

Η Αλλαντική τοξίνη (Botox) στην Κοσμητική Δερματολογία

ΜΑΓΑΛΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ, ΠΟΤΟΥΡΙΔΟΥ ΕΙΡΗΝΗ*

ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΟΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

2^η δερματολογική κλινική, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «Α.ΣΥΓΓΡΟΣ»

*ΑΝΑΠΛ. Δ/ΝΤΡΙΑ, 2^η ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Οι νευροτοξίνες της αλλαντίασης προέρχονται από το αναερόβιο Gram(+) βακτηρίδιο *Clostridium botulinum* και περιλαμβάνουν επτά διαφορετικούς αντιγονικούς τύπους. Όλες οι νευροτοξίνες μπλοκάρουν τη νευρομυϊκή μεταβίβαση μέσω της δέσμευσης σε θέσεις υποδοχέων στις τελικές νευρικές απολήξεις και αναστέλλουν την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης στις περιφερικές συνάψεις προκαλώντας χαλαρή παράλυση. Αυτή η επίδραση είναι χρήσιμη για τη θεραπεία μίας ποικιλίας μυϊκών διαταραχών, των δυστονιών, συνδρόμων άλγους και της κεφαλαλγίας. Πρόσφατα, έχει φανεί ότι η ΒΤΧ-Α είναι πολύ αποτελεσματική ως θεραπεία για τις υπερδυναμικές ρυτίδες του ανώτερου προσώπου, του μετώπου, της περιοφθαλμικής, παραρινικής, περιστοματικής και ρινοπαραριακής περιοχής καθώς και του κατώτερου προσώπου. Η αλλαντική τοξίνη αποτελεί επίσης μία αποτελεσματική επικουρική μέθοδο σε συνδυασμό με άλλες κοσμητικές επεμβάσεις, ενισχύοντας και παρατείνοντας τα οφέλη από την χειρουργική επέμβαση, την επαύξηση των μαλακών μορίων και την ανάπλαση με laser. Η θεραπεία των υπερδυναμικών ρυτίδων του προσώπου με ΒΤΧ-Α είναι ασφαλής και χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Όταν χρησιμοποιείται σωστά, η συχνότητα των επιπλοκών είναι πολύ χαμηλή και η σοβαρότητά τους ήπια.

SUMMARY Botulinum neurotoxins derive from the bacterium *Clostridium botulinum* and include seven distinct serotypes. All BTXs block neuromuscular motor transmission by binding to receptor sites on motor nerve terminals and inhibiting the release of acetylcholine at peripheral junctions and synapses causing flaccid paralysis. This effect is useful for the treatment of a variety of muscle disorders, dystonias, pain syndromes and headache. More recently, BTX-A has been shown to be highly effective as a treatment for hyperactive facial lines of the upper face, forehead, periorbital, paranasal, perioral, lower facial and nasolabial regions. Botulinum toxin is also an effective adjunct to other cosmetic procedures, enhancing and prolonging the benefits of surgery, soft tissue augmentation and laser resurfacing. The treatment of hyperactive facial lines with BTX-A is safe and without serious side effects. Properly used, the incidence of complications is low and their severity mild.

Λέξεις κλειδιά: αλλαντική τοξίνη, ρυτίδες, ανεπιθύμητες ενέργειες

Key words: botulinum toxin, rhytides, side effects

ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑ

ΜΑΓΑΛΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ, Καζαντζάκη 30, Άνω Ηλιούπολη, Αθήνα, ΤΚ 16342

Τηλέφωνο επικοινωνίας: 6972 509969

E-mail: nmagalou@yahoo.gr

Η αλλαντική τοξίνη (BTX) έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως τα τελευταία 15 χρόνια για τη διόρθωση των υπερδυναμικών ρυτίδων του προσώπου και έχει γίνει αποδεκτή ως μία ασφαλής, αποτελεσματική και ελάχιστα επεμβατική θεραπεία. Η κατανόηση του μηχανισμού δράσης, η γνώση της ανατομίας των μυών του προσώπου και η σωστή τεχνική έγχυσης συμβάλουν στην ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών της τοξίνης.

Οι νευροτοξίνες της αλλαντίασης προέρχονται από το αναερόβιο Gram(+) βακτηρίδιο *Clostridium botulinum* και περιλαμβάνουν επτά διαφορετικούς αντιγονικούς τύπους που ονομάζονται A, B, C1, D, E, F και G. Όλοι οι υποτύποι είναι δομικά όμοιοι αλλά διαφέρουν ως προς το μέγεθος και την αντιγονικότητά τους.(1,2)

Η τοξίνη της αλλαντίασης (BTX) είναι ένα πολυπεπτιδίο βάρους 150kd που αποτελείται από δύο αλυσίδες, μία ελαφριά αλυσίδα (50kd) και μία βαριά αλυσίδα (100kd) οι οποίες συνδέονται μεταξύ τους με δισουλφιδικούς δεσμούς. Η βαριά αλυσίδα αποτελείται από δύο λειτουργικές περιοχές, το C-τελικό τμήμα (Hc) βάρους 50kDa που εμπλέκεται στη σύνδεση με τον υποδοχέα της νευρικής απόληξης και το N-τελικό τμήμα (Hn) βάρους 50kDa που σχετίζεται με τη μεταφορά της ελαφριάς αλυσίδας στο κυτταρόπλασμα. Το κλάσμα Hc είναι επίσης αυτό που προσδίδει στην τοξίνη την ειδικότητα του κάθε αντιγονικού τύπου για τη σύνδεσή του με τον υποδοχέα και σχετίζεται με την ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων. Η ελαφρά αλυσίδα έχει ειδική ενδοκυττάρια πρωτεολυτική δράση και σχετίζεται με τη νευροτοξικότητα.(1,2)

Μηχανισμός δράσης

Η BTX δρα στις προσυναπτικές μεμβράνες των μεταγαγγλιακών χολινεργικών νευρικών ινών όπου αναστέλλει την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης στη νευρομυϊκή σύναψη και προκαλεί χαλαρή παράλυση. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω τριών σταδίων: σύνδεση της τοξίνης με υποδοχείς στις τελικές απολήξεις των κινητικών νεύρων, ενδοκυττάρωση και ενδοκυττάρια δηλητηρίαση(Εικόνα1,2).(2)

Αναλυτικότερα ως προς το μηχανισμό δράσης, το Hc τμήμα της νευροτοξίνης συνδέεται ταχέως και μη αναστρέψιμα με τον ειδικό υποδοχέα στην προσυναπτική νευρική απόληξη. Κάθε αντιγονικός τύπος συνδέεται με το δικό του συγκεκριμένο υποδοχέα και δεν ανταγωνίζεται με τους άλλους υπότυπους για τον ίδιο υποδοχέα. Μετά τη σύνδεση η τοξίνη ενδοκυτταρώνεται και μέσω του σχηματισμού διαύλου μεταφέρεται στο κυτταρόπλασμα. Το τελικό στάδιο είναι η τροποποίηση της ενδοκυττάριας ουσίας – στόχου η οποία ρυθμίζει τη σύντηξη των κυστιδίων που περιέχουν ακετυλοχολίνη στις τελικές νευρικές απολήξεις και την απελευθέρωσή της στη συναπτική σχισμή. Οι

πρωτεΐνες - στόχοι ονομάζονται συλλογικά σύμπλεγμα SNARE. Συγκεκριμένα η BTX-A και E διασπούν την πρωτεΐνη – στόχο που ονομάζεται SNAP-25 (synaptosomal-associated protein – 25), ενώ οι τύποι B,D,F και G διασπούν μία άλλη πρωτεΐνη που ονομάζεται συναπτομπρεβίνη (synaptobrevin ή VAMP : vesicle-associated membrane protein). Κάθε αντιγονικός τύπος διασπά τις ουσίες – στόχους σε συγκεκριμένες και διαφορετικές θέσεις, εμποδίζοντας έτσι το σχηματισμό λειτουργικών συμπλεγμάτων SNARE.(2,3)

Η περιφερική αναστολή της νευρομυϊκής δραστηριότητας προκαλεί μυϊκή αδυναμία, η οποία επιφέρει το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Δεν υπάρχουν ενδείξεις κάποιας μόνιμης εκφύλισης ή ατροφίας των μυών σε ασθενείς που έχει γίνει έγχυση αλλαντικής τοξίνης ακόμα και σε υψηλές δόσεις για μεγάλα χρονικά διαστήματα για θεραπευτικούς σκοπούς, όπως προκύπτει από την ιστολογική εξέταση υλικού βιοψίας των μυών αυτών. Η μυϊκή λειτουργία αρχίζει να αποκαθίσταται μετά από 3 μήνες περίπου και ολοκληρώνεται συνήθως μέχρι τον έκτο μήνα, καθώς δημιουργούνται νέες νευρικές απολήξεις για την ανάκτηση της λειτουργίας. Η επαναφορά της μυϊκής σύσπασης συνοδεύεται αρχικά, από τη δημιουργία παράπλευρων κλάδων από ενεργές τελικές απολήξεις εγγύς της μητρικής απόληξης. Ωστόσο φαίνεται ότι αυτές οι νέες απολήξεις είναι μόνο προσωρινές. Η νευροδιαβίβαση αποκαθίσταται τελικά στην αρχική νευρική απόληξη, συνοδευμένη από την εξαφάνιση των περιπλών κλάδων.(3,4)

Τύποι αλλαντικής τοξίνης.

