

บทความพิเศษ

The Use of Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Spasticity

Anannontsak A, MD.

Department of Rehabilitation Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Thailand.

ภาวะหดเกร็งกล้ามเนื้อ (spasticity) ทำให้เกิดการสูญเสียความสามารถในการทำงานของผู้ป่วยอัมพาตเป็นอย่างมาก สาเหตุและพยาธิสภาพพบได้ในหลายภาวะ เช่น โรคของหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular disease) บาดเจ็บทางสมอง (traumatic brain injury) สมองพิการ (cerebral palsy) บาดเจ็บไขสันหลัง (spinal cord injury) และโรค multiple sclerosis เป็นต้น การรักษาภาวะนี้ในปัจจุบันยังได้ผลไม่ดีนัก Little และ Merritt⁽¹⁾ อธิบายถึงลำดับขั้นตอนในการรักษาภาวะนี้ ดังนี้ ขั้นแรก ให้ออกกำลังกาย เพิ่มพิสัยของข้อ (range of motion exercise) และการดึงยืด (stretching exercise) การให้ความร้อนและความเย็น การใช้ไฟฟ้ากระตุ้น (electrical stimulation) การใช้กายอุปกรณ์เสริม (orthosis) การกำจัดสิ่งที่มีภาระกระตุ้น เช่น ปัสสาวะคั่งในกระเพาะปัสสาวะ ท้องผูก แผลกดทับ การติดเชื้ในระบบทางเดินปัสสาวะ เป็นต้น เมื่อการรักษาตามขั้นแรกนี้ไม่ได้ผล จะเริ่มให้การรักษาระดับที่ 2 คือ การใช้ยาลดการเกร็ง (antispastic drugs) เช่น baclofen, benzodiazepine, clonidine, tizanidine เป็นต้น ยาเหล่านี้มีผลข้างเคียงทำให้กล้ามเนื้อส่วนที่ดื้ออ่อนแรงลงด้วย และทำให้วังงซึ่ม นอกจากนี้ยังลดการหดเกร็งของกล้ามเนื้อได้ไม่ดีนัก⁽²⁾ ขั้นที่ 3 คือ การใช้ neurolytic agent คือ phenol, alcohol ในการทำ motor point block เป็น intramuscular nerve block ซึ่งมีฤทธิ์ข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ คือ painful paresthesia และทำให้เสียความรู้สึกบริเวณนั้นได้ด้วย^(3,4) ขั้นที่ 4 คือ การผ่าตัด ได้แก่ rhizotomy, myelotomy, neural transection, tendon

transplant หรือ tendon lengthening ซึ่งผลการผ่าตัดนั้นไม่แน่นอน และผลที่เกิดขึ้นนั้นไม่สามารถแก้ไขกลับคืนได้⁽⁵⁾

ยาฉีดโบทูลินัม ชนิดเอ (Botulinum toxin type A) ผลิตขึ้นเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1920⁽⁶⁾ โดยสกัดจากแบคทีเรีย Clostridium botulinum ปี 1946 ได้ถูกสกัดให้บริสุทธิ์ในรูปแบบผลึก crystalline⁽⁶⁾ จนกระทั่งในปี ค.ศ. 1978 ถูกนำมาใช้รักษาภาวะตาเหล่ (strabismus)⁽⁷⁾ หลังจากนั้นใช้ในการรักษาภาวะกล้ามเนื้อใบหน้าหดตัว ผิดปกติครึ่งซีก (hemifacial spasm) และภาวะกล้ามเนื้อหดตัวผิดปกติด้าน ๆ อื่น ๆ อีกมากมาย ดังตารางที่ 1

ในปัจจุบันเริ่มมีการนำยาฉีดนี้มาใช้ลดภาวะการหดเกร็งในประเทศสหรัฐอเมริกากันอย่างแพร่หลาย เริ่มจาก Das และ Park ในปี ค.ศ. 1989⁽⁸⁾ ต่อมา Hesse และคณะ ปี ค.ศ. 1992⁽⁹⁾ ได้รายงานผลการใช้สารพิษนี้ในการลดการหดของกล้ามเนื้อแขนในผู้ป่วยอัมพาตจากหลอดเลือดสมอง พบว่าลดเกร็งได้อย่างมาก Koman และคณะ ปี ค.ศ. 1994⁽¹⁰⁾ Cosgrove และคณะ ปี ค.ศ. 1994⁽¹¹⁾ Calderon-Gonzales และคณะปี ค.ศ. 1994⁽¹²⁾ พบว่า ยาฉีดนี้ลดการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ gastrocnemius ได้ผลดีมากในผู้ป่วยเด็กสมองพิการ Snow และคณะ ปี ค.ศ. 1990⁽¹³⁾ รายงานการลดการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ hip adductor จากการฉีดยาฉีดนี้ในผู้ป่วย non-ambulatory multiple sclerosis ช่วยในการทำความสะอาดร่างกาย (hygiene care) สะดวกขึ้น Hesse และคณะปี ค.ศ. 1994⁽¹⁴⁾ พบว่า gait pattern ของผู้ป่วยอัมพาตจากหลอดเลือดสมองดีขึ้นมาก จากการฉีดยาฉีดนี้ลดการเกร็ง

