эффективность гиалуронидазы овечьего происхождения на 3 разных филлерах на основе ГК, присутствующих на рынке. Для определения дозозависимого поведения, 0,4 мл аликвоты Juvederm Ultra, Restylane и Prevelle Silk проинкубировали с возрастающими дозами гиалуронидазы (5-40 единиц) в течение 30 минут. Все 3 филлера демонстрировали дозозависимые реакции. Restylane и Prevelle проявляли большую чувствительность к любой концентрации фермента, проанализированного в исследовании. Когда аликвоты филлеров инкубировали с 20 единицами фермента по времени до 120 минут, полная деградация Prevelle произошла через 30 минут, а 90% Restylane разложилось через 45 минут инкубации. На 120-й минуте деградировало только 37% Juvederm. Потребовалось 24 часа и 40 единиц фермента, чтобы полностью разложить этот продукт. Авторы связывают устойчивость Juvederm к деградации с более высоким содержанием ГК и более высоким уровнем поперечной межмолекулярной связи.

Флинн и коллеги описали примеры деградации Restylane, Juvederm Ultra и Belotero Balance, измеряя вес высокомолекулярных и низкомолекулярных компонентов после инкубации 0.08 мл каждого продукта с 16 единицами овечьей гиалуронидазы. В этом исследовании все 3 геля разложились на более чем 90% в течение 6 часов воздействия. Отличие от результатов предыдущих исследований объясняется использованием другой методологии этого исследования, гораздо более высоким соотношением фермент-субстрат.

В заключение, можно сказать, что из-за различия чувствительности различных гелей к гиалуронидазе, необходимо использовать большее количество фермента для более устойчивых гелей, особенно в критической ситуации.

Все ли доступные гиалуронидазы одинаковы?

Для оценки взаимодействия различных филлеров с общедоступными гиалуронидазами, Рао и коллеги⁵⁵

подвергли Restylane, Juvederm и Belotero Balance воздействию в пробирке с 20 единицами Vitrase и 15 единицами Hylenex. Реакция с обоими ферментами зависела от времени. Belotero больше всех сохранил свою форму, вторым был Juvederm, а затем и Restylane. Наблюдалась стойкая реакция гелей с данными типами гиалуронидаз. На основании полученных результатов авторы делают вывод о том, что эти продукты можно использовать почти взаимозаменяемо. Не удалось найти какие-либо дополнительные исследования по сравнению действия других гиалуронидаз на гели ГК. Существуют сомнения в том, что не одобренные FDA, или смешанные продукты имеют одинаковое действие.³ (и личный опыт).

Как вводить гиалуронидазу?

Несмотря на отсутствие доказанной пользы, некоторые врачи добавляли лидокаин к разведенной гиалуронидазе для облегчения расширения сосудов.^{1,9,20,44,45} Для лечения гиперкоррекции, поверхностного введения ГК или воспалительных реакций, гиалуронидаза вводится в кожу и гиподерму прямо в область видимой или пальпируемой массы ГК. Рекомендуется провести массаж, чтобы механически смешать фермент с ГК и способствовать расщеплению филлера.^{1,6,7,20}

В случае сосудистой закупорки ГК, будь то локальной или удаленной, в идеале, фермент должен быть введен прямо в закупоренный сосуд. На практике, шансы на то, что инъекция снова попадет в ту же артерию очень малы. Тем не менее, в условиях *ex vivo* было доказано, что шитая ГК, содержащаяся в интактной артерии, чувствительна к гидролизу гиалуронидазой, находящейся вне сосуда в его непосредственном окружении.⁵⁶ Это указывает на то, что инфильтрация ишемизированных тканей может заменить прямую внутриаартериальную инъекцию гиалуронидазы, которая является сложной и, вероятно, невыполнимой в большинстве случаев.^{49,57} Согласно консенсусным рекомендациям, в случае угрозы наступления локального некроза, рекомендуется проводить одну инъекцию через каждые 3-4 см в ишемизированную область (побледневшая, светло-фиолетовая или с частичной потерей цвета кожи область) с последующим массажем.⁴⁶ Если в течение 60 минут улучшение не наблюдается, дополнительно проводится 3-4 цикла инъекций.

