

کاربردهای آرایشی توکسین بوتولینوم

دکتر عفت السادات فرهود، دکتر بردیا جمالی

گروه فارماسیوتیک
دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

بوتولینوم در افراد می‌گردد. این باکتری برای اولین بار در سال ۱۸۹۵ در بلژیک شناسایی شد. دو دهه پس از کشف آن مشخص گردید که کلاستریدیوم بوتولینوم سوش‌های گوناگونی دارد که هر کدام نوع خاصی از توکسین بوتولینوم (BTX) را ترشح می‌کنند. در سال ۱۹۱۹، در دانشگاه استانفورد یک سیستم الفبایی برای طبقه‌بندی آن‌ها پیشنهاد شد و دو سوش شناسایی شده تا آن زمان را با نام‌های A و B نامگذاری کردند. تا به امروز ۷ سوش از این باکتری با نام‌های A، B، C، D، E، F و G شناسایی شده است که تمام آن‌ها می‌توانند آزادسازی استیل‌کولین از انتهای اعصاب در محل اتصال عصب - عضله را مختل نمایند و تنها

توکسین بوتولینوم در درمان بیماری‌های متعدد و بهبود عوارض پیری کاربرد دارد. در چند سال گذشته علاقه به استفاده از این ترکیب در درمان چین و چروک‌های صورت به خاطر ساده بودن روش کاربرد و کم بودن عوارض به شدت افزایش یافته است. در این جا نیز به کاربردهای آرایشی نحوه مصرف، عوارض و هشدارهای مرتبط با آن پرداخته می‌شود.

■ مقدمه

بوتولینوم، توکسین باکتری گرم مثبت، بی‌هوازی اسپورزایی به نام کلاستریدیوم بوتولینوم می‌باشد. این توکسین از جنس پروتئین است و سبب بروز

برای درمان دیستونی دهانه رحم تاییدیه FDA را دریافت نموده است. قیمت هر ویال این فرآورده‌ها بین ۵۰۰ تا ۲۰۰۰ دلار می‌باشد.

■ فارماکولوژی

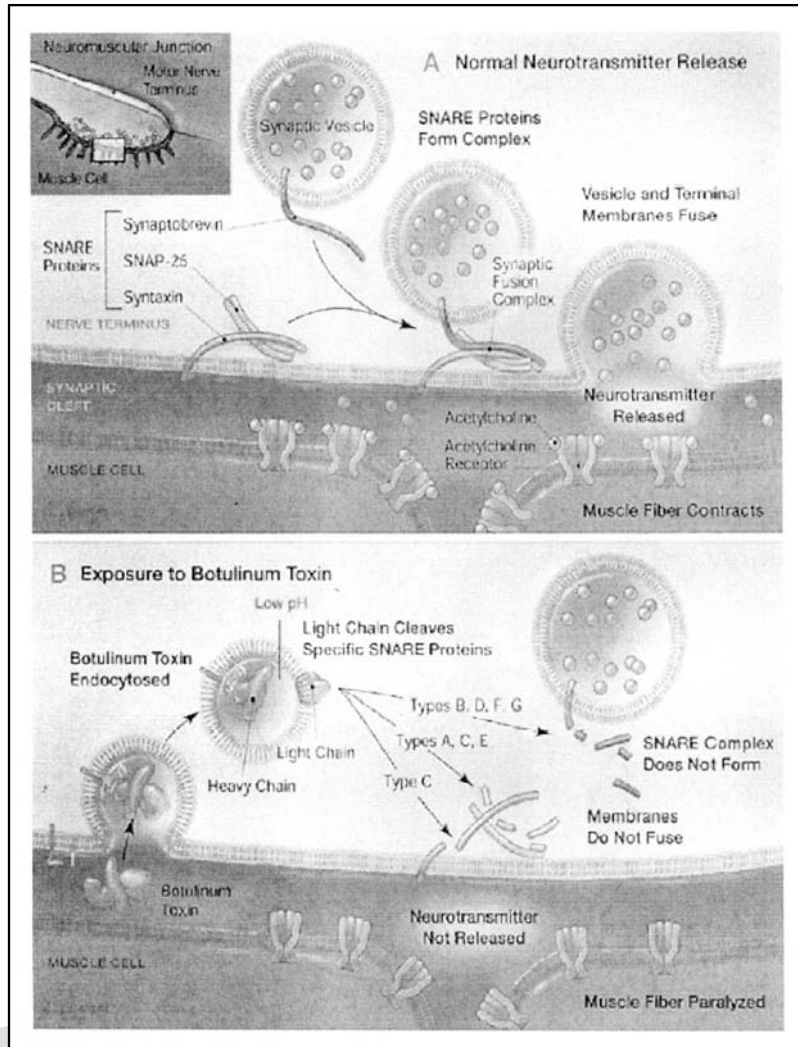
توکسین‌های بوتولینوم وقتی به عضله تزریق می‌گردند، مانع آزادسازی استیل‌کولین از اعصاب در محل اتصال عصب به عضله و در نتیجه موجب فلج موضعی می‌گردند.