ตารางที่ 1. แสดงข้อบ่งชี้ของการใช้ยาฉีดโบทูลินัมชนิดเอ ในปัจจุบัน^{15,16,17}

ข้อบ่งชี้ของการใช้ยาฉีด โบทูลินัม ชนิด A ในปัจจุบัน	
I. โรคทางระบบประสาท	
a) Dystonia	d) Spasticity
1. Blepharospasm and Meige's syndrome	1. Lower limb spasticity in cerebral palsy
2. Spasmodic torticollis	2. Spasticity in myelopathy
3. Oro mandibular dystonia	3. Post-stroke spastic hemiparesis
4. Craniocervical dystonia	4. Spasticity in multiple sclerosis
5. Spasmodic dysphonia	5. Adductor spasticity
6. Task-specific dystonia (occupational cramp) eg. writer's cramp	6. Spastic limb
7. Foot dystonia	7. Hereditary spastic paraplegia
8. Hemidystonia	e) Miscellaneous
9. Generalized dystonia	1. Gustatory sweating
10. Drug-induced dystonia	2. Habitual luxation of the mandible
11. Psychogenic dystonia	3. Spasmodic laryngeal dyspnea
12. Any form focal dystonia	4. Hand sweating and axillary sweating
13. "Off" painful dystonia in Parkinson's disease	II) โรคทางจักษุวิทยา
14. Life-threatening dystonic posturing of the cervical and thoracic spine	1. Strabismus
15. Jaw opening dystonia	2. Acute and chronic abducens nerve palsy
b) Muscular spasms	3. Congenital nystagmus
1. Hemifacial spasm	4. Nystagmus
2. Essential tremor	III) โรคทางโสต ศอ นาสิก และลาริงซ์วิทยา
3. Tics	1. Abductor spasmodic dysphonia
4. Myoclonus	2. Abductor laryngeal
5. Musculoskeletal spasm	3. Voice tremor
6. Muscle cramp	IV) โรคทางระบบทางเดินอาหาร
7. Facial synkinesis and "crocodile tear"	1. Achalasia
8. Bruxism	2. Anismus
9. Post-paretic hemifacial spasm	3. Anal fissure
10. Head tremor	4. Hemorrhoid
11. Midbrain tremor	5. Proctalgia
12. Unusal tremor disorder	V) โรคทางระบบทางเดินปัสสาวะ
13. Palatal myoclonus	1. Detrusor-sphincter dyssynergia
c) Pain	2. Neurogenic bladder dysfunction
1. Temporo-mandibular joint disorder	3. Spastic pelvic floor syndrome
2. Chronic tension headache	4. Insufficient neobladder emptying
3. Low back pain from muscle spasm	VI) โรคทางสูติ-นรีเวชวิทยา
4. Cervical pain from muscle spasm	1. Vaginismus
5. Tennis elbow	2. Coital pain
6. Myofascial pain	VII) คำนึงถึงกรรณคกต่าง
	1. Glabellar frown lines
	2. Facial wrinkles
	3. Crew-feet
	4. Facial asymmetry

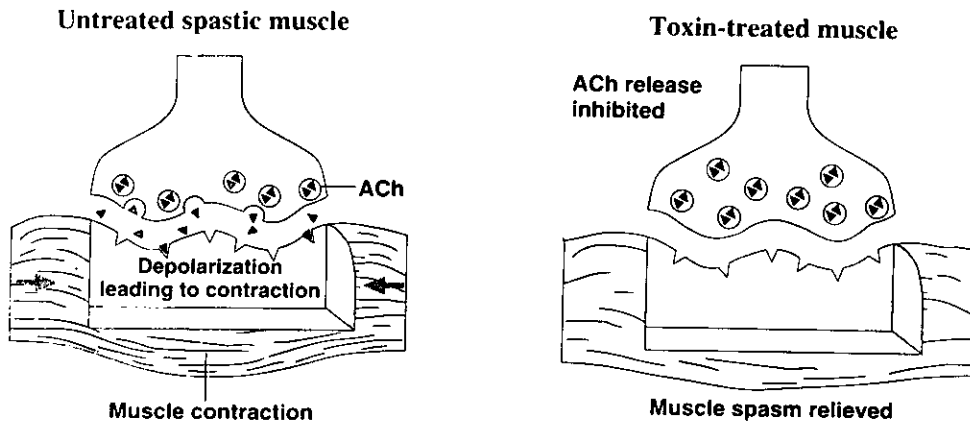
ของกล้ามเนื้อ soleus, gastrocnemius และ tibialis posterior จนกระทั่งปัจจุบันได้มีการนำสารพิษนี้มาใช้ลดเกร็งกันอย่างมากมาย ทั้งในสหรัฐอเมริกาและยุโรป ซึ่งผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจมาก

เภสัชวิทยาคลินิกของยาฉีดโบทูลินัม

แบคทีเรีย Clostridium botulinum สร้างสารพิษได้ 8 ชนิด(18) ชนิดที่มีฤทธิ์รุนแรงที่สุดคือ ชนิดเอ ซึ่งได้ถูกสกัดให้บริสุทธิ์ และนำมาใช้ในวงการแพทย์เพื่อรักษาภาวะต่างๆ ได้ ดังได้กล่าวแล้วข้างต้น

ในภาวะปกติที่มีรอยต่อของปลายเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ (neuromuscular junction) จะมีการหลั่งของสารเคมี acetylcholine (ACh) ที่ร่องระหว่าง neural membrane และ muscle membrane ที่เรียกว่า synaptic cleft ดังรูปที่ 1 เมื่อเกิดความผิดปกติของระบบ

ประสาทสั่งการส่วนกลางทำให้กล้ามเนื้อหดเกร็ง หรือ spasticity พบว่าจำนวน ACh ที่หลั่งออกมาจะมากขึ้น และจะจับกับตัวรับ (receptors) บน muscle membrane ทำให้เกิดการ depolarization เป็นผลให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเป็นแบบหดเกร็ง ยาฉีดโบทูลินัมนี้จะจับกับเซลล์ประสาทที่อยู่ก่อนรอยต่อของเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ (presynaptic neuron) แล้วแบ่งเป็น 2 ส่วนคือ light component และ heavy component โดย heavy component จะมีลักษณะที่เฉพาะเจาะจงกับเซลล์ประสาทของมนุษย์เท่านั้นและ light component จะขัดขวางการหลั่ง ACh โดยที่จะไปขัดขวางการรวมตัวของโปรตีน (fusion proteins) ซึ่งขึ้นอยู่กับชนิดของสารพิษ ดังตารางที่ 2 ทำให้ไม่เกิดการ depolarization จึงไม่มีการหดตัวของกล้ามเนื้อ ดังรูปที่ 1B(20)



A ในภาวะปกติ เมื่อมีการหลั่ง ACh จากปลายประสาทตรงรอยต่อระหว่าง neural membrane กับ muscle membrane จะทำให้เกิดการ depolarization เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อ (muscle contraction) จะเป็นลักษณะหดเกร็ง (spasticity)

B เมื่อใช้ยาฉีดโบทูลินัมในการรักษา ยานี้จะไปจับกับปลายประสาท ขัดขวางการหลั่ง ACh ทำให้ไม่เกิดการ depolarization จึงไม่มีการหดตัวของกล้ามเนื้อเกิดขึ้น

