

الدكتور نبيل ذخير الموتر أخصائي بالأمراض الجلدية والمتناسلية والتجميل دمشق - سوريا المقدمة: إن الذيفان البوتيليني BTX أو البوتوكس هو ذيفان عصبي حيوي كامن ويترافق مع جائحات مميتة ناجمة عن التسمم الغذائي به نتيجة أكل المعلبات الفاسدة غالباً وله أيضاً دور علاجي مميز. تحرر الأطباء استخدام النمط المصلي أ (A-BTX) في المرضى المصابين باضطرابات عصبية منذ عام 1970، بينما أكدت FDA عام 1989 فائدة A-BTX (BOTOX من شركة Allergan) لمعالجة الحول، تشنج الأجناف واضطرابات العصب السابع. و تم بعد ذلك دراسة مدى واسع من التطبيقات المختلفة لـ BOTOX لعقود عديدة. الكيمياء الحيوية: تنتج المطثيات الدوشيقية Clostridium هو والدقوى الدأثبت الدخارجي الذيفان إن. متعددة ذيفانية خارجية بروتيينات (للأبواغ مشكلة هوائية لا، المغرام إيجابية جراثيم) botulinum 2500- تقريباً المميتة الجرعة فتكون للإنسان تحقن عندما أما. كغ/39 وحدة تقريباً هي المقردة في منه الوسطية المميتة والجرعة، A-BTX 3000 وحدة. يؤدي A-BTX إلى تأثيراته السمية العصبية بتثبيط النقل المشبكي بالنهايات العصبية الكولينرجية. عندما يتداخل مع النهايات قبل المشبك فإنه يمنع التحرر خارج الخلوي للأستيل كولين. أما التأثيرات الجانبية فهي محدودة بالمجهاز العصبي المحيطي وتحدث بشكل أساسي بالموصل العصبي العضلي، لكن يمكن للنهايات العصبية العقدية أن تتأثر أيضاً. حالما يؤثر على النهايات العصبية في الموصل العصبي العضلي فإن A-BTX يزيل تعصيب الألياف العضلية ويسبب شللاً "رخوا". بعد الحقن بـ 2-3 أيام تقريباً فإن A-BTX يسبب ضعفاً عضلياً "مميزاً"، و يحدث الشلل التام نموذجياً خلال 10 أيام و إن نزع تعصيب الموصل العصبي العضلي لا يسبب ضرراً دائماً للنهاية العصبية ويكون عكوساً. يمكن للعضلة غير المعصبة أن تضمر بعد التحريض بـ BTX لكن تعيد تطویر حساسية النقل العصبي بإنتاج مستقبلات أستيل كولين خارج وصلية. تنبت العصبونات الحركية أيضاً نهايات جديدة بحيث إذا أعطيت فترة كافية فإنها في النهاية تعكس الشلل. في الحقيقة، عندما يحقن A-BTX في العضلات لغايات علاجية فإن فترة تأثيره تكون غالباً محدودة ببضعة أشهر. التطبيقات العلاجية: لقد توسع عدد التطبيقات العلاجية لـ BTX بشكل كبير خلال سنوات من الدراسات على البشر حيث يعتبر الحقن الموضعي لـ A-BTX خط العلاج الأول لخلل التوتر البؤري لتشنج الأجناف، الصعر Torticollis وخلل توتر الحنجرة بالإضافة إلى الحول. يمكن لهذا العلاج أن يؤخر أو يسيطر على الحاجة للإجراءات الجراحية لدى عديد من المرضى، وبالتالي خفض المخاطر المتعلقة بالجراحة. كما يمكن للمرضى الذين لا يتحملون الجراحة أن يستفيدوا من هذا الإجراء، علماً أنه لا يصحح الخلل العصبي بل يؤدي لزوال مؤقت في الأعراض. الاستطبابات: أ- الحول: الحول هو الاستطباب العيني الذي درس بشكل دقيق و صارم لاستعمال A-BTX. إنه يتميز بنقص التوازن العيني ويترافق بفقر تقلص العضلات خارج العين. يمكن أن نحقق التوازن العيني بإضعاف العضلات خارج العين المتقلصة بشدة بواسطة حقن الـ A-BTX. اختلفت نتائج التجارب السريرية، لكن بشكل عام فإن A-BTX خفض