

## PL2 CLINICAL APPLICATIONS OF BOTULINUM TOXIN

ศ.นพ.สุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

E-mail: suthip-j@md.kku.ac.th

### บทนำ

โบทูลินุม ทอกซินเป็น neurotoxin ซึ่งสร้างโดยเชื้อแบคทีเรีย *Clostridium botulinum* เป็นทอกซินที่มีฤทธิ์รุนแรงที่สุดเมื่อฉีดต่อน้ำหนักโมเลกุล มีผลทำให้กล้ามเนื้ออ่อนแรงโดยออกฤทธิ์ลดการหลั่ง acetylcholine ที่ neuromuscular junction & autonomic n. ending

โบทูลินุม ทอกซินทำให้เกิดโรค botulism ในคนโดยการรับประทานอาหารที่มีโบทูลินุม ทอกซินนี้อยู่ อาการสำคัญคือ ปากแห้ง คลื่นไส้ อาเจียน ตามัว มองเห็นภาพซ้อน กลืนลำบาก อ่อนแรงตามบริเวณต่างๆ เช่น กล้ามเนื้อก้นกอกตา กล้ามเนื้อแขน ขา และบางรายอ่อนแรงมากจนเกิดภาวะการหายใจล้มเหลว นอกจากนี้ยังมีอาการของระบบประสาทอัตโนมัติร่วมด้วย ตั้งแต่ปี พ.ศ.2520 เป็นต้นมา โบทูลินุม ทอกซินได้ถูกนำมาใช้ในการรักษาอย่างกว้างขวาง ในผู้ป่วยที่มีอาการเคลื่อนไหวหรือกล้ามเนื้อเกร็งผิดปกติ ซึ่งพบว่าได้ผลดีมาก เช่น โรค dystonia โรคตากะปริบ (blepharospasm) โรคใบหน้ากระตุกครึ่งซีก (hemifacial spasm) เป็นต้น นับว่าเป็นความก้าวหน้าครั้งสำคัญครั้งหนึ่งในการรักษาโรคที่รักษาไม่ได้ในอดีต ให้กลายเป็นโรคที่รักษาได้ ในปัจจุบัน นอกจากโรคทางจักษุวิทยา ประสาทวิทยาแล้ว ขณะนี้ได้มีการนำทอกซินไปใช้รักษาโรคอื่นๆ อีก เช่น โรคทางเดินอาหาร โรคผิวหนัง เป็นต้น

### ประวัติความเป็นมา

ในช่วงปี พ.ศ.2513 Alan Scott แห่งสถาบัน Smith-Kettlewell, Institute of Visual Sciences ที่เมืองซานฟรานซิสโก ประเทศสหรัฐอเมริกา เป็นคนแรกที่มีแนวคิดนำสารโบทูลินุม ทอกซินมาใช้รักษาผู้ป่วยและเป็นผู้บุกเบิกการนำสารโบทูลินุม ทอกซินมาใช้ในการรักษาอาการตาเหล่ (strabismus) เนื่องจากการรักษาโดยการผ่าตัดยังไม่ค่อยได้ผลดี และอาจต้องผ่าตัดซ้ำ จึงเกิดความคิดว่าน่าจะนำสารบางอย่างมาฉีดเข้ากล้ามเนื้อที่ตึงเพื่อให้เกิดความสมดุลขึ้น

ในระยะปี พ.ศ.2515 Scott ได้ทำการศึกษาผลของโบทูลินุม ทอกซินในลิงอย่างละเอียด ตีพิมพ์ผลการวิจัยในปี พ.ศ.2516 ซึ่งจากงานนี้ทำให้ทราบว่าผลของโบทูลินุม ทอกซินทำให้กล้ามเนื้ออ่อนแรงลงเฉพาะมัดที่ฉีด ไม่มีผลต่อส่วนอื่นของร่างกาย ซึ่งน่าจะนำไปรักษาอาการตาเหล่ และโรคตากะปริบได้ ข้อดีอื่น ๆ ของโบทูลินุม ทอกซินคือ มีความจำเพาะออกฤทธิ์เฉพาะที่ neuromuscular junction ไม่เกี่ยวข้องกับส่วนของประสาทรับความรู้สึก ออกฤทธิ์อยู่ได้นาน ระยะเวลาที่กล้ามเนื้ออ่อนแรงจนกลับมาปกติใช้เวลาประมาณ 6 เดือน<sup>1</sup> และได้เริ่มนำสารนี้มาใช้ในมนุษย์