รูปที่ 1. แสดงการออกฤทธิ์ของ Botulinum toxin type A ในการขัดขวางการหลั่ง ACh ที่บริเวณ neuromuscular junction (จาก O'Brien C, Clinical Pharmacology of Botulinum toxin in; O'Brien C, Yablon S, Graham HK, et al, eds. Management of spasticity with botulinum toxin, a clinical monograph 1995)

ยาฉีดโบทูลินูมนี้ ไม่มีผลต่อการสร้างและการเก็บสารสื่อประสาท acetylcholine จะมีผลยับยั้งการหลั่งเท่านั้น(21-23) โดยผลที่เกิดจากยาฉีดนี้ จะออกฤทธิ์เฉพาะที่ส่วนปลายประสาทเท่านั้น แม้ว่าจะมีรายงานพบ retrograde axonal transport และ intraspinal transfer ของยาฉีดนี้(24) แต่ยังไม่พบผลแน่ชัดที่จะพิสูจน์ได้ทางคลินิก พบว่ามีความล่าช้าของเวลาในการออกฤทธิ์ของยาฉีดนี้คือ จะเห็นกล้ามเนื้อที่ถูกฉีดมีการอ่อนแรงลงใน 36-48 ชั่วโมงหลังการฉีด เนื่องจากต้องใช้เวลาในการเกิด enzymatic disruption of the synaptosomal release process ซึ่งมี 3 ขั้นตอน คือ binding, internalization, inhibition of neurotransmitter release(25)

การฉีดยาโบทูลินูม

ปัจจัยที่ควรคำนึงในการฉีดคือ ปริมาณยาและตำแหน่งที่จะฉีด ปริมาณของยาที่ใช้ขึ้นขึ้นกับความรุนแรงของการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อ ซึ่งพิจารณาในแง่ของความบ่อย (frequency) การกระจาย (distribution) นั่นคือ มีกล้ามเนื้อมัดใดเกร็งตัวบ้าง ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ (contraction strength) และปริมาณกล้ามเนื้อ (muscle bulk) ขณะติดตามผลการรักษาควรประเมินความรุนแรงของการเกร็งตัว ซึ่งจะมีเกณฑ์ประเมินดังจะได้กล่าวต่อไป และควรประเมินการอ่อนแรงและการลีบเล็กของกล้ามเนื้อด้วย

สำหรับตำแหน่งที่จะฉีดนั้น แพทย์ผู้ทำการฉีดควรมีความรู้ด้านกายวิภาคของกล้ามเนื้อและสรีรวิทยาการทำงานของกล้ามเนื้อเป็นอย่างดี การฉีดต้องให้ตรงกับตำแหน่งของ motor end plate (MEP) ของกล้ามเนื้อมัดที่ต้องการฉีด มีงานวิจัยพบว่า ถ้าฉีดห่างจาก MEP เพียง 0.5 ซม. จะทำให้ผลการรักษาลดลงถึง 50 เปอร์เซ็นต์(26) และพบว่าปริมาณยาที่สูงจะช่วยให้ลดการเกร็งได้ดีขึ้น นอกจากนี้การฉีดหลายตำแหน่งในกล้ามเนื้อหนึ่งมัดได้ผลดีกว่าการฉีดเพียงตำแหน่งเดียวในปริมาณยาที่เท่ากัน(27) การฉีดอาจใช้เครื่อง electromyography (EMG) หรือไม่ก็ได้ กรณีที่กล้ามเนื้อใหญ่และอยู่ตื้น เช่น gas-

trocnemius และ biceps brachii อาจไม่จำเป็นต้องใช้ แต่ในกรณีที่กล้ามเนื้อมัดเล็กและอยู่ลึก เช่น flexor digitorum profundus จำเป็นต้องใช้เครื่อง EMG ช่วยในการหาตำแหน่ง MEP เพื่อช่วยให้การรักษาได้ผลดี ใช้ปริมาณยาน้อยที่สุด และช่วยไม่ให้มีการกระจายของยาไปยังกล้ามเนื้อมัดอื่นที่ไม่ต้องการให้อ่อนแรงลงไปด้วย โดยทั่วไปแล้วจึงต้องใช้เครื่อง EMG ร่วมด้วย

หลังจากฉีดยาแล้วประมาณ 36-48 ชั่วโมง ผู้ป่วยจะเริ่มรู้สึกว่าการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อที่หดเกร็งอยู่นั้นคลายตัวลง และรู้สึกว่าการเคลื่อนไหวจะค่อย ๆ คลายตัวมากขึ้น ซึ่งระยะเวลาการออกฤทธิ์เต็มที่ของยานี้จะแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละราย หลังจากนั้นฤทธิ์ของยาจะคงอยู่ต่อไปอีกนาน โดยประมาณ 12-24 สัปดาห์ หลังจากนั้นถ้าผู้ป่วยมีอาการหดเกร็งของกล้ามเนื้อขึ้นมาอีกครั้งแพทย์จะพิจารณาฉีดยาซ้ำได้อีกโดยต้องห่างจากการฉีดในครั้งก่อนเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน

สำหรับระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยานั้นขึ้นขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ คือ ปริมาณยาที่ฉีด ขนาดของกล้ามเนื้อ การใช้งานของกล้ามเนื้อ การทำกายภาพบำบัดต่อเนื่องหลังการฉีด และการใช้กายอุปกรณ์เสริมช่วย เช่น มีงานวิจัยในเด็กสมองพิการ (cerebral palsy) ที่มี equinovarus gait pattern เมื่อฉีด tibialis posterior แล้วให้ใส่ ankle foot orthosis (AFO) จะพบว่าฤทธิ์ของยา อยู่ได้นานถึงกว่า 10 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ AFO อยู่ได้นานเพียง 4 เดือน เนื่องจากกล้ามเนื้อ posterior tibialis ถูกใช้งานตลอดเวลาขณะเดินโดยไม่ได้ใช้ AFO(20) และพบว่า คนไข้ที่มีภาวะ spasticity ฤทธิ์ของยาที่ฉีดจะอยู่นานกว่ากลุ่มคนไข้ที่มีภาวะ dystonia เนื่องจากภาวะ spasticity กล้ามเนื้อมีการอ่อนแรงร่วมด้วย การใช้งานจะน้อยกว่า(20)

สาเหตุของการเลือกยาโบทูลินูม ชนิดเอ ในการรักษาภาวะหดเกร็ง(28)

