

## การใช้โบทูลินัมทอกซินทางคลินิก (Clinical Use of Botulinum Toxin)

อารีรัตน์ สุพุทธธาดา, พ.บ., ว.ว. เวชศาสตร์ฟื้นฟู

ศาสตราจารย์ ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทนำ

โรคโบทูลิซึม (botulism) เป็นที่รู้จักมาตั้งแต่ พ.ศ.2343 โดย นายแพทย์ J Justinus Kerner<sup>(1)</sup> ต่อมาในปี พ.ศ.2463 Dr.Herman Sommer ที่ Hooper Foundation มหาวิทยาลัยแคลิฟอร์เนียได้สกัด โบทูลินัมทอกซินชนิดเอ (botulinum toxin type A) มาเป็นสารบริสุทธิ์<sup>(1)</sup> ในปลายปี พ.ศ.2503 นายแพทย์ Alan B Scott ศัลยแพทย์ที่ Smith-Kettlewell Eye Research Foundation ที่ซานฟรานซิสโก พบว่าโบทูลินัมทอกซินชนิดเอทำให้กล้ามเนื้ออ่อนแรงได้ และได้เริ่มนำมาใช้รักษาอาการตาเหล่ (strabismus) ในผู้ป่วยเป็นครั้งแรก<sup>(1)</sup> และต่อมาได้นำมาใช้รักษาโรคตากระพริบค้างสองข้าง (blepharospasm) และใบหน้ากระตุกครึ่งซีก (hemifacial spasm) นับจากนั้นมาโบทูลินัมทอกซินได้ถูกนำมาใช้รักษาภาวะต่าง ๆ ที่มีการหดตัวผิดปกติของกล้ามเนื้อมากมาย<sup>(2-12)</sup> ได้แก่ focal dystonia ชนิดต่าง ๆ ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง (spasticity) จากโรคต่าง ๆ การหดตัวผิดปกติของกล้ามเนื้อหูรูด (sphincters) เช่น achalasia, anal spasm, vaginismus และ detrusor-sphincter dyssynergia ความผิดปกติของการเคลื่อนไหวลูกตารวมทั้ง nystagmus ภาวะการเคลื่อนไหวมากผิดปกติ (hyperkinetic disorders) อื่น ๆ รวมทั้ง tics และ tremors การทำงานผิดปกติของระบบอัตโนมัติ (autonomic disorders) เช่น ภาวะการหลังเหงื่อมากผิดปกติ (hyperhidrosis) การหลั่งน้ำลายมากผิดปกติ (sialorrhoea or hypersalvation) และด้านความสวยงาม เช่น glabellar lines, crow's feet, forehead lines ในระยะหลังได้นำมาใช้รักษาอาการปวด รวมถึง myofascial pain syndrome, tension headache และ migraine

## ระดับหลักฐานงานวิจัย (level of evidences) ของการรักษาด้วยโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ

The European Federation of Neurological Societies (EFNS) dystonia guidelines แนะนำให้ใช้ โบทูลินัมทอกซินชนิดเอเป็นการรักษาลำดับแรก (first line treatment) ของ primary cranial (ไม่รวม oromandibular) หรือ cervical dystonia และยังแนะนำใน writing dystonia.<sup>(11)</sup> โบทูลินัมทอกซินชนิดบี ใช้กรณีมีแอนติบอดีต่อโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ<sup>(12)</sup> จาก evidence-based systematic review โดย the American Academy of Neurology (AAN) พบว่าโบทูลินัมทอกซินชนิดเอควรใช้รักษา cervical dystonia โดยมีหลักฐานงานวิจัยระดับ A (level A evidence) และ blepharospasm โดยมีหลักฐานงานวิจัยระดับ B, focal upper extremity dystonia โดยมีหลักฐานงานวิจัยระดับ B, adductor laryngeal dystonia โดยมีหลักฐานงานวิจัยระดับ B, upper extremity tremor โดยมีหลักฐานงานวิจัยระดับ B, hemifacial spasm โดยมีหลักฐานงานวิจัยระดับ C และ motor tic โดยมีหลักฐานงานวิจัยระดับ C<sup>(7)</sup> ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง (Spasticity) ทั้งในผู้ใหญ่และเด็ก โดยมีหลักฐานงานวิจัยระดับ A<sup>(8)</sup> การทำงานผิดปกติของระบบอัตโนมัติ (autonomic disorders) เช่น ภาวะการหลังเหงื่อมากผิดปกติที่รักแร้ (axillary hyperhidrosis) โดยมีหลักฐาน

งานวิจัยระดับ A ภาวะการหลังเหงื่อมากผิดปกติที่ฝ่ามือ (palmar hyperhidrosis) โดยมีหลักฐานงานวิจัยระดับ B การหลั่งน้ำลายมากผิดปกติ (drooling or hypersalvation) โดยมีหลักฐานงานวิจัยระดับ B ภาวะผ่นังกระเพาะปัสสาวะบีบตัวแรง (detrusor overactivity) โดยมีหลักฐานงานวิจัยระดับ A การหดตัวผิดปกติของกล้ามเนื้อหูรูด (sphincters) ในผู้ป่วยบาดเจ็บไขสันหลังได้แก่ detrusor-sphincter dyssynergia โดยมีหลักฐานงานวิจัยระดับ B ปวดศีรษะแบบ episodic migraine และ tension headache โดยมีหลักฐานงานวิจัยระดับ B<sup>(9)</sup>