نحوه عمل بدین گونه است که برای آزادسازی استیل‌کولین در محل اتصال عصب به عضله نیاز به یک سری پروتئین می‌باشد که عمل فیوژن بخش سیتوپلاسمی غشا سلول عصبی را با غشا وزیکول حاوی استیل‌کولین تسهیل کنند. این کار توسط پروتئین‌های SNAP-۲۵ و Syntaxin در غشا سلول عصبی و Synaptobrevin در غشای وزیکول انجام می‌گیرد. فیوژن این دو غشا با یکدیگر منجر به آزادسازی استیل‌کولین در فضای سیناپسی می‌گردد و با اتصال استیل‌کولین به گیرنده عضله، انقباض ایجاد می‌شود. توکسین‌های گوناگون بوتولینوم، این پروتئین‌ها را تخریب می‌کنند و بدین طریق از آزادسازی استیل‌کولین جلوگیری می‌نمایند. نحوه عمل توکسین‌های این باکتری در شکل [۱] به نمایش درآمده است.

توکسین‌های بوتولینوم در اندازه، بیوستنز و روند عملکرد سلولی متفاوت هستند. در بین آن‌ها، نوع A از همه قوی‌تر می‌باشد. انواع E و F کوتاه اثر هستند و کاربرد آن‌ها پس از جراحی و آسیب در حال بررسی است. در مورد نوع A و B مشخص شده است که هر دو دارای زنجیره سبک و سنگین

تفاوت آن‌ها در اندازه، کاربرد بالینی و مکانیسم عملکرد سلولیشان است. از سال ۱۹۲۰ تلاش برای خالص‌سازی BTX-A آغاز شد و در سال ۱۹۴۶ به نتیجه رسید و این توکسین به صورت کریستال خالص تهیه گردید. بعد از آن سعی به استفاده از این توکسین در درمان بیماری‌ها و مشکلات مرتبط با انقباض بیش از حد عضلات شد. اولین کاربرد درمانی این ترکیب مربوط به دهه ۱۹۶۰ و ۷۰ می‌شود که از آن برای درمان استرابیسم در میمون‌ها استفاده گردید. اولین کاربرد آرایشی آن نیز به سال ۱۹۸۷ برمی‌گردد. در آن زمان از توکسین بوتولینوم در درمان اسپاسم پلک افراد استفاده می‌شد که دو پزشک به نام‌های Jean و Alastair Carruters و نام خانوادگی متوجه شدند پس از درمان اسپاسم پلک بیماران، چین و چروک‌های پیشانی آن‌ها نیز بهبود می‌یابد و این امر آن‌ها را به فکر کاربرد این توکسین در درمان چین و چروک‌های صورت انداخت. بعد از آن در سال ۱۹۸۹ اولین فرآورده تجاری BTX-A با نام بوتوکس (BOTOX) موفق به دریافت تاییدیه از FDA گردید و سال ۱۹۹۰ اولین مقاله‌ای که در آن از بوتوکس برای درمان چین و چروک‌های پیشانی استفاده شده بود، منتشر گردید.

