

Redakcja serii

Jeffrey S. Dover

Współredakcja

Murad Alam

DERMATOLOGIA KOSMETYCZNA

WYDANIE 4



MATERIAŁY
ONLINE

Toksyna botulinowa

Redakcja

Alastair Carruthers

Jean Carruthers

Redakcja wydania polskiego

Andrzej Ignaciuk

DERMATOLOGIA KOSMETYCZNA

Toksyna botulinowa

Wydanie IV

Redakcja

Alastair Carruthers

Jean Carruthers

Jeffrey S. Dover

Murad Alam

Redakcja wydania polskiego

Andrzej Ignaciuk

Tytuł oryginału: *Procedures in Cosmetic Dermatology: Botulinum Toxin*
4th edition

This edition of *Procedures in Cosmetic Dermatology: Botulinum Toxin* (4e) edited by Alastair Carruthers and Jean Carruthers is published by arrangement with Elsevier Inc.

Książka *Procedures in Cosmetic Dermatology: Botulinum Toxin*, wyd. 4, redakcja: Alastair Carruthers, Jean Carruthers, została opublikowana zgodnie z umową z Elsevier Inc.

Copyright © 2018, Elsevier Inc. All rights reserved.

First edition 2005
Second edition 2008
Third edition 2013

ISBN 978-0-323-47659-1

Tłumaczenie niniejszej publikacji zostało podjęte przez wydawnictwo **EDRA URBAN & PARTNER** na jego własną odpowiedzialność. Lekarze kliniczni oraz prowadzący badania naukowe, oceniając oraz wykorzystując jakiegokolwiek opisane tu informacje, metody, związki chemiczne czy eksperymenty, muszą zawsze opierać się na swoim osobistym doświadczeniu i wiedzy. Ze względu na szybko dokonujący się postęp w dziedzinie nauk medycznych należy w szczególności zwrócić uwagę na niezależną weryfikację rozpoznania oraz dawkowania leków. W najpełniejszym zakresie dozwolonym przepisami prawa Elsevier, autorzy, redaktorzy ani inne osoby, które przyczyniły się do powstania niniejszej publikacji, nie ponoszą żadnej odpowiedzialności w odniesieniu do jej tłumaczenia ani za jakiegokolwiek obrażenia czy zniszczenia dotyczące osób czy mienia związane z wykorzystaniem produktów, zaniedbaniem lub innym niedopatrzaniem ani też wynikające z zastosowania lub działania jakichkolwiek metod, produktów, instrukcji czy koncepcji zawartych w przedstawionym tu materiale.

© Copyright for the Polish edition by Edra Urban & Partner, Wrocław 2019

Redakcja naukowa I wydania polskiego: dr n. med. Andrzej Ignaciuk

Tłumaczenie z języka angielskiego: dr n. med. Marek Ziarkiewicz

Prezes Zarządu: Giorgio Albonetti
Dyrektor Wydawniczy: lek. med. Edyta Błażejewska
Redaktor prowadzący: Renata Wręczycka
Redaktor tekstu: Katarzyna Kresak
Opracowanie skorowidza: lek. med. Małgorzata Kuźmitowicz

ISBN 978-83-66067-83-7

Edra Urban & Partner
ul. Kościuszki 29, 50-011 Wrocław
tel. 71 726 38 35
biuro@edraurban.pl

www.edraurban.pl

Łamanie i przygotowanie do druku: Krzysztof Zdunek
Druk: Opolgraf SA

Spis treści

Przedmowa do serii podręczników	vii	15 Gładizna	103
Przedmowa do serii pierwszego wydania	viii	▶ <i>Naissan O. Wesley, Jeanette M. Black, Derek H. Jones</i>	
Przedmowa	ix	16 Modułacja położenia i kształtu brwi za pomocą zabiegów z wykorzystaniem toksyny botulinowej i wypełniaczy	111
Autorzy	xi	▶ <i>Kevin C. Smith</i>	
Podziękowania	xiii	17 Poziome zmarszczki czoła	115
Dedykacja	xv	▶ <i>Jennifer S. Brescoll, Austin Liu, David M. Ozog, Joel L. Cohen</i>	
1 Terapeutyczne zastosowania toksyny botulinowej	1	18 Leczenie „kurzych łapek”	123
<i>Andrew Blitzer, Amit A. Patel, Michael Lerner</i>		▶ <i>Nazanin Saedi, Jeffrey S. Dover</i>	
2 Historia zastosowania terapeutycznego onabotulinowej toksyny typu A	7	19 Okolica podoczołowa/powieki górne i dolne	135
<i>Mitchell F. Brin, Andrew Blitzer</i>		▶ <i>Shannon Humphrey, Steven Fagien</i>	
3 Historia zastosowania toksyny botulinowej w celach kosmetycznych	15	20 Leczenie toksyną botulinową środkowej części twarzy	143
<i>Alastair Carruthers, Jean Carruthers</i>		▶ <i>Ian A. Maher, Timothy C. Flynn</i>	
4 Preparat kosmetyczny Botox® – podstawowe informacje	21	21 Mięsień okrężny ust, bródkowy oraz obniżający kąt ust	151
<i>Conor J. Gallagher</i>		▶ <i>Katie Belezny</i>	
5 Toksyna abobotulinowa typu A: podstawy naukowe i zastosowanie kliniczne	31	22 Mięsień szeroki szyi (platysma) oraz „lifting Nefretete” i inne zabiegi	159
<i>Gary D. Monheit, Andrew Pickett</i>		<i>Ada R. Trindade de Almeida, Jean Carruthers</i>	
6 Xeomin® – podstawowe informacje	43	23 Mięśnie żwacze i ich leczenie toksyną botulinową	167
▶ <i>Jürgen Frevert, Matthias Imhof</i>		<i>Greg J. Goodman</i>	
7 Myobloc® – podstawowe informacje	55	24 Typy skóry o ciemniejszej karnacji	175
<i>Neil S. Sadick</i>		<i>Andrew F. Alexis, Jasmine O. Obioha, Pearl E. Grimes</i>	
8 Neuronox® i Innotox®	61	25 Złożone nieinwazyjne zabiegi estetyczne w obrębie twarzy z wykorzystaniem toksyny botulinowej typu A	189
▶ <i>Kyle Koo-II Seo, Gee Young Bae</i>		<i>Jean Carruthers, Alastair Carruthers</i>	
9 Preparat toksyny daksybotulinowej typu A do iniekcji (RT002)	69	26 Ogniskowa nadpotliwość pach	195
<i>Richard G. Glogau, Roman G. Rubio</i>		▶ <i>Dee Anna Glaser, Adam R. Mattox</i>	
10 Porównanie toksyn botulinowych	73	27 Nadpotliwość dłoni i stóp	205
<i>Mara Weinstein Velez, Thomas E. Rohrer</i>		<i>Kavita Mariwalla, Nowell Solish</i>	
11 Toksyna daksybotulinowa typu A do stosowania miejscowego (RT001)	83	28 Przyszłość neuromodulatorów w medycynie estetycznej	211
<i>Jacob M. Waugh, Richard G. Glogau</i>		<i>Alastair Carruthers, Jean Carruthers</i>	
12 Toksyna botulinowa typu A do stosowania miejscowego	87	Skorowidz	215
<i>Bhushan Hardas, Mitchell F. Brin</i>			
13 Rekonstytucja i rozcieńczenie	91		
<i>Ada R. Trindade de Almeida, Leticia Cardoso Secco</i>			
14 Alkohol benzylový	97		
<i>Murad Alam</i>			

