

# CHƯƠNG 1- CÁC NGUYÊN LÝ CƠ BẢN CỦA BOTULINUM TOXIN

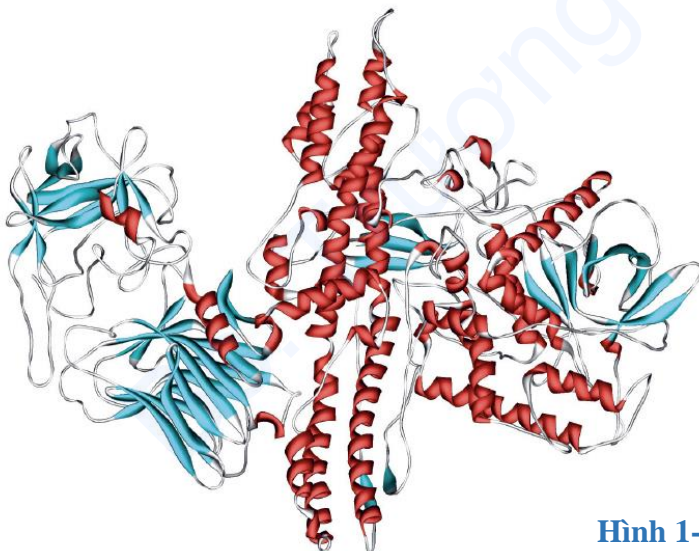
## Box 1-1 Các loại BTX

A, B, C1, C2, D, E, F, G, H, and I

A và B có công dụng lâm sàng khác nhau.  
C, E và F được sử dụng làm thí nghiệm.

## Box 1-2 Đặc điểm của BTX-A và BTX-B

| BTX-A   | BTX-B   |
|---|---|
| Phạm vi chỉ định rộng   | Thời gian tác dụng ngắn hơn   |
| Được sử dụng ở các quốc gia khác nhau   | Dùng trong điều trị   |
| Được giới thiệu rõ trong y văn  | Đau hơn khi tiêm  |
| Được bán trên thị trường với tên Botox (onabotulinumtoxinA, Allergan), Dysport (abobotulinumtoxinA, Ipsen), và Xeomin (incobotulinumtoxinA, Merz) | Được bán trên thị trường với tên Myobloc (rimabotulinumtoxinB, Solstice Neurosciences) và NeuroBloc (không có giấy phép FDA, Eisai) |



Hình 1-1 Protein gây độc thần kinh BTX

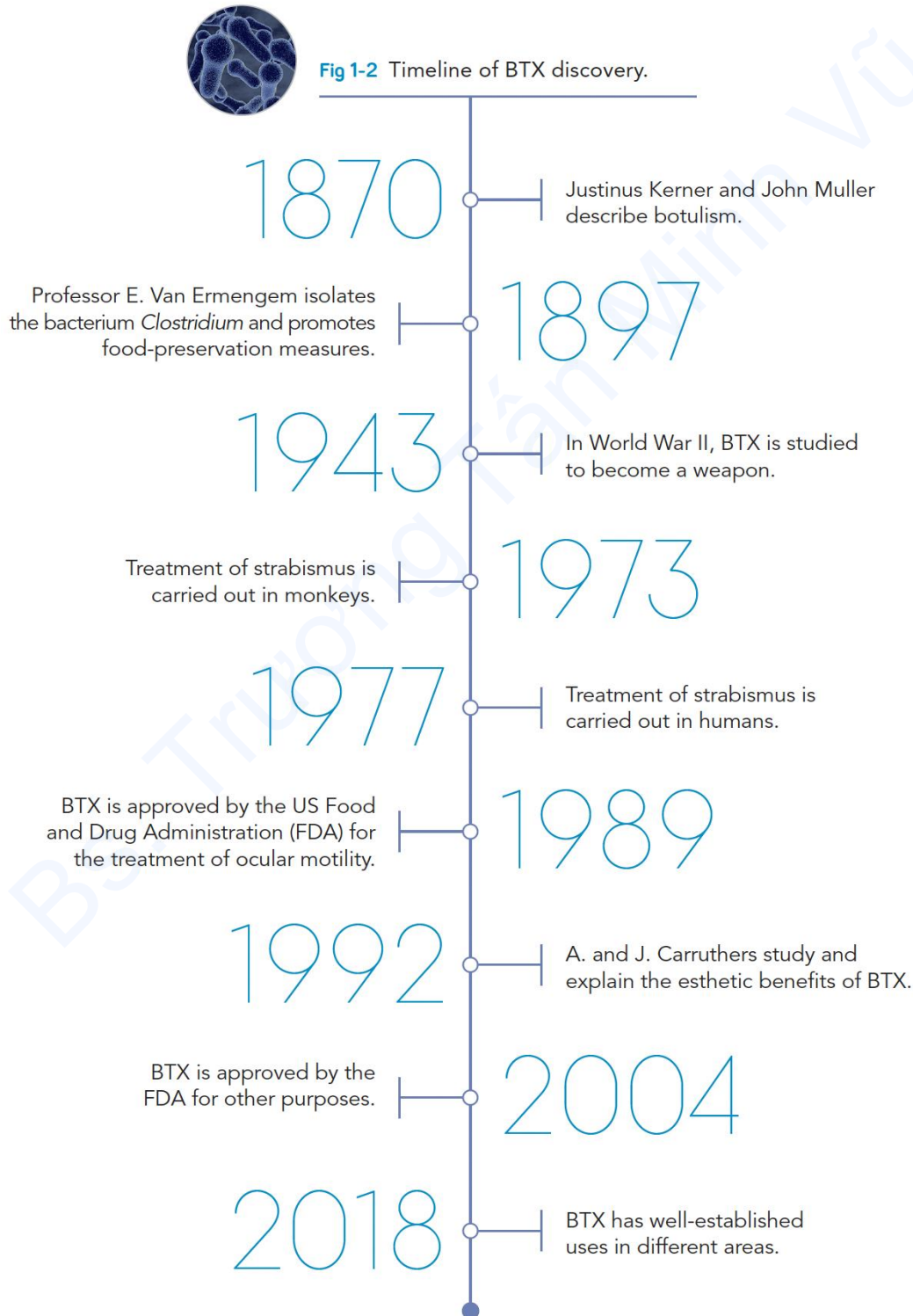
Botulinum toxin (BTX) là một tác nhân sinh học được sản xuất trong phòng thí nghiệm dưới dạng chất kết tinh ổn định, đông khô trong albumin người và được cung cấp trong lọ vô trùng, sấy khô chân không, để hoàn nguyên trong dung dịch muối. Nó được sản xuất tự nhiên bởi *Clostridium botulinum*, một loại vi khuẩn kỵ khí gram dương tạo ra một số loại huyết thanh BTX riêng biệt (Box 1-1).<sup>1-3</sup> Về mặt trị liệu thẩm mỹ, loại A là loại duy nhất cho thấy hoạt tính sinh học quan trọng về mặt lâm sàng, và do đó đây là loại BTX được nghiên cứu và sử dụng thường xuyên nhất.<sup>4</sup> Loại B có sẵn trên thị trường để điều trị chứng loạn trương lực cơ cổ và cho

## Botulinum Toxin for Facial Harmony

những bệnh nhân kháng BTX-A,<sup>5-8</sup> nhưng nhìn chung nó có tỷ lệ gây đau cao hơn khi được tiêm vào và có tác dụng ngắn, mặc dù có tác dụng khởi phát nhanh hơn loại A<sup>9-13</sup> (Box 1-2).

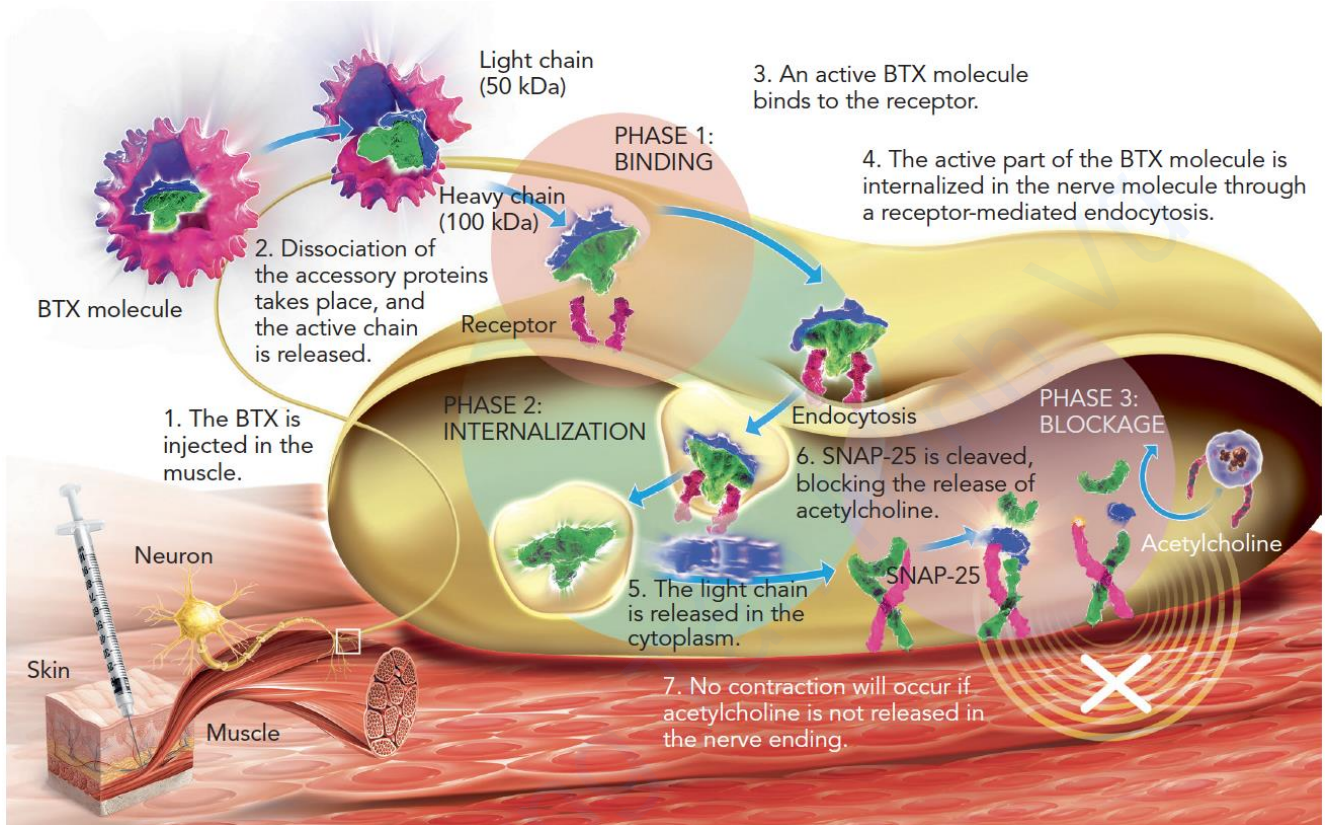
BTX là một phân tử hữu cơ lớn được tạo thành từ các axit amin liên kết với nhau bằng liên kết peptide (chuỗi polypeptide). Về mặt sinh hóa, nó bao gồm chuỗi nhẹ 50 kDa và chuỗi nặng 100 kDa (Hình 1-1) được nối với nhau bằng cầu nối disulfide nhạy cảm với protease; liên kết của các chuỗi này tạo ra protein 150-kDa.<sup>14,15</sup> Chất độc này được bảo vệ bởi các protein không gây độc lớn hơn và bởi hemagglutinin. Trọng lượng cuối cùng của các phức hợp đa phân tử này thay đổi từ 700 kDa đối với BTX-B đến 900 kDa đối với BTX-A, phản ánh trọng lượng của các protein bề mặt hình thành nên sự bảo vệ này.<sup>1,2,16,17</sup>