เป็นครั้งแรกในปี พ.ศ. 2520 ต่อมาได้รายงานผลการใช้รักษาตาเหล่เป็นครั้งแรกในวารสาร Ophthalmology ในปี พ.ศ.2523<sup>2</sup> และรายงานอีกครั้ง 1 ปีต่อมา<sup>3</sup> หลังจากนั้นได้มีการนำโบทูลินูม ทอกซินนี้มาใช้ในโรคต่าง ๆ เพิ่มมากขึ้น

### ผลต่อกล้ามเนื้อ

#### ผลต่อกำลังของกล้ามเนื้อ

โบทูลินูม ทอกซินทำให้กล้ามเนื้ออ่อนกำลังลงเล็กน้อย แต่ไม่อ่อนกำลังทั้งหมด จึงสามารถนำมาใช้รักษาได้ดีในโรคที่มีการเกร็ง มีการเคลื่อนไหวผิดปกติ หรือเคลื่อนไหวมากเกินไป มีหลักฐานว่า โบทูลินูม ทอกซินจับตัวเป็นปริมาณมากใน nerve terminal ที่ active ที่สุด<sup>4</sup> ซึ่งเป็นกล้ามเนื้อที่ทำให้เกิดการเคลื่อนไหวผิดปกติ กล้ามเนื้อนั้นอ่อนกำลังลงทำให้อาการดีขึ้น

#### กลไกของการได้ผลจากการรักษา

Geller และคณะ<sup>5</sup> พบว่าผลการรักษาจากโบทูลินูม ทอกซิน เกิดจากการอ่อนกำลังของกล้ามเนื้อ และได้ผลการรักษาตรงเท่าที่เกี่ยวกับการอ่อนกำลังและยังตรวจพบว่ามีคามผิดปกติของสรีรวิทยา ไฟฟ้ากล้ามเนื้อในขณะที่อาการทางคลินิกไม่พบการกระตุก ส่วนกล้ามเนื้อที่ไม่รับการฉีดยังมีการกระตุกอยู่ synkinesia ยังคงมีอยู่หลังการฉีดยา ดังนั้นการที่ฉีดยาแล้วได้ผลควรเกิดจากผลที่ทำให้เกิดกล้ามเนื้ออ่อนกำลังมากกว่าอย่างอื่น

#### แหล่งผลิตยา

ยาโบทูลินูม ทอกซินชนิด A ในปัจจุบันมีการผลิตมาจาก 2 แหล่งคือ

1. Botox<sup>®</sup> เป็นโบทูลินูม ทอกซินที่ผลิตในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยบริษัท Allergan ได้รับการจดทะเบียนยาแล้วในประเทศสหรัฐอเมริกา ประเทศอังกฤษ และประเทศไทย มีการใช้แพร่หลาย

2. Dysport<sup>®</sup> ผลิตในประเทศอังกฤษ โดยบริษัท Speywood Pharmaceuticals ใช้แพร่หลายในยุโรป สำหรับประเทศไทยได้นำเข้ามาทำวิจัยตั้งแต่ปี พ.ศ.2532<sup>50</sup> ได้รับการจดทะเบียนยาในประเทศไทยวันที่ 25 ตุลาคม 2543 และมีใช้ในประเทศสิงคโปร์ ประเทศฮ่องกง

#### การใช้โบทูลินูม ทอกซินทางคลินิก

โบทูลินูม ทอกซิน ได้มีการนำมาใช้รักษาอาการตาเหล่ (Strabismus) เป็นภาวะแรก ซึ่งในเวลาต่อมาได้นำมาใช้รักษาโรคระบบประสาทอย่างกว้างขวางโดยเฉพาะโรคที่มีการเคลื่อนไหว ไหว หรือกล้ามเนื้อเกร็งผิดปกติ ซึ่งพบว่าได้ผลดี สมาคมและสถาบันการแพทย์หลายแห่งให้การยอมรับและแนะนำให้ใช้ในการรักษาโรคต่าง ๆ<sup>6</sup>