Video (Filmy video w wersji oryginalnej)

Video 6 Bocouture Injection

Jürgen Frevert, MD, Gerhard Sattler, MD

Video 8 Neuronox

Kyle Koo-II Seo, MD

Video 15 Glabella

Derek H. Jones, MD

Video 16 Brow Shaping

Alastair Carruthers, MD

Video 17 Frontalis and HFL

Joel L. Cohen, MD

Video 18.1 Crow's Feet

Jean Carruthers, MD

Video 18.2 Lower Eyelid

Alastair Carruthers, MD

Video 19 Technique Demonstrating Pretarsal Injection to Widen Vertical Palpebral Aperture

Shannon Humphrey, MD, Steven Fagien, MD

Video 20.1 Bunny Lines

Jean Carruthers, MD

Video 20.2 Gummy Smile

Jean Carruthers, MD

Video 21.1 Depressor Anguli Oris and Mentalis (1)

Alastair Carruthers, MD

Video 21.2 Depressor Anguli Oris and Mentalis (2)

Jean Carruthers, MD

Video 21.3 Depressor Anguli Oris and Mentalis (3)

Jean Carruthers, MD

Video 26.1 Hyperhidrosis: Palmar Injection Technique

Dee Anna Glaser, MD, Adam R. Mattox, MD

Video 26.2 Hyperhidrosis: Axillary HH Treatment and Starch Iodine Test

Dee Anna Glaser, MD, Adam R. Mattox, MD

Autorzy

Redaktorzy dziękują wszystkim autorom poprzednich edycji za ich wkład pracy, bez której niemożliwe byłoby przygotowanie niniejszego wydania.

Murad Alam MD, MSCI

Professor of Dermatology, Otolaryngology, and Surgery; Chief, Section of Cutaneous and Aesthetic Surgery, Northwestern University, Chicago, IL, USA

Andrew F. Alexis MD, MPH

Chairman, Department of Dermatology, Mount Sinai St. Luke's and Mount Sinai West; Associate Clinical Professor, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA

GeeYoung Bae MD

Director of Rose Clinic, Clinical Professor in the Department of Dermatology of Ulsan University, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea

Katie Belezny MD, FRCPC, FAAD

Clinical Instructor, Department of Dermatology and Skin Science, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

Jeanette M. Black MD

Dermatologist, Skin Care and Laser Physicians of Beverly Hills, Los Angeles, CA, USA

Andrew Blitzer MD, DDS

Professor Emeritus of Otolaryngology/Head and Neck Surgery, Columbia University, College of Physicians and Surgeons; Adjunct Professor of Neurology, Icahn School of Medicine at Mt. Sinai; Director, NY Center for Voice and Swallowing Disorders; Co-Founder and Director of Research, ADN International, New York, NY, USA

Jennifer B. Mancuso MD

Dermatology Resident, Henry Ford Hospital, Detroit, MI, USA

Mitchell F. Brin MD

Senior Vice President, Global Drug Development, Chief Scientific Officer, BOTOX®, Allergan, Inc., Irvine, CA; Professor of Neurology, University of California, Irvine, CA, USA

Letícia Cardoso Secco MD

Volunteer Dermatologist, Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, Brazil

Alastair Carruthers MA, BM, BCh, FRCPC, FRCP(Lon)

Clinical Professor, Department of Dermatology and Skin Science, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

Jean Carruthers MD, FRCSC, FRC (OPHTH), FASOPRS

Clinical Professor, Department of Ophthalmology and Visual Science, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

Joel L. Cohen MD

Director, AboutSkin Dermatology and DermSurgery, Englewood; Associate Clinical Professor, Department of Dermatology, University of Colorado, Denver, CO, USA

Jeffrey S. Dover MD, FRCPC, FRCP

Director, SkinCare Physicians, Chestnut Hill, MA; Associate Clinical Professor of Dermatology, Yale University School of Medicine; Adjunct Associate Professor of Dermatology Brown Medical School, Providence, RI, USA

Steven Fagien MD, FACS

Private Practice, Aesthetic Eyelid Plastic Surgery, Boca Raton, FL, USA

Timothy C. Flynn MD

Clinical Professor, Department of Dermatology, University of North Carolina, Chapel Hill, NC; Medical Director, Cary Skin Center, Cary, NC, USA

Jürgen Frevert PhD

Head of Botulinum Toxin Research, Merz Pharmaceuticals GmbH, Potsdam, Germany

Conor J. Gallagher PhD

Senior Medical Director, Facial Aesthetics, Medical Affairs, Allergan, Plc, Irvine, CA, USA

Dee Anna Glaser MD

Professor and Vice Chairman; Director Cosmetic and Laser Surgery, Department of Dermatology, Saint Louis University School of Medicine, Saint Louis, MO, USA

Richard G. Glogau MD

Clinical Professor of Dermatology, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA

Greg J. Goodman MBBS, FACD, MD

Associate Professor, Monash University; Chief of Surgery, Skin and Cancer Foundation Inc., Carlton, VIC, Australia

Pearl E. Grimes MD

Director, Vitiligo and Pigmentation Institute of Southern California; Clinical Professor, Division of Dermatology, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, CA, USA

Bhushan Hardas MD, MBA

US Head of Research & Development and Vice President, Merz Pharmaceuticals, LLC, Greensboro, NC, USA

Shannon Humphrey MD, FRCPC, FAAD

Clinical Assistant Professor, Director of CME, Department of Dermatology and Skin Science, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

Matthias Imhof MD

Dermatologist, Aesthetic Dermatology Department, Medico Palais, Bad Soden, Germany

Derek H. Jones MD

Associate Clinical Professor, Dermatology, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles; Dermatologist, Skin Care and Laser Physicians of Beverly Hills, Los Angeles, CA, USA

Dr. Michael Z. Lerner

Assistant Professor of Otolaryngology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA

Austin Liu MD

Dermatology & Mohs Surgery Center, Doylestown and Sellersville, PA, USA

Ian A. Maher MD, FAAD

Assistant Professor, Department of Dermatology, Saint Louis University, St. Louis, MO, USA

Kavita Mariwalla MD

Assistant Clinical Professor, Department of Dermatology, Columbia University, New York, NY, USA

Adam R. Mattox DO, MS

Physician Research Fellow, Department of Dermatology, Saint Louis University School of Medicine, Saint Louis, MO, USA

Gary D. Monheit MD, FAAD, FACS

Private Practice, Total Skin and Beauty Dermatology Center, PC; Associate Clinical Professor, Departments of Dermatology and Ophthalmology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA

Jasmine O. Obioha MD

Resident, Department of Dermatology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA

David M. Ozog MD, FAAD

Director of Cosmetic Dermatology; Vice-Chair of Operations, Division of Mohs and Dermatological Surgery, Henry Ford Hospital, Detroit, MI, USA

Amit A. Patel MD

Otolaryngologist, ENT Allergy Group, Shrewsbury, NJ, USA

Andrew Pickett BSc, PhD

Director and Founder, Toxin Research Limited, Wrexham, UK; Adjunct Professor, Botulinum Research Center, UMASS Dartmouth, MA, USA

Roman G. Rubio MD, MBA

Senior Vice President of Clinical Development, Revance Therapeutics, Inc., Newark, CA, USA

Thomas E. Rohrer MD

Clinical Associate Professor of Dermatology, The Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, RI; Director of Mohs Fellowship, SkinCare Physicians, Chestnut Hill, MA, USA

Neil S. Sadick MD, FAAD, FAACS, FACP, FACPh

Clinical Professor, Weill Cornell Medical College, Cornell University; Sadick Dermatology and Research Group, New York, NY, USA