Αυτή τη στιγμή στη Βόρεια Αμερική υπάρχουν δύο εμπορικά διαθέσιμοι τύποι αλλαντικής τοξίνης: το Botox (BTX-A) και το Myobloc (BTX-B). Το Botox είναι η μόνη αλλαντική τοξίνη που έχει εγκριθεί προς το παρόν για κοσμητική χρήση στη Βόρεια Αμερική ενώ το Dysport (BTX-A) είναι διαθέσιμο μόνο στην Ευρώπη και τελεί υπό τη διαδικασία έγκρισης από τον FDA.(5,6)

Το Botox (Allergan Inc, Irvine, Calif) διατίθεται σε κρυσταλλική μορφή με περιεκτικότητα 100U περίπου ανά φιαλίδιο. Η εταιρεία συστήνει την ανασύσταση με στείρο διάλυμα φυσιολογικού ορού που δεν περιέχει συντηρητικά, αν και πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η ανασύσταση με διάλυμα που περιέχει συντηρητικά δεν διαταράσσει την σταθερότητα του BTX-A και είναι λιγότερο επώδυνο. Αν και η εταιρεία συστήνει τη χρήση εντός 4 ωρών από την ανασύσταση, φαίνεται ότι με βάση τα υπάρχοντα στοιχεία το ανασυσταθέν προϊόν μπορεί να διατηρηθεί στην ψύξη (2-8 °C) για μία εβδομάδα ή περισσότερο χωρίς απώλεια της αποτελεσματικότητας. (6)

Ως μία μονάδα (1U) Botox ορίζεται η ποσότητα της τοξίνης που θανατώνει το 50% (Lethal Dose, LD50) μίας ομάδας θήλεων ποντικών Swiss Webster, όταν ενίεται ενδοπεριτοναϊκά. **Η θανατηφόρος δόση στον άνθρωπο δεν είναι ακριβώς γνωστή αλλά υπολογίζεται ότι είναι ίση περίπου με 3000U. Υπάρχει επομένως ένα ευρύ όριο ασφαλείας στην ποσότητα του Botox που χρησιμοποιείται για θεραπευτικούς και κοσμητικούς σκοπούς.** Για παράδειγμα, για τις ρυτίδες έκφρασης του προσώπου χρησιμοποιούνται 60U ανά συνεδρία ως ανώτατο όριο.(4,5,7)

Το Dysport (Ipsen Ltd, Maidenhead, Berkshire, UK) διατίθεται σε λυοφιλοποιημένη (Lyophilized) μορφή σε φιαλίδιο που περιέχει 500U BTX-A μαζί με χλωριούχο νάτριο, λακτόζη και ανθρώπινη λευκωματίνη ορού. Το Botox και το Dysport υπόκεινται σε ξεχωριστές μεθόδους παρασκευής και εκτίμησης της ισχύος και πρέπει να θεωρούνται διαφορετικά προϊόντα BTX-A με τα δικά τους ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και όχι ως χημικά ισοδύναμες ουσίες. Στην κλινική πράξη 1U Botox θεωρείται ισοδύναμη με 3U ως 5U Dysport. Οι οδηγίες για την ανασύσταση και τη χρήση του Dysport είναι ίδιες με εκείνες του Botox.(6,7)

Το Myobloc (Elan Pharmaceuticals, San Diego, Calif) διατίθεται σε υγρή μορφή και περιέχει 5000U/ml σε φιαλίδια των 0.5, 1 και 2ml τα οποία περιέχουν επίσης φυσιολογικό ορό, ανθρῶπινη λευκωματίνη ορού και ηλεκτρικό (Succinate) νάτριο. Δεν απαιτείται ανασύσταση πριν τη χρήση του. Εφόσον ανοιχτεί το φιαλίδιο, οι οδηγίες είναι οι ίδιες με εκείνες που ισχύουν για την BTX-A. Μπορεί να αραιωθεί με φυσιολογικό ορό πριν την έγχυση χωρίς απώλεια της δραστικότητάς του. Το Myobloc είναι ένα σταθερό υγρό σκεύασμα, πολύ κεκαθαμένο με μικρό ανοσογονικό δυναμικό. Μετά την έγκρισή του από τον FDA το Δεκέμβριο του 2000 για χρήση στην αυχενική δυστονία, χρησιμοποιείται με αυξανόμενο ρυθμό για τη θεραπεία των υπερδυναμικών ρυτίδων του προσώπου και άλλων δερματολογικών καταστάσεων με σημαντική αποτελεσματικότητα. Φαίνεται ότι το Myobloc έχει ταχύτερη έναρξη δράσης από την BTX-A και τα κλινικά αποτελέσματα μπορούν να παρατηρηθούν 2 έως 3 μέρες μετά την έγχυση, ενώ η έναρξη δράσης της BTX-A παρατηρείται μετά από 5 έως 7 ημέρες. Φαίνεται ωστόσο ότι η BTX-B διαχέεται σε μεγαλύτερη απόσταση, γι' αυτό και χρειάζεται προσοχή ώστε τα σημεία έγχυσης να μην είναι πολύ κοντά μεταξύ τους.(2,6,8)

Σχετικά με τη χρήση ανθρῶπινης λευκωματίνης του ορού που εμπεριέχεται στα φιαλίδια, να σημειωθεί ότι η διαδικασία κεκαθαμού είναι τέτοια που δεν επιτρέπει τη μετάδοση λοιμωδών νοσημάτων.(9)

Αραίωση

Ο όγκος του διαλύτη που προστίθεται στο φιαλίδιο για την ανασύσταση της τοξίνης κυμαίνεται από 1 – 10 ml. Οι περισσότεροι ιατροί χρησιμοποιούν συνήθως 1 – 3ml φυσιολογικού ορού για τη διάλυση. Γενικά η χορήγηση υψηλότερων δόσεων BTX-A διαλυμένων σε μικρότερο όγκο επιτρέπει την πιο ακριβή έγχυση της τοξίνης με μικρή διάχυση, μεγαλύτερη διάρκεια του αποτελέσματος και λιγότερες επιπλοκές, ενώ οι μικρότερες δόσεις σε μεγαλύτερους όγκους έχουν τη τάση να επιφέρουν πιο εκτεταμένες επιδράσεις διότι ευνοούν τη διάχυση της τοξίνης. Υπάρχει μία περιοχή απονεύρωσης σχετιζόμενη με το κάθε σημείο έγχυσης διαμέτρου περίπου 2,5 ως 3cm που οφείλεται στη διάχυση της τοξίνης. Η συγκέντρωση της ουσίας είναι υψηλότερη στο σημείο της έγχυσης και η κλίση της συγκέντρωσης ελαττώνεται ταχέως με την απόσταση από αυτό το σημείο. Στις μεγαλύτερες αραιώσεις που ενίεται μεγαλύτερος όγκος διαλύματος, αυτή η περιοχή της διάχυσης αυξάνεται και η κλίση της συγκέντρωσης είναι πολύ λιγότερο απότομη. Όσο μεγαλύτερος είναι ο όγκος έγχυσης τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος διάχυσης στους παρακείμενους μυς. Ωστόσο, με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις κάθε τοξίνης που "χάνεται" (τοξίνη που παραμένει στο φιαλίδιο, στη σύριγγα ή στη βελόνα), καθίσταται πιο πολύτιμη.(6,10,11)

Εξουδετερωτικά αντισώματα

Ένα από τα σημαντικότερα ζητήματα σχετικά με τη χρήση της αλλαντικής τοξίνης είναι ο σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων. Ως βακτηριακές πρωτεΐνες, όλοι οι τύποι της αλλαντικής τοξίνης έχουν τη δυνατότητα να εκλύσουν μία ανοσολογική απόκριση και να προκαλέσουν την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι της ίδιας της νευροτοξίνης, τα οποία επιφέρουν την αδρανοποίησή της με συνέπεια την έλλειψη αποτελεσματικότητας. Τα εξουδετερωτικά αντισώματα έχουν υψηλή ειδικότητα και δεν έχει αναφερθεί ποτέ διασταυρούμενη εξουδετέρωση μεταξύ των διαφορετικών αντιγονικών τύπων της αλλαντικής τοξίνης. Αυτό σημαίνει ότι ασθενείς οι οποίοι ανέπτυξαν αντίσταση

στην ΒΤΧ-Α εξαιτίας του σχηματισμού εξουδετερωτικών αντισωμάτων μπορούν να ωφεληθούν από τη θεραπεία με τον διαφορετικό αντιγονικό τύπο ΒΤΧ-Β (Myobloc). Παράγοντες που παίζουν ρόλο στο σχηματισμό αντισωμάτων είναι η ποιότητα (purity) και η ποσότητα της πρωτεΐνης που ενίεται ανά θεραπεία, η συχνότητα των εγχύσεων, η αντιγονικότητα του ενιέμενου υλικού, η οδός χορήγησης (ενδομυϊκά, υποδόρια) και η γενετική προδιάθεση του ατόμου να αναπτύξει αντισώματα.(2,6,7)

Από μελέτες φαίνεται ότι οι εγχύσεις ΒΤΧ-Α σε συχνότερα χρονικά διαστήματα ή σε υψηλότερες δόσεις αυξάνουν τη συχνότητα σχηματισμού αντισωμάτων. Για την αρχική παρτίδα Botox (Allergan) συνίστατο να μη χρησιμοποιούνται περισσότερες από 100U ανά συνεδρία και να μην επαναλαμβάνονται οι εγχύσεις σε χρονικό διάστημα μικρότερο του ενός μηνός. Στις νέες παρτίδες του Botox ωστόσο, η συγκέντρωση της πρωτεΐνης είναι σημαντικά μικρότερη και έχει αποδειχθεί ότι είναι λιγότερο αντιγονική από το αρχικό προϊόν. Η συχνότητα ανάπτυξης αντίστασης στο Botox είναι μικρότερη από 5% και σχετίζεται με τη δόση και τη συχνότητα των θεραπευτικών συνεδριών αλλά όχι με τη διάρκεια της συνολικής θεραπείας. **Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα φαίνεται ότι ο κίνδυνος αυξάνεται με τη χορήγηση δόσης μεγαλύτερης από 300U.** Οι μονάδες που χορηγούνται για τη διόρθωση των υπερδυναμικών ρυτίδων του προσώπου κυμαίνονται συνήθως από 20 έως 40U ανά πλευρά. Με βάση το δεδομένο αυτό και λαμβάνοντας υπόψιν ότι πολλές φορές ενδείκνυται μία δεύτερη συμπληρωματική θεραπεία δύο εβδομάδες μετά την αρχική για τη βελτίωση του κοσμητικού αποτελέσματος, ο περιορισμός στη συχνότητα των θεραπευτικών συνεδριών δεν φαίνεται να είναι σημαντικός. Σχετικά με το σκεύασμα Dysport δεν υπάρχουν προς το παρόν προοπτικές μελέτες για το σχηματισμό αντισωμάτων. Επίσης, δεν υπάρχουν δημοσιευμένες μελέτες σύγκρισης του Dysport με το νέο σκεύασμα του Botox. Τέλος, να σημειωθεί ότι αντιδράσεις υπερευαισθησίας από την έγχυση της αλλαντικής τοξίνης δεν προκαλούνται. Η μόνη συνέπεια επομένως, είναι ότι η τοξίνη δεν είναι πλέον αποτελεσματική ως θεραπεία.(4,6,7)