### ข้อดีของการใช้ยานี้คือ

1. ไม่ต้องเสี่ยงกับการดมยาสลบ การรักษาไม่เกี่ยวข้องกับส่วนหนึ่งส่วนใดของสมอง
2. สามารถปรับปริมาณยาตามความรุนแรงของโรคหรือตามความต้องการของผู้รักษาได้
3. มีผลข้างเคียงเล็กน้อยและเป็นชั่วคราว
4. ได้รับการยอมรับในการรักษามาก เนื่องจากมีความสะดวกและสามารถทำได้ในห้องตรวจผู้ป่วยนอก
5. ไม่มีความเจ็บปวดแต่ประการใด
6. ไม่มีผลข้างเคียงต่อระบบอื่น ๆ ของร่างกาย

### ข้อด้อยได้แก่

1. ผลดีจากการรักษาอยู่ได้ไม่นาน ประมาณ 3-4 เดือน
2. อาจมีอาการอ่อนกำลังของกล้ามเนื้ออื่นที่ไม่ต้องการ
3. อาจเกิดภูมิคุ้มกัน (antibody) ต่อทอกซิน
4. ราคาแพง

นอกจากใช้ในการรักษาโรกระบบประสาทแล้วข้อบ่งชี้ในทางคลินิกได้ขยายเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ เช่น โรคทางเดินอาหาร โสต นาสิก ลาริงซ์วิทยา orthopedics และในด้านความสวยความงาม ในสหรัฐ Botox<sup>®</sup> ได้รับการขึ้นทะเบียนกับคณะกรรมการอาหารและยาเมื่อปี พ.ศ.2532 ในประเทศอังกฤษ Dysport<sup>®</sup> ขึ้นทะเบียนในปี พ.ศ.2534 ส่วนในประเทศไทย Botox<sup>®</sup> ได้รับการจดทะเบียนเมื่อวันที่ 19 มกราคม พ.ศ.2539 และ Dysport<sup>®</sup> ได้รับการจดทะเบียนเมื่อวันที่ 25 ตุลาคม 2543

### การใช้รักษาโรกระบบประสาท

โบทูลินูม ทอกซิน เริ่มต้นนำมาใช้ในการรักษาโรคทางจักษุวิทยา ต่อมาได้มีการนำมาใช้ในโรคประสาทวิทยา เช่น โรคใบหน้ากระตุกครึ่งซีก โรคตากะปริบ spasticity เป็นต้น ลักษณะสำคัญของโรคที่ใช้ยานี้ได้ผลมักเป็นโรคที่มีการเกร็งหรือกระตุกของกล้ามเนื้อมากเกินปกติ ดังรายละเอียดต่อไปนี้

#### Dyskinesia

ก.เจ.อ. - เป็นขุ่นๆ

#### โรคใบหน้ากระตุกครึ่งซีก<sup>7</sup>

ภาวะการเคลื่อนไหวตัวกันของกล้ามเนื้อใบหน้า (facial synkinesia)

อาการตาเขม่น (benign eyelid twitching)

## Tics

อาการสั่น (tremor : เสียง 8 ศีรษะ แขน ขา 9, 10 )

## Dystonia

โรคตากะปริบ 11

Cervical dystonia (spasmodic toricollis 12, 13, 14, 15)

Spasmodic dysphonia

Oromandibular dystonia 16

Occupational cramps (writer's cramps 17, 18, 19 )