โบทูลินัมทอกซินมีประโยชน์หลายอย่างเหนือยาบรรเทาและ การผ่าตัดในการรักษาโรคซึ่งในสมัยก่อนจัดเป็นโรคที่รักษายาก ดังกล่าว ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่เป็นแบบทั่วตัว (systemic) พบน้อยมาก และไม่พบการทำลายเนื้อเยื่อแบบถาวร มีความปลอดภัยสูง ฤทธิ์ของยาทางคลินิกขึ้นกับขนาดยาที่ใช้ ฤทธิ์ข้างเคียงอื่นไม่พึงประสงค์จะเป็นชั่วคราวเท่านั้น ส่วนใหญ่แล้วผู้ป่วยจะพอใจต่อการรักษา

โบทูลินัมทอกซินแต่ละผลิตภัณฑ์จะมีความแรง (potency) ของทอกซิน และปริมาณยาที่ต้องใช้ในการรักษาไม่เท่ากัน แต่ละผลิตภัณฑ์และแต่ละ serotype มีลักษณะทางชีวภาพต่างกัน ซึ่งทำให้ประสิทธิภาพและฤทธิ์ข้างเคียงมีความแตกต่างกัน<sup>(13-15)</sup>

## กลไกการออกฤทธิ์

จุดที่ออกฤทธิ์ของโบทูลินัมทอกซินนั้นอยู่ที่รอยต่อระหว่างเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ โดยเซลล์ประสาทสั่งการที่อยู่ในไขสันหลังจะส่ง myelinated axon ไปที่ใยกล้ามเนื้อโดยเข้าสู่กล้ามเนื้อที่ motor end plate ซึ่งเป็นตำแหน่งออกฤทธิ์ของโบทูลินัม โดยการออกฤทธิ์จะมีขั้นตอนต่าง ๆ<sup>(13-15)</sup> ดังนี้ 1) การจับ (binding) โบทูลินัมทอกซินส่วน heavy chain จะจับกับตัวรับที่จำเพาะบนเยื่อหุ้มของเซลล์ประสาทชนิด cholinergic คุณสมบัติด้านชีวเคมีของตัวรับเหล่านี้อาจเป็นโปรตีนร่วมกับ gangliosides 2) กระบวนการ internalization เมื่อโบทูลินัมทอกซินจับกับตัวรับแล้วจะเข้าไปใน ส่วนปลายของเซลล์ประสาทโดย endocytosis ในส่วนของ vesicle ที่เป็นกรด 3) กระบวนการ translocation สิ่งแวดล้อมที่มีคุณสมบัติ เป็นกรดนี้ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของทอกซินทำให้เกิดการปล่อย light chain ออกจาก heavy chain โดยลด disulfide bridge และเกิด translocation ของ light chain ผ่านเยื่อหุ้มชนิด hydrophobic ของ vesicle เข้าไปใน cytosol 4) ยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาท (neurotransmitter) เป็นระยะที่ทำให้เกิดผลของการออกฤทธิ์ โดยโบทูลินัมทอกซินที่ serotypes ต่างกันจะออกฤทธิ์ที่โปรตีนเป้าหมายภายในเซลล์ต่างกันเพื่อยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาท 5) การฟื้นกลับมาทำงานใหม่ การยับยั้ง exocytosis ของโบทูลินัมทอกซินจะเกิดขึ้นชั่วคราว และการส่งต่อกระแสประสาท จะกลับมาทำงานใหม่ ทำให้ในทางคลินิกต้องมีการฉีดโบทูลินัมทอกซินซ้ำ เพื่อให้ฤทธิ์ทางคลินิกคงอยู่ การศึกษาทางพยาธิวิทยาพบมีการงอกใหม่ของเส้นประสาท (nerve sprouting) ที่

neuromuscular junction หลังจากมีการยับยั้งการทำงานของ neuromuscular junction เป็นเวลานาน การฉีดโบทูลินัมทอกซินทำให้เกิด reversible denervation atrophy ของกล้ามเนื้อโดยไม่มีใยฝืด (fibrosis)

โบทูลินัมทอกซินชนิดเออาจปรับเปลี่ยนการตอบสนองต่อการรับความรู้สึกที่ส่งไปยังระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) ลักษณะทางคลินิกที่สนับสนุนสมมติฐานนี้ คือ การฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอแล้วมีผลต่อกล้ามเนื้อมัดที่ไม่ได้ฉีดด้วยซึ่งพบมากในส่วนแขนขาที่มีกล้ามเนื้อหดเกร็ง

