



BOTULĪNA TOKSĪNS ESTĒTISKAJĀ MEDICĪNĀ

Faktori, kas ietekmē tā efektivitāti

Botulīna toksīns (BoNT), kuru dēvē arī par “brīnumindi”, ir neirotoksīns, ko producē *Clostridium botulini*, anaeroba Grama pozitīva baktērija. Tā ir viena no visindīgākajām zināmajām bioloģiskajām vielām, ko šobrīd izmanto gandrīz katrā medicīnas nozarē.



Kristīne Azarjana
Dr. med., dermatoloģe
AZARYAN MEDICAL CLINIC

Pirmie izmantot BoNT terapeitiskos nolūkos sāka oftalmologi: Alan B. Scott šo indi izmantoja šķielēšanas ārstēšanai, bet vēlāk oftalmologu pāris Jean un Alistair Carruthers, injicējot BoNT zonā ap acīm pacientiem ar blefarospazmu, konstatēja, ka grumbas glabēlajā zonā kļūst mazāk izteiktas. Tā BoNT atrada savu ceļu uz estētisko medicīnu.

BoNT–A darbības mehānisms

Ir zināmi septiņi BoNT serotipi (A, B, C, D, E, F un G). Visspēcīgākais toksīns ir A serotips (BoNT–A), tam seko B un F serotips, bet sistēmiskais botulisms parasti asociējas ar serotipiem A, B un E. Tā kā BoNT–A iedarbība ir ilgstoša un tas spēj darboties lokāli, to izmanto daudzu slimību ārstēšanā, kas saistītas ar muskuļu hiperaktivitāti, un estētiskajā medicīnā.

Intramuskulāras BoNT–A injekcijas iedarbojas uz neiromuskulāro pārvadi, bloķējot acetilholīna izdalīšanos presinaptiskajās motoriskajās nervu šķiedrās, tādējādi izraisot muskuļu paralīzi. Botulīna neirotoksīns ir olbaltumviela ar molekulmasu ap 150 kDa un sastāv no vieglās (L) un smagās ķēdes (H). Injicējot botulīna toksīnu, H ķēde neatgriezeniski piesaistās augstas jutības receptoriem, kas atrodas holīnērgisko neironu presinaptiskajās virsmās. Toksīna—

receptora komplekss endocitozes ceļā nonāk šūnā un tiek pārrauta disulfīdu saite starp H un L ķēdēm. L ķēde, nonākot citoplazmā, mijiedarbojas ar dažādiem nervgaļu proteīniem — SNAP 25, VAMP un sintaksīnu, tādējādi nepieļaujot acetilholīna vezikulu saplūšanu ar šūnas membrānu un acetilholīna izdali. [1–3]

Nerva impulss mērķa muskulim netiek nodots, tāpēc veidojas muskuļa paralīze vai vājums. Efekts no BoNT–A injekcijām attīstās pakāpeniski, 1–2 nedēļās atbilstīgi injekcijas zonai. Ir pacienti, kam efekts attīstās ļoti ātri, jau pirmajās 12–18 stundās. Efekts ir atgriezenisks, nervgaļi pakāpeniski (2–3 mēnešos) atjaunojas, veidojot jaunas sinapses. Apmēram pusei pacientu kustības muskuļos daļēji atjaunojas ap trešo mēnesi, savukārt daļai pacientu efekts ir vērojams arī sestajā mēnesī.

Par optimālu BoNT–A injekciju biežumu estētiskajā medicīnā tiek uzskatītas injekcijas reizi 3–4 mēnešos. [9–13] Pacienti parasti vēlas tūlītēju un iespējami ilgstošu efektu, kas pagarinātu intervālu starp injekcijām, tādējādi samazinot ar procedūru saistītos izdevumus. [4–7] BoNT–A spēja bloķēt simpātisko holīnērgisko nervu šķiedru impulsu pārvadi uz sviedru dziedzeriem, uz laiku izraisot to ķīmisku denervāciju, tiek izmantota arī hiperhidrozes ārstēšanai.

Mūsdienās
gan ārsti, gan
pacienti vēlas
dabīgu izskatu un
“maskas” sejas
efekts vairs nav
modē

Pētījumi rāda:
regulāri (reizi
četros mēnešos)
veicot BoNT-A
injekcijas pieres
un periorbitālajā
zonā, ādas
kvalitāte
pakāpeniski
uzlabojas

BoNT-A dozēšana un citi nosacījumi

Pirmsākumos BoNT-A tika injicēts lielās devās, radot nekustīgu, “iesaldētu” muskuļu efektu. Mūsdienās gan ārsti, gan pacienti vēlas dabīgu izskatu un “maskas” sejas efekts vairs nav modē. [8] Šodien ārsti uzskata, ka botulina toksīna injekcijas jāpielāgo pacientam individuāli, vērtējot ne tikai konkrētā muskuļa aktivitāti, bet arī to, kā injekcijas konkrētajā zonā ietekmēs kopējo izskatu. Veiksmīgu rezultātu šajā gadījumā nevar nodrošināt konstanta BoNT-A deva, ir jāņem vērā arī citi aspekti: dzimums, vecums, muskuļu aktivitāte, muskuļu masa, sejas asimetrija. Mūsdienās estētiskajā medicīnā no lielām devām ir atteikušies un lieto mazas, bet efektīvas devas.