## อื่น ๆ

Rigidity 20

Spasticity 21, 22, 23, 24, 25, 26

Cerebellar tremors 27

Stiff-person syndrome 28

Bruxism 29

Migraine prevention 30

ตะคริว (cramps) 31

Detrusor sphincter dyssynergia

Drooling saliva 32

## การใช้รักษาโรคทางเดินอาหาร

## Achalasia

Achalasia คือภาวะที่ lower esophageal sphincter ไม่คลายตัวทำให้เกิดอาการกลืนลำบาก Pasricha และคณะในปี 2538 33 ได้ใช้โบทูลินูม ทอกซิน ในการรักษา achalasia โดยฉีด 4 จุดเข้าที่ lower esophageal sphincter ในผู้ป่วยจำนวน 10 ราย พบว่า 7 รายอาการหายไป ต่อมาได้มีการทำ double-blind placebo-controlled พบว่าได้ผลอย่างชัดเจน ได้ผลยาวนาน 6 เดือน Cuilliere และคณะรายงานผู้ป่วย 55 ราย ฉีดยา intrasphincteric injection พบว่าได้ผลดี อาการดีขึ้นในจำนวน 60% เป็นเวลา 6 เดือน ในขณะนี้เชื่อว่าโบทูลินูม ทอกซิน กำลังจะกลายเป็นการรักษาที่ดีและปลอดภัย โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการทำการรักษาแบบ invasive 34 จากการศึกษาโดย Annese และคณะในปี 2543 ศึกษาโดยทำเป็น multicentre randomized study ผู้ป่วย 118 ราย พบว่าผู้ป่วยได้รับยาแบบ 100 หน่วย 2 ครั้งห่างกัน 1 เดือน ได้ผลในการรักษาที่ดีที่สุด ผู้ป่วย 68% ยังได้ผลจากการฉีดทอกซิน ในระยะเวลา 12 เดือน 35

toxin หัก sphincter → weak.

### Anal sphincter disorders

Maria และคณะในเดือนมกราคม 2541<sup>36</sup> ได้ตีพิมพ์งานวิจัยการศึกษาด้วยวิธี double-blind, placebo-controlled ในผู้ป่วย chronic anal fissure จำนวน 30 ราย ฉีดยา โบทูไลนัม-ทอกซิน 20 หน่วย เข้าที่ internal anal sphincter เทียบกับการฉีด saline พบว่ากลุ่มที่ฉีดโบทูไลนัม-ทอกซิน ได้ผลอย่างชัดเจน

### การใช้รักษาโรคผิวหนัง

#### การรักษา focal hyperhidrosis

Focal hyperhidrosis เป็นภาวะที่มีอาการเหงื่อออกที่ฝ่ามือ ฝ่าเท้า หรือรักแร้ อาการที่ฝ่ามือทำให้เหมือนกับผู้ป่วยตื่นเต้น ขาดความน่าเชื่อถือ ทำให้จับสิ่งของได้ไม่แน่น กระดากเปียก Schnider และคณะ ในปี 2540<sup>37</sup> ได้ศึกษาการใช้ Dysport<sup>®</sup> ในการรักษาผู้ป่วยจำนวน 11 คน โดยวิธี double-blind เป็นคนละแรก ทำการฉีดทอกซิน 120 หน่วยแบ่งฉีดเป็น 6 จุดที่มือข้างหนึ่ง โดยเปรียบเทียบกับการฉีดด้วย saline ที่มืออีกข้าง วัดผลด้วยการใช้ Ninhydrin sweat tests พบว่าที่เหงื่อลดลง 26%, 26%, 31% ที่ 3, 8, 13 สัปดาห์ เมื่อใช้ subjective assessment เหงื่อลดลง 38%, 40%, 61% ตามลำดับ Naumann และคณะ<sup>38</sup> ในปี 2541 ฉีดในผู้ป่วย focal hyperhidrosis ที่รักแร้ ฝ่ามือ ฝ่าเท้า ไซยา 3 หน่วยต่อ 4 ตร.ซม. วัดผลด้วย Minor iodine-starch test ได้ผลทุกราย ไม่พบว่ามี recurrent ในระยะเวลา 5 เดือน ใน Solomon และ Hayman ในปี 2543 รายงานการใช้ทอกซินในผู้ป่วย 20 ราย ที่มีเหงื่อออกมากที่ฝ่ามือและนิ้ว พบว่าทำให้เหงื่อลดลงได้นานถึง 12 เดือน<sup>39</sup>