ผลลดความเจ็บปวดของโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ<sup>(5,6,9,16)</sup> เริ่มรายงานครั้งแรกปี พ.ศ.2538 ในการศึกษาโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ ในการรักษา cervical dystonia หลังจากนั้นมียางานการใช้โบทูลินัมทอกซินชนิดเอในการลดปวดในภาวะ myofascial pain syndrome blepharospasm temporomandibular disorder and bruxism back pain painful myoclonus prostatic pain ปวดศีรษะชนิด cervicogenic ชนิด cluster ชนิด tension และปวดศีรษะไมเกรน การศึกษาล่าสุดพบว่า โบทูลินัมทอกซินชนิดเออาจยับยั้งสัญญาณความปวดด้วยกลไก 4 อย่าง ได้แก่<sup>(16)</sup> 1) ลดอาการเกร็งของกล้ามเนื้อ 2) ลดการทำงานของ muscle spindle 3) ส่งกระแสประสาทย้อนกลับไปยังระบบประสาทส่วนกลางทำให้ลดข้อมูลด้านความเจ็บปวด 4) อาจยับยั้งสารสื่อประสาทตัวอื่นด้วยนอกจากอะซีติลโคลีน เช่น substance P , calcitonin gene-related peptide (CGRP) จากเซลล์ประสาท ทั้งในเนื้อเยื่อส่วนปลายและระบบประสาทส่วนกลาง

อะซีติลโคลีนเป็นสารสื่อประสาทใน postganglionic fibres ของแขนง parasympathetic ของระบบประสาทอัตโนมัติ ใยประสาทเหล่านี้จะเลี้ยงหลายต่อม (glands) จึงมีการทดลองนำโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ มาใช้ในการรักษาภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติ (hyperhidrosis) และภาวะน้ำลายหลั่งมากผิดปกติ (hypersalivation) มีการศึกษาวิจัยพบว่าโบทูลินัมทอกซินชนิดเอเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพในภาวะเหล่านี้<sup>(9,16)</sup>

### ชนิด ขนาดและวิธีบริหารยา<sup>(2-12)</sup>

เนื่องจากแต่ละผลิตภัณฑ์ของโบทูลินัมทอกซินมีลักษณะเฉพาะตัว จึงเป็นการยากที่แพทย์จะตัดสินใจว่าผลิตภัณฑ์ใดจะดีกว่ากัน โดยเฉพาะในประเทศที่มีหลายผลิตภัณฑ์และหลาย serotypes

ก่อนทำการรักษาต้องมีการเห็นยินยอม (informed consent) และอธิบายให้ผู้ป่วยทราบถึงความเสี่ยงของการรักษา และการรักษาอื่น ๆ ที่เป็นไปได้ให้ผู้ป่วยได้มีทางเลือก ควรมีการตรวจประเมินผู้ป่วย และพิจารณาหาขนาดยาที่เหมาะสม

ยาโบทูลินัมทอกซินชนิดเอที่มีการใช้ในทางการแพทย์ ได้แก่ Botox® (onabotulinumtoxin A; Allergan, Inc., Ireland), Dysport® (abobotulinumtoxin A; Ipsen Ltd, UK), และ Xeomin (incobotulinumtoxin A; botulinum toxin type A [150 kD], free from complexing proteins; NT 201; Merz Pharmaceuticals GmbH, Germany). สำหรับ Xeomin (incobotulinumtoxin A) ผลิตขึ้นเพื่อลดการเกิดแอนติบอดีในผู้ป่วยที่ต้องฉีดยาหลายครั้ง แต่ยังมีการใช้ไม่แพร่หลายนัก ในประเทศไทยยังไม่มีการใช้

BOTOX® จะถูกบรรจุใน vial ขนาด 100 ยูนิตต่อ 1 vial เก็บไว้ที่อุณหภูมิ -5 องศาเซลเซียส ในน้ำแข็งแห้ง frozen vacuum-dried toxin จะถูกผสมด้วย 0.9% non-preserved sterile saline ในความเข้มข้นต่าง ๆ กัน ขึ้นกับโรคที่จะรักษา pH ประมาณ 7 การฉีดน้ำเกลือเข้าขวดยาควรทำอย่างเบา ๆ เนื่องจาก โบทูลินัมทอกซิน

ถูกทำลายโดยฟองอากาศ หรือการเขย่าสั้นสะเทือนแรง ส่วนใหญ่จะใช้ความเข้มข้น 2.5-10 ยูนิตต่อ 0.1 มิลลิลิตรโดยผสมกับ 0.9% non-preserved sterile saline 1-4 มิลลิลิตร

Dysport® จะถูกบรรจุใน vial ขนาด 500 ยูนิตต่อ vial เก็บไว้ที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ผสมด้วย 0.9% non-preserved sterile saline เช่นกัน pH ประมาณ 7 ส่วนใหญ่จะใช้ความเข้มข้น 20 ยูนิตต่อ 0.1 มิลลิลิตรโดยผสมกับ 0.9% non-preserved sterile saline 2.5 มิลลิลิตร