Hình 1-2 minh họa lịch sử ngắn gọn về những khám phá và phát triển khoa học về BTX.



## CƠ CHẾ HOẠT ĐỘNG CỦA BTX

BTX-A nên được tiêm vào cơ để nó phân tán và khuếch tán đến các đầu dây thần kinh cholinergic, nơi xảy ra cơ chế hoạt động. BTX về cơ bản phá vỡ các protein tổng hợp (protein liên kết với khớp thần kinh 25 [SNAP-25]) chịu trách nhiệm giải phóng chất dẫn truyền thần kinh acetylcholine (ACh), do đó ức chế sự co cơ trong các sợi cơ được tiêm BTX.<sup>16-20</sup> Hình 1-3 minh họa chi tiết về quá trình này.



**Hình 1-3 Cơ chế hoạt động của BTX.**

Sau khi được tiêm, BTX tách ra khỏi các protein phụ thông qua hoạt động của protease. Ngay sau đó, nó liên kết không thể đảo ngược với các thụ thể đặc hiệu có ái lực cao ở khớp thần kinh cơ (NMJ). Đây là giai đoạn 1: gắn kết.

Khi phân tử BTX liên kết với thụ thể ở bề mặt màng tế bào thần kinh, chuỗi nặng cho phép chất độc xâm nhập vào tế bào thông qua sự xâm lấn màng, dẫn đến hình thành một túi bao quanh hai chuỗi BTX. Quá trình này mất 20 phút và được gọi là nhập bào qua trung gian thụ thể. Đây là giai đoạn 2: nhập bào.

Chuỗi nhẹ sau đó được tách ra khỏi chuỗi nặng bởi sự phân ly của cầu nối disulphide thông qua hoạt động của protease. Trong điều kiện axit hóa, nó được giải phóng từ túi bao đến tế bào chất của tế bào thần kinh. Khi ở trong bào tương, chuỗi nhẹ thực hiện hoạt tính metalloproteinase của nó tại các mục tiêu nội bào điều hòa quá trình ngoại bào của các túi ACh. Các mục tiêu này là một phần của phức hợp SNARE (thụ thể gắn yếu tố nhạy cảm với N-ethylmaleimide hòa tan) chịu trách nhiệm liên kết và ghép nối các túi ACh. Phức hợp này được hình thành bởi sự kết hợp của ba loại protein: SNAP-25, VAMP (protein màng liên quan đến túi bao) và syntaxin 1a.

Chuỗi nhẹ của BTX-A, thông qua endopeptidase phụ thuộc kẽm và dưới độ pH axit, sẽ phân cắt SNAP-25. (VAMP bị phân cắt bởi BTX-B, -D và -F, và syntaxin 1a bị phân cắt bởi

BTX-C.) Sự phân cắt này ngăn cản sự giải phóng chất dẫn truyền thần kinh ACh. Đây là giai đoạn 3: phong bế hoặc phân cắt protein.

Bằng cách ức chế giải phóng ACh từ các túi synap thần kinh, BTX làm mất thần kinh các cơ và tuyến về mặt hóa học; quá trình này được gọi là *chemodenervation*. Cơ chế này đặc trưng cho BTX-A và có ứng dụng lâm sàng rộng rãi, bao gồm điều chỉnh sự co cơ, tác dụng được ghi nhận lâm sàng trong 3 đến 4 tháng. Nó cũng có thể được sử dụng để giảm chứng tăng tiết mồ hôi lên đến 12 tháng và tiết nước bọt quá mức lên tới 6 tháng.

### **Box 1-3 Khởi phát và thời gian tác dụng của BTX**

**Bắt đầu có tác dụng:** 6 giờ

**Bắt đầu có kết quả lâm sàng:** 24–72 giờ

**Ổn định cuối cùng về tác động lâm sàng:** Lên đến 14 ngày

**Thời gian tác dụng đối với cơ:** 2 tuần đến 6 tháng

**Thời gian tác dụng đối với tiết nước bọt:** Lên đến 6 tháng

**Thời gian tác dụng đối với tăng tiết mồ hôi:** Lên đến 12 tháng

## **HOẠT ĐỘNG CỦA BTX**

Phản ứng sinh lý đối với việc tiêm BTX được ghi nhận 6 giờ sau khi tiêm và kết quả lâm sàng được thấy trong vòng 24 đến 72 giờ sau thủ thuật.<sup>21</sup> Trong khi tình trạng liệt lâm sàng được ghi nhận 24 giờ sau khi tiêm, thì đỉnh điểm của tác dụng liệt xảy ra 14 ngày sau đó. Tùy thuộc vào các yếu tố cá nhân như liều lượng và hướng dẫn sau phong bế, sự phong bế do BTX gây ra có thể kéo dài từ 2 tuần đến 6 tháng<sup>22</sup> (Box 1-3).

Khi BTX được sử dụng, phản ứng độc tố là không thể đảo ngược trong khoảng thời gian được mô tả ở trên. Tuy nhiên, cuối cùng tác động sẽ bị đảo ngược. Có hai giả thuyết về khả năng đảo ngược của tác động BTX:

1. Xảy ra sự phát triển sợi trục và tái phân bố trong cơ; nghĩa là một NMJ mới được hình thành.
2. Quá trình tái tạo xảy ra ở cùng NMJ đã bị thay đổi bởi BTX.<sup>23</sup>

Sau đó, các phức hợp SNARE mới hình thành, từ đó ngăn chặn toxin gây ra các ảnh hưởng khác lên bệnh nhân.

Thời gian phong bế do BTX, thay đổi từ vài tuần đến vài tháng, vượt quá đáng kể thời gian phục hồi các mục tiêu hoạt động của chất độc thần kinh, điều này cho thấy rằng các hoạt động nội bào khác có ảnh hưởng đến sự tồn tại của tác dụng của nó. Hơn nữa, thời gian cũng như hiệu quả phong bế phụ thuộc vào liều lượng và công thức của các kiểu BTX được sử dụng.<sup>22</sup> Các hiện tượng tế bào sinh hóa khác nhau làm cơ sở cho sự khác biệt này vẫn chưa được biết rõ, nhiều yếu tố có thể góp phần:

- Thời gian tồn tại của chuỗi nhẹ bên trong bào tương
- Sự đổi mới (đổi mới protein) của protein SNARE mục tiêu (VAMP, SNAP-25 và syntaxin 1a)
- Các sự kiện sinh hóa thứ cấp liên quan đến sản xuất SNARE và/hoặc giải phóng peptide

Con đường trao đổi chất chưa được chứng minh đầy đủ; tuy nhiên, điều này có thể được giải thích là do sự hiện diện của protease dẫn đến sự phân hủy protein của chuỗi polypeptide có trong phân tử.<sup>2</sup>

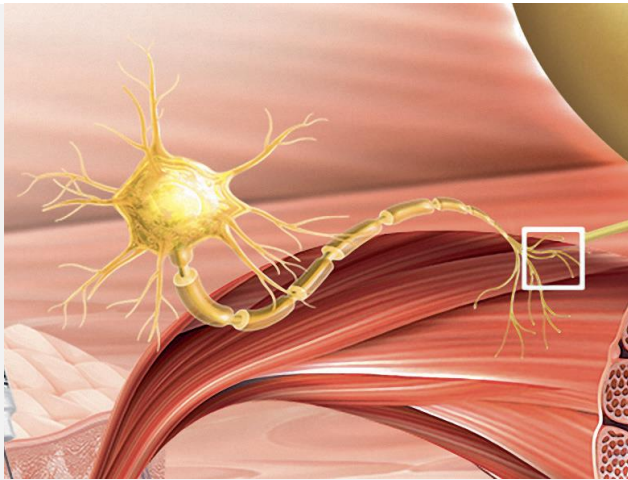
## An toàn sinh học

Tính an toàn sinh học của toxin được chứng minh bằng tác dụng chọn lọc ở đầu dây thần kinh cholinergic ngoại biên, ức chế giải phóng ACh. Nó không vượt qua hàng rào não hoặc ức chế sự giải phóng ACh hoặc bất kỳ chất dẫn truyền thần kinh nào khác ở cấp độ này. Toxin không liên kết với các sợi thần kinh của thân dây thần kinh hoặc vùng sau synap thần kinh.<sup>2</sup>