Для лечения различных побочных эффектов необходимы разные дозы гиалуронидазы?

Вартанян и коллеги²⁵ выяснил, что, для того, чтобы растворить пальпируемое уплотнение Restylane в 0,2 мл на коже здоровых добровольцев, дозировки от 10 до 30 единиц гиалуронидазы будет достаточно. Опыт автора и других врачей, также доказал, что избыток, поверхностное введение и воспалительные реакции, вызванные Restylane можно быстро исправить с помощью 1,5 - 150 единиц гиалуронидазы (рис. 1А-Д).^{6-9, 20, 58-60} Для более устойчивых гелей, необходимы более высокие дозы или повторные инъекции фермента.^{7,58} Джонс с коллегами⁵³ предложил общее правило: на каждый 0,1 мл ГК, который необходимо растворить *in vivo*, лечащий врач должен использовать от 5 единиц гиалуронидазы для Restylane и от 10 единиц для Juvederm.

При лечении сосудистой непроходимости, 150-200 единиц — исходная рекомендуемая доза.^{7,44,46,49} Если улучшение не происходит, необходимо провести повторные циклы инъекций; 1500 единиц и выше могут быть использованы, при необходимости (рис. 2А, В).⁷



Рисунок 1. Инъекция гиалуронидазы для коррекции избытка ГК в слезной борозде А) Видимый избыток через 4 недели после инъекции Restylane при коррекции В) Через 24 часа после инъекции гиалуронидазы. Видимые массы ГА с каждой стороны были инфильтрированы 50 единицами Hylalase, разведенной с физраствором консервированного типа. (С) Избыток ГК у пациентки из Китая. (D)Через 24 часа после инъекции 10 единиц гиалуронидазы с каждой стороны (продукт китайского происхождения).



Рисунок 2. Лечение гиалуронидазой последствий внутрисосудистого введения филлера на основе ГК. А) Побледнение, появившееся сразу же после введения 0,05 мл Restylane для коррекции межбровной морщины. (В) Ерез 30 минут после инъекции гиалуронидазы. Вся ишемизированная область была инфильтрирована 1500 единицами Hylalase, растворенной в 2 мл физраствора консервированного типа.

Токсичны ли инъекции гиалуронидазы для нативной ГК?

Гиалуронидаза действует сразу же после контакта с субстратом, а продолжительность действия в кожных тканях обычно составляет от 24 до 48 часов.⁶¹ Кроме Вартаняна и коллег,²⁵ никто другой не связывал реакции гиперчувствительности к гиалуронидазе с ее накопительной активностью. В теории, гиалуронидаза может спровоцировать тканевую токсичность, разрушая нативную ГК. Насколько известно автору, такие наблюдения никогда не были задокументированы, даже при использовании гиалуронидазы у такой уязвимой популяции, как новорожденные.⁶² Искусственная ГК имеет большую чувствительность к гиалуронидазе, чем резидентная.¹³ Если происходит значительная деградация нативной ГК, то она, вероятно, быстро компенсируется естественными механизмами синтеза ГК.

Заключение

При увеличивающемся спросе на филлеры на основе ГК, выявляется все больше осложнений. Гиалуронидаза, при правильном использовании, может успешно вылечить их значительную часть. Зарегистрированные гиалуронидазы, особенно, разрешенные FDA, обеспечивают предсказуемые результаты. Большинство из них можно использовать взаимозаменяемо. Существуют и другие гиалуронидазы, некоторые из них производятся в рецептурно-производственных отделах аптек по всему миру. Не опубликовано ни одного исследования в доказательство их эффективности, безопасности и эквивалентности. При использовании одного из этих продуктов врач должен быть хорошо осведомлен о специфических характеристиках.