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Η πρώτη αναφορά θεραπευτικής εφαρμογής της ΒΤΧ σε ανθρώπους δημοσιεύτηκε το 1980 από τον οφθαλμίατρο Alan Scott και τους συνεργάτες του; μετά από μελέτες σε πειραματόζωα, η ΒΤΧ χορηγήθηκε ενδομυϊκά στους εξωφθαλμικούς μυς για τη διόρθωση στραβισμού. Έκτοτε οι θεραπευτικές εφαρμογές της ΒΤΧ έχουν διευρυνθεί και περιλαμβάνουν νευρολογικές, δερματολογικές, γαστρεντερικές και άλλες κλινικές διαταραχές που αναφέρονται συνοπτικά στον Πίνακα 1.(1,10,12)

Η αλλαντική τοξίνη τύπου Α (ΒΤΧ-Α, Botox) έλαβε έγκριση από τον οργανισμό τροφίμων και φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) των ΗΠΑ για θεραπευτική χρήση στον στραβισμό και τον βλεφαρόσπασμο το 1989, για την αυχενική δυστονία το 2000 και για κοσμητική θεραπεία των ρυτίδων του μεσοφρύου (Botox Cosmetics) το 2002. Πρόσφατα έλαβε έγκριση για χρήση στον ημιπροσωπικό σπασμό και στην σπαστικότητα. Άλλες καταστάσεις στις οποίες χρησιμοποιείται συχνά η ΒΤΧ-Α είναι η υπεριδρωσία παλαμών, πελμάτων και μασχαλών, η ημικρανία και η χρόνια κεφαλαλγία τάσης.(12,13)

Η ΒΤΧ-Α αποτελεί μία αποτελεσματική και ασφαλή θεραπεία των ρυτίδων έκφρασης του προσώπου (υπερδυναμικές ρυτίδες). Συγκεκριμένα, χρησιμοποιείται για τις ρυτίδες του μετώπου, τις περιοφθαλμικές ρυτίδες, τις ρυτίδες του μεσοφρύου, τις παραρρινικές, τις περιστοματικές, τις ρινοχειλικές και πρόσφατα για τη διόρθωση των ρυτίδων του λαιμού. Συνδυάζεται επίσης με ελάχιστα

επεμβατικές τεχνικές ανανέωσης του προσώπου (π.χ. Laser skin resurfacing, nonablative laser rejuvenation), καθώς και με τη χρήση δερματικών εμφυτευμάτων με στόχο την παράταση του αποτελέσματος των μη μόνιμων εμφυτευμάτων.(5)

Ανατομία

Για την επιτυχή θεραπεία των ρυτίδων του προσώπου είναι απαραίτητη η λεπτομερής γνώση της ανατομίας των μυών του(Εικόνα 3). Παρακάτω, αναφέρονται συνοπτικά κάποια βασικά στοιχεία ανατομίας που είναι χρήσιμα για την κατανόηση της τεχνικής έγχυσης της ΒΤΧ.

Ο μετωπιαίος μυς εκφύεται από την μετωποϊνιακή απονεύρωση και εισέρχεται στον πυραμοειδή μυ της ρινός, στον σφιγκτήρα μυ των βλεφάρων, στον επισκύνιο μυ, στον καθεκκτήρα μυ του οφρύος και στο δέρμα του οφρύος. Εκτείνεται πλαγίως μέχρι την κροταφική γραμμή σύντηξης του κρανίου. Η σύσπασση του μετωπιαίου μυός προκαλεί την οριζόντια ρυτίδωση του μετώπου και ανυψώνει τα φρύδια και το δέρμα πάνω από τη βάση της ρινός. Τα κατώτερα 2cm του μετωπιαίου μυός θεωρείται ότι ευθύνονται κατεξοχήν για την ανύψωση των οφρύων.(14)

Το σύμπλεγμα του μεσόφρουου αποτελείται από μία ομάδα μυών που συμμετέχουν στην κίνηση των βλεφάρων και χρησιμοποιούνται πρωτίστως για την έκφραση του προσώπου (ανησυχία, θυμός, στεναχώρια, ευχαρίστηση). Οι μύες αυτοί είναι ο σφιγκτήρας μυς των βλεφάρων, οι επισκύνιοι μύες (κινούν τα φρύδια προς τα κάτω και έσω) και ο πυραμοειδής μυς της ρινός με τους καθεκκτήρες μύες των οφρύων (οι οποίοι κινούν τα φρύδια προς τα κάτω). Οι ρυτίδες του μεσόφρουου προκαλούνται από τη δράση του συμπλέγματος του μεσόφρουου. Η ισχύς και το μέγεθος αυτού του συμπλέγματος ποικίλουν σημαντικά από άτομο σε άτομο. Γενικά, οι άνδρες έχουν πιο ευμέγεθες σύμπλεγμα μεσοφρύου και πολλοί ασθενείς με βαθιές ρυτίδες έχουν ένα υπερτροφικό σύμπλεγμα μεσοφρύου σε σύγκριση με εκείνους που έχουν λιγότερες ρυτίδες.(14)

Το μυώδες πλάτυσμα είναι ένας μεγάλος μυς που εκφύεται από το ανώτερο τμήμα του μείζονος θωρακικού μυός και του δελτοειδούς και καλύπτει προς τα πάνω όλο το μήκος του τραχήλου. Μερικές ίνες του μυώδους πλατύσματος εκτείνονται μέχρι την κάτω γνάθο, ενώ άλλες εισέρχονται στο δέρμα και τον υποδόριο ιστό του κατωτέρου τμήματος του προσώπου ή αναμειγνύονται με τους μύς έκφρασης πάνω από τη γωνία της γνάθου, της γωνίας του στόματος και του κάτω χείλους. Δύο τύποι ρυτίδων προκαλούνται από το πλάτυσμα : οι οριζόντιες ρυτίδες και οι κάθετες δεσμίδες του πλατύσματος.(6,8,14)

ΤΕΧΝΙΚΗ – ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Η θεραπεία των υπερδυναμικών ρυτίδων του προσώπου με έγχυση ΒΤΧ-Α είναι ασφαλής, συνήθως αποτελεσματική και χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Εκτελείται σε εξωτερική βάση, ταχέως, με τεχνική που είναι σχετικά εύκολη στην εκμάθησή της. Δεν απαιτείται μακρύς χρόνος ανάνηψης. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα διαρκεί περίπου 3 – 6 μήνες. **Πρέπει να σημειωθεί ότι δεν ανταποκρίνονται καλά όλοι οι ασθενείς στις εγχύσεις ΒΤΧ-Α, ιδιαίτερα τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας με υπάρχουσα πτώση οφρύων ή εκτεταμένη φωτογήρανση.** Η ΒΤΧ-Α δρα προκαλώντας χάλαση των υποκειμένων μυών που προκαλούν τις υπερδυναμικές ρυτίδες του προσώπου. Οι μη-δυναμικές ρυτίδες μπορεί να βελτιωθούν από τη θεραπεία αλλά σπανίως εξαφανίζονται πλήρως.(14,15)

Όλοι οι ασθενείς **πρέπει να υπογράψουν το έντυπο συναίνεσης** για την έγχυση αφού προηγουμένως έχουν ενημερωθεί πλήρως για τη θεραπεία, τα δυνητικά οφέλη και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα σημεία έγχυσης και οι δόσεις που χρησιμοποιούνται εξατομικεύονται ώστε να προσαρμόζονται στις ανάγκες του κάθε ασθενούς.(14)