تا به امروز فقط چند نوع تجاری از توکسین‌های این میکروب موجود است (انواع حاوی BTX-A شامل Hengli/CBTX-A Xeomin، Dysport و Neuronox می‌باشد). فرآورده تجاری با نام MYOBLOC نیز وجود دارد که حاوی محلول مایبی نوع B توکسین بوتولینوم با $pH = 5/6$ می‌باشد که به تازگی وارد بازار شده و در سال ۲۰۰۰



شکل ۱ - نحوه عمل توکسین‌های بوتولینوم

بیولوژیک (U) می‌باشد و یک واحد مقداری از پروتئین است که سبب مرگ در ۵۰ درصد از موش‌های ماده می‌گردد. البته، باید ذکر نمود که هر شرکتی می‌تواند تعریفی برای خود داشته باشد. اثرات بالینی توکسین‌های بوتولینوم وابسته به دوز و موقتی است و معمولاً چند ماه پس از تجویز اثرات آن با ترمیم و تولید پایانه‌های عصبی جدید در ناحیه درمان شده کاهش می‌یابد. BTX برای درمان مواردی از ناهنجاری‌های عضله اسکلتی یا صاف که مربوط به فعالیت بیش از حد اعصاب کولینرژیک می‌باشد مانند اسپاسم عضله حلقوی پلک‌های چشم، استرابیسم، تعریق بیش از حد زیر بغل کاهش چین و چروک‌های بین ابروها، پیشانی و کنار چشم، فرورفتگی چانه، دیستونی گردن رحم و ... به کار می‌رود که البته برخی از کاربردهای آن

پروتئینی هستند که زنجیره سنگین سبب اتصال انتخابی نوروتوکسین به انتهای اعصاب کولینرژیک می‌شود و زنجیره سبک در سلول به‌عنوان جلوگیری کننده از آزادسازی استیل کولین عمل می‌نماید که در نوع BTX-A پروتئین SNAP-25 و در نوع BTX-B پروتئین Synaptobrevin که به آن پروتئین مرتبط با غشای وزیکول یا VAMP نیز می‌گویند را تخریب می‌نماید. این روند متفاوت سلولی منجر به تفاوت در کارایی و کاربرد آن‌ها شده است مثلاً در درمان بیماری BTX-B با دوز بیشتر از BTX-A برای اثربخشی یکسان باید به کار رود. پروتئین‌هایی که هدف توکسین‌های گوناگون بوتولینوم قرار می‌گیرند در جدول [۱] آورده شده‌اند. دوز فرآورده‌های BTX بر اساس واحد فعالیت

جدول ۱- پروتئین‌هایی که هدف توکسین‌های گوناگون بوتولینوم قرار می‌گیرند.

Serotype	Host	SNARE protein (substrate)	Cleaving site
Type A	Human	SNAP-25	Gln197 - Arg198
Type B	Human	Syneptobrevin	Gln76 - Phe77
Type C	Animals	SNAP-25, Syntaxin	SNAP25 Arg198 - Ala199 Syntaxin Lys253 - Ala254
Type D	Animals	Syneptobrevin	Lys59 - Leu60
Type E	Human, Fish	SNAP25	Arg180 - Ile181
Type F	Human	Syneptobrevin	Gln58 - Lys99
Type G	Human	Syneptobrevin	Ala81 - Ala82

قدیمی‌تری هستند، بیشترین کاربرد را دارند. اثربخشی BOTOX در ۱ تا ۲ روز اول ظاهر می‌شود و در ۱ تا ۴ هفته بعد به اوج می‌رسد و بعد از ۳ تا ۴ ماه افت می‌کند که با افزایش جلسه‌های درمان مدت اثربخشی نیز افزایش می‌یابد، البته مدت زمان ماندگاری اثر به غلظت و دسته عضلانی مورد هدف نیز بستگی دارد. Dysport و MYOBLOC نیز می‌توانند در برخی از موارد کاربرد BOTOX استفاده شوند اما دوز مورد نیاز Dysport بیشتر از BOTOX و دوز مورد نیاز MYOBLOC نیز بیشتر از Dysport می‌باشد. کاربرد این دو معمولاً در زمانی است که:

- ۱- فرد به BOTOX جواب نداده است.
 - ۲- آنتی‌بادی علیه آن تولید شده است.
 - ۳- اثربخشی سریع‌تر مدنظر است که MYOB-LOC چون حاوی BTX-B است شروع اثر سریع‌تر دارد.
- در این‌جا به چند کاربرد آرایشی رایج BOTOX اشاره می‌گردد.