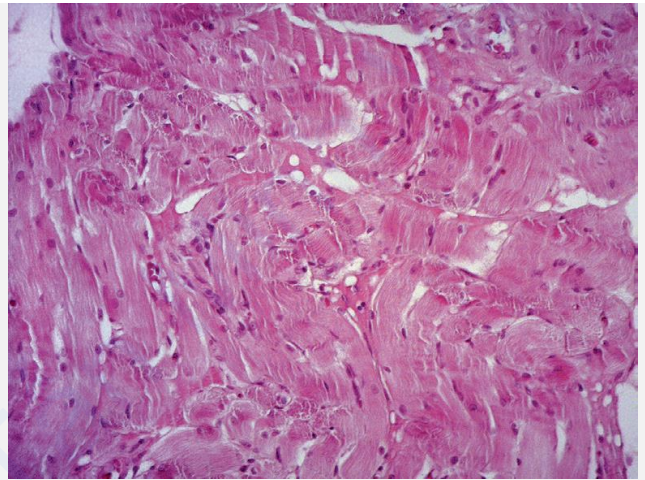
Trong cơ, lượng BTX được sử dụng giảm xuống còn khoảng một nửa trong vòng khoảng 10 giờ. Trong vòng 24 giờ sau khi tiêm, 60% chất được bài tiết qua nước tiểu.<sup>2</sup>

## MÔ HỌC THẦN KINH CƠ

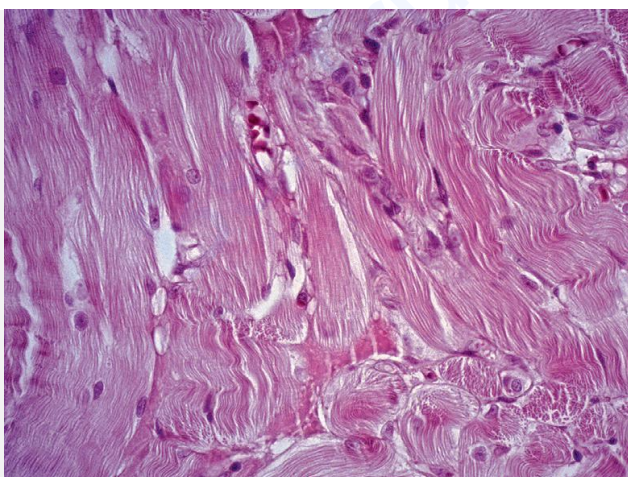
Xem xét mô học của các mô cơ trước khi sử dụng BTX là quan trọng (Hình 1-4).



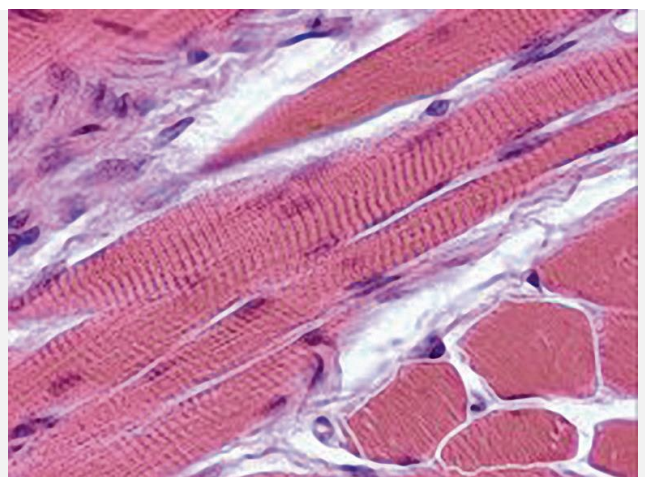
**Mối nối thần kinh cơ** Tác dụng của BTX đặc biệt mạnh mẽ đối với các cơ tăng vận động do số lượng thụ thể nicotinic acetylcholine vượt trội chứa trong đó.



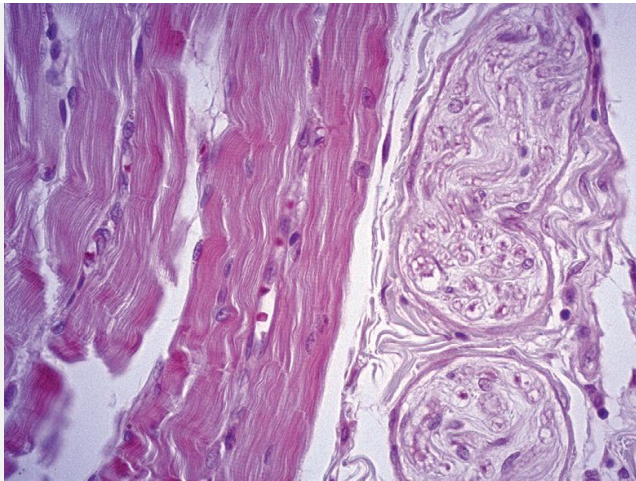
**Mô cơ** bao gồm các tế bào dài, đa nhân chuyên biệt cho sự co thắt. Tế bào chứa một lượng lớn các sợi protein có khả năng co thắt, chủ yếu là actin và myosin. Cơ là một mô được phân bố nhiều mạch máu và thần kinh.



**Cơ xương** Đại diện cho hầu hết các cơ trong cơ thể con người, được gắn vào bộ xương bằng gân và chịu trách nhiệm thực hiện các chuyển động khác nhau, như đi, chạy và cầm hoặc thao tác với đồ vật.



**Cơ tim** Chỉ được thấy ở tim, có các tế bào dài, hình trụ và có vân với các nhánh. Những nhánh này kết nối tế bào này với tế bào khác thông qua một cấu trúc có thể thấm xung điện được gọi là *intercalated disc*. Đĩa này làm cho sự co bóp của cơ tim đồng đều.



**Cơ trơn** Được thấy trong các cơ quan nội tạng như ruột, bàng quang và tử cung, chịu trách nhiệm về các đặc điểm vận động như nhu động ruột, bài tiết nước tiểu và các cơn co thắt chuyên dạ. Nó cũng được thấy trong các mạch máu, giúp điều hòa huyết áp.

**Cơ da hoặc cơ nông** Nằm bên dưới da, các cơ này có nguồn gốc hoặc gắn vào lớp bì. Chúng nằm ở đầu, cổ và bàn tay (vùng dưới).

**Cơ sâu hoặc dưới cân** Những cơ này không bám vào lớp sâu của lớp bì và bám vào xương. Chúng nằm bên dưới lớp cân cơ.

**Hình 1-4** Mô học của các mô cơ.

## ĐẶC ĐIỂM CỦA BTX-A

Dùng thuật ngữ đơn giản, BTX-A hoạt động bằng cách giảm tiềm năng hoạt động của cơ. Sự hiện diện của nó trong khe synap tiếp hợp làm giảm sự giải phóng chất dẫn truyền thần kinh ACh. Thay vì cắt dây thần kinh thực thể để làm suy yếu cơ liên quan, trương lực và sức mạnh của cơ bị giảm bằng cách dùng hóa chất, đây là một quá trình đơn giản hơn và cũng là tạm thời. Với mục đích này, BTX-A thể hiện một số đặc điểm khiến nó trở nên đặc biệt, gồm những điểm sau (Box 1-4):

### Box 1-4 Đặc điểm của BTX-A

**Tính đặc hiệu:** Hoạt động của protein này đặc biệt xảy ra ở các tế bào thần kinh tiền synap của NMJ.

**Tính không thể đảo ngược tạm thời:** Tác dụng của BTX-A trong cơ kéo dài từ 3 đến 4 tháng. Sau tháng thứ ba, sự suy giảm lâm sàng tiến triển được ghi nhận cho đến khi mất hoàn toàn vào khoảng tháng 5 hoặc 6.

**Tính sinh miễn dịch:** Các lần tiêm cách nhau ít hơn 3 tháng có thể gây ra “hiệu ứng vaccin”, trong đó bệnh nhân không còn đáp ứng với tiêm BTX-A. Phải tôn trọng khoảng thời gian tối thiểu 4 tháng.

**Quảng khuếch tán:** Quảng xác định lượng BTX-A khuếch tán xung quanh vị trí được tiêm. Quảng khuếch tán càng nhỏ thì càng chính xác.

### Tính đặc hiệu

BTX-A chỉ ảnh hưởng đến trương lực và khả năng co bóp cơ ở nơi được tiêm. Tức là không có giác quan nào khác bị ảnh hưởng bởi chất độc. Bệnh nhân vẫn giữ được các giác quan xúc giác, thính giác, khứu giác, thị giác và vị giác. Vì vậy, nếu bệnh nhân biểu hiện các triệu chứng khác nhau của tình trạng giảm trương lực cơ cục bộ sau khi tiêm BTX-A, thì chúng không liên quan đến việc điều trị BTX-A và có thể là một tác dụng phụ.<sup>24</sup> Tính đặc hiệu này mang lại sự an toàn và khả năng dự đoán cho các chuyên gia sử dụng BTX cho bệnh nhân của họ.

## **Tính không thể đảo ngược tạm thời**

Một khi chất độc bắt đầu phát huy tác dụng, nó không thể bị đảo ngược cho đến khi hoạt động của túi bao ở các đầu dây thần kinh ban đầu được phục hồi. Ví dụ, nếu khi tiêm chất độc vào vùng trán, sự khuếch tán không mong muốn xảy ra ở cơ nâng mí mắt trên gây ra sụp mí mắt, điều quan trọng là phải hiểu rằng tác động này tạm thời không thể đảo ngược. Không có bằng chứng nào cho thấy liệu pháp laser, thuốc nhỏ mắt alpha-adrenergic hoặc kích thích điện có thể đảo ngược tác dụng của chất độc.