#### การรักษา recurrent gustatory sweating (Frey syndrome)

Frey syndrome คือกลุ่มอาการที่ประกอบด้วย การมีเหงื่อออกและ flushing ที่ผิวหนัง แก้ม หน้าผาก และบริเวณ submandibular เหงื่อออกเกิดขึ้นขณะรับประทานอาหาร เกิดตามหลังการผ่าตัดต่อมน้ำลาย parotid, radical neck dissection, diabetic neuropathy อุบัติการณ์ตามหลังการผ่าตัดต่อมน้ำลาย parotid ออกอาจสูงถึง 100% เกิดตามหลังการผ่าตัดประมาณ 6 เดือน ที่มีรายงานการรักษาด้วย โบทูไลนัม ทอกซิน ได้ผลถึง 100% ได้ผลนานอาจถึง 12 เดือน Drobik et al<sup>40</sup> เป็นคนละแรกที่รักษาในกลุ่มอาการนี้ในปี 2538 ต่อมา Bjerkhoel<sup>41</sup> ในปี 2540 ศึกษาผู้ป่วย 31 ราย การฉีด 0.5 หน่วย ต่อ 1 ตร.ซม. หรือฉีด 2.5 หน่วย ต่อ ตร.ซม. จำนวน 31 ราย เฉลี่ยไซยา 37.7 หน่วย ประเมินการมีเหงื่อออกด้วย Minor's starch test ได้ผล 30 จาก 31 ราย Naumann และคณะในปี 2540<sup>42</sup> รายงานการรักษา Frey syndrome จำนวนผู้ป่วย 45 ราย ฉีด 1-2 หน่วย ต่อ 2.25 ตร.ซม. พบว่าได้ผลทุกราย ได้ผลเกิน 6 เดือน ไซยา เฉลี่ย 21.1 หน่วย ต่อราย Laskawi และคณะ<sup>43</sup> รายงานผู้ป่วย 19 ราย พบว่าทุกรายได้ผล ได้ผลนานถึง 17.3 เดือน Laccourreye<sup>44</sup> ในปี 2542 รายงานผู้ป่วย Frey syndrome จำนวน 33

ราย พื้นที่ใบหน้าที่มี gustatory sweating เป็นเฉลี่ย 49 ตร.ซม. ใช้ Botox เฉลี่ย 86 หน่วย ได้ผลดีขึ้นถึงร้อยละ 70 Dulguerou และคณะในปี 2543<sup>45</sup> รายงานผู้ป่วย 15 ราย โดยฉีดโบทูลินั่ม ทอกซิน 5 หน่วยต่อ 1 ตร.ซม. พบว่าได้ผล 100% ในสถานปัจจุบันการใช้ใน Frey syndrome ได้ผลดีมาก

เห็นผลมาก กัดฉีด toxin → ↓ secretion

#### การใช้รักษา Pain syndrome

Porta ในปี 2543<sup>46</sup> ได้ศึกษาเปรียบเทียบการใช้ โบทูลินั่ม ทอกซิน กับการใช้ methylprednisolone ฉีดใน myofascial pain syndrome และ pain จาก chronic muscle spasm พบว่าในกลุ่มที่ได้โบทูลินั่ม ทอกซิน จะสามารถลดอาการปวดได้มากและนานกว่าอีกกลุ่ม