■ درمان چین و چروک پیشانی

عضلات پیشانی در این‌جا مورد هدف قرار می‌گیرند و ۱۰ واحد از BOTOX یا ۱۶ تا ۸۰ واحد از Dysport به کار می‌رود. مقدار کاربرد و محل‌های تزریق متناسب با هر فرد و روش تزریق متفاوت است. افرادی که پوست ضخیم دارند گزینه مناسبی برای این نوع درمان نیستند ولی در افرادی که پوست نازک با چین‌های ریز و یا ملایم دارند نتایج درمان مناسب است. شایع‌ترین عارضه در این درمان، فلج پلک است. از این‌رو تزریق‌ها باید

هنوز توسط FDA تایید نشده است. FDA توکسین بوتولینوم را بیشتر برای کاربرد در قسمت فوقانی صورت مانند خطوط پیشانی تایید نموده است و در قسمت‌های تحتانی صورت فیلرها مانند کلاژن و اسید هیالورونیک را توصیه می‌نماید. در مورد فیلرها تزریق اول برای ساخت شبکه کلاژنی است و تزریق‌های بعدی دیگر نیز برای این انجام می‌گیرد که اثربخشی ظاهر شود. در حالی که توکسین بوتولینوم با همان تزریق اول اثربخشی خود را نشان می‌دهد و تزریق‌های بعدی برای افزایش طول اثر می‌باشند.

BTX می‌تواند سبب تحریک سیستم ایمنی و تولید آنتی‌بادی علیه خود نیز گردد که با این کار در تزریق‌های بعدی توکسین توسط آنتی‌بادی خنثی می‌شود و اثرات درمانی توکسین بوتولینوم از بین می‌رود. البته، این مساله با دوزهای بالا و تزریق‌های مکرر در دوزهای اول روی می‌دهد که با کاهش دوز و استفاده از فواصل مناسب قابل پیشگیری است، بدین منظور در مورد BTX-A فواصل بیش از ۳ ماه توصیه می‌شود. در مورد BTX-B نیز هنوز بررسی تعیین میزان ایمنوژن بودن آن انجام نشده است. البته در کاربرد آرایشی هنوز گزارشی از ایجاد آنتی‌بادی ذکر نگردیده است.

■ کاربرد آرایشی

از بین توکسین‌های موجود، BTX-A چون اولین سوش شناخته شده است و اطلاعات کاملی از آن در دسترس می‌باشد، کاربرد بیشتری دارد. در بین فرآورده‌های تجاری حاوی BTX-A نیز BOTOX و بعد از آن Dysport چون فرآورده‌های تجاری

در فاصله بیش از یک سانتی‌متری ابرو انجام گیرد و پس از تزریق فرد باید ۲ تا ۳ ساعت به حالت افقی باشد و محل تزریق را فشار ندهد. در سال اول هر ۳ تا ۴ ماه و بعد از آن هر زمان که نیاز بود می‌تواند برای تزریق مراجعه کند.

خطوط کنار چشم

۴ تا ۵ واحد از BOTOX یا ۸ تا ۶۰ واحد از Dysport به کار می‌رود و مدت اثر آن ۳ تا ۶ ماه است، مقدار و محل تزریق‌ها متناسب با هر فرد و روش تزریق متفاوت است.

خطوط افقی پیشانی

۱۴ تا ۲۰ واحد از BOTOX یا ۴۰ تا ۷۰ واحد از Dysport به کار می‌رود. مقدار مورد استفاده بستگی به تعداد خطوط و طول آن‌ها دارد. تزریق‌ها نیز نباید از ۲/۵ سانتی‌متر به ابرو نزدیک‌تر شوند. به غیر از این موارد BOTOX در شکل دادن مجدد ابرو، برطرف کردن چین‌های اطراف بینی، حفره چشم، فرورفتگی چانه، خط لب و گوشه دهان و عدم تقارن صورت به کار می‌رود. به علاوه، می‌تواند به همراه جراحی نیز برای بهبود و طولانی‌تر کردن زمان اثربخشی به کار رود. قبل از جراحی با شل کردن عضله مورد نظر تغییر در آن‌را راحت‌تر می‌نماید. در طول یا بعد از جراحی نیز می‌تواند امکان برگشت چروک‌ها را کاهش دهد و سبب بهبود، ترمیم و عدم جای‌گذاری زخم برش شود. به همراه لیزر درمانی نیز برای شکل دادن پوست کاربرد دارد.