เมื่อเปรียบเทียบกับขั้นตอนการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งตาม Little และ Merritt พบว่ายาฉีดโบทูลินูมนี้มีข้อดีหลายประการดังนี้ คือ

1. ผู้ป่วยไม่เสี่ยงต่อการดมยาเพื่อผ่าตัด
2. ฤทธิ์อยู่เฉพาะกล้ามเนื้อที่ต้องการฉีด ไม่มีผลต่อกล้ามเนื้อมัดอื่นที่ปกติจึงดีกว่ายากิน
3. ฤทธิ์ขึ้นอยู่กัปริมาณยา และสามารถลดการเกร็งของกล้ามเนื้อได้แน่นอน
4. ถ้ามีการกระจายของยาไปยังกล้ามเนื้อมัดอื่นที่ไม่ต้องการให้อ่อนแรง กำลังของกล้ามเนื้อจะค่อย ๆ กลับคืนมาในเวลาไม่นานนัก
5. ฤทธิ์ของยาอยู่นานหลายเดือน แต่ไม่ได้หยุดตลอดไป (reversible) จึงเหมาะมากที่จะใช้ในรายที่ยังมีการฟื้นกลับคืนในเวลาไม่นานนัก
6. สามารถใช้ร่วมกับวิธีการรักษาวิธีอื่น เช่น systemic medication, intrathecal baclofen pump, surgery
7. ไม่มีฤทธิ์ข้างเคียงที่เป็นอันตรายต่อร่างกาย เมื่อฉีดโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

คุณสมบัติของยาฉีดโบทูลินัม ชนิดเอ ดังแสดงในตารางที่ 2

ข้อควรระวังในการใช้

สำหรับฤทธิ์ข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ (side effect) ของยาฉีดนี้ แบ่งเป็น 2 ระยะ(30) คือ

ระยะสั้น (immediate side effect) ได้แก่ การกระจายของยาไปยังกล้ามเนื้อที่อยู่ใกล้เคียงทำให้เกิดการอ่อนแรงด้วย(31) ที่เห็นได้ชัดเจนทางคลินิก คือ การฉีดกล้ามเนื้อ orbicularis oculi ในการรักษาภาวะ blepharospasm แล้วมีอาการหนังตาตก (ptosis) จากการกระจายของยาไปยังกล้ามเนื้อ levator palpebrae หรือการฉีดกล้ามเนื้อ sternocleido mastoid เพื่อรักษาภาวะ torticollis แล้วมีอาการกลืนลำบาก (dysphagia) จากการกระจายของยาฉีดไปยังกล้ามเนื้อ pharyngeal constrictors Shaari และคณะพบว่า muscle fascia สามารถลดการกระจายของยาไปยังกล้ามเนื้อข้างเคียงได้เพียง 19% และพบมีการ diffusion ของยาผ่าน fascia นี้ไปยังกล้ามเนื้อข้างเคียงได้(34) อาการอื่นที่พบคือเลือด

ตารางที่ 2. แสดงคุณสมบัติของ Botulinum toxin type A

คุณสมบัติ	Botulinum toxin type A
1. กลไกการออกฤทธิ์ (mechanism)	neuromuscular blocking ชนิด presynaptic คือยับยั้งการหลั่งสาร acetylcholine ทำให้ไม่เกิดขบวนการ depolarization
2. ระยะเวลาการออกฤทธิ์ (duration)	3-6 เดือน
3. ข้อบ่งชี้	- ในรายที่มีการฟื้นคืนของระบบประสาทอยู่ - ใช้ได้ในรายที่กล้ามเนื้อหดตัวผิดปกติอื่น ๆ นอกเหนือจากภาวะ spasticity ได้อีก เช่น dystonia, tremor, tics etc.
4. ข้อดี	- ไม่มีอาการเสียวร้าวตามเส้นประสาท (paresthesia) - ไม่ปวดขณะฉีดยา - ไม่พบการอักเสบระคายเฉาะที่ฉีดยา (irritant effect) - ฤทธิ์อยู่เฉพาะกล้ามเนื้อมัดที่ต้องการฉีด ไม่มีผลต่อกล้ามเนื้อมัดอื่นที่ปกติ
5. ข้อเสีย	- ราคาต่อการรักษา 1 ครั้ง แต่เมื่อคิดราคาต่อวัน จะประมาณ 40-50 บาท ต่อวัน

คั่งในกล้ามเนื้อ (hematoma) จากการฉีกขาดของเส้นเลือดโดยเข็มฉีดยา

ระยะยาว (long-term side effect) คือ เกิดการดื้อยา (resistance) เชื่อว่าเกิดการมี antibody ต่อยาเกิดขึ้น หรือการสร้างส่วนของโปรตีนซึ่งยับยั้งการดูดซึมยา

จะพบว่าผู้ป่วยต้องการปริมาณยาที่มากขึ้น หรือต้องฉีดซ้ำในระยะเวลาที่เร็วขึ้นกว่าเดิม⁽³⁰⁾ นอกจากนี้เมื่อตรวจด้วย single fiber EMG จะพบความผิดปกติมากกว่าลักษณะทางคลินิก^(35,36)

สำหรับหญิงมีครรภ์ ไม่ควรฉีดยานี้ เนื่องจากยังไม่ทราบผลที่แน่ชัดต่อทารกในครรภ์ รวมทั้งหญิงที่ให้นมบุตรด้วย ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่เข้ายา aminoglycosides และในผู้ป่วยที่เป็นโรคทาง neuromuscular transmission defects เช่น myasthenia gravis

ลักษณะพยาธิวิทยาของกล้ามเนื้อหลังการฉีดยาโบทูลินัม ชนิดเอ⁽³⁷⁾

หลังการฉีด 7-10 วัน พบ collateral axonal sprouting เริ่มจากทั้ง preterminal, terminal และ ultraterminal ของ axon โดยเริ่มจาก unmyelinated terminal axon ส่วนเหนือต่อ end-plate และจาก axonal arborization เหนือต่อ end-plate และจาก nodes of Ranvier of myelinated parent preterminal axon นอกจากนี้พบ segmented end-plates innervated จาก same motor axon และพบ multiple end plate innervated โดย axonal processes จาก different preterminal axons