#### หลักการใช้โบทูลินั่ม ทอกซิน

1. การชี้แจงต่อผู้ป่วย ควรชี้แจงให้ผู้ป่วยเข้าใจเรื่องการรักษาอย่างชัดเจนถึงผลดีและผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น
2. การประเมินอาการทางคลินิกและการวินิจฉัยก่อนฉีดทอกซินผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการประเมินและตรวจดูให้แน่ชัดว่าวินิจฉัยถูกต้องและเหมาะสมกับข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยโบทูลินั่ม ทอกซิน
3. การบันทึกความรุนแรงของอาการ ควรประเมินอาการ ความรุนแรงของโรค แล้วบันทึกไว้เพื่อใช้ติดตามผลการรักษา
4. การปรับเปลี่ยนการฉีด โดยทั่วไปการฉีดโบทูลินั่ม ทอกซินไม่ได้ฉีดเหมือนกันทุกราย จำเป็นต้องเปลี่ยนแปลงไปตามอาการของผู้ป่วยแต่ละรายและเปลี่ยนแปลงตามผลการฉีดครั้งก่อนหน้า เพื่อให้ได้ผลดีที่สุด
5. การกำหนดตำแหน่งฉีด เนื่องจากโบทูลินั่ม ทอกซินออกฤทธิ์ที่กล้ามเนื้อที่ฉีดเป็นส่วนใหญ่ มีผลต่อกล้ามเนื้ออื่นไม่มาก ดังนั้นในขั้นแรกแพทย์จะต้องเลือกกล้ามเนื้อที่มีอาการมากที่สุดให้ถูกมัด เพื่อจะได้ฉีดให้ถูกที่ การเลือกกล้ามเนื้อสามารถทำได้โดยการถามอาการ การดู การคลำกล้ามเนื้อ เป็นต้น มักจะฉีดเข้าที่ตรงกลางของกล้ามเนื้อ ซึ่งเชื่อว่าได้ผลดีที่สุด
6. ขนาดยาที่ใช้ ปริมาณยาที่ใช้ขึ้นกับขนาดของกล้ามเนื้อ ถ้ากล้ามเนื้อขนาดใหญ่ก็ต้องใช้ยาเป็นปริมาณที่มากกว่ากล้ามเนื้อขนาดเล็ก กล้ามเนื้อที่มีอ่อนกำลังอยู่แล้วต้องลดขนาดลง
7. ควรใช้ขนาดยาต่ำสุดที่ได้ผลดี ไม่ควรฉีดซ้ำในเวลาอันใกล้จนเกินไป โดยทั่วไปการฉีดแต่ละครั้งควรห่างอย่างน้อย 2 เดือน ถ้าต้องการฉีดเพิ่มควรฉีดในครั้งต่อไป เพื่อเป็นการประหยัดและลดโอกาสเกิดภูมิคุ้มกันต่อทอกซิน

#### การผสม

Botox<sup>®</sup> เมื่อจะใช้ให้ผสมกับน้ำเกลือปกติ 0.9% ห้ามเขย่าขวด ต้องผสมเบา ๆ เพราะอาจทำให้ยาเสื่อมฤทธิ์ เมื่อผสมแล้วต้องใช้ให้หมดใน 4 ชั่วโมง สัดส่วนการผสมอาจผสมด้วยน้ำ

### ตารางที่ 1 การผสมและความเข้มข้นของโบทูลินูม ทอกซินชนิด A

ปริมาณของน้ำเกลือ	ความเข้มข้นที่ได้/0.1 ลบ.ซม.
Botox <sup>®</sup>	
1 ลบ.ซม.	10 หน่วย
2 ลบ.ซม.	5 หน่วย
4 ลบ.ซม.	2.5 หน่วย
Dysport <sup>®</sup>	
2.5 ลบ.ซม.	20 หน่วย

เกลือ 1 หรือ 2 ลบ.ซม. ซึ่งจะได้ความเข้มข้นของยา 10 หรือ 5 หน่วยต่อ 0.1 ลบ.ซม. ตามลำดับ เมื่อผสม แล้วจะได้น้ำยาใส ๆ ผู้เขียนนิยมผสมให้ได้ความเข้มข้น 5 หน่วยต่อ 0.1 ลบ.ซม. เพื่อจะได้เหลือที่ก้นขวดน้อยที่สุด (ตารางที่ 1)

Dysport<sup>®</sup> เมื่อจะใช้ให้ผสมกับน้ำเกลือปกติ 0.9% ปริมาตร 2.5 ลบ.ซม. ใน 1 ขวด จะได้ส่วนผสม 20 หน่วยต่อ 0.1 ลบ.ซม. ต้องใช้น้ำเกลือปกติ 0.9% เท่านั้น ถ้าใช้ 5D/W ผสม เมื่อฉีดผู้ป่วยจะมีอาการเจ็บแสบบริเวณที่ฉีด