Nazanin Saedi

Director, Laser Surgery and Cosmetic Dermatology, Thomas Jefferson University Hospitals, Philadelphia, PA, USA

Gerhard Sattler MD

Fellow of Dermatology; Clinical Director of Rosenparkklinik, Darmstadt, Germany

Kyle Koo-II Seo MD, PhD

Clinical Associate Professor, Dermatology, Seoul National University College of Medicine; Director, Dermatology, Modelo Clinic, Seoul, Korea

Kevin C. Smith MD, FRCPC [Derm]

Private Practice, Niagara Falls, ON, Canada

Nowell Solish MD, FRCPC

Assistant Professor of Dermatology, University of Toronto, ON, Canada

Ada R. Trindade de Almeida MD

Dermatologist, Dermatologic Clinic, Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo and private office, São Paulo, Brazil

Jacob M. Waugh MD

Illustris Pharmaceuticals, Inc., Palo Alto, CA, USA

Mara Weinstein Velez MD

Dermatologist, SkinCare Physicians of Chestnut Hill, Chestnut Hill, MA, USA

Naissan O. Wesley MD

Clinical Instructor, Medicine, Division of Dermatology, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, CA, USA; Dermatologist and Dermatologic Surgeon, Skin Care and Laser Physicians of Beverly Hills, Los Angeles, CA, USA

Preparat kosmetyczny Botox® – podstawowe informacje

Conor J. Gallagher

Najważniejsze zagadnienia

- Od chwili zatwierdzenia go jako preparatu do leczenia zmarszczek gładziny w 2002 roku Botox® Cosmetic (toksyna onabotulinowa typu A) zrewolucjonizował dermatologię estetyczną.
- Mechanizm działania toksyny botulinowej typu A został dokładnie zdefiniowany i polega na redukcji uwalniania acetylocholinozylu z nerwów ruchowych na poziomie płytki nerwowo-mięśniowej i hamowaniu skurczu mięśnia.
- Dane kliniczne i przedkliniczne sugerują, że toksyna onabotulinowa typu A może również wywierać działanie na neurony nocyceptywne (odbierające uczucie bólu).
- Każdy z dostępnych w sprzedaży produktów toksyny botulinowej jest unikatowym biologicznym preparatem terapeutycznym o odrębnej strukturze, recepturze, sile działania jednostki oraz profilu klinicznym.
- Jako produkty biologiczne dawki neurotoksyn botulinowych wyrażane są w jednostkach aktywności biologicznej, które nie są przeliczalne ani zamienne pomiędzy różnymi produktami toksyny.
- Początek działania toksyny onabotulinowej typu A po podaniu domięśniowym pojawia się w ciągu 24 godzin i typowo utrzymuje się przez 4 miesiące.
- Jakkolwiek wszystkie produkty toksyny botulinowej mają możliwość stymulowania układu odpornościowego, powstawanie przeciwciał neutralizujących przy stosowaniu niskich dawek w celach estetycznych należy do rzadkości.
- Skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa toksyny onabotulinowej typu A są dobrze znane doświadczonym lekarzom praktykom.

Wprowadzenie

Wprowadzenie toksyny botulinowej typu A do dermatologii estetycznej wywarło głęboki wpływ na leczenie niepożądanych zmarszczek skóry twarzy. Toksynę botulinową wstrzykuje się do mięśni mimicznych twarzy, w których wywiera ona działanie miejscowe polegające na zmniejszeniu skurczów mięśni wpływających na powstawanie zmarszczek zarówno w trakcie ruchów mimicznych, jak i w spoczynku. Miejsca iniekcji toksyny można dobierać w zależności od indywidualnych potrzeb. Efekt działania toksyny pojawia

się szybko i typowo utrzymuje się przez 4 miesiące w przypadku zmarszczek gładziny¹ oraz przez przynajmniej 4–5 miesięcy od podania w celu leczenia zmarszczek w okolicy bocznych kąćków oczu, określanych mianem „kurzych łapek”^{2,3}.

W niniejszym rozdziale przedstawiono podstawowe informacje dotyczące preparatu Botox® Cosmetic, znanego również w Stanach Zjednoczonych i innych krajach pod międzynarodową niezastrażoną nazwą toksyny onabotulinowej typu A. Chociaż w różnych krajach na całym świecie dostępne są produkty zawierające neurotoksynę botulinową, każdy z nich zawiera unikatowy lek będący białkiem wytwarzanym za pomocą zastrzeżonej technologii oraz odmienne substancje pomocnicze. Jednostki aktywności biologicznej każdego produktu, a zatem dawki, nie mogą być stosowane wymiennie dla poszczególnych preparatów zgodnie z wytycznymi wydanymi przez agencje nadzorujące we wszystkich krajach od Ameryki Północnej przez Europę aż po Azję.

Zgodnie z niewymienną naturą neurotoksyn botulinowych niniejszy podręcznik prezentuje odrębne rozdziały dotyczące każdego produktu zawierającego neurotoksynę botulinową dostępnego do stosowania w celach estetycznych. Ze względu na format i strukturę książki niniejszy rozdział nie ma odniesień do wszystkich pozycji piśmiennictwa; czytelnika kieruje się do spisu literatury znajdującego się na końcu rozdziału.

Serotypy i struktura

Toksyny botulinowe są produktami biologicznymi wytwarzanymi przez bakterię *Clostridium botulinum*. Na podstawie właściwości immunologicznych wyróżniono siedem serotypów neurotoksyny botulinowej: A, B, C₁, D, E, F oraz G.

Wszystkie toksyny botulinowe są wytwarzane przez bakterie jako kompleksy białkowe składające się z centralnej cząsteczki neurotoksyny o ciężarze cząsteczkowym wynoszącym około 150 kD oraz przynajmniej jednej związanej z nią proteiny. Białko rdzeniowe neurotoksyny zawiera odrębne domeny czynnościowe. Domena wiążąca umożliwia cząsteczce łączenie się ze specyficznymi komórkowymi receptorami powierzchniowymi, a domena translokacyjna

umożliwia domenie katalitycznej dostęp do cytosolu neuronalnego, gdzie jej aktywność enzymatyczna przerywa uwalnianie neuroprzekaźnika.

Z neurotoksyną rdzeniową powiązana jest przynajmniej jedna proteina dodatkowa z grupy protein określanych mianem protein pomocniczych lub protein powiązanych z neurotoksyną (NAPs). W przypadku toksyn botulinowych typu A składają się one w części z pewnej liczby protein, które były początkowo zidentyfikowane na podstawie zdolności aglutynacji krwinek i w związku z tym znane jako proteiny hemaglutynujące (HA). Dodatkowo występująca proteina nieaglutynująca jest zawsze powiązana z rdzeniem neurotoksyny i określa się ją jako NTNHA lub nietoksyczną proteinę niehemaglutynującą. Na podstawie serotypu bakterie mogą wytwarzać kompleksy neurotoksyny o różnicowanych wielkościach. Szczepy wytwarzające toksynę typu A syntetyzują kompleksy o masie cząsteczkowej 300, 500 lub 900 kDa, charakteryzujące się różnicami w zakresie ich dopełniających protein hemaglutynujących HA.