Παράγοντες που επηρεάζουν τις θέσεις έγχυσης και τη δοσολογία στην περιοχή του μεσοφρύου είναι ο τύπος του οφρυσικού τόξου (υψηλή ή χαμηλή θέση οφρύων), η ασυμμετρία, η πτώση και η μυϊκή μάζα της περιοχής. Στο μεσόφρυο, το πρώτο σημείο έγχυσης αντιστοιχεί στον πυραμοειδή μυ της ρινός και εντοπίζεται κάτω από τη γραμμή που συνδέει τα έσω άκρα των δύο οφρύων και πάνω από το σημείο τομής του X που σχηματίζεται από τη σύνδεση του έσω τμήματος του ενός φρυδιού με τον αντίθετο έσω κανθό (Εικόνα 4). Στο σημείο αυτό γίνεται έγχυση 5 ως 10U αλλαντικής τοξίνης τύπου A (Botox). Στη συνέχεια γίνεται έγχυση 4 – 10U τοξίνης στον επισκύνιο μυ, στο σημείο που σχηματίζεται από την κάθετη ευθεία που διέρχεται από τον έσω κανθό, πάνω από το οστικό υπερόφρυο τόξο. Το επόμενο σημείο έγχυσης εντοπίζεται 1cm πάνω από το προηγούμενο σημείο και χορηγούνται 4 -10U. Τέλος, μπορεί να γίνει συμπληρωματική έγχυση 3 – 10U στο σημείο που εντοπίζεται 1cm πάνω από το υπερόφρυο τόξο, στην μεσοκορική ευθεία, μόνο σε άτομα με οριζόντια φρύδια. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται μία ποικιλία θέσεων έγχυσης και δοσολογίας, που κυμαίνεται από μία απλή έγχυση 10U σε κάθε επισκύνιο μυ μέχρι συνολικής δόσης 20 έως 50U, διανεμημένων σε επτά σημεία έγχυσης. Αν και αναφέρεται ως αποτελεσματική η δόση των 20U, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι δόσεις υψηλότερες των 30 και 40U επιφέρουν σημαντικά μεγαλύτερη απόκριση με μακρύτερη διάρκεια του αποτελέσματος. Στους περισσότερους από αυτούς τους ασθενείς το ευνοϊκό αποτέλεσμα διαρκεί 3 έως 4 μήνες, αν και μερικοί συνεχίζουν να ωφελούνται για μεγαλύτερο διάστημα, μέχρι 6 έως 8 μήνες. Αυτοί οι ασθενείς έχουν συνήθως υποβληθεί σε μία σειρά εγχύσεων για ένα έτος ή περισσότερο. Αν και έχουν πραγματοποιηθεί λίγες μελέτες σε άνδρες, είναι γνωστό ότι απαιτούνται υψηλότερες δόσεις για να επιτευχθεί ένα ικανοποιητικό αποτέλεσμα στην περιοχή των μεσοφρύων, συνήθως μεγαλύτερη από το διπλάσιο της ποσότητας που απαιτείται στις γυναίκες, δηλαδή περίπου 60 με 80U, χωρίς να παρατηρείται αύξηση στη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών. Στις γυναίκες η ολική δόση κυμαίνεται συνήθως από 25 έως 40U. Μετά τις εγχύσεις ο ασθενής πρέπει να παραμείνει σε κάθετη θέση για τις επόμενες 2 ώρες και να κάνει κινήσεις συνοφρύωσης όσο το δυνατό περισσότερο ώστε να δεσμεύεται η τοξίνη.(14,16)

Στο μέτωπο η δοσολογία και τα σημεία έγχυσης εξαρτώνται από το βάθος και τον αριθμό των ρυτίδων(Εικόνα 4). Η ολική δόση κυμαίνεται από 20 – 40U που κατανέμεται σε 5 με 10 σημεία έγχυσης. Προκειμένου να αποφευχθεί η πρόκληση πτώσης του οφρύος είναι σημαντικό η έγχυση να μη γίνεται στην περιοχή του μετώπου κάτω από τη νοητή γραμμή που σχηματίζεται από το έσω τμήμα του οφρύος μέχρι ενός σημείου 1cm περίπου πάνω από το έξω τμήμα του οφρύος ή κάτω από την κατώτερη ρυτίδα του μετώπου.(3)

Εάν ο ασθενής έχει χαμηλά φρύδια, η θεραπεία των ρυτίδων του μετώπου πρέπει να αποφεύγεται ή να περιορίζεται σε εκείνο το τμήμα του μετώπου που βρίσκεται 4cm ή περισσότερο πάνω από το φρύδι. Συνιστάται να μη γίνεται έγχυση στο μεσόφρυο και σε ολόκληρο το μέτωπο κατά την ίδια συνεδρία διότι αυτό οδηγεί πάντα σε πτώση οφρύος. Συνήθως γίνεται έγχυση μόνο στο άνω ήμισυ του μετώπου, ώστε να αποφευχθεί αυτή η πιθανότητα. Η θεραπεία των ρυτίδων του μεσόφρυου κατά τη διάρκεια της ίδιας συνεδρίας μπορεί να γίνει ταυτόχρονα σε αυτή την περίπτωση.(17)

Γενικά, οι εγχύσεις στο μέτωπο πρέπει να γίνονται πάντα πάνω από την κατώτερη ρυτίδα που σχηματίζεται όταν ζητείται από τον ασθενή να ανυψώσει το μέτωπο. Η σύσπαση των κατώτερων 2.5-4 cm του μετωπιαίου μυός ανυψώνει τα φρύδια. Τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας το χρησιμοποιούν αυτό για να ανυψώνουν τα φρύδια και να βλέπουν. Επομένως, στα άτομα αυτά απαιτείται προσεκτική έγχυση. Σε όλα τα άτομα ο μετωπιαίος μυς πρέπει να ενίεται τουλάχιστον 2 cm πάνω από το φρύδι. Σε άτομα με χαμηλή θέση οφρύων, ήπια πτώση οφρύος και πιθανόν σε όλα τα άτομα ηλικίας άνω των

50 ετών που υποβάλλονται σε θεραπεία του μετωπιαίου, πρέπει να γίνεται επίσης, θεραπεία των καθελκτῆρων μυών των οφρύων.(15,17)

Η ολική δόση που χρησιμοποιείται κυμαίνεται συνήθως από 16-20U ανά συνεδρία. Γίνεται έγχυση 4-5 μονάδων τοξίνης στη γραμμή που φέρεται κάθετα από την κόρη του κάθε οφθαλμού και πάντοτε πάνω από την κατώτερη ρυτίδα που σχηματίζεται όταν ζητείται από το άτομο να ανυψώσει το μέτωπό του. Δύο επιπρόσθετες εγχύσεις 4-5U η κάθε μία γίνονται μεταξύ των δύο αυτών σημείων. Ένα άλλο προτεινόμενο σχήμα είναι η έγχυση συνολικής δόσης 20-40U σε 5-10 σημεία. Εναλλακτικά, μπορεί να προτιμηθεί η εξασθένηση απλώς του μετωπιαίου μυός αντί της παράλυσής του, που μπορεί να επιτευχθεί είτε με την υποδόρια έγχυση της τοξίνης αντί της ενδομυϊκής, είτε με την έγχυση πολλαπλών μικρών δόσεων ανά διαστήματα των 1-2cm κατά μήκος του μετώπου. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται το επιθυμητό αποτέλεσμα ενώ διατηρείται κάποια κινητικότητα του μετώπου. Εάν συμβεί πτώση οφρύος, μπορεί να επιτευχθεί μερική διόρθωση με την έγχυση BTX-A στους καθελκτῆρες μυς των οφρύων (σύμπλεγμα μεσοφρύου).(14,17)

Ο μετωπιαίος μυς τελειώνει μεταξύ του πλάγιου και μέσου τμήματος του οφρύος. Ο σφιγκτήρας των βλεφάρων κατασπά το τμήμα του οφρύος που βρίσκεται περιφερικά του σημείου αυτού. Η έγχυση 3U Botox αμέσως κάτω από το πλάγιο τμήμα του οφρύος και πλαγίως της κροταφικής γραμμής σύντηξης μπορεί να ανυψώσει το πλάγιο τμήμα του φρυδιού κατά 2mm περίπου (“χημικό brow-lift”)(17)

Για τις περιοφθαλμικές ρυτίδες το πρώτο σημείο έγχυσης εντοπίζεται 1,5cm περιφερικά του έξω κανθού (ή 1cm από το οστικό όριο). Το επόμενο σημείο έγχυσης εντοπίζεται 1cm πιο κάτω και ελαφρώς προς τα έσω ως προς το πρώτο σημείο έγχυσης(Εικόνα 4). Το τρίτο σημείο βρίσκεται 1cm πιο πάνω και ελαφρώς προς τα έσω από το πρώτο σημείο. Το κατώτερο σημείο έγχυσης πρέπει να είναι πάντα πάνω από το ζυγωματικό τόξο. Συνολική δόση 6 -18U ανά πλευρά είναι ικανοποιητική για τα περισσότερα άτομα, αν και μπορεί να αυξηθεί αν είναι απαραίτητο. Η έγχυση μεγάλων όγκων διαλύματος πρέπει να αποφεύγεται. Προτιμάται η έγχυση διαλυμάτων με υψηλή συγκέντρωση τοξίνης και μικρό όγκο. Είναι σημαντικό να γίνονται οι περιοφθαλμικές εγχύσεις όσο το δυνατόν πιο επιφανειακά για την αποφυγή αιμοφόρων αγγείων γύρω από τους οφθαλμούς. Ο πομφός (bleb) πρέπει να σχηματίζεται αμέσως κάτω από την επιδερμίδα επειδή οι περιοφθαλμικοί μύες είναι πολύ επιφανειακοί σε αυτό το σημείο. Η άσκηση ελαφρών μαλάξεων σε αυτές τις περιοχές με κατεύθυνση από τον οφθαλμικό κόγχο προς την περιφέρεια φαίνεται ότι ελαττώνει την πρόκληση εκχυμώσεων και επιφέρει ένα ακόμα καλύτερο αποτέλεσμα.(16,17)

Το κάτω ήμισυ του προσώπου πρέπει να προσεγγίζεται γενικά, με πιο μικρές δόσεις και ακριβέστερη έγχυση της BTX-A σε σχέση με το ανώτερο ήμισυ του προσώπου. Πολλοί συνιστούν την έγχυση την τοξίνης υπό ηλεκτρομυογραφική καθοδήγηση. Έχει παρατηρηθεί ότι η απόκριση των μυών του κατώτερου προσώπου στην BTX-A είναι μεγαλύτερη και ότι το αποτέλεσμα έχει μακρύτερη διάρκεια μέχρι 6 μήνες ή περισσότερο σε σύγκριση με τη δράση της BTX-A στους μυς του ανώτερου ημίσεως του προσώπου. Το ίδιο ωστόσο ισχύει και για τις ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες επίσης διαρκούν περισσότερο και μπορεί να είναι ενοχλητικές, τόσο αισθητικά όσο και λειτουργικά.(5)

Για τον καθελκτῆρα μυ της γωνίας του στόματος (τρίγωνος μυς) συνιστάται έγχυση μέγιστης δόσης από 2 – 4U σε κάθε πλευρά όταν επιχειρείται η διόρθωση της γενειοπαρειακής αύλακας.(5,6)