BoNT-A deva tiek aprēķināta vienībās. Tīrģū ir vairāki BoNT-A preparāti, bet ekvivalentam dažādu ražotāju preparātu vienību skaitam potence ir atšķirīga, tāpēc, lai standartizētu preparāta vienības potenci, tā tiek pielīdzināta letālās intraperitoneālās devas (LD₅₀), kas nogalina 50 % *Swiss—Webster* peļu populācijas, mediānai. Lai atvieglotu dažādu ražotāju preparātu izmantošanu praksē, ir aprēķinātas aptuvenās to devu konvertācijas attiecības. [14]

UZGLABĀŠANAS, SAGATAVOŠANAS ĪPATNĪBAS UN IETEKME UZ EFEKTIVITĀTI

BoNT-A ir balts, liofilizēts pulveris, kas jāuzglabā 2—8 °C temperatūrā un pirms lietošanas jāatšķaida ar 0,9 % NaCl šķīdumu, iegūstot konkrētu preparāta koncentrāciju. Šādu atšķaidītu preparātu ne ilgāk par 24 stundām drīkst

uzglabāt ledusskapī. Tomēr ir pētījumi, kur nemainīga BoNT-A efektivitāte, uzglabājot 4 °C temperatūrā, pierādīta pat sešas nedēļas.

Atšķaidot preparātu, NaCl nedrīkst flakonā ievadīt strauji vai flakonu sakratīt, jo tas var provocēt BoNT-A denaturāciju, tādējādi mazinot ievadītā preparāta efektivitāti. [15]

MUSKUĻU ĪPATNĪBAS UN BONT-A

Lai BoNT-A injekcijas būtu veiksmīgas, perfekti jāpārzina sejas muskuļu anatomija, to pietiprināšanās īpatnības, funkcijas — sinerģisms un antagonisms, sejas nervu un asinsvadu gaita. Jāņem vērā, ka sejas muskuļi indivīdiem un rasēm atšķiras — tas ievērojami ietekmē injekciju tehniku.

Vēlamais efekts un preparāta darbības ilgums dažādos muskuļos atšķiras. Primāri to nosaka atšķirības muskuļu masā un struktūrā. Tie var būt plāni (*m. frontalis*), biezi (*m. corrugator*) un ārkārtīgi spēcīgi (*m. masseter*). Efekts ir ilgstošāks, ja grumbas glabēlārajā zonā ir vīdēji izteiktas un *m. corrugator* ļoti plāns. [6]

DZIMUMS UN BONT-A

Visi pētījumi, kur BoNT-A efekts pētīts attiecībā uz dzimumu, apliecina, ka efekts pēc preparāta injekcijām sievietēm iestājas daudz ātrāk un ir ilgstošāks. Tas saistīts ar muskuļu masas un spēka atšķirībām; vīriešiem muskuļu masa ir lielāka un tie ir spēcīgāki, attiecīgi tāda paša efekta sasniegšanai kā sievietēm ir nepieciešamas lielākas devas.

VECUMS UN BONT-A

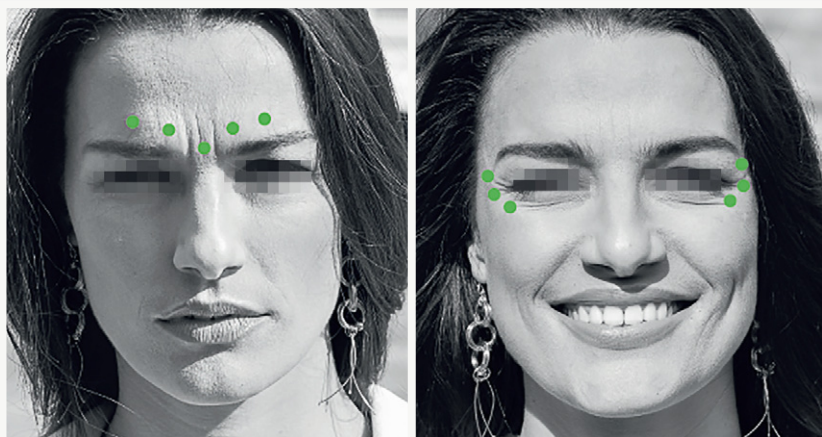
Ar vecumu āda kļūst plānāka, bet muskuļi atrofiskāki, to masa samazinās, mazinās arī aktivitāte neiromuskulārajās sinapsēs. Grumbas, kas redzamas ādā, jau ir statiskas un vairāk saistītas ar gravitācijas radītajām izmaiņām, nevis muskuļu kontraktilitāti. Ņemot vērā visus šos aspektus, vecākiem cilvēkiem devas jāpielāgo īpaši, lai mazinātu komplikāciju risku. Veiktie pētījumi liecina, ka vecāka gadagājuma pacientiem BoNT-A injekcijas ir mazāk noturīgas. [16; 17]