Funkcja białek powiązanych z neurotoksyną

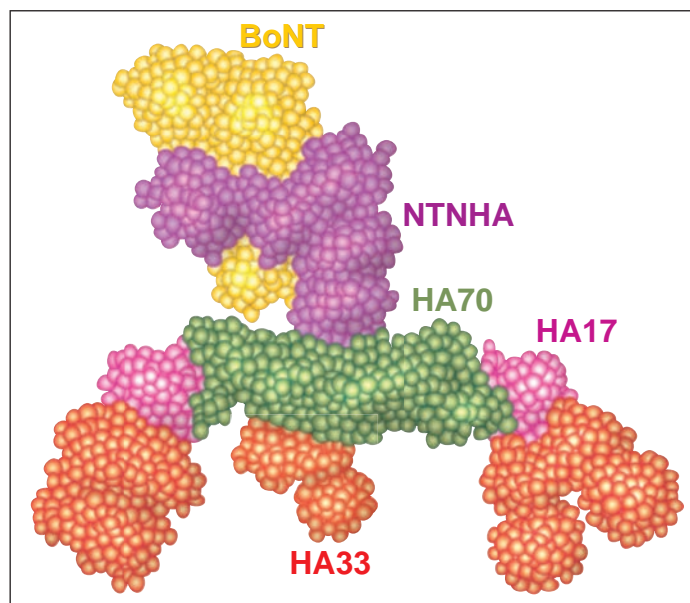
Biorąc pod uwagę, że toksyny są zawsze wytwarzane przez bakterie jako kompleksy proteinowe, można przypuszczać, że połączenia te charakteryzują się pewnymi ewolucyjnymi zaletami. Proteiny powiązane z neurotoksyną (NAPs) spełniają istotne funkcje chroniące rdzeniowe białko neurotoksyny przed szkodliwymi czynnikami środowiska, takimi jak degradacja proteolityczna, stres związany z odczynem pH oraz stres termiczny. Wykazano, że miejsca wiążące na hemaglutynujących (HA) białkach w kompleksie neurotoksyny

wchodzą w interakcje z receptorami węglowodanowymi na hodowanych komórkach nabłonka jelitowego, co sugeruje rolę kompleksu w mediowaniu wnikania do krążenia *in vivo*⁴. Dowody wskazują, że białko NTNHA wchodzi w bezpośrednie interakcje z neurotoksyną o ciężarze molekularnym wynoszącym około 150 kD, tworząc połączony kompleks zabezpieczający neurotoksynę przed degradacją w przewodzie pokarmowym (ryc. 4.1)⁵. Częsteczką NTNHA zawiera również protonowrażliwe aminokwasy zmieniające swoją strukturę wraz ze wzrostem pH, co umożliwia uwolnienie neurotoksyny o ciężarze molekularnym wynoszącym około 150 kDa z kompleksu w podstawowych środowiskach.

Jakkolwiek środowisko fizjologiczne przewodu pokarmowego różni się od środowiska mięśni szkieletowych, do których wstrzykiwane są stosowane w celach terapeutycznych neurotoksyny botulinowe, to jednak integralność kompleksu proteinowego jest przypuszczalnie zachowana przez pewien okres od wykonania iniekcji. Potwierdzają to wyniki badań u myszy, które udokumentowały *in vivo*⁶ różnice farmakodynamiczne pomiędzy molekułami o ciężarze około 150 i 900 kDa. Tkanka mięśniowa zawiera nadmiar enzymów pozakomórkowych degradujących proteiny. Wpływ proteaz pochodzenia mięśniowego na toksyny botulinowe nie został zbadany, prawdopodobne jest jednak, że NAP może przejściowo zabezpieczać neurotoksynę rdzeniową przed atakiem enzymatycznym po jej domięśniowym wstrzyknięciu.

Istnieją ograniczone informacje dotyczące roli NAP w klinicznym stosowaniu neurotoksyn. Obecnie jednak dostępne są liczne produkty zawierające toksynę botulinową typu A przeznaczone do stosowania w celach klinicznych, a jedną z najwyraźniejszych cech, którymi różnią się one

Ryc. 4.1 Diagram przedstawiający połączenie toksyny botulinowej BoNT (kolor żółty) z NAPs, tworzące kompleks o przybliżonym ciężarze cząsteczkowym wynoszącym 900 kDa. Składowa NTNHA (kolor ciemnopurpurowy) wiąże się bezpośrednio z BoNTA, a kompleks ten składa się z licznych protein (HA70, HA17 oraz HA33) i tworzy kompleks o ciężarze cząsteczkowym 900 kDa. BoNT – neurotoksyna botulinowa typu A (neurotoksyna rdzeniowa), HA – hemaglutynina, NTNHA – nietoksyczna, niehemaglutynina. *Za zgodą: Lam KH, Jin R. Architecture of the botulinum neurotoxin complex: a molecular machine for protection and delivery. Curr Opin Struct Biol. 2015;31:89–95.*



Toksyna abobotulinowa typu A: podstawy naukowe i zastosowanie kliniczne

Gary D. Monheit, Andy Pickett

Najważniejsze zagadnienia

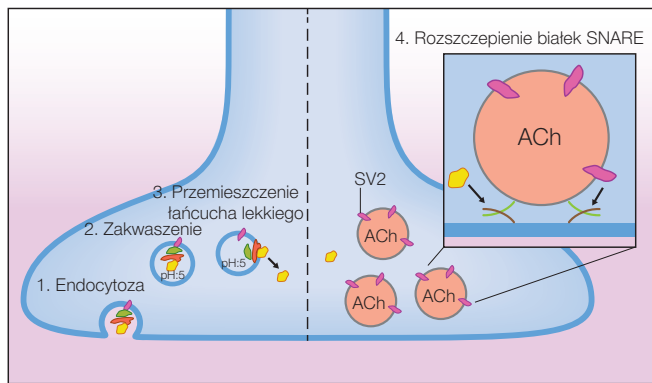
- Toksyna abobotulinowa typu A (AboBoNT) jest toksyną botulinową A o cechach podobnych do innych toksyn botulinowych typu A.
- Dodatkowe białka otaczające białko neurotoksyny ulegają dysocjacji w ampułce po rekonstrukcji neurotoksyny.
- Czy „dyfuzja” stanowi problem? Nie – przedstawiono badania kliniczne podtrzymujące to stwierdzenie.
- Równoważność pomiędzy AboBoNT oraz toksyną onabotulinową typu A (OnaBoNT) wynosi około 2,5 w znaczeniu wskaźnika jednostek dawki. Rzeczywista liczba nie jest możliwa do zdefiniowania z powodu jednostek – jednostki Speywood i jednostki OnaBoNT mierzone są w odmienny sposób.
- Ponieważ produkty kliniczne AboBoNT i Azzalure (europejska wersja estetyczna) są identyczne, z wyjątkiem liczby jednostek Speywood przypadających na fiolkę, wszystkie dane kliniczne dotyczące jednego z produktów mogą być uważane jako odpowiadające drugiemu.
- Wyniki badań klinicznych przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych oraz w Europie potwierdzają zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo w leczeniu zmarszczek.
- Inne cechy poddane ocenie obejmują początek wystąpienia działania, skuteczność i bezpieczeństwo w razie ponownego podania oraz równoważność dawki w stosunku do masy mięśni okolicy gładziny.
- Recenzja międzynarodowej komisji ds. konsensusu dotyczącego dawkowania oraz techniki leczenia dostarczyła rekomendacji dla wykonywania iniekcji w miejscach znajdujących się zarówno w obrębie górnej, jak i dolnej części twarzy.
- Przedstawiono przegląd parametrów dotyczących bezpiecznego podawania AboBoNT w postaci iniekcji.
- Dawkowanie oraz rozcieńczenie są ważnymi determinantami dla skuteczności, czasu działania oraz obszaru występowania efektu terapeutycznego.