ภายใน 10-14 วัน จะเริ่มพบการลีบของกล้ามเนื้อ (muscle fiber atrophy) แต่ไม่พบการอักเสบ (inflammation) และการตายของกล้ามเนื้อ (necrotic changes) การลีบของกล้ามเนื้อนี้จะเกิดต่อไปอีก 4-6 สัปดาห์ ทำให้เห็นจากกล้องจุลทรรศน์ว่าใยกล้ามเนื้อมีขนาดแตกต่างกันใหญ่บ้างเล็กบ้างปนกัน ดังรูปที่ 2

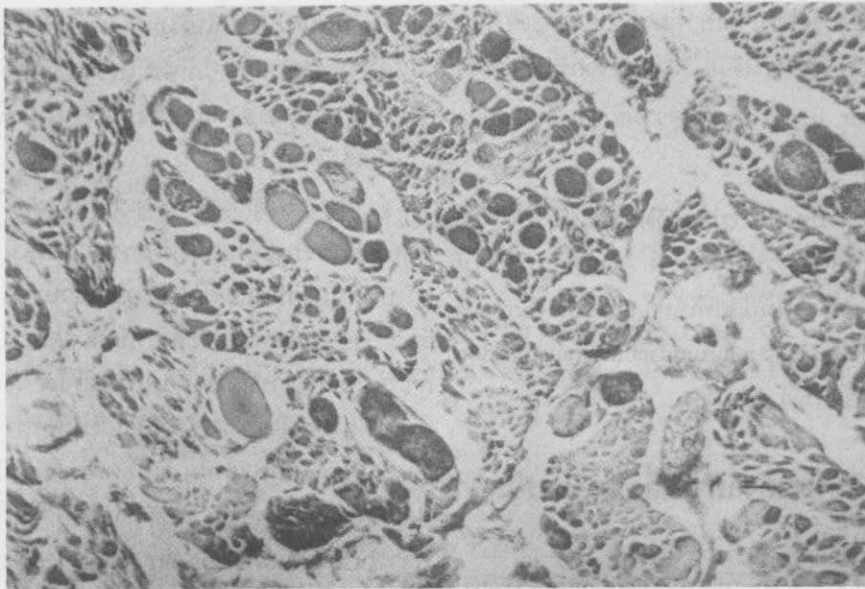
การวางแผนการรักษาภาวะหดเกร็งด้วยยาฉีดโบทูลินัม

ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งนี้เป็นภาวะที่พบได้บ่อยทางเวชศาสตร์ฟื้นฟูระบบประสาท (neurorehabilitation) ซึ่งภาวะนี้มีทั้งข้อดีและข้อเสียต่อผู้ป่วยดังตารางที่ 4 ดังนั้นการรักษาภาวะนี้แพทย์ผู้ทำการรักษาจำเป็นต้องมี

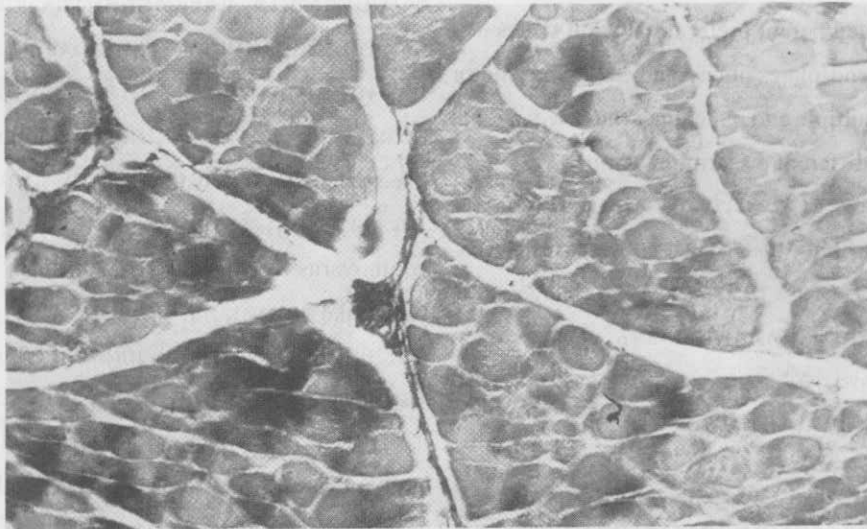
เป้าหมายการรักษาที่แน่นอนดังตารางที่ 5 ควรประเมินว่าหลังการรักษาแล้วจะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยหรือไม่ และควรลดการเกร็งของกล้ามเนื้ออย่างน้อยเพียงใดจึงจะไม่เป็นผลเสียต่อผู้ป่วย

ในความคิดเห็นของผู้เขียนเห็นว่าปัญหาที่สำคัญที่สุดในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งด้วยยาโบทูลินัม ชนิดเอ ดังกล่าวมาแล้วนี้ คือ การพิจารณาว่า ผู้ป่วยรายใดที่เหมาะสมกับการฉีดยาโบทูลินัมนี้ และถ้าเหมาะสมควรฉีดที่กล้ามเนื้อมัดใด ฉีดปริมาณมากน้อยเพียงใด ตัวอย่างเช่นผู้ป่วยที่มีปัญหา flexor hypertonicity หลังอัมพาตหลอดเลือดสมอง ซึ่งมีความต้องการที่จะกลับมาใช้มือในการทำงานอีกครั้งหนึ่ง แพทย์ควรพิจารณาว่าขณะที่ metacarpophalangeal (MCP) flexion มีการเกร็งตัวทำให้แบมือออกไม่ได้นั้น ยังคงมีความตึงตัวของกล้ามเนื้อ extensor อยู่หรือไม่ ถ้ากล้ามเนื้อ extensor ยังมีความแข็งแรงอยู่ หลังการฉีดสารพิษเพื่อลดการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อ flexion แล้วผู้ป่วยก็จะสามารถใช้มือข้างนั้นทำงานได้ และแพทย์ต้องพิจารณาปริมาณของยาให้เหมาะสม มิให้เกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ flexor มากจนเกินไป จนกำมือไม่ได้อีกด้วยหรือในผู้ป่วยที่มีความอ่อนแรงของขา เดินโดย hip circumduction และ knee extension การฉีดยาโบทูลินัม ในกรณีนี้จะไม่ช่วยให้เรื่องของขาเดินดีขึ้น แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยมี spastic equinovarus ทำให้ใส่ ankle foot orthosis ไม่ได้ และไม่มี heel strike ขณะเดิน การฉีดยาโบทูลินัมที่ gastrocnemius และ tibialis posterior จะช่วยผู้ป่วยได้มาก เป็นต้น หรือในผู้ป่วย cerebral palsy ที่มี hyperflexed hand มานาน 10 ปี ผลการตรวจทางคลื่นไฟฟ้ากล้ามเนื้อไม่พบ motor unit ที่ wrist flexor เหลืออยู่ และมี fixed capsular contraction ผู้ป่วยรายนี้ไม่สมควรนำมาฉีดยาโบทูลินัม เนื่องจากไม่ใช่ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง (spasticity) แต่เป็นภาวะกล้ามเนื้อหดรั้งยึดติด (contracture) ไปเสียแล้ว