ANTIVIELU VEIDOŠANĀS

Tā kā BoNT-A ir proteīns un ilgstoša efekta nodrošināšanai tiek ievadīts atkārtoti, tas var

ATTĒLS

BoNT-A visbiežāk tiek izmantots sejas augšējās trešdaļas grumbu korekcijai



provocēt imunoloģiskas reakcijas un antivielu attīstību, kas ar laiku var mazināt vēlamā efekta sasniegšanu pēc injekcijām. Antivielu veidošanās risku veicina biežas BoNT-A injekcijas, lielas preparāta kumulatīvās devas un ģenētiskie faktori. [14]

KONTRINDIKĀCIJAS UN BLAKNES

Lai gan devas, ko izmanto estētiskajā medicīnā, ir nelielas un BoNT-A tiek uzskatīts par drošu preparātu, tomēr ir jāievēro zināma piesardzība. Preparāts ir kontrindicēts, ja:

- pacientam ir preparāta vai kādas sastāva vielas nepanesība,
- injicējamajā zonā ir infekcija.

Preparātu nerekomendē ievadīt grūtniecēm un ar krūti barojošām mātēm, kā arī pacientiem ar neiromuskulāru vājumu (*Miastenia gravis*, *Eaton-Lambert* sindroms). Biežākās ar BoNT-A saistītās blaknes:

- dedzināšana, diskomforts injekciju zonā,
- asinsizplūdumi injekciju zonā,
- tūska,
- galvassāpes,
- neparedzēta injekciju zonai piegulošo muskuļu parēze. [19]

Nepatīkamākā komplikācija ir plakstiņa ptoze, kas saistīta ar nekorektu preparāta ievadīšanu glabulārajā zonā vai preparāta migrāciju uz *m. levator palpebrae superioris*. Pēc BoNT-A injekcijām iesaka četras stundas atrasties vertikālā pozīcijā, izvairīties no fiziska spiediena injekciju zonā, lai mazinātu preparāta migrācijas risku uz blakus muskuļiem.

BoNT-A izmantošana estētiskajā medicīnā

Parasti BoNT-A ir izvēles preparāts sejas augšējās trešdaļas grumbu korekcijai (attēls). Visbiežāk BoNT-A estētikā izmanto glabulārās ritidozes mazināšanai. Mērķa muskuļi šajā zonā ir *m. procerus* un *m. corrugator supercilii*, kas, saraucot pieri, veido vertikālas grumbas. Parasti šajā zonā BoNT-A tiek injicēts piecos punktos, devu nosaka BoNT-A veids.

BoNT-A plaši tiek izmantots arī acu ārējo kaktiņu grumbu jeb "vārnu kājiņu" mazināšanai, injicējot *m. orbicularis oculi* laterālajā zonā, katrā pusē trīs punktos, no orbītas augšējās malas atkāpjoties vismaz par 1—2 cm, lai neizraisītu ptozi.

Biežāk injekcijas tiek veiktas kompleksi vairākās muskuļu grupās reizē. Pētījumi rāda: regulāri (reizi četros mēnešos) veicot BoNT-A injekcijas pieres un periorbitālajā zonā, ādas kvalitāte pakāpeniski uzlabojas, tā kļūst gludāka, samazinās grumbu dziļums. [18]

BONT-A UN HIPERHIDROZE

BoNT-A injekcijas ir kļuvušas par vienu no populārākajām metodēm aksilārās hiperhidrozes jeb pastiprinātas svīšanas ārstēšanai gan vīriešiem, gan sievietēm.