W kontekście ponad 6,5 miliona zabiegów wykonywanych w ciągu roku w Stanach Zjednoczonych raportowanych przez jedno towarzystwo, Amerykańskie Towarzystwo Chirurgów Plastycznych¹, oraz prawdopodobnie 10 milionów zabiegów wykonywanych na całym świecie² podawanie neurotoksyny botulinowej (BoNT) jest jak dotąd najczęściej

przeprowadzonym zabiegiem estetycznym na świecie i prawdziwie zrewolucjonizowało dziedzinę medycyny estetycznej^{3,4}. Od czasu, gdy FDA po raz pierwszy zatwierdziła stosowanie toksyny w celu leczenia zmarszczek gładziny, wypróbowano wiele innych metod estetycznych i terapeutycznych w celu leczenia starzejącej się skóry twarzy i szyi, jednak żadna z nich nie przewyższyła skutecznością ani czasem utrzymywania się efektu terapeutycznego efektów uzyskiwanych po zastosowaniu leczenia za pomocą BoNT³.

Neurotoksyna botulinowa typu A (BoNT-A) jest najczęściej stosowanym serotypem BoNT, zarówno w celach klinicznych, jak i estetycznych. Chociaż wszystkie serotypy są syntezowane jako ciągła proteina o ciężarze 150 kDa, aktywność biologiczna wymaga posttranslacyjnej proteolizy, która dzieli polipeptyd BoNT na dwie oddzielne jednostki, o ciężarze molekularnym wynoszącym około 100 kDa (ciężki łańcuch [Hc]) oraz 50 kDa (lekki łańcuch [Lc])⁵. Ciężki i lekki łańcuch pozostają ze sobą połączone za pomocą pojedynczego mostka dwusiarczkowego, jakkolwiek wywierają oddzielne działania w obrębie zakończenia nerwowego. Jedna część łańcucha ciężkiego Hc jest wiązana przez receptory białkowe i gangliozydowe na presynaptycznych zakończeniach nerwowych tak, że związana molekula wnika do zakończenia nerwowego na drodze endocytozy w postaci endosomu. Druga część łańcucha ciężkiego tworzy kanał w błonie endosomalnej, gdy połączenie za pomocą mostka dwusiarczkowego ulega redukcji i łańcuch lekki Lc przemieszcza się do cytosolu, gdzie rozszczepia część receptora białkowego kompleksu (SNARE), blokując w ten sposób uwalnianie acetylocholiny i, co za tym idzie, przewodzenie na drodze nerwowej⁵. Celem molekularnym dla wszystkich toksyn botulinowych typu A w zakończeniu presynaptycznym, niezależnie od preparatu dostępnego w handlu, jest białko o ciężarze molekularnym 25 kDa (SNAP-25), powiązane z synapsą (ryc. 5.1).

BoNT-A występuje w warunkach naturalnych w postaci kompleksu wraz z zespołem otaczających białek ochronnych. Są one obecne w obu preparatach toksyny onabotulinowej A (OnaBoNT/Vistabel; Allergan, Inc., Irvine, Kalifornia) oraz toksyny abobotulinowej A (AboBoNT/Azzalure; Ipsen/Galderma), nie występują jednak w toksynie incobotulinowej A (IncoBoNT, Merz Aesthetics)⁶. Proteiny ochronne znane są jako proteiny powiązane



Ryc. 5.1 Liczne etapy mechanizmu działania toksyny botulinowej typu A: (1) po przyłączeniu neurotoksyny neurotoksyna rdzeniowa 150 kDa ulega internalizacji do neuronu w procesie endocytozy. (2) Endosom ulega zakwaszeniu, co ułatwia (3) przemieszczenie lekkiego łańcucha do neuronalnego cytosolu. (4) Z chwilą znalezienia się w neuronalnym cytosolu lekki łańcuch toksyny botulinowej typu A (żółty) rozszczepia związany z błoną białko SNAP-25 (brązowe), będące jedną ze składowych kompleksu proteinowego SNARE. Inny serotyp neurotoksyny, toksyna botulinowa typu B, rozszczepia inną proteinę, znaną pod nazwą synaptobrowina lub jako związana z synapsą proteina błonowa (VAMP; zielona). ACh – acetylcholina, SNARE – rozpuszczalny receptor białka zaczepienia N-etylomaleinoimidu.

z neurotoksyną (*neurotoxin-associated proteins* – NAPs). Składają się na nie cztery odrębne proteiny hemaglutynujące oraz nietoksyczna proteina niehemaglutynująca (NTNH). Proteiny NAPs są również syntezowane przez bakterie *Clostridium* równoległe z aktywną cząsteczką BoNT. Zadanie protein NAPs polega na ochronie neurotoksyny BoNT przed potencjalną możliwością jej zniszczenia przez kwas żołądkowy, będący pierwszym czynnikiem środowiskowym napotykanym przez BoNT po spożyciu wraz z zanieczyszczoną żywnością⁷. Jakkolwiek dane strukturalne dotyczące kompleksu toksyny wskazują, że cząsteczka BoNT jest faktycznie izolowana od wielu protein NAPs i jedynie ściśle powiązana z jedną proteiną – NTNH⁸. Struktura NTNH jest nadzwyczaj podobna do struktury samej cząsteczki neurotoksyny. Ponieważ warunki, w jakich bakterie egzystują w naturze, mogą się znacznie różnić od środowiska bogatego do bardzo ubogiego w białko, istnieją trzy wielkości kompleksów progenitorowych BoNT-A: 300, 500 oraz 900 kDa⁶. Różne metody izolacji neurotoksyny i jej oczyszczania wykazały występowanie tych kompleksów różniących się ciężarem molekularnym⁹.

