

TOKSYNA BOTULINOWA

Edward M. Zimmerman

W 1978 r. w San Francisco lekarz okulista Alan B. Scott jako pierwszy opublikował artykuł o stosowaniu toksyny botulinowej u ludzi. W roku 1980 zastosował toksynę botulinową do korekcji zęza. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA) zatwierdziła egzotoksynę botulinową A (BTX-A lub BoNT A) w 1989 r. do leczenia zęza, kurczu powieki wywołanego dystonią, łagodnego kurczu powieki i zaburzeń nerwu twarzowego (VII) u pacjentów powyżej 12 r.ż. Substancję tę stosuje się również do leczenia pierwotnej nadpotliwości pach, dłoni i stóp, leczenia bólów głowy wywołanych napięciem mięśniowym oraz niestabilności wypieracza moczu. W roku 2002 FDA zatwierdziło stosowanie toksyny botulinowej w celach kosmetycznych – do czasowego likwidowania dynamicznych zmarszczek mimicznych na czole. W 2004 r. Botox zatwierdzono do leczenia pierwotnej nadpotliwości pach. Stosowanie z innych wskazań jest „pozarejestrowane” (tzw. *off label*). W rozdziale tym omówiono zastosowanie BTX-A w medycynie estetycznej do czasowego likwidowania dynamicznych zmarszczek mimicznych twarzy i szyi, unoszenia koniuszka nosa, kącików ust i brwi, a także osłabiania hipertroficznego mięśni żwacza i wygładzania „kamienistego” wyglądu (tj. licznych wgłobień) skóry brody. Ostrzykiwanie Botoxem stało się najpopularniejszym zabiegiem estetycznym na świecie. W 2008 r. sprzedano prawie 2,5 mln fiołek *Botox Cosmetic* i, mimo kryzysu, liczba ta od czasu wprowadzenia preparatu na rynek rośnie.

BTX-A dostępny jest w kilku wariantach. Botox, *nazywany przez FDA OnabotulinumtoxinA*, jest oczyszczoną neurotoksyną produkowaną przez firmę Allergan (Irvine, Calif.). Sprzedaje się ją w fiolkach zawierających po 100 jednostek. Kolejnym dostępnym preparatem jest *Dysport* produkowany przez Speywood Pharmaceuticals w Maidenhead (Anglia), a jedna fiołka zawiera 500 jednostek. FDA zatwierdziła sprzedaż w USA preparatu *Dysport* (inaczej *AbobotulinumtoxinA*) produkowanego przez Medicis Pharmaceuticals (Scottsdale, Ariz). Działanie Botoxu jest 3–4 razy silniejsze od *Dysportu*. Preparatem czekającym na zatwierdzenie przez FDA, jest *Pur-Tox* produkowany przez firmę Mentor Corporation (Santa Barbara, Calif.). Inne preparaty – niezatwierdzone przez FDA i dostępne poza granicami USA to *Xeomin* dostępny w Niemczech, *Neuronox* w Korei i *Chinatox* w Chinach.

Wyróżnia się siedem serotypów BTX, oznaczonych alfabetycznie od A do G. Typ A jest najsilniejszy i jako pierwszy został wprowadzony do użytku komercyjnego. BTX-A i BTX-E oddziałują na połączenia nerwowo-mięśniowe mięśni poprzecznie prążkowanych, gdzie się nieodwracalnie przyłączają, i po odłączeniu odpowiednio 9 lub 25 aminokwasów C-końca białka SNAP – blokują uwalnianie acetylocholino. Efektem tego jest paraliż mięśnia aż do momentu wytworzenia na zakończeniach nerwowych nowych połączeń nerwowo-mięśniowych. Z reguły trwa to od kilku tygodni do kilku miesięcy, w zależności od gęstości unerwienia, lokalizacji oraz ilości i stężenia wstrzykniętego preparatu. Początek działania toksyny i paraliż mięśni, zmniejszenie potliwości oraz ból zależą od miejsca podawania i są indywidualne dla każdego pacjenta. U większości pacjentów początek i stopniowe narastanie działania toksyny obserwuje się 3–7 dnia od ostrzykiwania, po

których następuje okres *plateau* utrzymujący się 2–11 mies., kiedy to działanie stopniowo słabnie – powoli pojawiają się zmarszczki, pocenie i ból. Efekt leczenia nadpotliwości utrzymuje się znacznie dłużej (6–9 mies.) niż usuwanie zmarszczek (3–4 mies.). U części pacjentów reakcja na toksynę jest szybsza i pełna. Obserwuje się również mały procent pacjentów minimalnie odpowiadających nawet na wysokie dawki Botoxu, inni rozwijają oporność w trakcie leczenia. Oporność u pacjentów ostrzykiwanych toksyną botulinową w dawkach poniżej 100 j. na zabieg (wykonywany z powodu kurczu powiek czy ze względów estetycznych) występuje rzadko. Osoby, u których stwierdza się oporność na BTX-A z powodu wytworzenia przeciwciał w wyniku wielu zabiegów z użyciem wysokich dawek, lub specyficznymi zimmunizowani pracownicy laboratoriów mogą odpowiadać na BTX-B lub BTX-F, nad którymi obecnie trwają badania kliniczne. BTX-B (*Myobloc*, nazywany obecnie przez FDA *RimabotulinumtoxinB*) został zatwierdzony przez FDA w grudniu 2000 r. do leczenia dystonii szyjnej. Preparat produkowany jest przez Solstice Neurosciences (Południowe San Francisco, Calif.). Charakteryzuje się szybkim początkiem działania (godziny lub dni) i szybką utratą aktywności – 6–12 tyg. Obecnie używa się go do leczenia dystonii szyjnej. BTX-A jest około 50 razy silniejszy niż BTX-B.

BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA PREPARATÓW BOTOX I DYSPORT

LD₅₀ preparatu Botox dla człowieka o masie 70 kg wynosi 2500–3000 j., czyli ok. 40 j./kg. Do zabiegów estetycznych dozwolona dawka na zabieg wynosi 100 j. Dlatego też preparat Botox Cosmetic uznawany jest za bezpieczny i korzystny pod względem chemicznym. Jak dotąd nie odnotowano nieodwracalnych klinicznych działań niepożądanych.

W przypadku *Dysportu* zaleca się – przy zabiegach estetycznych – nieprzekraczanie dawki 300 j. W leczeniu dystonii szyjnej, jeżeli jest to wskazane, można stosować do 1000 j. Nie przeprowadzono jeszcze oficjalnych badań dotyczących interakcji preparatu *Dysport* z innymi lekami. Jednakże na załączonej do opakowania ulotce podana jest lista leków odpowiadających możliwym interakcjom, jak w przypadku innych preparatów BTX-A.

WSKAZANIA

Wskazania do stosowania preparatu Botox zatwierdzone przez FDA

- Zęz
- Kurcz powiek z powodu dystonii
- Łagodny kurcz powiek
- Dystonia szyjna (spastyczny kręcz szyi)
- Pierwotna nadpotliwość pach
- Dynamiczne zmarszczki mimiczne gładzizny