## **Tính sinh miễn dịch**

Trong quá trình sản xuất BTX trong phòng thí nghiệm dược phẩm, giai đoạn tinh chế là rất quan trọng. Một số kết tủa trong môi trường axit được thực hiện để loại bỏ axit ribonucleic và các axit gây ô nhiễm khác nhằm tránh bất kỳ loại phản ứng bất lợi nào và làm giảm tính kháng nguyên.<sup>2</sup>

Tính sinh miễn dịch đề cập đến khả năng của một sản phẩm protein gây ra sự hình thành kháng thể. Giống như bất kỳ protein trị liệu nào, BTX được vật chủ coi là vật lạ và do đó có khả năng tạo ra phản ứng miễn dịch, đặc biệt khi sử dụng lặp lại. Điều này có thể dẫn đến sự phát triển của các kháng thể trung hòa làm dẫn đến thất bại trong lần điều trị thứ 2 hoặc không.<sup>25</sup> Các yếu tố khác nhau tác động đến khả năng sinh miễn dịch của botulinum toxin, bao gồm các yếu tố liên quan đến sản phẩm như quy trình sản xuất, lượng protein kháng nguyên và sự hiện diện của các protein phụ cũng như các yếu tố liên quan đến điều trị như tổng liều, tiêm nhắc lại và các yếu tố tiêm chủng hoặc phơi nhiễm trước đó.<sup>26</sup>

Trong thực hành lâm sàng, người ta hiểu rằng do tác dụng của chất độc là tạm thời nên nó phải được tiêm lại định kỳ để duy trì tác dụng mong muốn. Tuy nhiên, cần phải đợi tối thiểu 4 tháng giữa các lần tiêm. Việc tiêm lại trong thời gian ngắn hơn có thể dẫn đến sự hình thành các kháng thể, có thể làm giảm thời gian tác dụng của BTX hoặc có khả năng loại bỏ hoàn toàn tác dụng. Do đó, nên tránh “chỉnh sửa”.<sup>26</sup> Trước khi điều trị, bệnh nhân nên được thông báo rằng khi BTX bắt đầu có hiệu lực, những bất đối xứng nhỏ có thể xảy ra và được quan sát thấy ngay cả ở khuôn mặt tự nhiên. Việc tiêm lại để khắc phục sự bất đối xứng hoặc điều chỉnh lại các hiệu ứng chỉ nên được thực hiện trong những trường hợp thực sự cần. Các chuyên gia nên bảo vệ bệnh nhân khỏi khả năng sinh miễn dịch. Hai nghiên cứu phát hiện ra rằng những bệnh nhân phát triển tình trạng không đáp ứng thứ phát với onabotulinumtoxinA (ONA) được tiêm thường xuyên hơn và/hoặc tiêm thêm nhiều hơn những bệnh nhân không phát triển tình trạng kháng thuốc.<sup>27,28</sup>

## **Quầng khuếch tán**

Cần phải có vị trí chính xác để tiêm chất độc thần kinh để mang lại kết quả lâm sàng mong muốn. Biến dạng tạm thời hoặc suy giảm chức năng có thể xảy ra nếu chất độc thần kinh khuếch tán vào cơ lân cận. Khi tiêm BTX-A vào mặt, điều quan trọng cần nhớ là bề mặt tiếp xúc của các cơ biểu hiện trên khuôn mặt yếu do thiếu cân cơ. Mặt khác, các cơ như cơ nhai có một lớp cân để cô lập và tách riêng chúng ra cho các chuyển động được cô lập. Lớp cân này giúp ngăn ngừa tình trạng viêm do lan rộng, nó cũng góp phần vào sự gắn kết giữa cơ và xương. Nó cũng bảo vệ cơ khỏi sự khuếch tán của chất độc.

Nguồn gốc hoặc sự bám dính của các cơ biểu cảm nằm ở lớp bì, do đó gây ra lực kéo da để tạo ra các biểu cảm trên khuôn mặt. Do đó, việc thiếu lớp cân bao phủ các cơ này làm tăng khả năng khuếch tán khi tiêm BTX. Để đạt được tác dụng giới hạn ở một cơ cụ thể, điều cơ bản là phải hiểu và học cách thực hiện với các cấu hình khuếch tán khác nhau của BTX. Việc chọn một sản phẩm cho phép tiên lượng kết quả cao hơn cũng làm giảm khả năng xảy ra tác dụng

phụ. Điều quan trọng nữa là phải xem xét độ pha loãng được sử dụng và làm theo các khuyến cáo, vì sự khuếch tán phụ thuộc vào thể tích được tiêm. Có thể pha loãng chất độc bằng cách sử dụng các thể tích dung dịch muối khác nhau; tuy nhiên, sử dụng lượng dung dịch muối nhiều hơn làm tăng nguy cơ khuếch tán đến các cơ không mong muốn.

Aoki và cộng sự<sup>29</sup> đề xuất rằng các đặc điểm khuếch tán khác nhau là do kích thước phức hợp protein và đặc tính dược lý, nhờ đó trọng lượng phân tử cao của ONA hạn chế sự phân bố trong mô và giải thích sự khác biệt được báo cáo về tác dụng phụ thường với ONA hơn abobotulinumtoxinA (ABO). Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy điều này không đúng. Những nghiên cứu này so sánh sự khuếch tán của ONA và ABO bằng cách đo kích thước của quảng anhidrotic sau khi tiêm các thể tích giống nhau vào trán của bệnh nhân. Sử dụng tỷ lệ liều 1:2,5, 1:3 và 1:4, các tác giả chỉ ra rằng vùng giảm tiết mồ hôi lớn hơn khi dùng ABO ở 93% bệnh nhân ở tất cả các tỷ lệ liều.<sup>30</sup> Điều quan trọng là người ta lập luận rằng trọng lượng phân tử và kích thước phức hợp protein không ảnh hưởng đến hoạt tính sinh học và tính chất dược lý vì BTX-A nhanh chóng phân tách khỏi các protein phức hợp (nếu có) sau khi pha loãng, làm khô và hoàn nguyên chế phẩm.<sup>31</sup> So sánh incobotulinumtoxinA (INCO) với ONA cho thấy không có sự khác biệt trong kích thước của vùng anhidrotic được tạo ra sau khi tiêm cùng một liều lượng.<sup>32</sup>

Các nghiên cứu này cũng cho thấy Dysport (Ipsen) có quảng khuếch tán lớn hơn Botox (Allergan) và Xeomin (Merz) cho thấy quảng tương tự như Botox.

Frevert<sup>25</sup> đánh giá tính ổn định của các công thức thương mại và nhận thấy rằng albumin huyết thanh người (HSA) là cần thiết để ổn định các sản phẩm BTX-A, trong đó ABO có hàm lượng thấp nhất. Lượng HSA thấp trong ABO ít nhất có thể giải thích một phần tại sao không phải tất cả chất độc thần kinh trong ABO đều khả dụng sinh học, tùy thuộc vào nồng độ HSA trong thể tích được tiêm.<sup>33</sup>

## KỸ THUẬT PHA LOÃNG BTX-A

Dung dịch natri clorua 0,9% (nước muối sinh lý) không chất bảo quản được sử dụng để hoàn nguyên BTX đông khô, vì chất bảo quản có thể thay đổi độ pH của dung dịch và ảnh hưởng đến hiệu lực của độc tố. Việc tiêm trở nên gây đau khi sử dụng nước cất để pha loãng. Một kỹ thuật tốt để sử dụng Botox là sử dụng 1 mL nước muối để pha loãng độc tố chứa trong lọ 100 đơn vị (100U), hoặc 0,01 mL mỗi đơn vị (Box 1-5). Tuy nhiên, một số chuyên gia sử dụng 2 mL để pha loãng lọ BTX-A 100U. Trong trường hợp này, một đơn vị độc tố tương ứng với 0,02 mL dung dịch, nghĩa là cần tiêm gấp đôi thể tích để thu được 1U (Box 1-6). Quy trình này có thể dẫn đến sự phân tán độc tố đến các cơ không được nhắm mục tiêu khác, do đó gây ra tác dụng không mong muốn.

### Box 1-5 Pha loãng 100U trong 1 mL nước muối

Pha loãng một lọ BTX 100U (Botox hoặc Xeomin) với 1 mL nước muối, cần tiêm 10U độc tố vào một cơ xác định, tính thể tích X cần tiêm:

$$1,0 \text{ mL} = 100\text{U} \rightarrow X \text{ mL} = 10\text{U} \rightarrow X = 0,1 \text{ mL}$$

Kết luận: Khi dạng pha loãng này để có được 10U thì cần tiêm vào 0,1 mL.

### Box 1-6 Pha loãng 100U trong 2 mL nước muối

Pha loãng một lọ BTX 100U (Botox hoặc Xeomin) với 2 mL nước muối, cần tiêm 10U độc tố vào một cơ xác định, tính thể tích X cần tiêm:

$$2,0 \text{ mL} = 100\text{U} \rightarrow X \text{ mL} = 10\text{U} \rightarrow X = 0,2 \text{ mL}$$

Kết luận: Ở dạng pha loãng này, để có được 10U thì cần tiêm vào 0,2 mL, cần thể tích tiêm gấp đôi so với khi pha loãng với 1 mL.



## Botulinum Toxin for Facial Harmony

Các thí nghiệm về liều gây chết 50 (LD50), trong đó độc tính được đo bằng lượng thuốc nhất định cần thiết để giết một nửa quần thể chuột được thử nghiệm sau khi tiêm trong màng bụng, xác định lượng thuốc trở thành liều tối thiểu cần để hoạt động—nghĩa là lượng thuốc nhỏ nhất cần thiết để tác động tối thiểu. Liều lượng của tất cả các loại BTX được biểu thị dưới dạng đơn vị U, mức đo hoạt lực, không phải mL, mức đo thể tích. Pha loãng thể tích lớn sẽ tạo ra dung dịch ít hoạt lực hơn, nghĩa là cần thể tích độc tố cao hơn để thu được một hoặc nhiều đơn vị BTX. Mặt khác, sử dụng một lượng nhỏ dung dịch muối để pha loãng sẽ tạo ra dung dịch đậm đặc và mạnh hơn. Với công thức này, người thực hiện có thể thu được cùng số lượng đơn vị với lượng tiêm nhỏ hơn. Điều quan trọng cần lưu ý là thể tích tiêm càng cao thì khả năng phân phối thuốc, mức độ khó chịu của bệnh nhân và khả năng bị bầm tím càng cao.

Hình 1-5 cho thấy trang bị cần thiết để pha loãng BTX-A và Hình 1-6 minh họa quy trình. Dưới đây là một số khuyến nghị cơ bản cho quá trình này:



**Hình 1-5** (a) Lọ BTX. (b) Natri clorua 0,9% (nước muối) vô trùng, không chất bảo quản. (c) Ống tiêm Luer-Lok (mL). (d) Kim cỡ 22. (e) Găng tay vô trùng. (f) Hộp đựng kim tiêm.



1. Giữ lạnh lọ ( $2^{\circ}\text{C}$  đến  $8^{\circ}\text{C}$ ).



2. Mở hộp theo hướng dẫn



3. Giữ hộp và lưu số trên nhãn.



4. Cầm bằng đầu ngón tay để tránh làm ấm.



5. Tháo seal và vứt bỏ.



6. Gắn kim vào ống tiêm và rút nước muối ra.



7. Rút số lượng lớn hơn để loại bỏ bóng khí.



8. Đưa kim vào nghiêng  $45^{\circ}$  để đến khi chạm vào cạnh lọ.