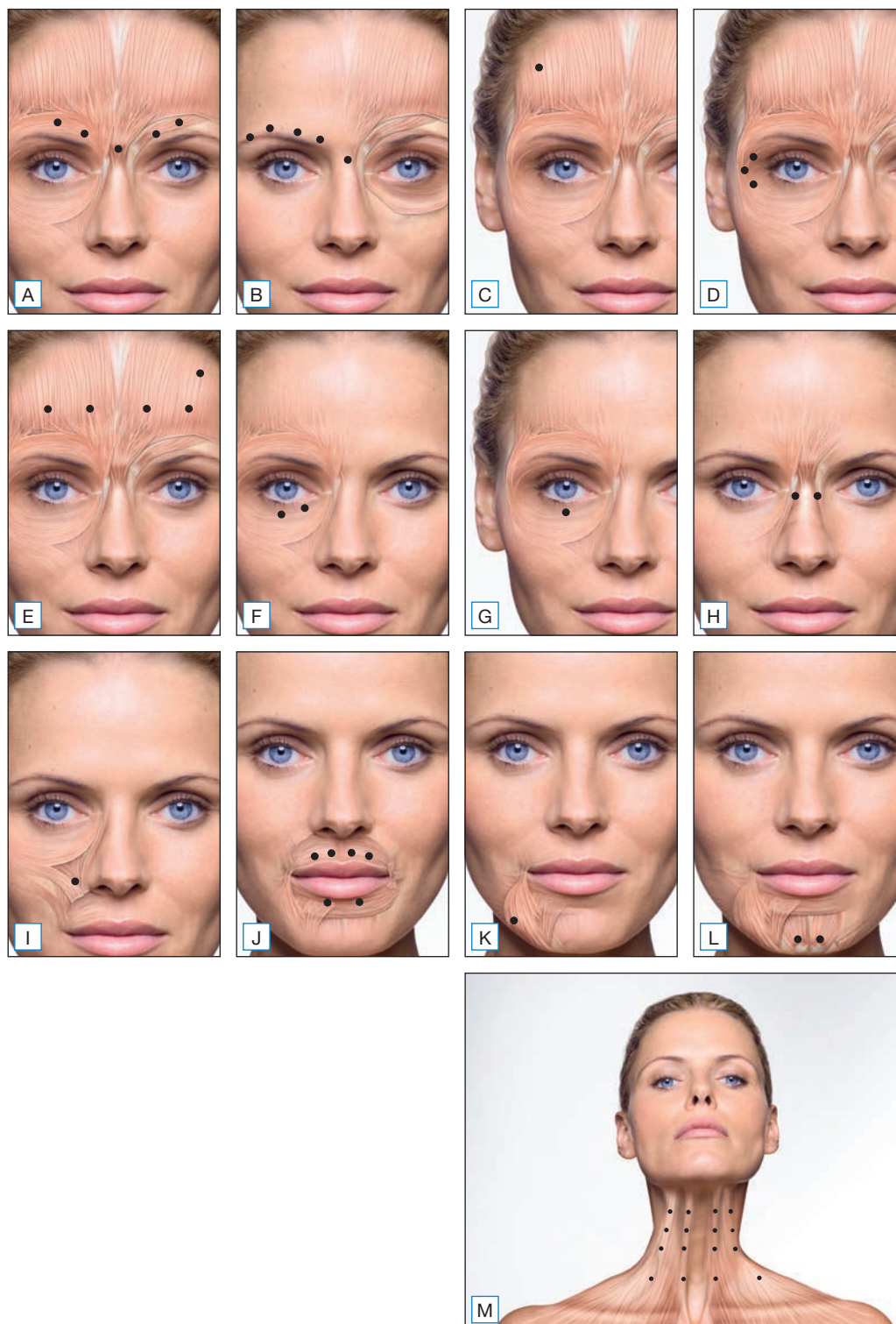
OnaBoNT została opisana jako kompleks o zróżnicowanym ciężarze molekularnym, w zależności od zastosowanej metody pomiaru¹⁰. Chromatograficzna metoda oczyszczania AboBoNT również prowadzi do uzyskania kompleksu. Jest to dotychczas jedyny produkt, którego dokładne dane dotyczące kompozycji zostały opublikowane¹¹. Jednakże jakiegokolwiek różnice ciężaru molekularnego występujące pomiędzy tymi produktami są nieistotne, ponieważ wszystkie produkty są obecnie znane jako istniejące w postaci

wolnej BoNT w ampule natychmiast po rozpuszczeniu jej zawartości¹². Jeżeli występują jakiegokolwiek różnice kliniczne spowodowane odmiennością produktów, pozostaje to kwestią debaty producentów. Wcześniejsze teorie wskazujące, że niektóre produkty BoNT ulegają szybszej dyfuzji w tkance (pozornie na podstawie ich mniejszych rozmiarów), zostały obecnie obalone na podstawie danych biofizycznych¹². Obecnie nie istnieją przekonujące dowody podtrzymujące jakiegokolwiek argumenty dotyczące odmienności w działaniu klinicznym, które mogłyby być wynikiem fizycznych różnic pomiędzy produktami BoNT; istnieją natomiast dowody naukowe potwierdzające występowanie podobieństw w działaniu tych dwóch kompleksów neuroprotein¹³.

Zanim neurotoksyna BoNT-A może stać się aktywna, białka NAPs muszą uwolnić aktywną molekułę BoNT-A o ciężarze molekularnym 150 kDa z kompleksu progenitorowego. Następuje to wraz ze zmianą pH środowiska na pH fizjologiczne. Wyniki badań pilotażowych przeprowadzonych w 2002 roku wykazały, że w warunkach *in vitro* uwolnienie aktywnej neurotoksyny mogło nastąpić natychmiast po zmianie pH¹⁴. Wyniki nowszych badań prowadzonych przez Merz Pharmaceuticals, podsumowujące gromadzone przez kilka lat dane pochodzące z badań eksperymentalnych, wskazują, że aktywna neurotoksyna była uwalniana z kompleksu białkowego w czasie krótszym niż 1 minuta po zmianie wartości pH na fizjologiczną¹². Dzieje się tak w przypadku OnaBoNT oraz AboBoNT¹². Wyniki badań wykazały, że uwalnianie neurotoksyny prawdopodobnie zachodzi już we fiole w trakcie rozpuszczania za pomocą jałowego roztworu soli fizjologicznej, jeszcze przed wykonaniem iniekcji i rozprzestrzenieniem się preparatu w tkance.

Wyniki tych badań biochemicznych mają implikacje w zastosowaniu klinicznym w zakresie zrozumienia skuteczności i bezpieczeństwa każdego produktu. W przypadku proteiny neurotoksyny o ciężarze 150 kDa uwolnionej przed wykonaniem iniekcji cząsteczki aktywnej BoNT-A są stechiometrycznie podobne i nie należy oczekiwać różnic w zakresie dyfuzji, ponieważ obecnie wiadomo, że wielkość kompleksu toksyny jest tu nieistotna. W opinii autorów odmienności dotyczące produktów mają związek z różnicami w zakresie jednostek dawkowania (oraz potencjalnie z objętością rozpuszczalnika/iniekcji). Względna kinetyka dysocjacji *versus* dyfuzja ma wpływ na profile bezpieczeństwa różnych formułacji BoNT-A w obecnych lub przyszłych zastosowaniach klinicznych, dlatego też kwestie te pozostają przedmiotem dyskusji poszczególnych producentów¹⁵.

Niedawno pojawił się nowy problem dotyczący stabilności protein neurotoksyny, odnoszący się do wielkości kompleksu. Jakkolwiek Eisele (Merz Pharmaceuticals, producent toksyny incobotulinowej A, proteiny o ciężarze molekularnym 150 kDa niebędącej kompleksem), stosując standardowe testy stabilności, nie znalazło żadnych różnic pomiędzy trzema dostępnymi komercyjnie neurotoksynami



Ryc. 6.4 Twarz – całościowe podejście terapeutyczne: miejsca iniekcji toksyny podawanej w celu leczenia okolicy gładziny (A), brwi (B), Mefisto (C), zmarszczki okolicy kącika zewnętrznego oka (D), czoło (E), dolna powieka (F), otwarte oko (G), zmarszczki boczne nosa, tzw. bunny lines (H), uśmiech dziąsłowy (I), górna i dolna warga (J), linie marionetki (K), bródkowy (L) i mięsień szeroki szyi – platysma (M). Dzięki uprzejmości Merz Pharmaceuticals.



Gładzizna

Naissan O. Wesley, Jeanette M. Black, Derek H. Jones

Najważniejsze zagadnienia

- Stosowanie toksyny botulinowej typu A (BoNT-A) do leczenia zmarszczek gładzizny zostało zatwierdzone przez FDA w 2002 roku, jednak rozpoczęło się we wczesnych latach 90. XX wieku.
- Iniekcje toksyny botulinowej w obrębie gładzizny (mięsień marszczący brwi i mięsień podłużny nosa) oraz bocznych części brwi mogą zmniejszać nasilenie zmarszczek w obszarze gładzizny i dolnej części czoła oraz umożliwiać uzyskanie efektu uniesienia brwi.
- Obecnie dostępne są trzy przeznaczone do iniekcji typu BoNT-A zatwierdzone przez FDA do leczenia zmarszczek gładzizny. Należą do nich Botox®, Dysport® oraz Xeomin®, a stosowane dawki wynoszą odpowiednio 20 j., 50 j. oraz 20 j.
- Ponieważ popularność leczenia zmarszczek gładzizny za pomocą toksyny botulinowej wzrasta, prowadzone są badania nad nowymi formułacjami BoNT-A do stosowania w tym wskazaniu.
- Uzyskanie optymalnej korekcji może wymagać zastosowania zróżnicowanych dawek, a wykorzystanie większych dawek może być konieczne u mężczyzn o silniejszych mięśniach gładzizny.