Различные марки филлеров обладают разной чувствительностью к деградации гиалуронидазой. Это может стать проблемой в том случае, если требуется срочное расщепление продукта, например, в случае сосудистой непроходимости. Более высокие дозы гиалуронидазы, вероятно, способны компенсировать относительную устойчивость геля к деградации. Никаких подтверждающих документов о токсичности гиалуронидазы для нативной ГК не имеется. При наличии показаний, можно совершенно безопасно повторно вводить дозы фермента. Промывка ишемизированной ткани гиалуронидазой может в большинстве случаев заменить прямое внутрисосудистое введение фермента. При не опасных осложнениях, связанных с ГК, таких как гиперкоррекция, неправильное введение филлера или воспалительная реакция, небольшие дозы фермента обеспечивают хороший и более устойчивый результат. Возможны серьезные реакции гиперчувствительности к гиалуронидазе, но пока об этом не сообщается в дерматологической литературе. Для выявления у пациента аллергии на гиалуронидазу, можно заранее провести кожный тест. В критической ситуации необходимо взвесить все риски выполнения или невыполнения теста.

Использованная литература

1. Lambros V. The use of hyaluronidase to reverse the effects of hyaluronic acid filler. *Plast Reconstr Surg* 2004;114:277.
2. Lee A, Grummer SE, Kriegel D, Marmur E. Hyaluronidase. *Dermatol Surg* 2010;36:1071-7.
3. Silverstein SM, Greenbaum S, Stern R. Hyaluronidase in ophthalmology. *J Appl Res* 2012;12:1-13.
4. Vewis-Smith PA. Adjunctive use of hyaluronidase in local anesthesia. *Br J Plast Surg* 1986;39:554-8.
5. Clark LE, Mellette JR. The use of hyaluronidase as an adjunct to surgical procedures. *J Dermatol Surg Oncol* 1994;20:842-4.
6. Brody HJ. Use of hyaluronidase in the treatment of granulomatous hyaluronic acid reactions or unwanted hyaluronic acid misplacement. *Dermatol Surg* 2005;31:893-7.
7. DeLorenzi C. Complications of injectable fillers, part I. *Aesthet Surg J* 2013;33:561-75.
8. Hilton S, Schrupf H, Buhren BA, Bölke E, Gerber PA. Hyaluronidase injection for the treatment of eyelid edema: a retrospective analysis of 20 patients. *Eur J Med Res* 2014;19:30-5.
9. Hirsch RJ, Brody HJ, Carruthers JDA. Hyaluronidase in the office: a necessity for every dermasurgeon that injects hyaluronic acid. *J Cosmet Laser Ther* 2007;9:182-5.
10. Chalk E, Duthie ES. A mucolytic enzyme in testis extracts (letter). *Nature* 1939;144:977-8.
11. Atkinson WS. Use of hyaluronidase with local anesthesia in ophthalmology: preliminary report. *Arch Ophthal* 1949;42:628-33.
12. Toyota T, Umezu M, Oikawa N, Sanoyama R, et al. Diabetic scleredema. *Tohoku J Exp Med* 1983;141:457-61.
13. Popkin RJ. The use of hyaluronidase by iontophoresis in the treatment of generalized scleroderma. *J Invest Dermatol* 1951;16:97-102.