Preparāts tiek injicēts intradermāli desmit punktos ar 1—1,5 cm atstarpi. Kopējā deva atkarīga no hiperhidrozes intensitātes un apstrādājamā laukuma plašuma. Efekts attīstās 7—10 dienās pēc procedūras un ilgst vidēji 6—9 mēnešus. [20] ●

BoNT-A injekcijas ir kļuvušas par vienu no populārākajām metodēm aksilārās hiperhidrozes ārstēšanai

LITERATŪRA

1. Sellin LC. The pharmacological mechanism of botulism. *Trends Pharmacol Sci*, 1985; 6: 80–82.
2. Burgen AS, Dickens F, Zatman LJ. The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction. *J Physiol*, 1949; 109: 10–24.
3. Stanley EF, Drachman DB. Botulinum toxin blocks quantal but not non-quantal release of ACh at the neuro-muscular junction. *Brain Res*, 1983; 261: 172–175.
4. Ascher B, Talarico S, Cassuto D, et al. International consensus recommendations on the aesthetic usage of botulinum toxin type A (Speywood Unit)—Part I: Upper facial wrinkles. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010; 24(11): 1278–1284.
5. Ascher B, Talarico S, Cassuto D, et al. International consensus recommendations on the aesthetic usage of botulinum toxin type A (Speywood Unit)—Part II: Wrinkles on the middle and lower face, neck and chest. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010; 24(11): 1285–1295.
6. Rappl T, Parvizi D, Friedl H, et al. Onset and duration of effect of incobotulinumtoxinA, onabotulinumtoxinA, and abobotulinumtoxinA in the treatment of glabellar frown lines: a randomized, double-blind study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2013; 6: 211–219.
7. Hexsel D, Brum C, Porto MD, et al. Quality of life and satisfaction of patients after full-face injections of abobotulinum toxin type A: A randomized, phase IV clinical trial. *J Drugs Dermatol*, 2013; 12(12): 1363–1367.
8. Glogau R, Biesman B, Kane M. Assessment of Botulinum Toxin Aesthetic Outcomes: Clinical Study vs Real-World Practice. *JAMA Dermatol*, 2015; 151(11): 1177–1178.
9. Chauhan DS, Cariappa KM, Guruprasad Y. Botulinum toxin type A for the treatment of hyperkinetic lines of the face. *J Maxillofac Oral Surg*, 2013; 12(2): 173–183.
10. Hexsel D, Brum C, Porto MD, et al. Full-face injections of variable total doses of abobotulinum toxin type A: A randomized, phase IV clinical trial of safety and efficacy. *J Drugs Dermatol*, 2013; 12(12): 1356–1362.
11. Jaspers GW, Pijpe J, Jansma J. The use of botulinum toxin type A in cosmetic facial procedures. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2011; 40(2): 127–133.
12. Michaels BM, Csank GA, Ryb GE, et al. Prospective randomized comparison of onabotulinumtoxinA (Botox) and abobotulinumtoxinA (Dysport) in the treatment of forehead, glabellar, and periorbital wrinkles. *Aesthet Surg J*, 2012; 32(1): 96–102.
13. Nestor MS, Ablon GR. Comparing the clinical attributes of abobotulinumtoxinA and onabotulinumtoxinA utilizing a novel contralateral Frontalis model and the Frontalis Activity Measurement Standard. *J Drugs Dermatol*, 2011; 10(10): 1148–1157.
14. Nestor MS, Ablon G, MD; Pickett A. Key Parameters for the Use of AbobotulinumtoxinA in Aesthetics: Onset and Duration Aesthetic Surgery Journal, 2017, Vol 37(S1): S20–S31.
15. Dressler D, Bigalke H. Reconstituting botulinum toxin drugs: shaking, stirring or what? *J Neural Transm (Vienna)*, 2016; 123(5): 523–525.
16. Sunil SM, Babu BG, Deepthi S, et al. Botulinum toxin for the treatment of hyperfunctional lines of the forehead. *J Int Soc Prev Community Dent*, 2015; 5(4): 276–282.
17. Ho MC, Hsu WC, Hsieh YT. Botulinum toxin type A injection for lateral canthal rhytids: effect on tear film stability and tear production. *JAMA Ophthalmol*, 2014; 132(3): 332–337.
18. Gubanov E, et al. Assessment of Subject and Physician Satisfaction after Long-Term Treatment of Glabellar Lines with AbobotulinumtoxinA (Dysport/Azzalure): Primary Results of the APPEAL Noninterventional Study. *Aesth Plast Surg*, <https://doi.org/10.1007/s00266-018-1200-4>.
19. Yin-Shuo Chang, Chang-Cheng Chang, Jen-Hsiang Shen, et al. Non-allergic Eyelid Edema After Botulinum Toxin Type A Injection. *Medicine*, 2015; 94(38).
20. Cohen JL, Cohen G, Solish N, Murray CA. Diagnosis, Impact, and Management of Focal Hyperhidrosis: Treatment Review Including Botulinum Toxin Therapy. *Facial plastic Surgery Clin N Am*, 2007; 15: 17–30.