Wprowadzenie

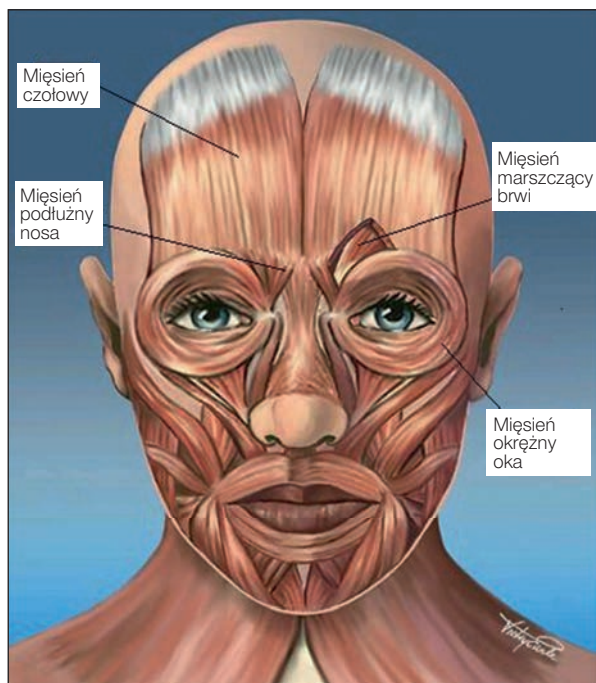
Toksyna botulinowa typu A (BoNT-A) znajduje zastosowanie w wielu wskazaniach, jednak najpopularniejszym z nich jest leczenie zmarszczek gładzizny. W 1979 roku amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA) wydała ograniczoną zgodę na stosowanie toksyny botulinowej BoNT-A w badaniach dotyczących leczenia zezów. W 1985 roku wykorzystano ją w leczeniu skurczu powiek, a w 1987 roku dr Jean Carruthers zaobserwowała, że u pacjentów, u których zastosowano leczenie toksyną botulinową z powodu skurczu powiek, zmniejszeniu ulegało również nasilenie dynamicznych zmarszczek gładzizny. Pierwsze raporty dotyczące użycia toksyny botulinowej do leczenia zmarszczek twarzy, których autorami byli Carruthers i Carruthers oraz Borodic, opublikowano we wczesnych latach 90. XX wieku. Jednak aż do 2002 roku toksyny botulinowej

BoNT-A nie zatwierdzono do stosowania w celach kosmetycznych, zwłaszcza do leczenia zmarszczek gładzizny.

Użycie toksyny botulinowej A (BoNT-A) do leczenia zmarszczek gładzizny zrewolucjonizowało dermatologię kosmetyczną i chirurgię plastyczną. Wyniki kilku wieloosrodkowych, podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badań potwierdziły jej skuteczność. Jest to pierwsza skuteczna niechirurgiczna metoda liftingu (uniesienia brwi) oraz leczenia zmarszczek. Carruthers i wsp. wykazali w 2010 roku, że iniekcje BoNT-A w obrębie gładzizny zmniejszają nasilenie dynamicznych oraz spoczynkowych zmarszczek gładzizny. W 2015 roku Carruthers i wsp. zaprezentowali dane potwierdzające, że pacjenci, u których powtarzano terapię z wykorzystaniem toksyny botulinowej typu A (BoNT-A) przez dłuższy czas (trzy cykle terapeutyczne przedzielone czteromiesięcznymi przerwami), wykazywali progresywną poprawę dotyczącą statycznych zmarszczek gładzizny.

Anatomia

Kompleks gładzizny składa się z dwóch mięśni marszczących brwi oraz mięśnia podłużnego nosa, które współdziałają ze sobą, pociągając brwi przyśrodkowo i ku dołowi (ryc. 15.1). Mięsień marszczący brwi składa się z dwóch wiązek przebiegających poziomo włókien mięśniowych leżących pod przyśrodkową częścią brwi na odcinku do linii przebiegającej pionowo przez środek źrenicy. U niektórych pacjentów włókna te sięgają poza linię środkową źrenicy (można je uwidocznic przy maksymalnym skurczu, marszcząc brwi). Mięsień podłużny nosa jest zorientowany pionowo i leży pomiędzy brwiami. Mięsień czołowy przebiega pionowo, jego przyśrodkowy brzusiec nakłada się na kompleks gładzizny, a część boczna zachodzi na boczne części mięśnia okrężnego oka. Jego główną funkcją jest unoszenie brwi. Mięsień okrężny oka jest cienkim mięśniem o okrężnym przebiegu wokół oka i leży na bocznej części mięśnia marszczącego brwi. Boczna część mięśnia okrężnego oka znajdująca się pod ogonem brwi jest silną częścią i może mocno obniżać brew. Mięsień unoszący powiekę leży pod mięśniem okrężnym oka, poniżej kostnej krawędzi oczodołu, a jego



Ryc. 15.1 Mięśnie twarzy. Dzięki uprzejmości dr Jean Carruthers.



Ryc. 15.2 Pięć punktów, w których wykonuje się iniekcje toksyny botulinowej w obrębie gładziny: jeden w obrębie części przyśrodkowej każdego z mięśni marszczących, jeden w obrębie bocznej części każdego z mięśni marszczących (1 cm powyżej brzołu oczodołu w linii środkowej źrenicy) oraz pojedynczy punkt iniekcji w obrębie mięśnia podłużnego nosa.

funkcją jest otwieranie powieki. Zmarszczki typowo układają się pionowo w stosunku do przebiegu włókien mięśnia, tak więc skurcz mięśni gładziny wywołuje powstawanie pomiędzy brwiami pionowo zorientowanych linii.

W obszarze gładziny iniekcje wykonuje się typowo w pięciu miejscach: obustronnie w obrębie przyśrodkowej części mięśnia marszczącego, po obu stronach na zewnętrznych częściach mięśnia marszczącego (1 cm powyżej krawędzi oczodołu w linii środkowej źrenicy) oraz w obrębie mięśnia podłużnego nosa (ryc. 15.2). U niektórych pacjentów ze szczególnie długimi lub silniejszymi mięśniami marszczącymi dodatkowym miejscem wykonania iniekcji może być punkt znajdujący się w połowie odległości pomiędzy punktami wykonywania iniekcji w obrębie przyśrodkowej i bocznej części mięśnia marszczącego. Do wykonywania iniekcji wykorzystuje się typowo strzy-

Wniosek 1

Patrząc bezpośrednio na pacjenta, prosi się go, aby wpatrywał się w punkt w środkowej części twarzy lekarza, a następnie zmarszczył czoło w celu uwidocznienia mięśnia marszczącego brwi i mięśnia podłużnego nosa w skurczu oraz w celu wizualizacji linii środkowej źrenicy. Niektórzy oznaczają na skórze pacjenta miejsca iniekcji przed ich wykonaniem. Dla większej precyzji warto oprzeć kciuk ręki, która nie wykonuje iniekcji, na górnej krawędzi oczodołu i polecić pacjentowi zmarszczyć czoło, trzymając mięsień marszczący brwi pomiędzy kciukiem i palcem wskazującym. Umożliwia to wyodrębnienie tego mięśnia i zapobiega przypadkowemu wykonaniu iniekcji poniżej krawędzi oczodołu, co mogłoby zwiększyć ryzyko opadnięcia powieki. Ponadto rękę wykonującą iniekcję można ustabilizować, opierając jej boczne palce lub dłoń na twarzy pacjenta.