الانحراف العيني بنسبة 50%-80% وكانت الحوادث الجانبية المسجلة زائدة وعادة مؤقتة و تحدد فعاليته بشكل شائع بتصحيح الانحراف وفترة التأثير وإذا أخفق في ذلك، يمكن أن نلجأ للجراحة. ب- خلل التوتر الوجهي ج- تشنج الأجناف: هو خلل توتر بؤري للعضلات العينية الحجاجية. تظاهراته البدئية هي مظهر شبيه بالحول والذي يمكن أن يسبب إغلاقاً مؤقتاً للعين مع عمى وظيفي محتمل. في أواسط وأواخر عام 1980 أظهرت حالات وتجارب متنوعة بأن حقن A-BTX كان فعالاً في هذا المجال، وهو الآن العلاج المختار بدل جراحة قطع العضلات الحجاجية، فالمعالجة تنتج تحسناً بدئياً في 82-100% من المرضى، و في دراسة مزدوجة التعمية تحسن 12 مريضاً بشكل كبير بعد العلاج بـ A-BTX مقارنة مع العلاج الموهوم placebo والفترة الوسطية للاستفادة كانت 12.5 أسبوعاً. د- تشنج نصف الوجه: تشنج نصف الوجه هو خلل توتر وحيد الجانب لعضلات الوجه السفلية. يمكن أن يرافق التقلصات المشاركة مع Cloms انتيابي أو نفضات Twitching. يمكن للمعالجة بمضادات الاختلاج لكنها غالباً غير فعالة، أظهرت الدراسات بأن 90% من المرضى بتشنج نصف الوجه تحسّنوا بعد حقن A-BTX ضمن العضلات المتأثرة. وقد سجلت نتائج أخرى مشابهة بتحريات أخرى، وكانت الجرعة البدئية 2.5-20 وحدة. و تميل فترة التأثير لأن تكون أطول بشكل طفيف في مرضى تشنج نصف الوجه مقارنة مع هؤلاء بتشنج الأجناف. استطبابات أخرى للبوتوكس: 1- فرط التعرق البؤري: Hyperhidrosis Focal (إنتاج عرق موضعي مفرط) وهو واحد من أكثر الاستطبابات الحديثة والتي تحري من أجلها BTX، وقد اقترحت تقارير بدئية عديدة وتجارب غير موثقة أن A-BTX هو بديل جيد لقطع الودي لمرضى فرط التعرق الشديد وقد خفض الدواء بشكل معتبر العرق المفرز من الغدد النابتة بإزالة تعصيب النهايات الكولينرجية كيمائياً. في الحقيقة، أشارت بعض التقارير بأن العلاج يمكن أن يثبط فرط التعرق لحوالي سنة و لم تسجل تأثيرات جانبية خطيرة حتى الآن، لكن لوحظ عند عدد من المرضى ضعف قبضة اليد وهي عابرة بعد الحقن الدراحي. و قد أظهرت إحدى التجارب تحسناً بعد 13 أسبوعاً بنسبة 31% مقارنة مع 2% في الأيدي غير المعالجة. سجلت سلسلة من 12 مريضاً لديهم فرط تعرق إبطي فترة من الفائدة مدتها 3-12 شهر بعد الحقن تحت الجلدي ثنائي الجانب (250 وحدة من A-BTX)، بينما في تجربة أخرى وصفت 50 وحدة A-BTX تحت الجلد لعلاج فرط التعرق الإبطي بفترة متوسطة للفعالية بلغت 5.2 شهراً. لذلك فقد اقترحت النتائج أن هذه المعالجة هي بديل جيد للتدخل الجراحي 2- الرأرأة Nystagmus: سجلت نتائج مفيدة نوعاً ما متشاركة مع A-BTX في مرضى الرأرأة المكتسبة. في دراسة على 12 مريضاً وأخرى على 6 مرضى فكان هناك تحسناً عابراً بحدّة الرؤية بعد الحقن خلف المقلة بمقدار 15-30 وحدة A-BTX، لكن سجلت نتائج سلبية متشاركة مع معالجة الرأرأة المكتسبة في 3 مرضى. كل المرضى عانوا من شفع ونقص حدة البصر. يتضح من هذه الدراسات المنشورة أن الحقن خلف المقلة لـ A-BTX لتدبير الرأرأة المكتسبة له قيمة محدودة مع مضاعفات مثل الانسدال Ptois والشفع (في المرضى غير المرشحين للجراحة). وصف A-BTX بجانب واحد مع إغلاق العين الأخرى وأدى إلى تحسن رؤية مع تجنب الشفع 3- الرعاش Tremors: رعاش الرأس، العنق والدأطراف هي أيضاً استطبابات للعلاج بـ BTX،