พบว่ามีความแตกต่างระหว่างแพทย์ผู้รักษาในเรื่องเทคนิคการฉีดยาจำนวนของตำแหน่งฉีดในกล้ามเนื้อแต่ละมัด กล้ามเนื้อมัดที่ฉีด และการใช้เครื่องตรวจไฟฟ้ากล้ามเนื้อ (electromyography: EMG) และไฟฟ้ากระตุ้น (electrical stimulation: ES) ร่วมด้วยหรือไม่ พบว่าการฉีดยาหลายจุดในกล้ามเนื้อแต่ละมัดจะมีผลแทรกซ้อน (complication) น้อยกว่า<sup>(17,18)</sup> พบว่าภาวะกลืนลำบาก (dysphagia) ในผู้ป่วย cervical dystonia ที่ฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอจะลดลงร้อยละ 50 เมื่อฉีดหลาย ๆ จุดในกล้ามเนื้อแต่ละมัด แทนที่จะฉีดจุดเดียวแต่ถ้ากล้ามเนื้อมัดเล็ก เช่น กล้ามเนื้อของกล่องเสียง ควรฉีดจุดเดียว<sup>(19)</sup>

ใช้ tuberculin syringe ขนาด 1 มิลลิลิตร พร้อมเข็มขนาด 27-32 ในการฉีดยา สำหรับกล้ามเนื้อ โบหน้า ควรใช้เข็มเล็ก 30-32 gauge หากกล้ามเนื้อมัดเล็ก เช่น กล้ามเนื้อคอ ควรใช้เข็มยาว

เข็ม monopolar Teflon – coated EMG injection ใช้ในการ guide เพื่อหาตำแหน่งของกล้ามเนื้อมัดที่ต้องการฉีดยา ในกรณีกล้ามเนื้อมัดเล็กซึ่งคลำไม่ได้หรือกรณีที่ยากที่จะหาตำแหน่งกล้ามเนื้อ เช่น กล้ามเนื้อของสายเสียง (vocal cords) กล้ามเนื้อขากรรไกรเล็ก และกล้ามเนื้อคอชั้นลึก ๆ กล้ามเนื้อแขนขา และอาจต้องใช้ EMG guidance กรณีฉีดกล้ามเนื้อ zygomaticus major หรือ zygomaticus minor เพื่อให้แน่ใจว่ายายาเข้าไปในกล้ามเนื้อจริง ๆ อาจใช้ไฟฟ้ากระตุ้นในกรณีที่ต้องการหากล้ามเนื้อเป้าหมายหลัก ในคนไข้ที่มีลักษณะกล้ามเนื้อหลายกลุ่มหดเกร็งพร้อมกัน และกรณีที่คนไข้มีความบกพร่องของสติปัญญา การรับรู้ไม่สามารถมีการควบคุมการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อในการใช้ EMG guidance ได้<sup>(18,19)</sup>

การนำทางโดยใช้คลื่นความถี่สูงหรือคลื่นอัลตราซาวด์ (Ultrasound (U/S) guidance) ได้นำมาใช้ในการฉีดโบทูลินัมทอกซินที่ต่อมลูกหมาก ในภาวะ benign prostatic hyperplasia และต่อมน้ำลายในการรักษา sialorrhoea และกล้ามเนื้อเล็ก ๆ เช่น iliopsoas และ puborectalis ในผู้ป่วยเด็กสมองพิการ และคนไข้ที่ท้องผูก ในปัจจุบันได้นำมาใช้ในกล้ามเนื้อต้นคอโดยเฉพาะเด็ก มีข้อดีหลายประการ ได้แก่ สามารถเห็นและหลีกเลี่ยงปลายเข็มไม่ให้โดนอวัยวะใกล้เคียง เช่น หลอดเลือด เส้นประสาท ยืนยันได้ว่าปลายเข็มเข้าไปในกล้ามเนื้อ วินิจฉัยได้ว่ากล้ามเนื้อมีการหดค้าง (contracture) หรือมีพังผืดยึดติด (muscle fibrosis) และไม่ต้องใช้เข็มพิเศษซึ่งมีราคาแพง และยังสามารถเห็นการหดตัวของกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อรอบ ๆ แบบ real-time ด้วย<sup>(19)</sup>

### ข้อควรระวังและฤทธิ์ข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์<sup>(2-12)</sup>

พบว่ามีความปลอดภัยสูงเมื่อใช้โบทูลินัมทอกซินชนิดเอโดยแพทย์ผู้มีประสบการณ์และความชำนาญ อย่างไรก็ตามมียางานพบการลดขนาดของใยกล้ามเนื้อชนิด II B ในกล้ามเนื้อที่อยู่ไกลจากจุดฉีดยาในผู้ป่วย cervical dystonia โบทูลินัมทอกซินจำนวนน้อยอาจเข้าไปในระบบไหลเวียนเลือดขณะฉีดยาทำให้เกิดฤทธิ์ข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ได้ พบว่ามี “remote effect” คือ พบหลักฐานในทาง EMG ว่าทอกซินมีการกระจายไปยังกล้ามเนื้อมัดที่อยู่ไกล

ออกไปจากจุดยึดขาในผู้ป่วยที่ฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอชขนาดเล็กน้อย ในการรักษา blepharospasm และในผู้ป่วยที่ใช้ขนาดมากในการรักษา cervical dystonia ลักษณะที่พบ คือ เพิ่ม jitter ในกล้ามเนื้อ แขน ขา ในการตรวจ single-fiber EMG แต่ไม่พบลักษณะทางคลินิก เช่น กล้ามเนื้ออ่อนแรงหรือความผิดปกติทางระบบประสาทใด ๆ และยังไม่ทราบว่า jitter จะคงอยู่นานเท่าใด<sup>(18)</sup>