Wniosek 2

Wstrzyknięcie toksyny botulinowej do mięśni marszczących brwi oraz w obrębie mięśnia podłużnego nosa nie tylko zmniejsza nasilenie zmarszczek gładziny, ale redukuje również zmarszczki dolnej połowy czoła w wyniku jej dyfuzji do dolnej części przyśrodkowego brzośca mięśnia czołowego.

Wniosek 3

W celu uzyskania dodatkowego uniesienia brwi można wykonać obustronne iniekcje toksyny botulinowej w dawce 3–5 j. w obrębie bocznej części każdej brwi (bezpośrednio pod owłosionym bocznym brzegiem – „ogonem” – brwi) w celu rozluźnienia tej części mięśnia okrężnego oka, która działa obniżająco. Ponieważ włókna mięśnia okrężnego oka wykazują przebieg okrężny, jego górno-boczna część w wyniku skurczu działa jako mięsień obniżający brwi, tak więc rozluźnienie tego mięśnia (oprócz rozluźnienia zespołu mięśni obniżających gładziny) skutkuje uniesieniem brwi.

kawki insulinowe o pojemności 1 ml z igłami w rozmiarach 30–32.

Nawet bez wykonywania iniekcji w obrębie bocznej części brwi wstrzyknięcie 20–40 jednostek BoNT-A wyłącznie w obrębie mięśni gładziny prowadzi do uniesienia brwi. Jest to spowodowane relaksacją obniżającego działania mięśnia podłużnego nosa, jak również inaktywacją mięśni przyśrodkowej części czoła, co skutkuje zwiększeniem napięcia mięśniowego bocznych i górnych części czoła. Wyniki badań, które przeprowadzili Huang i wsp., wykazały, że stopień uniesienia brwi waha się pomiędzy 1 a 3 mm.

Technika wykonywania iniekcji (patrz Video 15.1 *Botulinum Toxin Glabella*)



W obrębie gładziny wyróżnia się typowo pięć punktów, w których wykonywane są iniekcje toksyny botulinowej: po jednym punkcie w obrębie przyśrodkowej części każdego z mięśni marszczących brwi, po jednym w zewnętrznej



Ryc. 15.3 (A) Przed iniekcją toksyny onabotulinowej typu A w stanie rozluźnienia. (B) Przed iniekcją toksyny onabotulinowej typu A przy maksymalnym skurczu mięśni gładzizny. (C) Przed iniekcją toksyny onabotulinowej typu A przy maksymalnym skurczu mięśnia czołowego. (D) Po upływie 1 tygodnia od wstrzyknięcia 20 j. toksyny onabotulinowej typu A w obrębie gładzizny w stanie rozluźnienia. (E) Po upływie 1 tygodnia od wstrzyknięcia 20 j. toksyny onabotulinowej typu A w obrębie gładzizny przy maksymalnym skurczu mięśni gładzizny. (F) Po upływie 1 tygodnia od wstrzyknięcia 20 j. toksyny onabotulinowej typu A w obrębie gładzizny przy maksymalnym skurczu mięśnia czołowego.

części każdego z tych mięśni (1 cm powyżej krawędzi oczodołu w linii środkowej źrenicy) oraz pojedynczy punkt iniekcji w obrębie mięśnia podłużnego nosa (*procerus*) (ryc.15.2). U niektórych pacjentów ze szczególnie długimi lub silnymi mięśniami marszczącymi brwi można wykonać dodatkową iniekcję w części środkowej mięśnia, pomiędzy punktem przyśrodkowym i bocznym. W celu wykonania iniekcji najczęściej używa się strzykawek insulinowych lub strzykawek o pojemności 1 ml oraz igieł o rozmiarze 30 do 32G. W celu dokładniejszego zapoznania się z techniką wykonywania iniekcji warto obejrzeć film video *Botulinum Toxin Glabella*. Nawet bez wykonania iniekcji w obrębie bocznych części brwi wstrzyknięcie 20 do 40 jednostek BoNT-A wyłącznie w obrębie mięśni gładzizny powoduje uniesienie brwi. Jest to spowodowane osłabieniem działania

obniżającego mięśni marszczących brwi oraz mięśnia podłużnego nosa, a także osłabieniem działania środkowej części mięśnia czołowego, co skutkuje zwiększeniem napięcia bocznych i górnych mięśni czoła. Wyniki badań przeprowadzonych przez Huang i wsp. wykazały, że zakres uniesienia brwi waha się zazwyczaj od 1 mm do 3 mm.

Dawkowanie

Botox® (toksyna onabotulinowa typu A) (ryc. 15.3)

Przy standardowych rozcieńczeniach ampułki zawierającej 100 j. Botoxu® (Allergan Inc., Irvine, Kalifornia, USA) za pomocą 2,5 ml 0,9% roztworu soli fizjologicznej pojedyncza

Toksyna botulinowa

Gdybyśmy chcieli wybrać substancje, które wywarły największy wpływ na rozwój medycyny estetycznej w ostatnich 25 latach, na pierwszym miejscu trzeba byłoby umieścić toksynę botulinową. A gdybyśmy chcieli i mogli (a mogę to zrobić ja, gdyż od prawie ćwierć wieku jej używam) sięgnąć pamięcią do jej „początków” na polskim rynku, to dostrzeżemy, jak trudną drogę pokonaliśmy.

Ile wątpliwości mieliśmy odnośnie do jej wskazań zarówno *stricte* medycznych, jak i estetycznych, bezpieczeństwa stosowania, łączenia z innymi zabiegami i preparatami.

Sensacyjne doniesienia mediów oraz środowiska medycznego o objawach ubocznych okazały się w ogromnym stopniu nieprawdziwe, ale na pewno nie ułatwiały obiektywnej oceny toksyn botulinowych.

Książka *Toksyna botulinowa* z serii *Dermatologia Kosmetyczna* to naprawdę wyjątkowa publikacja i to nie tylko dzięki sławie i autorytetowi jej redaktorów i autorów. To, co jest wyjątkowe i wyróżnia ją spośród wielu innych poświęconych tej tematyce jest fakt, że znajdujemy w niej obiektywny opis i porównanie wszystkich dostępnych na rynku toksyn botulinowych. A ponadto wszystko w aspekcie bardzo praktycznym, żeby nie rzec „przewodnikowym”, krok po kroku, okolica po okolicy, wskazanie po wskazaniu, bez nadmiaru przypisów i odniesień, jednak wszystko zgodnie z *Evidence Base Medicine*. Czyta się świetnie, język jest jasny, prosty i pełen treści.

Przystępując do prac redakcyjnych tej książki nie spodziewałem się, jak pouczająca i interesująca będzie jej lektura.

Gorąco i szczerze polecam ją wszystkim lekarzom praktykującym medycynę estetyczną. Powinna się stać pozycją obowiązkową zarówno dla początkujących, jak i dla tych zaawansowanych.

dr med. Andrzej Ignaciuk

Tytuł oryginału: **Procedures in Cosmetic Dermatology. Botulinum Toxin.**
Publikację wydano na podstawie umowy z Elsevier.

ELSEVIER



www.edraurban.pl