Για την ελάττωση του βάθους της ρινοχειλικής αύλακας γίνεται έγχυση στο ζυγωματικό μυ μέγιστης δόσης 2U συνήθως σε κάθε πλευρά. Μερικοί ασθενείς μπορούν να ωφεληθούν επίσης από την έγχυση μικρών δόσεων (1U Botox) στον ανελκτῆρα μυ του άνω χείλους.(5)

Οι κάθετες περιστοματικές ρυτίδες προκαλούνται από διάφορα αίτια όπως το κάπνισμα, η φωτογήρανση, η απώλεια υποδόριου ιστού από το κατώτερο πρόσωπο και από την αντανάκλαστική

δράση του σφιγκτήρα μυ του στόματος. Παρατηρούνται επίσης σε άτομα που παίζουν κάποιο πνευστό μουσικό όργανο ή προκαλούνται ακόμα και με το σφύριγμα. Αν και οι λεπτές ρυτίδες του άνω χείλους αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά με εμφυτεύματα ή με τις διάφορες μεθόδους ανάπλασης (ablative ή non-ablative resurfacing) του προσώπου, οι βαθύτερες ρυτίδες μπορεί να είναι ανθεκτικές σε αυτές τις θεραπείες. Μικρές δόσεις 1 έως 2U, ανά τεταρτημόριο του χείλους, είναι συνήθως επαρκείς για την πρόκληση εστιακής μικροπάρεσης του σφιγκτήρα μυ του στόματος, ιδίως όταν συνδιάζονται με παράγοντες αύξησης των μαλακών μορίων όπως το κολλαγόνο ή το υαλουρονικό οξύ. Για να διατηρηθεί η λειτουργική ικανότητα του στόματος είναι σημαντικό να χρησιμοποιούνται μικρές δόσεις που να εγχέονται επιφανειακά και όχι εν τω βάθει. (5,6)

Η ΒΤΧ-Α χρησιμοποιείται επίσης με επιτυχία για τις κάθετες δεσμίδες του μυώδους πλατύσματος του τραχήλου. Ζητείται από τον ασθενή να υπερεκτείνει το λαιμό και να σφίξει τα δόντια του. Οι δεσμίδες του μυός συλλαμβάνονται μεταξύ του αντίχειρα και του δείκτη. Στην συνέχεια, γίνεται έγχυση 2 έως 4U Botox ανά 4 εκατοστά της κάθε δεσμίδας. Οι μεγάλες δόσεις θα πρέπει να αποφεύγονται εξαιτίας των βαθύτερων αντιδράσεων στους φαρυγγικούς και λαρυγγικούς μυς. Ένα άλλο σχήμα που χρησιμοποιείται είναι η έγχυση 5U σε τρία σημεία για κάθε δεσμίδα (τα σημεία απέχουν μεταξύ τους 1 ως 1.5cm), χωρίς να χρησιμοποιούνται περισσότερες από 25 ως 30U ανά συνεδρία. Μερικοί συγγραφείς προτείνουν την έγχυση 3U, 1cm κάτω από το όριο της κάτω γνάθου και στη συνέχεια τρεις εγχύσεις από 6U ανά 2,5cm κατά μήκος της κάθε δεσμίδας ή την έγχυση 3-10U σε τέσσερα σημεία που απέχουν μεταξύ τους κατά 1-1.5cm ξεκινώντας από τη γωνία της γνάθου, όπως φαίνεται στην εικόνα 5. Είναι προτιμότερο να γίνεται υποθεραπεία και να χορηγούνται συμπληρωματικές (touch-up) θεραπείες, εάν αυτό είναι απαραίτητο, κατά τη διάρκεια της επόμενης συνεδρίας. Η δόση που θα χορηγηθεί εξατομικεύεται και εξαρτάται από το πάχος της δεσμίδας στην οποία θα γίνει η έγχυση. Οι περισσότεροι ασθενείς χρειάζονται μία συνολική δόση 50 – 100U για την επίτευξη της βέλτιστης διόρθωσης. Πάντως πολλοί συστήνουν την έγχυση συνολικής δόσης μικρότερης από 30U ανά συνεδρία για τον περιορισμό των επιπλοκών. Οι εγχύσεις πρέπει να γίνονται στο εν τω βάθει χόριο και όχι υποδόρια, καθώς ο κίνδυνος τρώσης εν τω βάθει αγγείων ή έγχυσης σε άλλους τραχηλικούς μυς είναι αυξημένος. (4,6,8)

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Η αλλαντική τοξίνη τύπου Α αντενδείκνυται σε ασθενείς με νευρομυικές παθήσεις και ιδιαίτερα νόσους του κινητικού νευρώνα όπως η μυασθένεια gravis και η πλάγια αμυατροφική σκλήρυνση. Άλλες αντενδείξεις είναι η λοίμωξη στο σημείο της έγχυσης και η γνωστή υπερευαισθησία σε κάποιο από τα συστατικά του προϊόντος (αλλαντική τοξίνη, λευκωματίνη, φυσιολογικός ορός). Μερικά φάρμακα όπως η αμινογλυκοσίδη, η πενικιλλαμίνη, η κινίνη και οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου μπορούν να ενισχύσουν τη δράση της τοξίνης και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με αυτήν. Επειδή η εμπειρία σε έγκυες και θηλάζουσες μητέρες είναι πολύ περιορισμένη, συνιστάται η αποφυγή τους σε αυτές τις περιπτώσεις. Η αλλαντική τοξίνη κατατάσσεται στην κατηγορία C των φαρμάκων για την κύηση διότι δεν έχει τεκμηριωθεί σαφώς εάν προκαλεί εμβρυικές ανωμαλίες όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες, αν και μέχρι σήμερα καμία περίπτωση τερατογένεσης δεν έχει αποδοθεί στην αλλαντική τοξίνη. Η χρήση της τοξίνης αντενδείκνυται επίσης, σε ασθενείς με ασταθές ψυχολογικό προφίλ και μη ρεαλιστικές προσδοκίες. Τέλος, σε άτομα που πρόκειται να υποβληθούν σε πλαστική χειρουργική του προσώπου στο άμεσο μέλλον δεν ενδείκνυται η προεγχειρητική αντιμετώπιση των ρυτίδων καθώς

αυτό θα καθιστούσε δύσκολη την επαρκή εκτίμηση της πραγματικής έκτασης των ρυτίδων από τον χειρουργό.(6,18,19)

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Οι περισσότερες από τις επιπλοκές είναι σχετικά σπάνιες και σχετίζονται με την κακή τεχνική έγχυσης. Πολλές από τις παρενέργειες προκύπτουν από την ανεπιθύμητη εξασθένηση μυός που προκαλείται από τη διάχυση της τοξίνης σε παρακείμενους μυς και μπορούν να αποφευχθούν με τη χρήση πιο συμπυκνωμένων διαλυμάτων (υψηλότερη συγκέντρωση της τοξίνης σε μικρότερο όγκο διαλύματος). (1,14)

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) είναι το παροδικό οίδημα και η εκχύμωση στο σημείο της έγχυσης, ελαφρά κεφαλαλγία, γριππώδη συμπτώματα και βραχυπρόθεσμη υπαισθησία, οι οποίες μπορεί να διαρκέσουν για μερικές μέρες ως λίγες εβδομάδες μετά τη θεραπεία.(4,17)

Πολλοί συνιστούν την άσκηση πίεσης στην περιοχή μετά την έγχυση για την ελάττωση της εκχύμωσης και του οιδήματος. Ωστόσο, φαίνεται ότι αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο διασποράς της τοξίνης στους παρακείμενους μυς. Επίσης, συνιστάται ο περιορισμός του αριθμού των ενέσεων. Για την ελαχιστοποίηση της εκχύμωσης συνιστάται στους ασθενείς να αποφεύγεται η λήψη ασπιρίνης, προϊόντων που περιέχουν ασπιρίνη, προϊόντων που αναστέλλουν την αιμοπεταλιακή λειτουργία, όπως τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

και βιταμίνης E για 7 – 10 μέρες πριν την έγχυση.(10,18)

Ο πόνος από την έγχυση μπορεί να περιοριστεί με τη χρήση τοπικών αναισθητικών κρεμών (π.χ. EMLA) πριν την έγχυση, με τη χρήση βελονών μικρότερης διαμέτρου (30 ή 32 gauge) καθώς και με την έγχυση διαλυμάτων μικρού όγκου με υψηλή συγκέντρωση τοξίνης. Επίσης, αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι η χρήση φυσιολογικού ορού που περιέχει συντηρητικά για την ανασύσταση του Botox είναι λιγότερο επώδυνη. Η έγχυση της τοξίνης πιο επιφανειακά, στον υποδόριο ιστό, μπορεί να περιορίσει το άλγος και τον κίνδυνο εκχύμωσης ενώ διατηρείται το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Τοπική ένεση αναισθητικού είναι επίσης χρήσιμη στον περιορισμό του πόνου. Η εφαρμογή πάγου αμέσως πριν ή μετά την έγχυση, ελαττώνει περαιτέρω τον πόνο, το οίδημα και το ερύθημα που σχετίζονται με την ενδομυϊκή έγχυση. Οι κεφαλαλγίες ανακουφίζονται εύκολα με τη χρήση των κλασικών αναλγητικών. Ωστόσο, συχνά αναφέρεται από τους ασθενείς η βελτίωση κεφαλαλγίας χρόνιας τάσης μετά την έγχυση Botox.(4,6,17,18)