متضمناً الباركنسونية والدرعاش الأساسي والثانوي لاضطرابات أخرى. 4- الشنّاج Spasticity 5- أذية الدماغ الرضوية 6- الشلل الدماغي

1. موثقة غير استطبابات. التأتأة، Myoclonus العضلي الرمع، الإلغاب فرط: إضافية استطبابات 8- الصدمة بعد الشنّاج 7- Cerebral Palsy خلل التوتر Dystoniasis العنقي 2. خلل التوتر الضموي الفكي السفلي 3. خلل توتر الحنجرة 4. معص المكاتب 5. الاضطرابات المعدية المعوية 6. اللارترخائية Achalasia 7. الشقوق المشرجية و Anismus 8. خلل وظيفة معصرة أودي وأخيراً 9. التصحيح التجميلي للتجاعيد: تترافق التجاعيد المقطبية الشديدة بتقلص عضلات الجبهة. وهكذا فإن شل هذه العضلات بواسطة البوتوكس هو بديل محتمل عن الجراحة المصححة. لذلك عولج مرضى التجاعيد المقطبية بالإضافة لمرضى التجاعيد حول الحجاجية كما سجلت فائدها المأمنة في تصحيح تجاعيد الجبهة، والتجاعيد المقطبية وحول العين كما نرى في الشكّلين للتجاعيد قبل وبعد حقن البوتوكس التحضير، المعاملة والتدبير: يتوفر الـ BOTOX تجارياً في زجاجات تحوي 100 وحدة. يتطلب تحضيره ومعالجته عناية خاصة قبل تجهيزه للحقن، فإن المنتج المجفف المخلّى يجب أن يخزن في ثلاجة بدرجة 5- ولتجهيزه يستخدم مصل ملحي طبيعي عقيم خالي من المواد الحافظة. يجب أن يستخدم الـ A-BTX خلال 4 ساعات من تجهيزه للحقن، و خلال هذه الفترة يجب أن يخزن المحلول في ثلاجة بدرجة (2-8). التأثيرات الجانبية: على الرغم من أنه مميت بالجراحات العالية، فإن الحقن الموضعي لـ A-BTX يترافق بتأثيرات جانبية خطيرة لكنها قليلة تميل لأن تكون محددة بالمنطقة المحقونة، مع مضاعفات جهازية قليلة أو غير موجودة. هناك خطأان شائعان يؤديان لضعف شديد في عضلات الناحية: الأول حقن كمية كبيرة من الـ A-BTX أما الثاني فهو الحقن الغافل في المناطق المجاورة وإن تقنية الحقن المناسب يمكن أن تقلل من التأثيرات الجانبية. الحقن الوجهي لـ A-BTX يمكن أن يؤدي إلى انسداد، جفاف العين وكدمات خاصة إذا أعطي حول العين. أما الحقن ضمن العضلات العنقية والفكية الضموية فيمكن أن يؤدي إلى عسرة بلع، جفاف فم، أو عسرة تصويت، و يوجد أيضاً تفاعلات جانبية إضافية بعد الحقن الوجهي أو العنقي هي غثيان، التهاب ملتحمه، شفع، رؤية غير واضحة، تعب، ورم دموي ورهاب ضوء. يحدث ضعف عنق خفيف بمعدلات مختلفة في المتلقين، للشنّاج المعالجين المرضى في حدث اليد أو، المعصم، الطرف ضعف مشابه بشكل و، بنسبة 10-25% العنق توتر خلل أجل من الـ A-BTX الرعاش، معص المكاتب، وفرط التعرق. أما التأثيرات الجهازية قليلة ذكر منها: متلازمات شبيهة بالأنفلونزا، طفح، جفاف عيون، جفاف فم واحتباس بولي، كما سجلت حالات زادرة من ضعف معمم وسوء وظيفة الممرارة. المقاومة المناعية والأنماط المصلية: الأضداد المتشكلة ضد الـ A-BTX يمكن أن تؤدي إلى نقص الفعالية مع العلاج المتكرر. وهكذا يمكن أن يستفيد هؤلاء المقاومون للحقن المتكرر من المعالجة بالذايفان العصبي البديل. سجل الأدب دراسات إنسانية لأنماط