14. Popkin RJ. The use of hyaluronidase in the treatment of chronic skin ulcers in diffuse generalized scleroderma. *Angiology* 1952;3:335-42.
15. Schwartz MS. Use of hyaluronidase by iontophoresis in treatment of lymphedema. *AMA Arch Intern Med* 1955;95:662-8.
16. Nilesh NG, Gold MH. Injection for the resolution of keloids and hypertrophic scars. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014;7:31-4.
17. Vitrase (package insert). Irvine: ISTA Pharmaceuticals; 2004.
18. Amphadase (package insert). Rancho Cucamonga: Amphastar Pharmaceuticals, Inc; 2005.
19. Hylenex (package insert). San Diego: Halozyme Therapeutics, Inc; 2008.
20. Rzany B, Becker-Wegerich P, Bachmann F, Erdmann R, et al. Hyaluronidase in the correction of hyaluronic acid-based fillers: a review and a recommendation for use. *J Cosmet Dermatol* 2009;8:317-23.
21. Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con14246709160>
89. Accessed July 15, 2015.
22. Drugsite Trust. Available from: <http://www.drugs.com/ppa/hyaluronidase.html>. Accessed July 15, 2015.
23. Benditt EP, Schiller S, Mathews MB, Dorfman A. Evidence that hyaluronidase is not the factor in the testicular extract causing increased vascular permeability. *Proc Soc Exp Biol Med* 1951;77:643-5.
24. Food & Drug Administration. Available from: <http://www.FDA.Gov/Drugs/GuidanceCompliance-RegulatoryInformation/PharmacyCompounding/ucm155725.htm> Accessed June 18, 2009.
25. Vartanian AJ, Frankel AS, Rubin MG. Injected hyaluronidase reduces Restylane- mediated cutaneous augmentation. *Arch Facial Plast Surg* 2005;7:231-7.
26. DeLorenzi C. Complications of injectable fillers, part 2: vascular complications. *Aesthet Surg J* 2014;34:584-600.
27. Delaere L, Zeyen T, Foets B, Van Calster J, et al. Allergic reaction to hyaluronidase after retrobulbar anaesthesia: a case series and review. *Int Ophthalmol* 2009;29:521-8.
28. Leibovitch I, Tamblyn D, Casson R, Selva D. Allergic reaction to hyaluronidase: a rare cause of orbital inflammation after cataract surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:944-9.
29. Patil B, Agius-Fernandez A, Worstmann T. Hyaluronidase allergy after peribulbar anesthesia with orbital inflammation. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:1480-1.
30. Escolano F, Pares N, Gonzalez I, Castillo J, et al. Allergic reaction to hyaluronidase in cataract surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22: 729-30.
31. Quhill F, Bowling B, Packard RB. Hyaluronidase allergy after peribulbar anesthesia with orbital inflammation. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:916-7.
32. Eberhart AH, Weiler CR, Erie JC. Angioedema related to the use of hyaluronidase in cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 2004;138:142-3.
33. Nicholson G, Hall GM. Allergic reaction to hyaluronidase after a peribulbar