แพทย์ผู้ทำการรักษาผู้ป่วยภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งด้วยยาฉีดโบทูลินัมนี้ควรพิจารณาปัจจัยต่าง ๆ ดังตารางที่ 6 ร่วมด้วย



ภาพ A แสดงการสับของกล้ามเนื้อหลังจากฉีดยาโบ툴ินูม ชนิดเอ พบว่าใยกล้ามเนื้อมีขนาดแตกต่างกัน ใหญ่บ้างเล็กบ้าง แต่ไม่พบลักษณะการอักเสบและการตายของกล้ามเนื้อ



ภาพ B แสดงใยกล้ามเนื้อในภาวะปกติ

รูปที่ 2. แสดงใยกล้ามเนื้อที่เห็นจากกล้องจุลทรรศน์ (จาก Borodic G, Ferrante RJ, Pearce LB, Alderson K. Pharmacology and histology of the therapeutic application of botulinum toxin. In : Jankovic J, Hallett M, eds. Therapy with botulinum toxin New York : Marcel Dekker; 1994: 3-13

ตารางที่ 4. แสดงข้อดีและข้อเสียของภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง³⁸

ข้อดี	ข้อเสีย
<ol style="list-style-type: none"> 1. ช่วยในการเหยียดข้อสะโพกและข้อเข่าขณะทรงตัวยืนและเดิน 2. ช่วยเพิ่มการไหลเวียนโลหิตของร่างกายโดยการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อขา และช่วยบีบเส้นโลหิตให้มีการไหลเวียนเลือด 3. ลดการบวม โดยแรงบีบตัวของกล้ามเนื้อ 4. ลดการเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (deep vein thrombosis) 5. ช่วยคงปริมาณกล้ามเนื้อ ลดการเกิดการลีบเล็กของกล้ามเนื้อ 6. ช่วยคงปริมาณแร่ธาตุในกระดูก (bone mineralization) 7. การเกร็งตัวของกล้ามเนื้อ intercostal หรือ abdominal ช่วยให้การไอเอาเสมหะในปอดออกได้ง่ายขึ้น และช่วยลดภาวะ paradoxical breathing ทำให้ vital capacity เพิ่มขึ้น 	<ol style="list-style-type: none"> 1. ควบคุมการเคลื่อนย้ายลำตัวจากเตียงไปยังรถนั่งหรือเคลื่อนย้ายลำตัวในเตียง 2. กระดูกกล้ามเนื้อ hip adductor หรือ hip flexor เกร็งตัว หรือกระดูกกล้ามเนื้อ flexor digitorum หรือ thumb adductor เกร็งตัว (thumb-in-palm) จะควบคุมการทำความสะอาดร่างกาย 3. ทำกิจกรรมประจำวันไม่ได้ 4. เกิดแผลที่ผิวหนัง จากการที่กล้ามเนื้อเกร็งตัวทำให้กระแทกกับวัสดุที่อยู่ใกล้เคียง เช่น ข้อเท้าชนกับ heel loop บนรถเข็นนั่ง (wheel chair) 5. เกิดแผลกดทับได้ง่ายจากการพลิกตัวบนเตียงยาก 6. ควบคุมการนอนหลับจากอาการปวดขณะกล้ามเนื้อเกร็งตัว

ตารางที่ 5. แสดงเป้าหมายการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งด้วยยาฉีดโบทูลินัม (39)

<p>Clinical goals</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pain or spasm frequency reduction ● Increased range of motion, prevent contracture ● Cosmesis ● Hygiene care ● Fitting of orthotic device ● Improve function and mobility ● Improve "quality of life" ● Postpone or avoid surgery

ตารางที่ 6. แสดงปัจจัยที่ควรพิจารณาก่อนทำการฉีดยาโบทูลินัมชนิดเอ (36)

<p>ปัจจัยที่ควรพิจารณาก่อนทำการฉีดยาโบทูลินัม ชนิดเอ</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ลักษณะของความพิการ 2. ตั้งเป้าหมายการรักษา ทั้งเป้าหมายระยะสั้น (short term goals) และเป้าหมายระยะยาว (long term goals) 3. พิจารณาลักษณะทางกายวิภาคของส่วนที่เกร็ง 4. พิจารณาการเคลื่อนไหวของส่วนที่เกร็ง และ biomechanics 5. พิจารณาว่ามีข้อห้ามในการฉีดยาหรือไม่ เช่น มีภาวะข้อหดยึดรั้ง (contractures) หรือยัง
--

การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะหดเกร็งด้วยยาฉีดโบทูลินั่ม นั้น จะประสบผลสำเร็จหรือไม่ สิ่งสำคัญที่สุดคือ การเลือกผู้ป่วยและการตั้งเป้าหมายการรักษา ผู้ป่วยที่มีการทำงานของทั้ง antagonist และ agonist muscles เหลืออยู่จึงจะมีการทำงานที่ดีขึ้นได้หลังการรักษา ผู้ป่วยเด็กที่มีสมองพิการเหมาะที่จะนำมารักษาเมื่ออายุอยู่ในช่วง 2-6 ปี ส่วนผู้ป่วย stroke และบาดเจ็บทางสมอง (TBI) ควรรักษาภายใน 3-12 เดือน ถ้าการรักษาช้าไปกว่าช่วงเวลาดังกล่าว การตั้งเป้าหมายการรักษาควรมุ่งเน้นไปด้าน cosmetic และ hygiene care มากกว่าหวังผลด้าน functional gains