9. Bơm từ từ để tránh khuấy trộn dung dịch.



10. Xoay từ từ để làm ấm toàn bộ mặt trong của lọ.



11. Đâm, rút kim lặp lại để làm yếu nút cao su.



12. Lật ngược lọ thuốc và hút chất độc ra

### Hình 1-6 Quy trình pha loãng từng bước.

1. Mở hộp ở vị trí được đề xuất. Đừng vứt bỏ hộp.
2. Tháo seal ra khỏi lọ. Vứt bỏ.
3. Không làm ấm lọ bằng tay; cầm bằng đầu ngón tay.
4. Gắn kim 22G vào ống tiêm Luer-Lok và rút lượng dung dịch muối xác định cần thiết để pha loãng.
5. Đưa kim 22G vào nút cao su ở góc  $45^{\circ}$ , cho đến khi mặt vát của kim chạm vào mặt trong của lọ. Giữ pít-tông để ngăn việc hút nhanh nước muối từ ống tiêm, làm khuấy trộn hỗn hợp.

## Botulinum Toxin for Facial Harmony

6. Không lắc lọ.

7. Đâm, rút kim lặp lại khoảng 10 lần vào cùng một vị trí trong chót cao su để làm mềm cao su, điều này giúp kim tiêm trong tương lai không bị cùn, giúp bệnh nhân giảm đau và bầm tím trong quá trình tiêm.

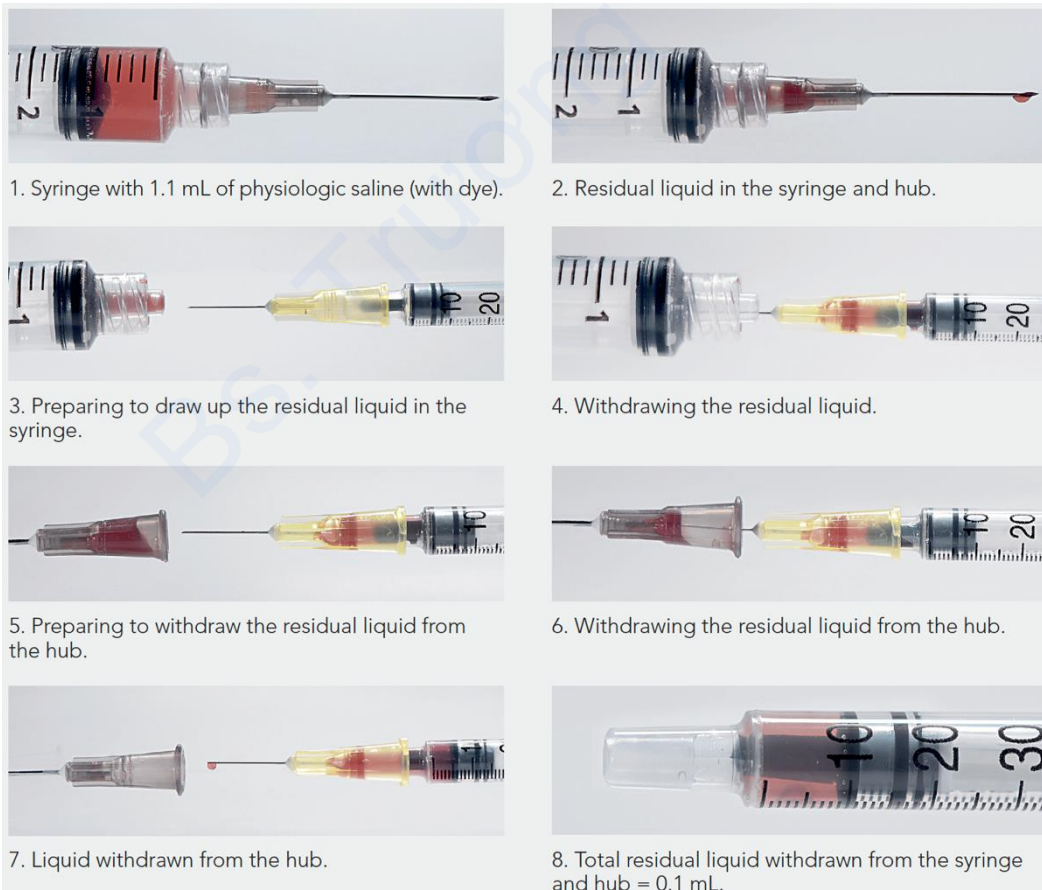
8. Trường hợp không sử dụng hết độc tố đã pha loãng thì cho lọ thuốc vào hộp bảo quản và giữ lạnh dung dịch ở nhiệt độ 2°C đến 8°C. Không đóng băng. Ghi ngày sử dụng lên hộp.

9. BTX (Botox) có thể được sử dụng trong vòng 72 giờ sau khi pha khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 2°C đến 8°C.

**Box 1-7** liệt kê những cân nhắc quan trọng khác đối với việc sử dụng BTX trên lâm sàng.

### Box 1-7 Những lưu ý quan trọng khi sử dụng BTX

- Botox có sẵn ở dạng lọ 50U, 100U và 200U.
- Lọ nên được bảo quản ở nhiệt độ từ 2°C đến 8°C hoặc ở hoặc dưới -5°C.
- Dung dịch pha loãng có thể được giữ ở nhiệt độ 2°C đến 8°C trong tối đa 3 ngày.
- Liều Botox gây chết người là 3.000U.
- Chất độc chỉ nên được pha loãng vài phút trước khi sử dụng.
- Khi pha loãng, nước muối và BTX phải có nhiệt độ tương tự nhau.
- Không dùng kim để đục lỗ lọ nước muối vì nó có thể bị nhiễm vi khuẩn. Mở nơi được chỉ định.
- Nước muối 0,9% không được chứa chất bảo quản để không làm thay đổi hoạt lực của BTX.
- Dung dịch muối nên được bơm từ từ để tránh khuấy trộn dung dịch và làm thoái hoá BTX.
- Khoảng cách giữa các vạch trong ống tiêm 30U lớn hơn trong ống tiêm 100U, giúp đo lường chính xác dễ dàng hơn.



**Hình 1-7** Bù dung dịch bị sót lại.

### Dung dịch bị sót lại

Dung dịch còn sót lại là lượng dung dịch muối không được bơm vào bên trong lọ chứa BTX vì nó được giữ bên trong ống tiêm và kim tiêm được sử dụng trong quá trình pha loãng (Hình 1-7). Điều quan trọng là phải bù lượng chất lỏng còn sót lại để đảm bảo rằng không có đơn vị BTX nào bị lãng phí. Do đó, có thể thêm 0,1 mL nước muối sinh lý vô trùng vào tổng thể tích. Nghĩa là, nếu người thực hiện dự định pha loãng chất độc bằng 1 mL nước muối, họ sẽ rút 1,1 mL nước muối vào ống tiêm, vì sẽ còn lại 0,1 mL trong ống tiêm (xem Hình 1-7). Nếu quy trình này không được tuân thủ, 10% dung dịch pha loãng trong mỗi lọ sẽ bị lãng phí, con số này tăng lên khi xem xét mức lãng phí ròng là 1 lọ cho mỗi 10 lọ được sử dụng. Hình 1-8 minh họa các vạch trên ống tiêm khi pha loãng với 1,1 mL và 2,1 mL, cho thấy việc sử dụng ống tiêm 30U dễ dàng hơn ống tiêm 100U vì khoảng cách giữa các vạch lớn hơn.



**Hình 1-8** (a) Khi pha loãng 100U BTX trong 1,1 mL nước muối, mỗi vạch trên ống tiêm 30U hoặc 100U đại diện cho 1U (một đơn vị BTX). (b) Khi pha loãng 100U độc tố trong 2,1 mL nước muối, cứ hai vạch của ống tiêm 30U hoặc 100U đại diện cho 1U (một đơn vị BTX).

### CHĂM SÓC BỆNH NHÂN

Chăm sóc bệnh nhân là một phần quan trọng trong điều trị BTX. Hình 1-9 thể hiện các bước trong một cuộc hẹn thông thường.



1. Bệnh nhân được chào đón đến phòng khám.



2. Hướng dẫn bệnh nhân ngồi và đưa mẫu bệnh sử để điền vào.



3. Bệnh nhân điền vào mẫu đơn.



4. Bệnh nhân tẩy hết lớp trang điểm trên mặt.



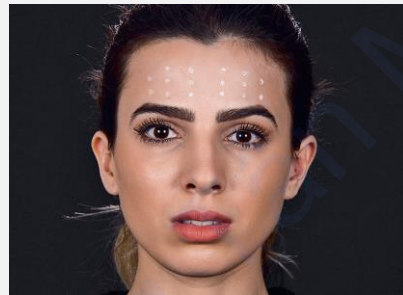
5. Giúp bệnh nhân rửa mặt.



6. Bôi thuốc tê tại chỗ lên mặt.



7. Thực hiện phân tích khuôn mặt và đánh dấu tất cả các vị trí tiêm (xem quy trình xác định vị trí cơ ở [Chương 3](#)).



8. Chụp ảnh để ghi lại khuôn mặt với các vị trí tiêm được đánh dấu (xem quy trình chụp ảnh ở [Chương 2](#)).

|  |   |   |   |   |       |       |
|--|---|---|---|---|-------|-------|
| Masjetter R *13mm Needle                       |   |   | U | U | lines |       |
| Masjetter *13mm Needle                         |   |   | U | U | lines |       |
| Occipitofrontalis R Frontal Belly              | 6 | 3 | 3 | U | 12    | 12    |
| Occipitofrontalis L                            | 6 | 3 | 3 | U | 12    | 12    |
| Orbicularis Oculi R                            | 3 | 3 | 3 | U | 9     | 9     |
| Orbicularis Oculi L                            | 3 | 3 | 3 | U | 9     | 9     |
| Corrugator Supercilli R + Depressor Supercilli | 1 | 3 | 3 | U | 3     | 3     |
| Corrugator Supercilli                          | 1 | 3 | 3 | U | 3     | 3     |
| Procerus                                       | 1 | 4 | 4 | U | 4     | 4     |
| Nasolabiali                                    |   |   |   | U | U     | lines |
| Platysma                                       |   |   |   | U | U     | lines |
| Parasymphysis (anterior)                       |   |   |   | U | U     | lines |

9. Kế hoạch áp dụng được điền và ống tiêm BTX được chuẩn bị và tách riêng (xem [Hình 1-14b](#)).



10. BTX được tiêm vào.



11. Bỏ ống tiêm vào thùng chứa chuyên dụng



12. Làm sạch nhẹ khuôn mặt của bệnh nhân.

**Hình 1-9** Chăm sóc bệnh nhân. Bệnh nhân được hướng dẫn chăm sóc sau điều trị.

## CHỈ ĐỊNH CHUNG CHO BTX-A

BTX là một loại thuốc phổ biến trong hơn 20 năm và có nhiều công dụng điều trị khác nhau. Nghiên cứu ngày càng tăng về BTX-A mang lại những chỉ định mới cho việc sử dụng nó ([Box 1-8](#)). Nói chung, phong bế thần kinh bằng hóa chất là một kỹ thuật an toàn cho kết quả có thể dự đoán được.