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιο πιθανό να αναφερθούν σε περιπτώσεις θεραπευτικής παρά κοσμητικής χρήσης. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η συχνότητα των σοβαρών ΑΕ είναι 33 φορές υψηλότερη στην περίπτωση της θεραπευτικής χρήσης, το οποίο μπορεί να σχετίζεται με τις υψηλότερες δόσεις (τετραπλάσιες) που χρησιμοποιούνται, με τη συνύπαρξη υποκειμένων νοσημάτων ή και με τα δύο. Επίσης, δεν έχει αναφερθεί κανένας θάνατος στις περιπτώσεις κοσμητικής χρήσης. Στις σοβαρές ΑΕ περιλαμβάνονται η εστιακή παράλυση του προσώπου, η μυϊκή αδυναμία, η δυσφαγία, τα γριππώδη συμπτώματα και οι αλλεργικές αντιδράσεις. Στο 1/3 των περιπτώσεων συνυπάρχει κάποια συσχετιζόμενη υποκείμενη νόσος. Άλλες σοβαρές ΑΕ που αναφέρθηκαν σε περιπτώσεις θεραπευτικής χρήσης ήταν θάνατοι, επιληπτικοί σπασμοί, αρρυθμία και έμφραγμα μυοκαρδίου. Γενικευμένες αντιδράσεις που έχουν προκληθεί ιδιοσυγκρασιακά περιλαμβάνουν τη

ναυτία, κόπωση, καταβολή, γριππώδη συμπτώματα και εξανθήματα σε σημεία μακριά από το σημείο της έγχυσης. Αδυναμία μυών σε θέσεις απομακρυσμένες από το σημείο της έγχυσης πιθανόν να οφείλεται στη διάχυση μικρής ποσότητας τοξίνης στη συστηματική κυκλοφορία. Στις μη σοβαρές ΑΕ περιλαμβάνονται η έλλειψη θεραπευτικής επίδρασης, οι αντιδράσεις στο σημείο έγχυσης και η κεφαλαλγία. Παρακάτω αναφέρονται πιο αναλυτικά οι ΑΕ από την κοσμητική χρήση της αλλαντικής τοξίνης για τη διόρθωση του προσώπου.(13,20,21)

Η πιο σημαντική επιπλοκή από την έγχυση ΒΤΧ-Α στο μετωπιαίο μυ είναι η πτώση οφρύος και συνήθως οφείλεται στην κακή τεχνική έγχυσης. Η ΒΤΧ-Α δεν πρέπει να ενίεται πάνω από το μέσο τμήμα του οφρύος έτσι ώστε να αποφεύγεται η πτώση του. Πρέπει επίσης να αποφεύγεται η έγχυση της τοξίνης σε απόσταση μέχρι 1cm από το ανώτερο οστέινο χείλος του οφθαλμικού κόγχου. Απώλεια εκφραστικότητας μπορεί να προκληθεί από την έγχυση στο μετωπιαίο μυ πέραν της μεσοκορικής γραμμής. Γενικά, για την πρόληψη της πτώσης οφρύος πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες που αναφέρθηκαν παραπάνω στην τεχνική έγχυσης στο μετωπιαίο μυ. Με την κατάλληλη επιλογή ασθενών και την προηγηθείσα έγχυση των καθεκτικών μυών των οφρύων σε άτομα με χαμηλή θέση φρυδιών, ελαφρά πτώση οφρύος και ηλικίας άνω των 50 ετών μπορεί να αποφευχθεί η πρόκληση αυτής της επιπλοκής. Η ελαφρά πτώση οφρύος ανταποκρίνεται στη χορήγηση οφθαλμικών σταγόνων απρακλονιδίνης (Iopidine 0.5%), ενός α-αδρενεργικού αγωνιστή (βλέπε παρακάτω).(4,14,17)

Ένα εξίσου ανεπιθύμητο αισθητικό αποτέλεσμα είναι το φρύδι που έχει ειρωνική έκφραση (“quizzical” ή “Jack Nicholson” look), δηλαδή το έξω τμήμα του οφρύος κυρτώνεται προς τα άνω σε υπερβολικό βαθμό εξαιτίας της μη αντισταμιζόμενης έλξης από τον πλάγιο μετωπιαίο μυ. Αυτό συμβαίνει όταν δεν έχει γίνει έγχυση τοξίνης στο πλάγιο τμήμα του μετώπου σε ασθενείς με ενεργές πλάγιες ίνες του μετωπιαίου μυός. Ο μετωπιαίος μυς κανονικά σταματά μεταξύ του έσω και πλάγιου τμήματος του μετώπου στο όριο που ονομάζεται κροταφική γραμμή σύντηξης. Σε μερικά άτομα αυτή η γραμμή επεκτείνεται προς τα έξω και αναρτήριες μυικές ίνες συνεχίζουν στο πλάγιο τμήμα του μετώπου μέχρι την κροταφική γραμμή του τριχωτού της κεφαλής. Αυτή η επιπλοκή μπορεί να διορθωθεί με την έγχυση 2 έως 3U ΒΤΧ-Α, 1έως 2cm περίπου πάνω από το πλάγιο τμήμα του οφρύος κοντά στην κροταφική γραμμή σύντηξης.(15)

Επίσης, πτώση του άνω βλεφάρου μπορεί να προκληθεί όταν γίνεται θεραπεία του μετωπιαίου μυός, αν και αυτό είναι λιγότερο πιθανό. Οφείλεται στη διάχυση του ενιεμένου υλικού προς τα κάτω μέσω του κογχικού διαφράγματος και σχετίζεται συνήθως με κακή τεχνική. Η πιο συχνή επιπλοκή της θεραπείας των ρυτίδων του μεσόφρουου είναι η πτώση του άνω βλεφάρου. Ο κίνδυνος είναι μεγάλος εάν οι εγχύσεις γίνουν κάτω από τη μεσότητα των οφρύων, εγγύς της μεσοκορικής γραμμής ή προς τον έσω κανθό. Η διάχυση της τοξίνης προς τα κάτω προκαλεί παράλυση του ανεκλήρα μυός του άνω βλεφάρου με αποτέλεσμα την πτώση του. Η διάχυση επιτείνεται με την ταχεία ή βίαιη έγχυση ή με την υπερβολικά βαθιά έγχυση στο επίπεδο του περιοστέου. Η χρήση αραιών διαλυμάτων τοξίνης μπορεί επίσης να οδηγήσει στη διάχυση του υλικού σε περιοχές μακριά από το σημείο έγχυσης. Για να αποφευχθεί η πτώση του άνω βλεφάρου, η έγχυση πρέπει να γίνεται 1cm πάνω από το φρύδι. Στην περιοχή του μεσόφρουου, η άσκηση δακτυλικής πίεσης στο όριο της υπερκόγχιας ακρολοφίας κατά την έγχυση στον επισκύνιο μυ, ελαττώνει επίσης την πιθανότητα διάχυσης της τοξίνης προς τον ανεκλήρα μυ. Με την κατάλληλη τεχνική η συχνότητα πτώσης είναι πολύ κοντά στο μηδέν.(3,4,15,17)

Η παράλυση του ανεκλήρα μυός εκδηλώνεται 48 ώρες ως 14 ημέρες μετά την έγχυση και επιμένει για 2 έως 12 εβδομάδες. Εάν προκληθεί πτώση του άνω βλεφάρου μπορεί να αντιμετωπισθεί με την έγχυση οφθαλμικών σταγόνων στην πάσχουσα πλευρά. Οι α-αδρενεργικοί αγωνιστές απρακλονιδίνη 0.5% (Iopidine) και υδροχλωρική φαινυλεφρίνη 2.5% (Neosynephrine) είναι μυδριατικοί παράγοντες. Προκαλούν σύσπασση ενός αδρενεργικού μυός (μυς του Muller), ο οποίος ανευρίσκεται κάτω από τον ανεκλήρα μυ του άνω βλεφάρου. Αυτή η θεραπεία προκαλεί ανύψωση του βλεφάρου κατά 1-2mm, το οποίο είναι συνήθως αρκετό για να αποκαταστήσει τη συμμετρία. Η θεραπεία είναι συμπτωματική και η

χορήγηση 1-2 σταγόνων, 3 φορές την ημέρα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι να υποχωρήσει η πτώση.(4,14)

Επιπλοκές που έχουν αναφερθεί από την έγχυση τοξίνης στις περιοφθαλμικές ρυτίδες είναι η εκχύμωση, η διπλωπία, το εκτρόπιο, η πτώση του κάτω βλεφάρου και το ασύμμετρο χαμόγελο εξαιτίας της παράλυσης του μείζονα ζυγωματικού. Για την αποφυγή αυτών των επιπλοκών η έγχυση πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 1cm περιφερικά του οφθαλμικού κόγχου ή 1.5 cm περιφερικά του έξω κανθού και να μην γίνεται έγχυση κοντά στο κάτω όριο του ζυγωματικού. Επίσης είναι σημαντικό να μη γίνεται η έγχυση πολύ βαθιά διότι ο σφιγκτήρας των βλεφάρων είναι πολύ επιφανειακός μυς. Εγχύσεις αραιών διαλυμάτων μεγάλου όγκου πρέπει να αποφεύγονται. Η θεραπεία γίνεται μόνο στην περιοχή που δείχνει ρυτίδωση.(4, 15, 17)

Η διπλωπία οφείλεται στη διάχυση της τοξίνης προς τα έσω με επακόλουθη παράλυση του έξω ορθού μυός όταν η έγχυση γίνεται σε απόσταση μικρότερη του 1cm από τον έξω κανθό. Μπορεί επίσης να προκληθεί στραβισμός. Και οι δύο επιπλοκές είναι εξαιρετικά σπάνιες και εάν προκληθούν, είναι επιβεβλημένη η παραπομπή σε οφθαλμίατρο για την κατάλληλη θεραπεία.(15)

Πτώση του άνω χείλους μπορεί να προκληθεί εάν χορηγηθεί η τοξίνη κάτω από το ζυγωματικό τόξο και βαθιά μέσα στο μείζονα ζυγωματικό μυ, που δρα ως ανεκκτήρας του άνω χείλους και του στόματος. Η παράλυση του μείζονα ζυγωματικού μπορεί να προκαλέσει εικόνα παρόμοια με την παράλυση του Bell. Η υποχώρηση είναι σταδιακή και συχνά βραδύτερη από εκείνη της πτώσης του βλεφάρου.(15)