พบมีข้อมูลการใช้โบทูลินัมในหญิงตั้งครรภ์และไม่พบ teratogenicity แต่ไม่แนะนำให้ใช้ในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร และให้ระวังอย่างมากในการใช้ในผู้ป่วย myasthenia gravis, Eaton-Lambert syndrome และ motoneuron disease โดยเฉพาะเมื่อใช้ขนาดยาสูง ๆ เช่น cervical dystonia พบ idiosyncratic reactions น้อยมาก รวมถึงผื่นแดงและหนังตาตกเมื่อฉีดที่กล้ามเนื้อไกลจากใบหน้า<sup>(16)</sup>

### ข้อจำกัดของการใช้โบทูลินัมทอกซิน<sup>(2-12)</sup>

ข้อจำกัดของการใช้โบทูลินัมทอกซินในการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง คือ การที่ต้องใช้ยาปริมาณมากในกล้ามเนื้อมัดใหญ่ จะมีปัญหาในเรื่องของขนาดยาสูงสุดที่ใช้ได้ในการฉีดแต่ละครั้ง ในผู้ใหญ่ไม่เกิน 500 ยูนิตของ BOTOX<sup>®</sup> หรือ 1,500 ยูนิตของ Dysport<sup>®</sup> ในเด็กไม่เกิน 20 ยูนิตต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมของ BOTOX<sup>®</sup> หรือไม่เกิน 30 ยูนิตต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมของ Dysport<sup>®</sup> และค่าใช้จ่ายในการรักษาก็จะสูงด้วยหากใช้ยาปริมาณมาก ๆ นอกจากนี้ยังมีโอกาสเกิดแอนติบอดี (antibody) หากใช้ขนาดยาสูง ๆ

### การวางแผนการรักษาด้วยโบทูลินัมทอกซิน<sup>(2-12)</sup>

แพทย์ผู้ทำการรักษาต้องมีเป้าหมายที่ชัดเจนในการรักษาว่าหวังผลในเรื่องใด ควรประเมินว่าหลังการรักษาแล้วจะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยหรือไม่และควรลดการเกร็งของกล้ามเนื้อเล็กน้อยเพียงใด จึงจะไม่เป็นผลเสียต่อผู้ป่วย ในความคิดเห็นของผู้เขียนเห็นว่าปัญหาที่สำคัญที่สุดในการรักษาผู้ป่วยด้วยโบทูลินัมทอกซิน คือ การพิจารณาว่า ผู้ป่วยรายใดที่เหมาะสมกับการฉีดยา และถ้าเหมาะสมควรฉีดที่กล้ามเนื้อมัดใด ฉีดปริมาณมากน้อยเพียงใด

### การเลือกผู้ป่วย<sup>(2-12)</sup>

เมื่อตรวจประเมินผู้ป่วยครั้งแรก จากประสบการณ์ของผู้เขียน มีข้อควรประเมินที่สำคัญดังนี้<sup>(3)</sup>

1) ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งอาจเป็นเฉพาะที่หลาย ๆ แห่งหรือทั้งตัว การฉีดโบทูลินัมทอกซินเหมาะในการลดเกร็งเฉพาะที่ โดยที่หากต้องการลดเกร็งหลายแห่ง ต้องพิจารณาว่าขนาดยาที่ใช้จะสูงเกินกำหนดหรือไม่ ดังนั้นการเลือกกล้ามเนื้อมัดที่จะฉีดเป็นสิ่งที่สำคัญมาก แม้ว่าการฉีดโบทูลินัมทอกซินจะเป็นการรักษาเฉพาะที่ แต่อาจทำให้การทำงานของกล้ามเนื้อมัดที่ไม่ได้ฉีดยาคิดขึ้นด้วย โดยการลด synergy patterns เมื่อฉีดยาที่กล้ามเนื้อมัดหนึ่งจะพบว่ากล้ามเนื้อมัดที่อยู่ใกล้ ๆ จะลดเกร็งลงด้วย จากประสบการณ์ของผู้เขียนพบว่าในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีการทำงานร่วมกันของกล้ามเนื้อกลุ่มงอ (flexor synergy) ของส่วนแขน เมื่อฉีดโบทูลินัมทอกซินที่กล้ามเนื้อ biceps และ flexor carpi radialis แล้วพบว่ากล้ามเนื้อ flexor digitorum profundus และ flexor digitorum superficialis จะคลายการเกร็งลงด้วยโดยไม่จำเป็นต้องฉีดยาที่กล้ามเนื้อทั้งสองมัด ดังกล่าว

2) กล้ามเนื้อมัดที่เลือกฉีดยาแล้วทำให้อ่อนแรงจะต้องไม่ทำให้สูญเสียการทำงานที่ทำได้อยู่ในขณะก่อนฉีดยา และต้องทำให้การทำงานของผู้ป่วยดีขึ้น หรือทำให้บรรลุเป้าหมายของการรักษาอื่น ๆ เช่น ดูแลท่าความสะอาดง่ายขึ้น เป็นต้น ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่สามารถเคลื่อนไหวได้เองเลย การฉีดโบทูลินัม