**Box 1-8** Chỉ định điều trị bằng BTX-A (Botox, trừ khi có ghi chú khác)

| <b>CHỈ ĐỊNH ĐƯỢC FDA CHẤP THUẬN</b>                                    | <b>OFF- LABEL (BOTOX)</b>     |
|--|-------------------------------|
| Lác  | Rối loạn khớp thái dương hàm  |
| Co thắt mi   | Đau cơ xương mãn tính         |
| Co thắt nửa mặt  | Viêm âm đạo                   |
| Chứng loạn trương lực cổ tử cung (Botox, Dysport, Xeomin và NeuroBloc) | Lành vết thương               |
| Sử dụng thẩm mỹ  | Bệnh thần kinh đái tháo đường |
| Tăng tiết mồ hôi nách  |                               |
| Chứng đau nửa đầu mãn tính   |                               |
| Hoạt động quá mức của cơ trơn thần kinh                                |                               |
| Rối loạn đường tiết niệu dưới  |                               |
| Rối loạn đường tiêu hóa  |                               |
| Co cứng  |                               |
| Chứng khó phát âm do co thắt   |                               |
| Sialoral (chảy nước dãi)   |                               |

### **Sử dụng trong điều trị và thẩm mỹ**

- *Công dụng điều trị:* Tập trung vào việc điều trị các bệnh, có bệnh lý hiện tại.
- *Công dụng thẩm mỹ:* Tập trung vào việc bảo tồn hoặc cải thiện vẻ đẹp hình thể, không có bệnh lý.

Trong thực hành lâm sàng, điều trị bằng BTX-A không phải lúc nào cũng được phân loại là điều trị hoặc thẩm mỹ. Đôi khi, cùng một bệnh nhân sẽ muốn và/hoặc yêu cầu cả hai loại trị liệu, ví dụ, một bệnh nhân lớn tuổi mắc chứng nghiến răng có thể cần liệu pháp điều trị chứng nghiến răng nhưng cũng muốn dùng liệu pháp thẩm mỹ để làm mờ các nếp nhăn.

### **Công dụng điều trị**

Công dụng điều trị của BTX-A trên mặt bao gồm:

- Lác
- Co thắt mi
- Co giật nửa mặt
- Chứng đau đầu
- Nghiến răng
- Chảy nước bọt
- Rối loạn khớp thái dương hàm
- Loạn trương lực cổ tử cung

### **Công dụng thẩm mỹ**

BTX-A đã trở nên phổ biến trên toàn thế giới vì công dụng thẩm mỹ của nó. Hầu hết bệnh nhân hiểu rằng việc sử dụng nó có thể cải thiện và/hoặc làm trẻ hóa ngoại hình của họ, ứng dụng của nó còn mở rộng đến sự bất đối xứng trên khuôn mặt do di chứng liệt hoặc thậm chí các chấn

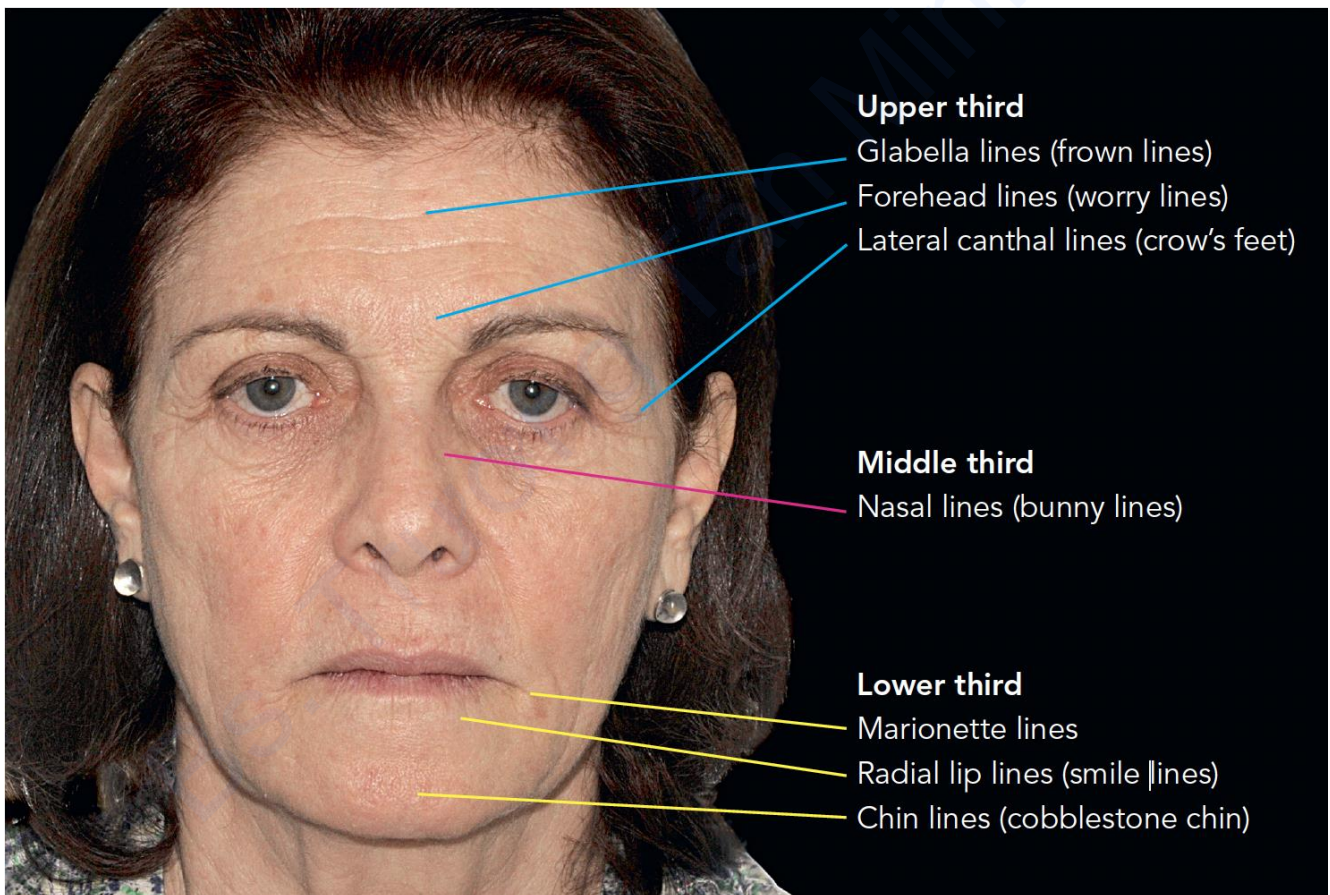
## Botulinum Toxin for Facial Harmony

thương khác trên khuôn mặt. Ở những bệnh nhân mắc các bệnh này, điều trị BTX có thể giúp khôi phục sự tự tin cũng như đời sống xã hội và nghề nghiệp của họ.

Việc sử dụng trong thẩm mỹ cho BTX-A trên mặt bao gồm:

- Các nếp nhăn nông liên quan đến cơ (occipitofrontal, procerus, corrugator supercilii, nasal, orbicularis oculi, orbicularis oris, mentalis, depressor anguli oris; [Hình 1-10](#))
- Giảm thể tích các cơ (nasal, masseter, mentalis, orbicularis oris, platysma)
- Sụp mí mắt nhẹ
- Cải thiện đường viền hàm
- Nâng chân mày
- Tăng độ mở mắt
- Giảm cười hở lợi
- Nâng cao khoé miệng

Ví dụ về điều trị lâm sàng được minh họa trong [Chương 2 và 4](#).

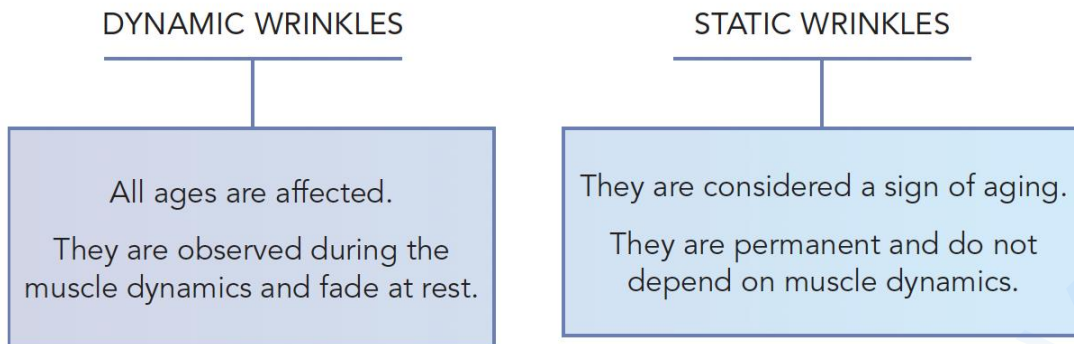


**Hình 1-10** Các nếp nhăn trên khuôn mặt.

### Các loại nếp nhăn trên khuôn mặt

Nếp nhăn trên khuôn mặt được tạo ra khi các cơ gắn với lớp bì làm di chuyển da trong quá trình biểu hiện trên khuôn mặt. Khi các cơ biểu cảm này co lại, da bị kéo vuông góc với các sợi cơ bên dưới, làm da bị nhăn. Nếp nhăn có thể được phân loại là động hoặc tĩnh ([Hình 1-11](#)). Khi chúng được hình thành trong quá trình biểu cảm trên khuôn mặt và mờ dần khi kết thúc hoạt động của cơ, chúng được phân loại là động ([Hình 1-12](#)). Tuy nhiên, khi chúng không mờ đi khi

ở trạng thái nghỉ thì chúng được phân loại là tĩnh (**Hình 1-13**). Theo Oriá và cộng sự<sup>35</sup>, khi lão hóa, da có biểu hiện giảm độ dày biểu bì- bì, giảm độ đàn hồi và tiết bã nhờn của tuyến bã nhờn, đáp ứng miễn dịch bị tổn hại, giảm số lượng tuyến mồ hôi và giảm trương lực mạch máu, khiến mạch máu dễ vỡ. Tất cả những đặc điểm này liên quan với lực kéo da lặp đi lặp lại dẫn đến các dấu hiệu rõ ràng (tức là các nếp nhăn tĩnh).