Οι εκχυμώσεις στην περιοφθαλμική περιοχή μπορούν να αποφευχθούν σχεδόν τελείως με τη έγχυση της τοξίνης σε πομφό (wheal) ή με μια σειρά συνεχόμενων φυσαλίδων (bleb) με την έγχυση να γίνεται στο αναπτυσσόμενο όριο της προηγούμενης, ώστε να αποφευχθεί η τρώση αιμοφόρων αγγείων με επακόλουθη αιμορραγία.(15)

Οι βαθιές ρυτίδες του ζυγωματικού συχνά συνδέονται με τις κατώτερες περιοφθαλμικές ρυτίδες, των οποίων η θεραπεία μπορεί παραδόξως να επιδεινώσει τις ρυτίδες του ζυγωματικού επειδή το δέρμα της χαλαρής (redundant) παρειάς έλκεται προς τα κάτω από τη βαρύτητα. Είναι προτιμότερο να συνδιάζεται το Botox με εμφυτεύματα στις κατώτερες περιοχές.(15)

Σε όλους τους ασθενείς συνιστάται να παραμένουν σε καθιστή ή όρθια θέση για 4 ώρες τουλάχιστον μετά την έγχυση. Αμέσως μετά τη χορήγηση της τοξίνης ενθαρρύνεται η κίνηση των ενιεμένων μυών ώστε να προσληφθεί η τοξίνη από τις αντίστοιχες τελικές νευρικές απολήξεις. Οι ασθενείς πρέπει να επαναλαμβάνουν αυτήν την κίνηση 10 φορές ανά ώρα για τα πρώτα 90 λεπτά.(17)

Μικρότερες δόσεις BTX-A είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσουν προβλήματα σε σύγκριση με τις μεγαλύτερες δόσεις, το οποίο υποστηρίζει μία πιο συντηρητική προσέγγιση των περισσότερων ασθενών. Με τη σωστή τεχνική έγχυσης και την προσεκτική επιλογή των ασθενών μπορούν να αποφευχθούν οι περισσότερες από τις επιπλοκές, όπως η πτώση οφρύος και βλεφάρου και η ασυμμετρία.(1)

Οι επιπλοκές από την έγχυση BTX στο μύες πλάτυσμα είναι ελάχιστες και συνήθως έχουν σχέση με την τεχνική. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις στις οποίες η χορήγηση μεγάλων δόσεων (>100U) BTX-A, έχει προκαλέσει δυσφαγία και αδυναμία των καμπτήρων μυών του τραχήλου. Έχουν αναφερθεί επίσης περιπτώσεις δυσφωνίας και βράγχου φωνής. Συνιστάται γενικά η χορήγηση χαμηλών δόσεων, όσο το δυνατό πιο επιφανειακά.(5,6,8)

Εγχύσεις πολύ κοντά στο στόμα, εντός της γενειακής πτυχής και η επίδραση στο σφιγκτήρα μυ του στόματος μπορούν να προκαλέσουν χαλαρή παρειά, αδυναμία στοματικών κινήσεων ή ασύμμετρο χαμόγελο.(5,6)

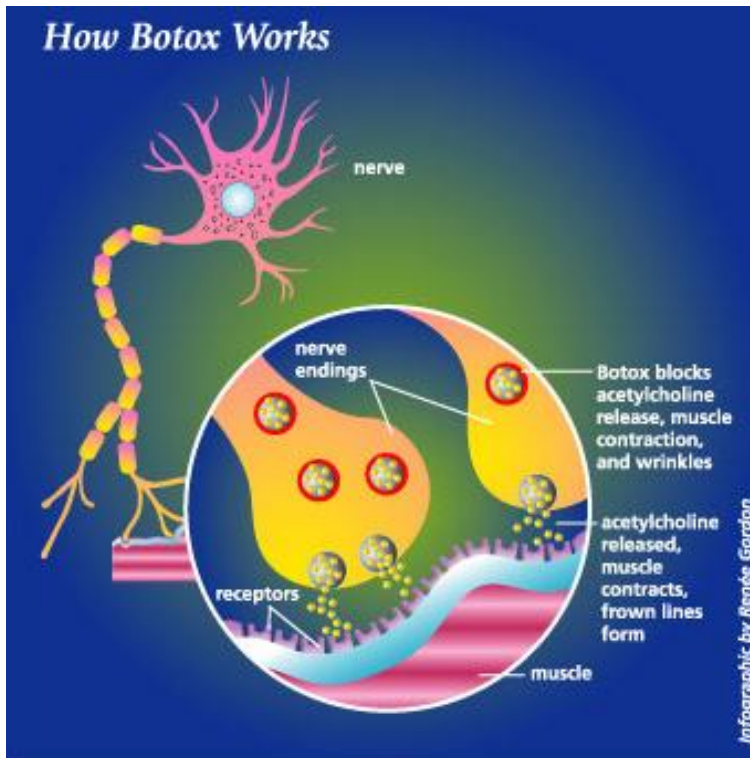
ΥΠΕΡΙΔΡΩΣΙΑ

Η αλλαντική τοξίνη τύπου Α χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της μασχαλιαίας και παλαμιαίας υπεριδρωσίας. Συνολική δόση 50U ανά μασχάλη είναι αρκετή για τη θεραπεία της μασχαλιαίας υπεριδρωσίας. Στη θεραπεία της παλαμιαίας υπεριδρωσίας χρησιμοποιείται συνήθως δόση 100U για κάθε παλάμη. Οι εγχύσεις πρέπει να γίνονται στο επίπεδο του επιπολής χορίου και όχι βαθύτερα. Ένας βαθμός μυικής αδυναμίας των άκρων χειρών είναι συχνή επιπλοκή αυτής της θεραπείας. Εξαιτίας των μεγάλων ποσοτήτων που χορηγούνται και της εγγύτητας των μικρών μυών της άκρας χειρός είναι δυνατόν να παρατηρηθούν δυσμενείς επιδράσεις ιδίως εάν οι εγχύσεις γίνουν πολύ βαθιά. Κάποιος βαθμός διαταραχής των λεπτών κινήσεων είναι συνήθης και μερικές φορές είναι κλινικά σημαντικός. Η λειτουργία σύλληψης με τις άκρες των δακτύλων και οι περιστροφικές κινήσεις της άκρας χείρας εκτελούνται με δυσκολία. Αυτή η αδυναμία είναι παροδική και υποχωρεί μετά από λίγες εβδομάδες. Εξαιτίας αυτής της μυικής αδυναμίας συνιστάται η θεραπεία μόνο της μίας άκρας χειρός ανά συνεδρία.(4)

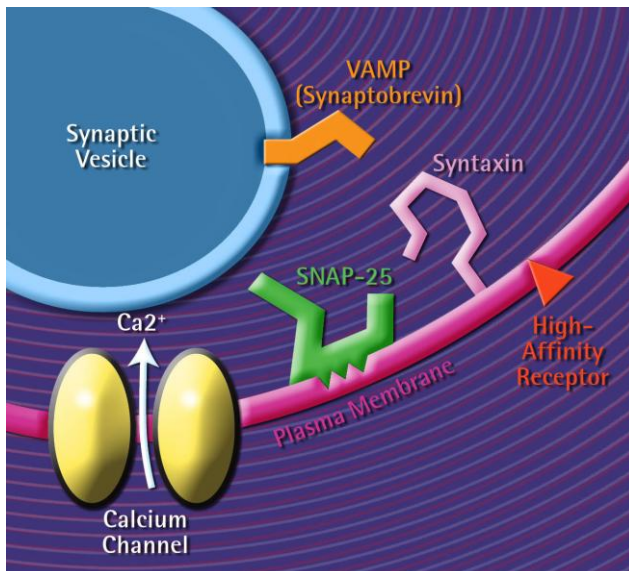
ΠΙΝΑΚΑΣ 1 : Μη κοσμητικές θεραπευτικές εφαρμογές της αλλαντικής τοξίνης.

Νευρομυϊκές διαταραχές	Κοκκίωμα
Εστιακές δυστονίες	Στένωση οπίσθιας γλωττίδας
Βλεφαρόσπασμος	Rebalancing
Αυχενική δυστονία	Τραύλισμα
Επαγγελματικές δυστονίες (Κράμπα του συγγραφέα)	Ανεπάρκεια τραχειοοισοφαγικής παρακέντησης
Σπασμωδική δυσφωνία	Ιδιοπαθής τρόμος φωνής
Στοματογναθική δυστονία	Φωνητικά τικ
Δυστονία προσώπου	Κρικοφαρυγγικές διαταραχές
Σύνδρομο Meige	Στοματογναθικές διαταραχές
Καλοήθης κράμπα – Σύνδρομο δεσμίδωσης	Τριγμός οδόντων
Ιδιοπαθής τρόμος	Υπερτροφία μασητήρων
Ημιπροσωπικός σπασμός	Κροταφογναθικές διαταραχές
Διανοητική καθυστέρηση – Εγκεφαλική παράλυση	Γαστρεντερικές διαταραχές
Σπαστικότητα	Αχαλασία
Μυοκυμία	Πρωκτική ραγάδα (χρόνια)
Νευρογενής μυϊκή υπερτροφία	Τεινεσμός
Μυόκλονος υπερώας	Ανθεκτικός λόξυγκας
Σπονδυλικός μυόκλονος	Σοβαρή δυσκοιλιότητα
Συνκινησία / Διαταραχές VII νεύρου	Ορθοπρωκτικό άλγος
Οφθαλμολογικά νοσήματα	Γαστροπάρεση (πυλωρική)
Ιδιοπαθής βλεφαρόσπασμος	Καλοήθεις διαταραχές του πρωκτού
Στραβισμός	Οισοφαγική εκκολπωμάτωση
Συγκλίνων στραβισμός	Σφιγκτήρας του Oddi
Αποκλίνων στραβισμός	Διαταραχές σιελογόνων αδένων
Σύνδρομο οφθαλμικής έλξης του Duane	Κροκοδείλια δάκρυα
Νυσταγμός	Σιελογόνος κύστη