กล่าวโดยสรุป แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาฉีดโบทูลินั่ม เป็นดังแผนภาพรูปที่ 3

การประเมินผู้ป่วยภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง

การประเมินผู้ป่วยก่อนและหลังการฉีดยาโบทูลินั่ม ชนิดเอ นี้มีความสำคัญมาก เพื่อจะได้พิจารณาเป้าหมายการรักษา วางแผนการรักษา ประเมินผลการรักษาได้อย่างดี การประเมินมีทั้งเกณฑ์ทางคลินิก (clinical assessment) และเกณฑ์ทางห้องปฏิบัติการ (laboratory assessment) ซึ่งเป็นการประเมินเชิงปริมาณ (quati-tative assessment)

เกณฑ์ทางคลินิก (clinical scales)

1. Deep tendon reflex
2. Ashworth scale และ Modified ashworth scale ใช้บอกความตึงตัวของกล้ามเนื้อเป็นเกณฑ์ที่นิยมใช้มากที่สุด
3. Hygiene scale ใช้บอกความรุนแรงของการเกร็งของ hip adductors ได้
4. Bilateral adductor tone
5. Pain scale
6. Spasm frequency score
7. Range of motion ทั้ง active และ passive
8. Gait pattern & deviations
9. Fugl-Meyer Scale

10. Functional assessment scales เช่น Functional Independence Measurement (FIMS) เพื่อดูความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวัน (ADL skills)

เกณฑ์ทางห้องปฏิบัติการ (laboratory assessment)

1. The excitability of the strtch reflex pathway โดยศึกษา H (Hoffman) reflex, H/M (direct motor response) ratio
2. 24 hours monitoring of EMG activity associated with spasm
3. Quantitative gait analysis และ dynamic surface EMG

การรักษาทางเวชศาสตร์ฟื้นฟูหลังการฉีดยาโบทูลินั่ม ชนิดเอ

หลังการฉีดยาโบทูลินั่ม ชนิดเอ แล้ว ผลที่ได้จะดีหรือไม่ขึ้นอยู่กับการรักษาทางเวชศาสตร์ฟื้นฟู เป็นสำคัญ ได้แก่

1. Therapeutic exercise ประการแรก คือ การออกกำลังกายเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ antagonist เนื่องจากภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งที่เป็นมานาน จะมีการดึงยึดของกล้ามเนื้อ antagonist เป็นเวลานาน จนเกิดการเสียความตึงตัวไป จำเป็นต้องได้รับการฟื้นฟูความตึงตัวและความแข็งแรง

นอกจากนี้ควรเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อมัดอื่นที่ไม่ได้มีการเกร็งตัวด้วย เพื่อช่วยการทำงานให้ดีขึ้น สำหรับกล้ามเนื้อที่หดเกร็งซึ่งได้รับการฉีดยาโบทูลินั่ม ชนิดเอ ไปแล้วนี้ควรให้ flexibility exercises คือ เพิ่มความยืดหยุ่นและเพิ่มพิสัยการเคลื่อนไหวของข้อนั้นเอง

ลำดับสุดท้าย คือ การฝึก proprioceptive input โดยการออกกำลังกายที่มีการลงน้ำหนักผ่านข้อต่อเพื่อให้มีการรับรู้การเคลื่อนไหวของข้อที่เกี่ยวข้องกับการเกร็งตัว และฝึกการทรงตัว (balance) ตลอดจนความทนทานในการทำงาน (endurance)

2. Gait training โดยฝึก coordination และ reciprocal exercises เช่น marching arm swing ฝึกการประสานการเคลื่อนไหวระหว่างมือและขา ข้อต่างๆ

3. Modalities ไม่พบข้อห้ามในการใช้เครื่องมือทางกายภาพบำบัด หลังการฉีดยานี้ ควรใช้ cold และ heat, ultrasound, electric stimulation ร่วมด้วย เพื่อให้ได้ผลดีเร็วยิ่งขึ้น

4. Positioning with orthosis เป็นสิ่งสำคัญที่จำเป็นต้องพิจารณาว่าสมควรให้หรือไม่ การให้ orthosis ช่วยให้การทำงานของกล้ามเนื้อที่เกร็งตัวดีขึ้นหรือไม่ ซึ่งต้องอาศัยความรู้ทาง biomechanic เป็นอย่างมาก

5. Patient education ผู้ป่วยต้องเรียนรู้การทำงาน ของข้อต่อและกล้ามเนื้อใหม่ หลังจากการหดเกร็งลดแล้ว เพื่อฝึกให้เกิดความเคยชินกับการเปลี่ยนแปลงทาง bio-mechanic ใหม่

สรุป

การรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง (spasticity) ปัจจุบันยังได้ผลไม่ตนักในเมืองไทย ยาฉีดโบทูลินัม ชนิดเอ เป็นทางเลือกใหม่ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในสหรัฐอเมริกา และยุโรป ประสิทธิภาพในการลดการเกร็งดีมาก เนื่องจากออกฤทธิ์เฉพาะที่กล้ามเนื้อที่ฉีด มีฤทธิ์ข้างเคียงน้อยมาก และสามารถกำหนดระดับการลดลงของการเกร็งได้ตามปริมาณยาที่ใช้ฉีด การวางแผนก่อนการรักษา การประเมินผู้ป่วยอย่างละเอียด และการตั้งเป้าหมายการรักษา ตลอดจนการคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสม เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้การรักษาได้ผลเป็นที่น่าพอใจ จึงเป็นทางเลือกที่ควรนำมาใช้ในเมืองไทยด้วย