**Hình 1-11** Phân loại nếp nhăn trên khuôn mặt.



**Hình 1-12** (a và b) Các nếp nhăn động được hình thành trong quá trình biểu cảm và biến mất khi kết thúc hành động. Khi nghỉ ngơi, các nếp nhăn sẽ mờ đi. Việc không có nếp nhăn cho thấy bệnh nhân này còn trẻ.



**Hình 1-13** (a và b) Các nếp nhăn tĩnh được hình thành trong quá trình biểu cảm trên khuôn mặt và không mờ đi khi kết thúc hoạt động của cơ. Khi nghỉ ngơi, chúng đáng chú ý. Sự hiện diện của nếp nhăn cho thấy gương mặt bệnh nhân này đang trong quá trình lão hóa

Các nếp nhăn được hình thành thông qua hoạt động của các cơ biểu hiện trên khuôn mặt. Vì vậy, người ta tin rằng việc giảm hoạt động của cơ có thể làm giảm số lượng và độ sâu của nếp nhăn. BTX-A tạm thời trì hoãn tình trạng nếp nhăn từ tĩnh sang động, mang lại vẻ tươi trẻ cho khuôn mặt. Các nếp nhăn động bắt đầu trở nên tĩnh vào khoảng tuổi 30, vì vậy những bệnh nhân muốn trì hoãn sự khởi phát của chúng nên bắt đầu điều trị ngay trước đó. Quy trình phải được lặp lại 5 tháng một lần để duy trì kết quả. Trọng tâm điều trị chính là 1/3 trên của khuôn mặt (xem **Chương 2**).

Vùng da có khả năng di động càng cao thì nếp nhăn hình thành càng sớm. Ở 1/3 trên, vùng da cạnh mắt có xu hướng xuất hiện nếp nhăn do hoạt động của cơ vòng mắt. Đây là vùng tương đối dễ điều trị bằng BTX-A. Mặt khác, khả năng vận động mạnh của các cơ ở phần giữa



## Botulinum Toxin for Facial Harmony

và phần dưới của khuôn mặt ảnh hưởng đến chức năng miệng khiến da ở những vùng này thể hiện tuổi tác nhiều hơn so với những vùng có khả năng di động thấp hơn.<sup>36</sup> Do tính phức tạp của nó, việc điều trị 1/3 dưới hơn đòi hỏi sự thận trọng và sự chuyên nghiệp hơn.

**Box 1-9** cho thấy checklist các vùng trên khuôn mặt có thể được điều trị bằng BTX-A.

### Box 1-9 Danh sách checklist điều trị BTX

| VÙNG ĐIỀU TRỊ   |
|---|
| <input type="checkbox"/> Đường Glabella (đường cau mày)   |
| <input type="checkbox"/> Đường trán (đường lo lắng)       |
| <input type="checkbox"/> Đường mí mắt bên (vết chân chim) |
| <input type="checkbox"/> Đường mũi (đường thờ)            |
| <input type="checkbox"/> Đường marionette                 |
| <input type="checkbox"/> Đường quanh miệng (đường cười)   |
| <input type="checkbox"/> Đường cằm (cằm đá cuội)          |
| <input type="checkbox"/> Sụp mí mắt                       |
| <input type="checkbox"/> Căng da môi                      |
| <input type="checkbox"/> Tạo hình đường viền hàm          |
| <input type="checkbox"/> Nâng chân mày                    |
| <input type="checkbox"/> Mở rộng độ mở mắt                |
| <input type="checkbox"/> Chỉnh cười hở lợi hàm trên       |
| <input type="checkbox"/> Chỉnh cười hở lợi hàm dưới       |
| <input type="checkbox"/> Nâng khoé môi                    |

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

BTX là một loại thuốc an toàn. Không có biến chứng toàn thân do sử dụng được báo cáo trong y văn. Tuy nhiên, như với mọi sản phẩm dược lý, nên sử dụng thận trọng và tuân theo chỉ định. **Box 1-10** nêu chi tiết các chống chỉ định và chống chỉ định tương đối đối với BTX.

### Box 1-10 Chống chỉ định và chống chỉ định tương đối đối với BTX

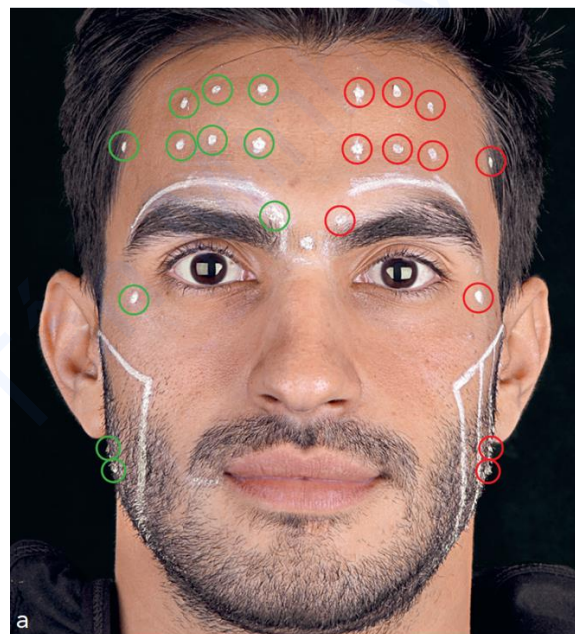
|   |
|---|
| <b>KHÔNG SỬ DỤNG ở những bệnh nhân:</b><br>Đang mang thai hoặc cho con bú<br>Với bất kỳ tình trạng nào sau đây: bệnh nhược cơ, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh cơ, hội chứng nhược cơ Lambert-Eaton<br>Đang dùng một số loại thuốc (aminoglycoside, thuốc chẹn canxi)<br>Bị nhiễm trùng ở vùng điều trị<br>Bị bệnh da liễu ở vùng điều trị (bệnh vảy nến, bệnh chàm)<br>Dị ứng với bất kỳ thành phần nào của BTX-A hoặc BTX-B (ví dụ BTX, albumin người, nước muối, lactose, natri succinate)<br>Bị sự bùng phát herpes ở vùng điều trị |
| <b>Sử dụng rất thận trọng ở những bệnh nhân:</b><br>Công việc phụ thuộc vào các cử động và biểu cảm tự nhiên (ví dụ: diễn viên, ca sĩ, nhạc sĩ, các nhân vật truyền thông khác)<br>Người có tâm lý không ổn định hoặc người có động cơ chưa rõ và kỳ vọng không thực tế   |

## SO SÁNH BOTOX VÀ XEOMIN

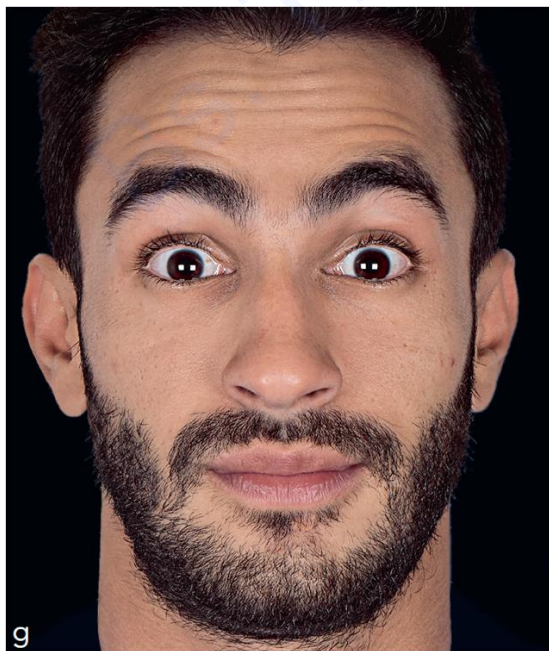
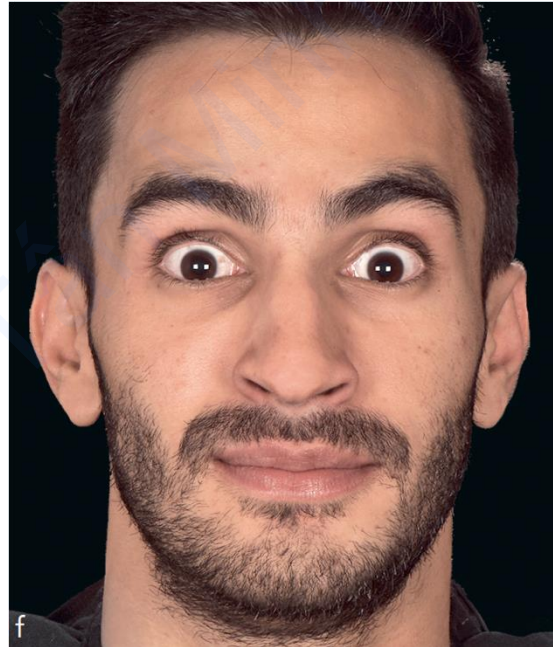
Để đánh giá hiệu quả lâm sàng và thời gian sử dụng của hai nhãn hiệu BTX-A khác nhau, Botox được tiêm ở bên phải khuôn mặt và Xeomin ở bên trái khuôn mặt của bệnh nhân như trong **Hình 1-14**. Các mũi tiêm được tác giả chuẩn bị vào cùng ngày khi chúng được tiêm bằng cùng một loại ống tiêm và kim tiêm và được tiêm với độ nghiêng tương tự và độ sâu tương tự. Các vòng tròn màu xanh lá cây trong **Hình 1-14a** tượng trưng cho các điểm tiêm Botox và các vòng tròn màu đỏ là các điểm tiêm Xeomin. Sau khi tiêm, một số bức ảnh được chụp để đánh giá tác động lâm sàng của cả hai chất độc, chủ yếu ở cơ cằm trán. Trong mỗi buổi chụp ảnh, bệnh nhân được hướng dẫn nhướng mày lên nhiều nhất có thể.