■ تهیه و نگهداری محلول

BOTOX و Dysport به صورت پودر لیوفیلیزه BTX-A می‌باشند که در یخ خشک و در دمای

زیر ۵- درجه سانتی‌گراد نگهداری و حمل و نقل آن‌ها انجام می‌گیرد. به این‌ها قبل از تزریق باید نرمال سالین سترون بدون نگهدارنده را به آرامی و با سوزن سرنگ شماره ۲۱ افزود. برای افزودن نرمال سالین سرنگ باید با زاویه ۴۵ درجه وارد ویال گردد و اگر خلا موجود در ویال محلول داخل سرنگ را به راحتی به داخل ویال نکشید، ویال باید دور انداخته شود. پس از افزودن نرمال سالین ویال را باید به آرامی تکان داد تا توده پودری حل گردد و محلول شفاف، بی‌رنگ و بدون ذره حاصل شود. تکان دادن شدید و جوشاندن می‌تواند سبب تخریب BTX-A گردد. پس از آماده شدن محلول مقدار لازم در سرنگ کشیده می‌شود و سپس سوزن سرنگ با سوزن سرنگ شماره ۳۰ تعویض شده و به آرامی تزریق انجام می‌گیرد.

MYOBLOC نیز حاوی BTX-B به صورت مایع غلیظ است که قبل از استفاده باید با نرمال سالین سترون بدون نگهدارنده رقیق شود. این فرآورده در دمای ۲ تا ۸ درجه سانتی‌گراد تا سه سال و در دمای اتاق (۲۵ درجه سانتی‌گراد) تا ۹ ماه پایدار می‌باشد.

حجم اضافه شده باید بر اساس غلظت مورد نظر باشد. در مورد BOTOX معمولاً از غلظت ۲/۵ U/ml تا ۱۰۰ استفاده می‌گردد و در مورد Dysport نیز غلظت ۲۰۰ U/ml کاربرد دارد. هر چقدر حجم رقیق کردن کمتر باشد، دارو در موضع بیشتر می‌ماند و کمتر پخش می‌گردد و در نتیجه امکان بروز عوارض نیز کمتر است ولی اگر ناحیه درمان وسیع باشد، می‌توان غلظت را کاهش داد تا حجم بیشتر شود.

پس از تهیه، BTX-A در دمای ۲ تا ۸ درجه سانتی‌گراد و حداکثر تا ۴ ساعت قابل نگهداری است. البته، در بررسی‌ها تا چند روز پس از تهیه نیز استفاده شده و ترکیب کارایی مناسبی داشته است اما هیچ تضمینی در مورد آلودگی میکروبی آن وجود نخواهد داشت. BTX-B نیز پس از رقیق شدن تا ۲۴ ساعت در دمای اتاق قابل نگهداری است.

■ توصیه

توکسین بوتولینوم را می‌توان در حالت نشسته یا خوابیده برای درمان چین و چروک صورت به کار برد، صورت باید تمیز و بدون آرایش باشد. فرد تزریق‌کننده باید اطلاعات کاملی از آناتومی محل تزریق داشته باشد. اگر از الکل برای تمیز نمودن محل تزریق استفاده می‌شود باید صبر گردد تا به‌طور کامل خشک شود چون الکل می‌تواند سبب دنا توره شدن توکسین گردد. فرد بعد از تزریق می‌تواند بدون هیچ محدودیتی به فعالیت‌های عادی خود بپردازد.