ทอกซินจะไม่ช่วยให้การทำงานดีขึ้น แต่หากผู้ป่วยมีแนวโน้มจะเกิดแผลกดทับหรือติดเชือยู่ที่ข้อศอก รักแร้ หรือฝ่ามือ หรือมีกล้ามเนื้อเกร็งมากจนผู้ดูแลไม่สามารถหยิบข้อให้เคลื่อนไหวได้และหวังผลด้านการทำความสะอาด ก็สามารถฉีดโบทูลินัมทอกซินในผู้ป่วย multiple sclerosis ที่ยังคงมีการเคลื่อนไหวส่วนแขนได้เองการฉีดโบทูลินัมทอกซินควรใช้ขนาดน้อย เพื่อไม่ให้กล้ามเนื้ออ่อนแรงมากจนทำงานไม่ได้

3) เลือกว่าควรฉีดยาที่กล้ามเนื้อมัดใดก่อน บ่อยครั้งที่ไม่สามารถฉีดยาที่กล้ามเนื้อทุกมัดที่ต้องการลดเกร็งได้ในครั้งเดียว เนื่องจากจะต้องใช้ขนาดยาที่สูงเกินกว่าที่กำหนด จำเป็นต้องนัดผู้ป่วยมาฉีดยาอีกครั้งที่กล้ามเนื้อมัดอื่น ซึ่งอาจเป็นมัดที่อยู่ในกลุ่มที่ทำงานร่วมกันหรือกลุ่มที่อยู่ไกลออกไปหรือบางครั้งเมื่อกล้ามเนื้อมัดที่ฉีดยาค้างแรกอ่อนแรงลง ทำให้กล้ามเนื้อมัดอื่น ๆ เกร็งขึ้น เช่น เมื่อฉีดยาที่กล้ามเนื้อที่ใช้ในการงอข้อมือ แล้วพบว่ากล้ามเนื้อที่ใช้ในการกระดกข้อมือเกร็งขึ้น ซึ่งต้องประเมินว่ากล้ามเนื้อที่ใช้ในการกระดกข้อมือที่เกร็งมากขึ้นนี้ช่วยให้การหยิบจับของการทำกิจวัตรประจำวันดีขึ้นหรือไม่ หากไม่ดีขึ้นอาจต้องฉีดโบทูลินัมทอกซินขนาดน้อยที่กล้ามเนื้อที่ใช้ในการกระดกข้อมือ เพื่อลดการเกร็งลงเล็กน้อย อย่างไรก็ตาม หากแพทย์มีประสบการณ์และความชำนาญก็ควรประเมินผู้ป่วยให้ได้ก่อนว่าควรลดเกร็งที่กล้ามเนื้อที่ใช้ในการงอข้อมือเพียงใด เพื่อที่จะไม่ทำให้หลังฉีดยาแล้วกล้ามเนื้อที่ใช้ในการงอข้อมือไม่มีแรงต่อสู้กับการเกร็งของกล้ามเนื้อที่ใช้ในการกระดกข้อมือขึ้นเลยเพื่อที่จะได้ไม่ต้องฉีดยาที่กล้ามเนื้อที่ใช้ในการกระดกข้อมืออีก

(4) ควรมีเกณฑ์วัดทางคลินิกที่ชัดเจน เพื่อตรวจประเมินผู้ป่วยก่อนฉีดยา และควรมีการบันทึกวิดิทัศน์ไว้ด้วย การประเมินผู้ป่วยก่อนและหลังการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอชมีความสำคัญมาก เพื่อจะได้พิจารณาเป้าหมายการรักษา วางแผนการรักษา ประเมินผลการรักษาได้อย่างดี การประเมินมีทั้งเกณฑ์ทางคลินิก และเกณฑ์ทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งเป็นการประเมินเชิงปริมาณ

### ขนาดยา<sup>(2-12)</sup>

ปัญหาเรื่องการเกิดแอนติบอดีเป็นสิ่งสำคัญในการพิจารณาขนาดยารวมในการฉีดแต่ละครั้ง และความถี่ของการฉีดแต่ละครั้ง อย่างไรก็ตามรายงานเรื่องแอนติบอดีจากการฉีดโบทูลินัมทอกซินเพื่อรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งยังมีน้อยมาก ข้อแนะนำคือ ระยะห่างของการฉีดแต่ละครั้งควรมากกว่า 3 เดือน และใช้ขนาดยาน้อยที่สุดที่จะได้ผล ห้ามใช้โบทูลินัมทอกซินในหญิงตั้งครรภ์ ให้นมบุตร และโรคทาง neuromuscular disease และระวังในผู้ป่วยที่ได้ยากลุ่ม aminoglycoside ร่วมด้วย

จากประสบการณ์ของผู้เขียนในการรักษาผู้ป่วยที่คลินิกลดเกร็งโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่าขนาดยาที่ใช้ในคนไทยน้อยกว่า คือ เพียง 1/2-2/3 ของขนาดยาในต่างประเทศ อาจเนื่องจากลักษณะภูมิอากาศในเมืองไทยที่ร้อนทำให้กล้ามเนื้อที่หดเกร็งมีการยืดยาวออกได้ดีกว่าและกล้ามเนื้อมีขนาดเล็กกว่าเมื่อเทียบกับในต่างประเทศ<sup>(3)</sup>