مصلية لـ B، C، و F. كل ذيفان عصبي يزيل تعصيب النهايات العصبية الكولينرجية كيميائياً بطريقة مشابهة لـ A-BTX، على الرغم من الآلية الدقيقة يمكن أن تختلف. إن المقاومة المتواسطة بالأضداد للنمط المصلي A لا تنتقل بمقاومة متصالبة إلى B-BTX أو F-BTX. بالنتيجة فإن المرضى المقاومون للحقن المتكرر لـ A-BTX يمكن أن يستجيبوا للعلاج بالأنماط المصلية الأخرى. على الرغم من أن البرهان الداعم للعلاج بالأنماط المصلية البديلة محدود بالكمية والنوعية، فإن النمط المصلي B كان نقطة الدراسات العميقة في المرضى المقاومين لـ A-BTX التقليدي. إحدى الاستطبابات والتي حصل فيها مقاومة لـ A-BTX وصفت في خلل توتر العنق و كان العلاج بـ B-BTX فعالاً في المرضى المقاومين لـ A-BTX. إن فترة تأثير B-BTX تميل لأن تكون مشابهة أو أقصر قليلاً من A-BTX. في تجربة عشوائية واحدة، كانت مدة الاستجابة العلاجية في مرضى خلل توتر العنق هي 12-16 أسبوعاً. بالإضافة لذلك أظهر B-BTX فعالية بدئية في المرضى الذين لم يكونوا مقاومين لـ A-BTX، و إن الحقن المتبادل للنمطين المصليين يمكن أن يؤخر تشكل الأضداد المعدلة وهذا يمكن أن يطيل الفترة العلاجية الفعالة الكاملة. في الدراسات المبكرة كان F-BTX مفيداً في المرضى المقاومين لـ A-BTX. إن المرضى المصابون بخلل توتر عنق المقاومين لإزالة التعصيب بـ A-BTX استفادوا من من العلاج بـ F-BTX. بالإضافة، أعطي F-BTX لعلاج مرضى مقاومين لـ A-BTX لكن لم يشكلوا أضداداً متحرة للنمط A وفي دراسة راجعة لـ 18 مريضاً عولجوا بواسطة F-BTX حصلنا على دليل آخر بأن هذا النمط المصلي يمكن أن يثبت أن يكون بديلاً في المرضى المقاومين لـ A-BTX. وهناك تحريات باكرة لـ C-BTX أظهرت أنه أيضاً يمكن أن يكون ذو دور مستقبلي في علاج المرضى المقاومين مناعياً. النتيجة: إن قائمة الاستطبابات العلاجية لـ B، C، و F هي بازدياد حيث تكسب فروع الطب الثقة باستعمالها. لكن المعالجة مكلفة على كل حال فمع جراحات تامة تتجاوز 100 وحدة في استطبابات عديدة، تكون تكلفة العلاج كبيرة. تكاليف وصف العلاج المتكرر يضيف تكلفة أخرى، على كل حال، عند تقييم التكلفة الكبيرة لـ B، C، و F، يجب أن تأخذ بعين الاعتبار تكلفة العلاجات البديلة التي نتجنبها (بشكل أساسي الجراحية) وبغض النظر عن الاستطباب، فإن على الطبيب التأكد قدر المستطاع بأن B، C، و F سيفيد المريض. الاضطرابات العديدة والتي يستخدم من أجلها B، C، و F تكون مضعفة وغالباً مقاومة للعلاجات التقليدية. وهكذا يقدم العامل الفائدة في المرضى بشكل قليل إذا كان هناك بدائل، و لكن مع ذلك فهو لا يخلو من المخطورة والتأثيرات الجانبية ذات مدى واسع من الشدة، والفترة المحددة من التأثير تحدد الاستخدام في استطبابات عديدة وأبعد من ذلك فإن المقاومة المناعية يمكن أن تعقد سير العلاج، على الرغم من أن الأنماط المصلية البديلة يمكن أن تعطي علاجاً مطولاً. وعند أخذ القرار فيما إذا كنا سنعالج أم لا بـ B، C، و F فإنه يجب أن نأخذ بعين الاعتبار ما يلي: 1. تكاليف طويلة الأمد للحقن المتكرر. 2. أرجحية النجاح. 3. مدى التحسن الممكن بالعلاج بـ B، C، و F. 4. العلاجات البديلة.