■ عوارض

مشکل این ترکیب‌ها ضعف بیش از حد عضله درمان شده یا عضلات جانبی به خاطر انتشار توکسین به آن‌ها است. به علاوه، به نظر نمی‌رسد پس از تزریق عضلانی BTX غلظتش در سرم به میزان قابل ملاحظه‌ای برسد. عوارض در طول هفته اول ظاهر می‌شوند و پس از چند ماه از بین می‌روند که با توجه به ناحیه درمان عوارض ظاهر شده متفاوت هستند. در درمان دیستونی دهانه رحم رایج‌ترین عارضه مشکل در بلع است که در مواردی

حتی منجر به لوله‌گذاری نیز شده است. در درمان خطوط دور چشم می‌تواند سبب کاهش پلک‌زدن شود که این امر می‌تواند منجر به افزایش تماس قرنیه با عوامل خارجی و زخم آن گردد، در درمان خطوط پیشانی نیز سبب بروز عوارضی مانند سردرد، عفونت تنفسی، سندرم flu، فلج موقتی پلک و تهوع شده است. پس از استفاده از این ترکیب مواردی از بروز آریتمی، سکنه قلبی و مرگ نیز وجود داشته است که اکثر این افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی بوده‌اند. عوارض مذکور غیر از عوارض عمومی ناشی از هرگونه تزریق مانند درد در حین تزریق، قرمزی و احساس سوزش می‌باشند.

■ هشدارها و موارد احتیاط

این فرآورده‌ها در افرادی که به اجزای فرمولاسیون و یا ماده موثره حساسیت دارند، نباید به کار روند. اگرچه امکان بروز واکنش حساسیتی سریع مانند کهپیر و شوک آنافیلاکسی با آن‌ها کم می‌باشد اما تا به حال یک مورد گزارش این چنینی وجود داشته که در آن از لیدوکائین برای رقیق نمودن فرآورده استفاده شده است. در صورت بروز چنین وقایعی باید تزریق قطع گشته و اقدام‌های درمانی و حمایتی به سرعت آغاز شوند.

در محل‌هایی که عفونت فعال وجود دارد، در افرادی که ناراحتی‌های عصبی - عضلانی مانند میاستنی گراو دارند (این افراد بیشتر در معرض بروز خطر عوارض سیستمیک مانند مشکل در بلع یا تنفس هستند)، افرادی که در محل تزریق جای زخم عمیق، التهاب پوست، عدم تقارن صورتی و یا پوست ضخیم چرب دارند و یا در افرادی که خطوط

و باید با احتیاط به کار رود. کاربرد آن در کودکان نیز توصیه نمی‌گردد.

منابع

1. Klein W. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery, Introduction; 2001 (20 June): 69-70.
2. Carruthers A. Carruthers J. Botulinum Toxin Type A: History and Current Cosmetic Use in the Upper Face, Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery; 2001 (20 June): 71-84.
3. Shukla D. Sharma K. Clostridium botulinum: A Bug with Beauty and Weapon. Crit Rev Microbiol 2005; 31(1): 11-18.
4. Montecucco C. Sctiavo G. Mechanism of action of tetanus and botulinum Neurotoxins, Mol Microbiol 1994; 13: 1-8.
5. Mendes-Eastman S. BOTOX: A Review. Plastic Surg Nurs 2000; 20(2): 60-65.
6. SADICK N. The Cosmetic Use of Botulinum Toxin Type B in the Upper Face, Clin Dermatol 2004; 22: 29-33.

صورت آن‌ها با کشیدن فیزیکی بهبود نمی‌یابد، تجویز باید با احتیاط صورت گیرد.

کاربرد هم‌زمان این فرآورده‌ها با آمینوگلیکوزیدها و یا دیگر داروهایی که انتقال عصبی را تغییر می‌دهند مانند کورار، سوکسینیل کولین و ... باید با احتیاط صورت پذیرد.

در صورت تجویز دوز بیش از حد یا تزریق اشتباه آنتی‌توکسین به کار می‌رود، آنتی‌توکسین ضعف ایجاد شده را برطرف نمی‌کند اما از پیشرفت علایم جلوگیری می‌نماید.

در مطالعه‌های بارداری در حیوانات، خرگوش‌ها بیشترین حساسیت را داشته‌اند و تزریق BOTOX در دوران بارداری سبب ناهنجاری و یا سقط جنین شده است. در انسان‌ها نیز در رده C بارداری قرار می‌گیرد و مصرف آن در افراد باردار توصیه نمی‌شود. ترشح این ماده در شیر مشخص نیست