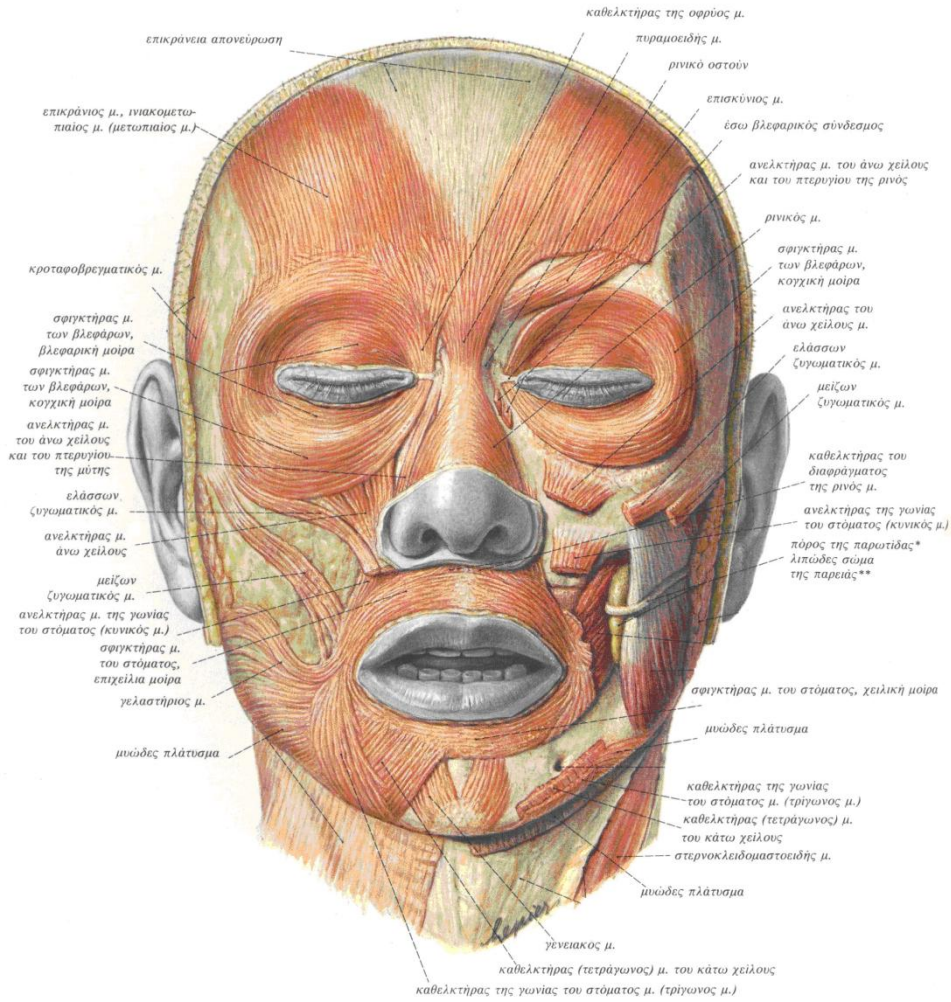
Θεραπευτική πτώση για προστασία του κερατοειδούς	Σιελόρροια
Ταλαντωσιοψία	Ακούσια εκροή σιέλου
Λαρυγγικές διαταραχές	Συρίγγιο παρωτίδας
Σπασμωδική δυσφωνία	Σύνδρομο Frey
Πτυελισμός	Διαταραχές ουροποιογεννητικού
Διαταραχές συνεργίας εξωστήρα – σφιγκτήρα	Υπερδραστήρια ουροδόχος κύστη
Κολεόσπασμος	Επίσχεση ούρων
Οσφουαλγία	Κεφαλαλγία
Τάση	Ημικρανία
Αυχναλγία	Μυοπροσωπικό άλγος
Απραξία διάνοιξης βλεφάρου	
Τραύλισμα με προσβολή της γλωττίδας	
Υπεριδρωσία (μασχαλών, παλαμών, γευστική)	
Σωματική οσμή / Εφίδρωση	
Ενδογενής ρινίτιδα	
Εγχειρητικές εφαρμογές	
Περιεγχειρητική και μετεγχειρητική ακινητοποίηση μυών (αναρρόφηση)	
Συγκινησία δευτεροπαθώς από παράλυση του προσωπικού νεύρου	



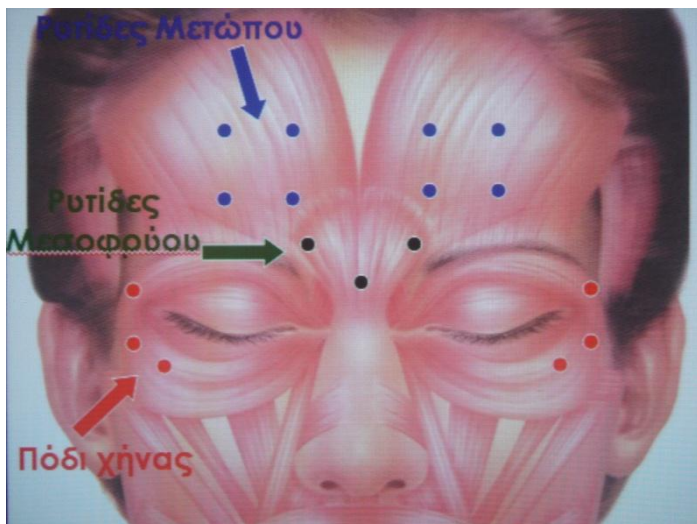
ΕΙΚΟΝΑ 1



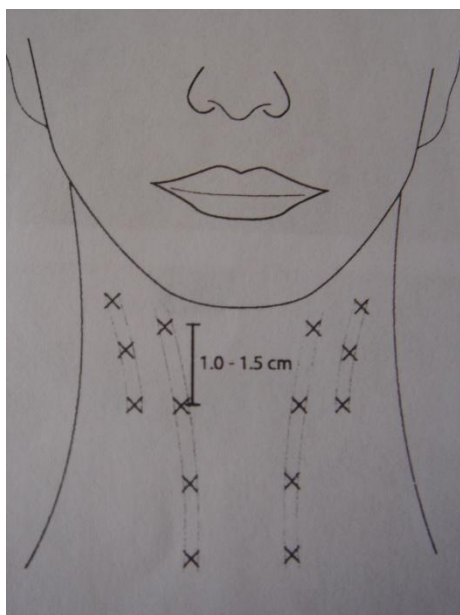
ΕΙΚΟΝΑ 2



ΕΙΚΟΝΑ 3



ΕΙΚΟΝΑ 4



ΕΙΚΟΝΑ 5

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Carruthers A, Carruthers J. Botulinum toxin type A. J Am Acad Dermatol 2005; 53:284-90
- 2) Callaway A. Botulinum Toxin Type B(Myobloc): Pharmacology and Biochemistry. Clinics in Dermatology 2004; 22:23-28
- 3) Binder W, Blitzer A, Brin M. Treatment of hyperfunctional lines of the face with botulinum toxin type A. Dermatol Surg 1998;24:1198-1205
- 4) Klein A. Complications with the use of botulinum toxin. Dermatol Clin 22(2004) 197-205
- 5) Lowe n, Yamauchi P. Cosmetic uses of botulinum toxins for lower aspects of the face and neck. Clinics in Dermatology 2004; 22:18-22
- 6) Carruthers J, Carruthers A. Botulinum toxin type A in the mid and lower face and neck. Dermatol Clin 22(2004) 151-158
- 7) Markey A. Dysport. Dermatol Clin 22(2004) 213-219
- 8) Brandt F, Boker A. Botulinum toxin for the treatment of neck lines and neck bands. Dermatol Clin 22(2004) 159-166
- 9) Lowe N. Botulinum toxin type A for facial rejuvenation. Dermatol Surg 1998;24:1216-1218
- 10) Edelstein C, Shorr N, Jacobs J, Balch K, Goldberg R. Oculoplastic experience with the cosmetic use of botulinum A exotoxin. Dermatol Surg 1998;24:1208-1212
- 11) Klein A. Dilution and storage of Botulinum toxin. Dermatol Surg 1998;24:1179-1180
- 12) Zalvan C, Bentzianov B, Gonzales-Yanes O, Blister A. Noncosmetic uses of botulinum toxin. Dermatol Clin 22(2004) 187-195
- 13) Cote T, Mohan A, Polder J, Walton M, Braun M. Botulinum toxin type A injections: Adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases. J Am Acad Dermatol 2005;53:407-15
- 14) Carruthers A, Carruthers J. Botulinum toxin type A for the treatment of glabellar rhytides. Dermatol Clin 22(2004)137-144
- 15) Alam M, Dover J, Klein A, Arndt K. Botulinum A Exotoxin for hyperfunctional facial lines: Where not to inject. Arch Dermatol 2002;138:1180-1185
- 16) Carruthers A, Carruthers J. Clinical indications and injection technique for the cosmetic use of Botulinum A Exotoxin. Dermatol Surg 1998;24:1189-1194
- 17) Klein A. Botox for the eyes and eyebrows. Dermatol Clin 22(2004)145-149
- 18) Matarasso S. Complications of Botulinum A Exotoxin for hyperfunctional lines. Dermatol Surg 1998;24:1249-1254
- 19) Lowe P, Patnaik R, Lowe N. A comparison of two Botulinum type A toxin preparations for the treatment of glabellar lines: double-blind, randomized, pilot study Dermatol Surg 2005;31:1651-1654
- 20) Ascher B, Zakine B, Kestemont P, Baspeyras M, Bougara A, Santini J. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety of 3 doses of botulinum toxin A in the treatment of glabellar lines J Am Acad Dermatol 2004;51:223-233
- 21) Lowe N, Ascher B, Hechmann M, Kumar C, Fraczek S, Eadie N. Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Dose-response study of Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A in Subjects with Crow's Feet. Dermatol Surg 2005;31: 257-262