### แอนติบอดี (antibodies) และการดื้อยาทางคลินิก

ปีพ.ศ.2527 ที่มหาวิทยาลัยโคลัมเบียนายแพทย์ Brin และคณะได้เริ่มใช้โบทูลินัมทอกซินชนิดเอชที่ผลิตโดยนายแพทย์ Alan Scott ในตอนนั้นยังไม่มีแนวทางในการรักษาเลย ยังไม่ทราบขนาดยาและความถี่ในการฉีดแต่ละครั้ง นายแพทย์ Brin และคณะจึงฉีดตามความต้องการของผู้ป่วย มีการฉีด “booster” คือ ฉีดซ้ำ ๆ เมื่อยังพบมีการกระดกของกล้ามเนื้ออยู่ แล้วรายงานความสำเร็จของการใช้วิธีนี้ เป็นขนาดยาที่ผู้ป่วยแต่ละรายใช้ เมื่อรักษาไปนานหลายปี

Brin และคณะเริ่มพบการดีดอานในผู้ป่วยบางราย<sup>(16)</sup> ปัจจุบันจึงมีการแนะนำว่า “ห้ามฉีดบ่อยกว่า 3 เดือนต่อครั้ง ห้ามฉีด booster และพยายามใช้ขนาดยาน้อยที่สุดที่ได้ผลก็พอ<sup>(2-16)</sup>

## การรักษาวิธีอื่นร่วมกับการฉีดโบทูลินัมทอกซิน<sup>(2-12)</sup>

### การรักษาทางเวชศาสตร์ฟื้นฟู

หลังการฉีดยาแล้วผลที่ได้จะดีหรือไม่ขึ้นอยู่กับการรักษาทางเวชศาสตร์ฟื้นฟูเป็นสำคัญ ได้แก่<sup>(2)</sup>

1) การออกกำลังกายเพื่อการบำบัดรักษา ประการแรก คือการออกกำลังกายเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อกลุ่มที่ทำงานตรงข้ามเนื่องจากภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งที่เป็นมานาน จะมีการดึงยึดของกล้ามเนื้อกลุ่มที่ทำงานตรงข้ามเป็นเวลานานจนเกิดความเสียหายถึงตัวไป จำเป็นต้องได้รับการฟื้นฟูความตึงตัวและความแข็งแรง นอกจากนี้ควรเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อมัดอื่นที่ไม่ได้มีการเกร็งตัวด้วยเพื่อช่วยการทำงานให้ดีขึ้น สำหรับกล้ามเนื้อที่หดเกร็งซึ่งได้รับการฉีดยาไปแล้วนี้ควรให้การออกกำลังกายเพื่อเพิ่มความยืดหยุ่นและเพิ่มพิสัยการเคลื่อนไหวของข้อ ลำดับสุดท้าย คือ การฝึก proprioceptive input โดยการออกกำลังกายที่มีการลงน้ำหนักผ่านข้อต่อเพื่อให้มีการรับรู้การเคลื่อนไหวของข้อที่เกี่ยวข้องกับการเกร็งตัวและฝึกการทรงตัว (balance) ตลอดจนความทนทาน (endurance) ในการทำงาน

2) การฝึกเดิน โดยฝึกการประสานงานกัน และ reciprocal exercises เช่น การเดินแกว่งแขนสองข้างสลับกันไปมา ฝึกการประสานการเคลื่อนไหวระหว่างมือและขา รวมทั้งข้อต่าง ๆ

3) การใช้เครื่องมือทางกายภาพบำบัด (physical modalities) ไม่พบข้อห้ามในการใช้เครื่องมือทางกายภาพบำบัดหลังการฉีดยานี้ ควรใช้ความเย็นและความร้อน รวมทั้งไฟฟ้ากระตุ้น (electric stimulation) เพื่อให้ได้ผลดีเร็วยิ่งขึ้น พบว่าการให้ไฟฟ้ากระตุ้นที่กล้ามเนื้อกลุ่มที่ทำงานตรงข้ามจะช่วยเพิ่มฤทธิ์ของโบทูลินัมทอกซินในกลุ่มที่ทำงานร่วมของส่วนแขน และเช่นเดียวกันในกล้ามเนื้อของส่วนขาเมื่อกระตุ้นด้วยไฟฟ้าจะช่วยลดเกร็ง เพิ่มความเร็วในการเดิน ความยาวของก้าวเดิน และมีความสมดุลในการเดินมากขึ้น ผู้เขียนเองจะให้การรักษาทางกายภาพบำบัดโดยแนะนำให้ผู้ป่วยประคบน้ำเย็นที่กล้ามเนื้อบริเวณที่ฉีดมานาน 20 นาทีในวันแรกหลังฉีดยา และหลังจากนั้นให้ประคบน้ำร้อนที่กล้ามเนื้อบริเวณที่ฉีดมานาน 20 นาทีต่อวันร่วมกับบริหารโดยการดึงยืดกล้ามเนื้อ (stretching exercises) มัดที่ฉีดยาทุกวัน และออกกำลังกายเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อมัดที่ทำงานตรงข้าม นอกจากนี้ยังแนะนำให้ผู้ป่วยใช้กล้ามเนื้อทุกวัน เช่น เดินลงน้ำหนักทุกวันหรือพยายามใช้มือและแขนข้างที่ฉีดยาทำกิจกรรมต่าง ๆ พบว่าสามารถใช้ขนาดยาเพียง 1/2-2/3 ของขนาดยาที่แนะนำในต่างประเทศ<sup>(3)</sup> การใช้กายอุปกรณ์เสริมเป็นสิ่งสำคัญที่จำเป็นต้องพิจารณาว่าสมควรให้หรือไม่ ช่วยให้การทำงานของกล้ามเนื้อที่เกร็งตัวดีขึ้นหรือไม่ ซึ่งต้องอาศัยความรู้ทางชีวเวชศาสตร์เป็นอย่างมาก