- injection. *Anaesthesia* 2003;58:814–5.
34. Ahluwalia HS, Lukaris A, Lane CM. Delayed allergic reaction to hyaluronidase: a rare sequel to cataract surgery. *Eye (Lond)* 2003;17:263–6.
35. Agrawal A, McLure HA, Dabbs TR. Allergic reaction to hyaluronidase after a peribulbar injection. *Anaesthesia* 2003;58:493–4.
36. Kirby B, Butt A, Morrison AM, Beck MH. Type I allergic reaction to hyaluronidase during ophthalmic surgery. *Contact Dermatitis* 2001;44:52.
37. Sakamoto K, Nagai H, Koda A. Role of hyaluronidase in immediate hypersensitivity reaction. *Immunopharmacology* 1980;2:139–46.
38. Kind LS, Roffler S. Allergic reactions to hyaluronidase. *Proc Soc Exp Biol Med* 1961;106:734–5.
39. Muller U, Bircher A, Bischof M. Allergic angioedema after local dental anesthesia and a hyaluronidase-containing pre-anesthetic injection solution. *Schweid Wochenschr* 1986;116:1810–3.
40. Lee HK, Choi EJ, Lee PB, Nahm FS. Anaphylactic shock caused by the epidurally-administered hyaluronidase. *Korean J Pain* 2011;24:221–5.
41. Keller AC, Kaminer MS, Dover SD. Use of hyaluronidase in patients with bee allergy. *Dermatol Surg* 2014;40:1445–161.
42. Dayan SH, Arkins JP, Somenek M. Restylane persisting in lower eyelid for 5 years. *J Cosmet Dermatol* 2012;11:237–8.
43. Soparkar CN, Patrinely JR, Tschen J. Erasing restylane. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2004;20:317–8.
44. Glaich AS, Cohen JL, Goldberg LH. Injection necrosis of the glabella: protocol for prevention and treatment after use of dermal fillers. *Dermatol Surg* 2006;32:285–90.
45. Grunebaum LD, Alleman IB, Dayan S, Mandy S, Baumann L. The risk of alar necrosis associated with dermal filler injection. *Dermatol Surg* 2009;35:1635–40.
46. Cohen JL, Biesman BS, Dayan SH, DeLorenzi C, et al. Treatment of hyaluronic acid filler-induced impending necrosis with hyaluronidase: consensus recommendations. *Aesthet Surg J* 2015;35:844–9.
47. Hirsch RJ, Cohen JL, Carruthers JDA. Successful management of an unusual presentation of impending necrosis following a hyaluronic acid injection embolus and a proposed algorithm for management with hyaluronidase. *Dermatol Surg* 2007;33:357–60.
48. Kim DW, Yoon ES, Ji YH, Park SH, et al. Vascular complications of hyaluronic acid fillers and the role of hyaluronidase in management. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011;64:1590–5.
49. Carruthers JD, Fagien S, Rohrich RJ, Weinkle S, et al. Blindness caused by cosmetic filler injection: a review of cause and therapy. *Plast Reconstr Surg* 2014;134:1197–201
50. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: time of onset of visual loss. *Am J Ophthalmol* 1997;124:641–7.
51. Lazzeri D, Agostini T, Figus M, Nardi M, et al. Blindness following cosmetic injections of the face. *Plast Reconstr Surg* 2012;129:995–1012.
52. Sall I, Ferard G. Comparison of the sensitivity of 11 crosslinked hyaluronic acid gels to bovine testis hyaluronidase. *Polymer Degradation and Stability* 2007;92:915–9.
53. Jones D, Tezel A, Borrel M. In Vitro resistance to degradation of hyaluronic acid dermal fillers by ovine testicular hyaluronidase. *Dermatol Surg* 2010;36:804–9.
54. Flynn TC, Thompson DH, Hyun SH. Molecular weight analysis and enzymatic degradation profiles of the soft-tissue fillers belotero balance, restylane, and juvederm ultra. *Plast Reconstr Surg* 2013;132:22s–32s.
55. Rao V, Chi S, Woodward J. Reversing facial fillers: Interactions between hyaluronidase and commercially available hyaluronic-acid based fillers. *J Drugs Dermatol* 2014;13:1053–6.
56. DeLorenzi C. Transarterial degradation of hyaluronic acid filler by hyaluronidase. *Dermatol Surg* 2014;40:832–41.
57. Tansatit T, Apinuntrum P, Phetudom T. An anatomic basis for treatment of retinal artery occlusions caused by hyaluronic acid injections: a cadaveric study. *Aesthet Plast Surg* 2014;38:1131–7.
58. Cavallini M, Gazzola R, Metalla M, Vaienti L. The role of hyaluronidase in the treatment of complications from hyaluronic acid dermal fillers. *Aesthet Surg J* 2013;33:1167–74.
59. Bailey SH, Fagien S, Rohrich RJ. Changing role of hyaluronidase in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2014;133:127e–132e.
60. Menon H, Thomas M, D'Silva J. Low dose of hyaluronidase to treat over correction by HA filler—a case report. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010;63:e416–e417.
61. Kuppermann BD, Thomas EL, de Smet MD, Grillone LR; Vitrase for vitreous hemorrhage Study Groups. Pooled efficacy results from two multinational randomized controlled clinical trials of a single intravitreal injection of highly purified ovine hyaluronidase (Vitrase) for the management of vitreous hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 2005;140:573–84.
62. Yan YM, Fan QL, Li AO, Chen JL, et al. Treatment of cutaneous injuries of neonates induced by drug extravasation with hyaluronidase and hirudoid. *Iran J Pediatr* 2014;24:352–8.

Адрес для корреспонденции и запросов на перепечатку материала:

Marina Landau, MD, Dermatology Unit, Edith Wolfson Medical Center, 62 Halochemim Street, Holon 58100, Israel, или e-mail: mlandau@zahav.net.il