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์นายแพทย์เสก อักษรานุเคราะห์ ที่ให้คำแนะนำแก่ผู้เขียนในการเรียบเรียงบทความพิเศษนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Little JW, Merritt JL. Spasticity and associated abnormalities of muscle tone. in : Delisa JA, ed. Rehabilitation Medicine : Principles and Practice. Philadelphia : Lippincott, 1988; 565-84.
2. Carlidge NE, Hudgson P, Weightman D. A comparison of baclofen and diazepam in the treatment of spasticity. J Neurol Sci 1974; 23 : 17.
3. Garland DE, Menachem L, Keenan MA. Percutaneous phenol blocks to motor points of spastic forearm muscles in head-injured adults. Arch Phys Med Rehabil 1984; 65 : 243-5.
4. Keeman MAE, Eufrocina ST, Stone L, Gersten LM. Percutaneous phenol block of the musculocutaneous nerve to control elbow flexor spasticity. J Hand Surg 1990; 15A(2) : 340-46.
5. Young RR. Physiologic and pharmacologic approaches to spasticity. Neurologic clinics 1987; 5(4) : 529-39.
6. Schartz EJ. Historical Perspective. In : Jankovic J, Hallett M, eds. Therapy with botulinum toxin. New York : Marcel Dekker, 1994.
7. Scott AB. Botulinum toxin injection into extra-ocular muscles as an alternative to strabismus surgery. Ophthalmology 1980; 87 : 1044-9.
8. Das TK, Park DM. Botulinum toxin in treating spasticity. By J Clin Pharmacol 1989; 43 : 401-3.
9. Hesse S, Friedrich H, Domasch C, Mauritz KH. Botulinum toxin therapy for upper limb flexor spasticity : preliminary results. J of Rehabil Sci 1992; 5 : 98-101.
10. Koman LA, Mooney JF, Smith B, et al. Management of cerebral palsy with botulinum A toxin : Preliminary investigation. J Ped Orthopedics 1983; 13 : 489-95.
11. Cosgrove AP, Graham HK. Botulinum toxin A in the management of children with cerebral palsy. Bone and joint Surg (BR). 1992; 74-B (Suppl II) L 135-6.
12. Calderon-gonzalez R, Calderon-sepulveda RF. Patho physiology of spasticity and the role of botulinum toxin in its treatment. Acta Neuropediatr 1994; 44-57.
13. Snow BJ, Tsui JKC, Bhatt MH, et al. Treatment of spasticity with botulinum toxin : A double-blind study. Ann Neurol 1990; 28 : 512-5.
14. Hesse S, Lucke D, Malezic M, et al. Botulinum toxin treatment for lower limb extensor spasticity in chronic hemiparetic patients. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1994; 57 : 1321-4.
15. Brin MF, Blitzer A, Stewart C, et al. Disorders with excessive muscle contraction : candidates for treatment

- with intramuscular botulinum toxin ("botox"). In : Das Gupta BR, ed. Botulinum and tetanus neurotoxins : neurotransmission and biomedical aspects. New York : Plenum; 1993 : 559-76.
16. Brin MF, Interventional neurology : treatment of neurological conditions with local injection of botulinum toxin. Arch Neurobiol 1991; 54 : 173-89.
 17. Abstracts : International Conference on botulinum toxin : basic science and clinical therapeutics. Mov Disord 1995; 10 : 361-404.
 18. Simpson LL. Kinetic Studies on the interaction between botulinum type A and the cholinergic neuromuscular junction. J Pharmacol Exp Ther 1980; 212 : 16-21.
 19. Das Gupta BR. Structure of botulinum neurotoxin. In : Jankovic J, Hallett M, eds. Therapy with botulinum toxin. New York : Marcell Pecker, 1994.
 20. O'Brien C. Clinical pharmacology of botulinum toxin. In : O'Brien C, Yablon S, Grahan HK, et al, eds. Management of spasticity with botulinum toxin : a clinical monograph 1995.
 21. Simpson LL. Peripheral actions of the botulinum toxins. In : SimpsonLL, ed. Botulinum neurotoxin and tetanus toxin. New York, NY : Academic Press; 1989 : 153-78.
 22. Dolly JO. General properties and cellular mechanisms of neurotoxins. In : Jankovic J, hallett M, eds. Therapy with botulinum toxin. New York, NY : Marcell Dekker, 1993.
 23. Gunderson CB. The effects of botulinum toxin on the synthesis, storage and release of acctylcholine. Prog neurobiol 1980; 14 : 99-119.
 24. Habermann E. 125I-labeled neurotoxin from clostridium botulinum A : preparation, binding to synaptosomes and ascent to the spinal cord. Arch Pharmacol 1974; 281 : 47-56.
 25. Cofield JA, Considine RV, Simpson LL. The site and mechanism of action of botulinum toxin. In : Jamkovic J, Hallett M, eds. Therapy in botulinum toxin. New York : Marcell Dekken, 1994 : 3-13.
 26. Calderon-gonzalez R, Calderon sepulveda RF. Pathophysiology of spasticity and the role of botulinum toxin in its treatment. Acta Neuropediatrica 1994; 1 : 45-57.
 27. Shaari CM, Sander I. Quantifying how location and dose of botulinum toxin injections affect muscle paralysis. Muscle and nerve 1993; 16 : 964-9.
 28. Simpson DM, Treatment of spasticity with botulinum toxin. Annual meeting of American academy of neurology. May 6-13, 1995. Seattle, Washington.
 29. Borg-Stein J, Stein J. Pharmacology of botulinum toxin and implications for use in disorders of muscle tone. J head trauma Rehabil 1993; 8(3) : 103-6.
 30. Shaari CM, George E, Wu BL, Biller HF, Sanders I. Quantifying the spread of botulinum toxin through muscle fascia. Laryngoscope 1991; 101 : 960-4.
 31. Lange DJ, Brin MF, Warner CL, Fahn S, Lovelace RE. Distant effects of local injection of botulinum toxin. Muscle and Nerve 1987; 10 : 552-5.
 32. Sanders DB, Massey EW, Buckley EG. Botulinum toxin for blepharospasm : single-fiber EMG studies. Neurology 1986; 36 : 545-7.
 33. Borodic GE, Ferrante RJ, Pearce LB, Alderson K. Pharmacology and histology of the therapeutic application of botulinum toxin. In: Jankovic J, Hallett M, eds. Therapy in botulinum toxin. New York : Marcel Dekker 19945 : 3-13.
 34. Little JW, Massagi TL. Spasticity and associated abnormalities of muscle tone. In : Delisa JA, ed. Rehabilitation medicine : principle and practice. 2nd ed. Philadelphia : JB lippincott, 1993 : 668-76.
 35. O'Brien C. Management of spasticity associated with stroke. In O'Brien C, Yablon S, Graham HK, et al. eds. Management of spasticity with botulinum toxin : a clinical manograph 1995.
 36. O'Brien C. Clinical issues in the management of spasticity with botulinum toxin. In : O'Brien C, Yablon S, Graham HK, et al. eds. Management of spasticity with botulinum toxin : a clinical manograph 1995.