4) การให้ความรู้แก่ผู้ป่วย ผู้ป่วยต้องเรียนรู้การทำงานข้อต่อและกล้ามเนื้อใหม่หลังจากภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งลดแล้วเพื่อฝึกให้เกิดความเคยชินกับการเปลี่ยนแปลงทางชีวเวชศาสตร์ใหม่นี้

## สรุป

โบทูลินัมทอกซินจัดเป็นยาใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูงมากในการรักษาโรคหรือภาวะต่าง ๆ มากมายซึ่งมีหลักฐานทั้งการวิจัย และการนำมาใช้ทางคลินิก การศึกษาค้นคว้าทำให้ปัจจุบันมีความเข้าใจเภสัชวิทยาของยา และยิ่งเข้าใจถึงพยาธิสรีระวิทยาของโรคอีกด้วย นับว่าเป็นความเจริญก้าวหน้าอย่างมากในวงการแพทย์ทั่วโลก ที่สามารถใช้รักษาโรคหรือภาวะต่าง ๆ ที่แต่เดิมยังไม่มียารักษาที่ได้ผลดี ทำให้คุณภาพชีวิตของคนไข้ดีขึ้นอย่างมาก

## เอกสารอ้างอิง

1. Lang A. History and uses of BOTOX (botulinum toxin type A). Lippincott's Case Manag 2004; 9: 109-12.
2. นิพนธ์ พวงวิรินทร์. การใช้สารเคมีชีวภาพโบทูลินัมในทางการแพทย์. วารสารมหาวิทยาลัยมหิดล 2539; 3(3): 45-9.
3. อารีรัตน์ สุพทธิธาดา. ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง. กรุงเทพฯ: ชัลตราพริ้นติง, 2547.
4. Brin MF, Hallett M, Jankovic J, editors. Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxin. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
5. Hakami RM, Ruthel G, Stahl AM, Bavari S. Gaining ground: assays for therapeutics against botulinum neurotoxin. Trends Microbiol 2010; 18(4): 164-72.
6. Lew MF. Review of the FDA-approved uses of botulinum toxins, including data suggesting efficacy in pain reduction. Clin J Pain 2002; 18(6 suppl): s142-6.
7. Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, Comella C, Dubinsky R, Hallett M, Jankovic J, Karp B, Ludlow CL, Miyasaki JM, Naumann M, So Y. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2008 ; 70(19): 1699-706.
8. Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, Miyasaki JM, Naumann M, Russman B, Simpson LL, So Y. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2008 ;70(19): 1691-8.
9. Naumann M, So Y, Argoff CE, Childers MK, Dykstra DD, Gronseth GS, Jabbari B, Kaufmann HC, Schurch B, Silberstein SD, Simpson DM. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2008; 70(19): 1707-14.
10. Foran PG, Davletov B, Meunier FA. Getting muscles moving again after botulinum toxin: novel therapeutic challenges. Trends Mol Med 2003; 9: 291-9.
11. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. Eur J Neurol 2011; 18: 5-18.
12. Novak I, Campbell L, Boyce M, et al. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for cervical dystonia and other causes of hypertonia of the neck: international consensus statement. Eur J Neurol 2010; 17(Suppl 2): 94-108.
13. Dressler D, Benecke R. Pharmacology of therapeutic botulinum toxin preparations. Disabil Rehabil 2007; 29(23): 1761-8.
14. Wenzel RG. Pharmacology of botulinum neurotoxin serotype A. Am J Health-Syst Pharm 2004; 61(suppl 6): s5-10.
15. 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): 21-9.
16. Brin MF. Basic and Clinical aspect of BOTOX. Toxicon 2009; 54: 676-82.
17. Borodic GE, Pearce LB, Smith K, Joseph M. Botulinum A toxin for spasmodic torticollis: multiple vs. single injection points per muscle. Head Neck 1992; 14: 33-7.
18. Speelman JD, Brans JW. Cervical dystonia and botulinum treatment: is electromyographic guidance necessary? Mov Disord 1995; 10: 802.
19. Lim EC, Quek AM, Seet RC. Accurate targeting of botulinum toxin injections: how to and why. Parkinsonism Relat Disord. 2011; 17(Suppl 1): s34-9.