Thử nghiệm này cho thấy Xeomin có tác dụng khởi phát nhanh hơn Botox, mang lại lợi thế quan trọng cho việc sử dụng điều trị ở chỗ bệnh nhân nhận thấy các triệu chứng giảm nhanh hơn. Sau khi tác dụng được hoàn toàn, tác dụng lên cơ cũng tương tự và có hiệu quả trong cùng khoảng thời gian (tức là 52 ngày).

**Hình 1-14** So sánh song song tác dụng của Botox và Xeomin. (a) Điểm tiêm Botox (màu xanh lá cây) và Xeomin (màu đỏ). (b) Bảng thể hiện liều lượng sử dụng tại mỗi điểm tiêm.



| MUSCLES  | POINTS PER MUSCLE | SYRINGE LINES PER POINT | UNITS PER POINT | TOTAL UNIT PER MUSCLE | TOTAL OF SYRINGE LINES | SYRINGES  |
|--|-------------------|-------------------------|-----------------|-----------------------|------------------------|-----------|
| Temporalis R<br><i>Botox</i>                                       | 1                 | 5                       | 5 U             | 5 U                   | 5 lines                | [Syringe] |
| Temporalis L<br><i>Xeomin</i>                                      | 1                 | 5                       | 5 U             | 5 U                   | 5 lines                | [Syringe] |
| Masseter R<br>*13mm Needle<br><i>Botox</i>                         | 2                 | 10                      | 10 U            | 20 U                  | 20 lines               | [Syringe] |
| Masseter<br>*13mm Needle<br><i>Xeomin</i>                          | 2                 | 10                      | 10 U            | 20 U                  | 20 lines               | [Syringe] |
| Occipitofrontalis R<br>Frontal Belly<br><i>Botox</i>               | 6                 | 2                       | 2 U             | 12 U                  | 12 lines               | [Syringe] |
| Occipitofrontalis L<br>Frontal Belly<br><i>Xeomin</i>              | 6                 | 2                       | 2 U             | 12 U                  | 12 lines               | [Syringe] |
| Orbicularis Oculi R<br><i>Botox</i>                                | 1                 | 3                       | 3 U             | 3 U                   | 3 lines                | [Syringe] |
| Orbicularis Oculi L<br><i>Xeomin</i>                               | 1                 | 3                       | 3 U             | 3 U                   | 3 lines                | [Syringe] |
| Corrugator Supercilii R<br>+ Depressor Supercilii<br><i>Botox</i>  | 1                 | 3                       | 3 U             | 3 U                   | 3 lines                | [Syringe] |
| Corrugator Supercilii L<br>+ Depressor Supercilii<br><i>Xeomin</i> | 1                 | 3                       | 3 U             | 3 U                   | 3 lines                | [Syringe] |



**Hình 1-14** (tiếp) (c) Trước xử lý. (d) Sau 7 ngày, Xeomin khởi phát nhanh hơn, được biểu thị bằng số lượng nếp nhăn giảm ở bên trái của khuôn mặt. (e) Sau 21 ngày, cả hai BTX đều cho kết quả tương tự nhau, loại bỏ mọi nếp nhăn một cách hiệu quả. (f) Sau 52 ngày, cả hai sản phẩm vẫn còn hiệu lực. (g) Sau 166 ngày, cả hai sản phẩm đều hết tác dụng và các nếp nhăn động của bệnh nhân đã quay trở lại.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Aoki KR. Botulinum toxin: A successful therapeutic protein. *Curr Med Chem* 2004;11:3085–3092.
2. Sposito MMM. Toxina botulínica tipo A—propriedades farmacológicas e uso clínico. *Acta Fisiátr* 2004;11(suppl 1):S7–S44.
3. Aoki KR, Guyer B. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: A comparative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur J Neurol* 2001;8(suppl 5):21–29.
4. Carruthers A, Carruthers J. Botulinum toxin products overview. *Skin Therapy Lett* 2008;13:1–4.
5. Truong D, Duane DD, Jankovic J, et al. Efficacy and safety of botulinum type A toxin (Dysport) in cervical dystonia: Results of the first US randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2005;20:783–791.
6. Factor SA, Molho ES, Evans S, Feustel PJ. Efficacy and safety of repeated doses of botulinum toxin type B in type A resistant and responsive cervical dystonia. *Mov Disord* 2005;20:1152–1160.
7. Costa J, Espírito-Santo C, Borges A, et al. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;25:CD003633.
8. Comella CL, Jankovic J, Shannon KM, et al. Comparison of botulinum toxin serotypes A and B for the treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2005;65:1423–1429.
9. Flynn TC, Clark RE 2nd. Botulinum toxin type B (MYOBLOC) versus botulinum toxin type A (BOTOX) frontalis study: Rate of onset and radius of diffusion. *Dermatol Surg* 2003;29:519–522.
10. Baumann L, Slezinger A, Vujevich J, et al. A doubleblinded, randomized, placebo-controlled pilot study of the safety and efficacy of Myobloc (botulinum toxin type B)-purified neurotoxin complex for the treatment of crow's feet: A double-blinded, placebo-controlled trial. *Dermatol Surg* 2003;29:508–515.
11. Baumann L, Black L. Botulinum toxin type B (Myobloc). *Dermatol Surg* 2003;29:496–500.
12. Ramirez AL, Reeck J, Maas CS. Botulinum toxin type B (MyoBloc) in the management of hyperkinetic facial lines. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:459–467.
13. Sadick NS. Prospective open-label study of botulinum toxin type B (Myobloc) at doses of 2,400 and 3,000 U for the treatment of glabellar wrinkles. *Dermatol Surg* 2003; 29:501–507.
14. Setler PE. Therapeutic use of botulinum toxins: Background and history. *Clin J Pain* 2002;18(6, suppl):119S–124S.
15. Thakker MM, Rubin PA. Pharmacology and clinical applications of botulinum toxins A and B. *Int Ophthalmol Clin* 2004;44:147–163.
16. Simpson LL. The action of botulinal toxin. *Rev Infect Dis* 1979;1:656–662.
17. Gonnering RS. Pharmacology of botulinum toxin. *Int Ophthalmol Clin* 1993;33:203–226.
18. Neuenschwander MC, Pribitkin EA, Sataloff RT. Botulinum toxin in otolaryngology: A review of its actions and opportunities for use. *Ear Nose Throat J* 2000;79:788–789,792.
19. Blitzer A, Sulica L. Botulinum toxin: Basic science and clinical uses in otolaryngology. *Laryngoscope* 2001;111: 218–226.
20. Lam SM. The basic science of botulinum toxin. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2003;11:431–438.
21. Carruthers A, Carruthers J, Cohen J. A prospective, double-blind, randomized, parallel- group, dose-ranging study of botulinum toxin type A in female subjects with horizontal forehead rhytides. *Dermatol Surg* 2003;29: 461–467.
22. Lew MF, Adornato BT, Duane DD, et al. Botulinum toxin type B: A double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy study in cervical dystonia. *Neurology* 1997;49: 701–707.
23. Hambleton P. Clostridium botulinum toxins: A general review of involvement in disease, structure, mode of action and preparation for clinical use. *J Neurol* 1992; 239:16–20.
24. Klein AW. Dilution and storage of botulinum toxin. *Dermatol Surg* 1998;24:1179–1180.
25. Frevert J. Pharmaceutical, biological, and clinical properties of botulinum neurotoxin type A products. *Drugs R D* 2015;15:1–9.
26. Naumann M, Boo LM, Ackerman AH, Gallagher CJ. Immunogenicity of botulinum toxins. *J Neural Transm (Vienna)* 2013;120:275–290.
27. Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord* 1994;9:213–217.

## Botulinum Toxin for Facial Harmony

28. Dressler D, Bigalke H. Botulinum toxin type B de novo therapy of cervical dystonia: Frequency of antibody induced therapy failure. *J Neurol* 2005;252:904–907.
29. Aoki KR, Ranoux D, Wissel J. Using translational medicine to understand clinical differences between botulinum toxin formulations. *Eur J Neurol* 2006;13(suppl 4):10–19.
30. Trindade de Almeida AR, Marques E, de Almeida J, Cunha T, Boraso R. Pilot study comparing the diffusion of two formulations of botulinum toxin type A in patients with forehead hyperhidrosis. *Dermatol Surg* 2007;33 (special issue):S37–S43.
31. Eisele KH, Fink K, Vey M, Taylor HV. Studies on the dissociation of botulinum neurotoxin type A complexes. *Toxicon* 2011;57:555–565.
32. Sattler G, Callander MJ, Grablowitz D, et al. Noninferiority of incobotulinumtoxinA, free from complexing proteins, compared with another botulinum toxin type A in the treatment of glabellar frown lines. *Dermatol Surg* 2010;36(suppl 4):2146–2154.
33. Wohlfarth K, Wegner F, Bigalke H, Rummel A. The role of human serum albumin and neurotoxin associated proteins in the formulation of different BoNT/A products. Presented at the TOXINS 2012 conference, Miami Beach, FL, 5–8 December 2012.
34. Chen S. Clinical uses of botulinum neurotoxins: Current indications, limitations and future developments. *Toxins (Basel)* 2012;4:913–939.
35. Oriá RB, Ferreira FVA, Santana EN, Fernandes MR, Brito GAC. Estudo das alterações relacionadas com a idade na pele humana, utilizando métodos de histo-morfometria e autofluorescência. *An Bras Dermatol* 2003;78:425–434.
36. Brandt FS, Bellman B. Cosmetic use of botulinum A exotoxin for the aging neck. *Dermatol Surg* 1998;24: 1232–1234.
37. Small R. Botulinum toxin injection for facial wrinkles. *Am Fam Physician* 2014;90:168–175.
38. Niamtu J 3rd. Botulinum toxin A: A review of 1,085 oral and maxillofacial patient treatments. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:317–324.
39. Patel D, Mehta F, Trivedi R, Thakkar S, Suthar J. Botulinum toxin and gummy smile—A review. *IOSR J Dent Med Sci* 2013;4:1–5.