#### การกำจัดและการใช้ทอกซินที่เหลือ

ตามคำแนะนำของทั้งบริษัท Allergan และบริษัท Speywood Pharmaceuticals ทอกซินเมื่อผสมแล้วถ้าใช้ไม่หมดให้ทิ้งที่เหลือทันที แต่จากประสบการณ์ของผู้เขียนและจากรายงานอื่น<sup>47</sup> พบว่ายาที่เหลือ เมื่อเก็บแช่แข็งไว้สามารถนำมาใช้ได้ แต่อัตราฤทธิ์ของยาอาจลดลงไปบางส่วนตามระยะเวลาที่เก็บ จากการศึกษาโดยใช้ mouse LD<sub>50</sub><sup>48</sup> ทอกซินที่แช่แข็งไว้ 2 สัปดาห์ เมื่อนำมาละลายใช้อีกครั้งทำให้อัตราฤทธิ์ของยาลดลงเหลือร้อยละ 69.8 แต่ถ้าใช้ทันทีใน 6 ชั่วโมงฤทธิ์ยายังไม่เปลี่ยนแปลง แต่การใช้ LD50 อาจแตกต่างกับเมื่อใช้ในมนุษย์ จากงานวิจัยของ Sloop และคณะ<sup>49</sup> พบว่าเมื่อนำมาใช้ใน 2 สัปดาห์ พบว่าฤทธิ์ของทอกซินยังคงเท่ากับทอกซินที่ผสมขึ้นมาใช้ใหม่

#### ขนาดยาที่ใช้

ขนาดยาที่ใช้ แตกต่างกันไปในแต่ละโรค ความไวต่อทอกซินของผู้ป่วย และชนิดของ โบทูลินูม ทอกซิน ซึ่งแตกต่างกัน โบทูลินูม ทอกซินที่นิยมใช้ได้แก่ Botox<sup>®</sup> และDysport<sup>®</sup> มีรายละเอียดตามตารางดังนี้

ตารางที่ 2 ขนาดยา Botox<sup>®</sup> ที่ฉีดในกล้ามเนื้อต่างๆ (ที่มา: ปรับปรุงจาก Jankovic, 2540<sup>53</sup>)

กล้ามเนื้อ	ขนาดเริ่ม (พิลล์) (หน่วย/กล้ามเนื้อ)
กล้ามเนื้อคิ้ว	5 (5-10)
เปลือกตาบน	5 (5-10)
เปลือกตาล่าง	10 (5-15)
Masseter	25 (10-75)
Stemocleidomastoid (SCM)	50 (15-75)
Scalenus complex	35 (15-50)
Splenius capitis	50 (50-150)
Longissimus capitis	75 (50-150)
Trapezius	75 (50-100)
Levator scapulae	50 (25-100)
Submental complex	10 (5-25)
Thyroarytenoid**	10 (5-30)
Forearm flexors	50 (20-75)
Forearm extensors	15 (10-25)

\*เมื่อฉีด 2 ข้างให้ลดขนาดลงร้อยละ 50

\*\*เมื่อฉีด 2 ข้างให้ลดขนาดลงร้อยละ 75

ขนาดยา Botox<sup>50</sup> (ตารางที่ 2) และขนาดยา Dysport (ตารางที่ 3)<sup>51,52</sup> ที่ใช้ในกล้ามเนื้อแต่ละมัด จะแตกต่างกันไปตามขนาดของกล้ามเนื้อ ซึ่งผู้เขียนได้ปรับปรุงปริมาณยาให้เหมาะสมสำหรับคนไทยแล้ว

#### การเกิดภูมิคุ้มกัน (antibodies to botulinum toxin)

โบทูลินัม ทอกซินเป็นสารที่ทำให้เกิด antibody ดังนั้น ในผู้ป่วยบางรายเมื่อฉีดทอกซินไป นานๆ อาจไม่ตอบสนองต่อการรักษา ตรวจพบว่าในรายเหล่านั้นมี antibody เกิดขึ้น วิธีการตรวจหา antibody ต่อโบทูลินัม ทอกซิน มีหลายวิธีเมื่อใช้การตรวจแบบ mouse bioassay ซึ่งถือว่าเป็นวิธีมาตรฐาน อัตราการพบ antibody อยู่ระหว่างร้อยละ 0-10 แต่ในรายงานของ Jankovic และ Schwartz<sup>53</sup> ในผู้ป่วย cervical dystonia จำนวน 86 ราย พบว่าให้ผลบวกต่อ antibody จำนวน 20 ราย คิดเป็นร้อยละ 23.3 และพบความสัมพันธ์กับทางคลินิกอย่างชัดเจน กลุ่มที่ให้ผลบวกต่อ antibody เป็นผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาทุกราย



ตารางที่ 3 ขนาดยา Dysport<sup>®</sup> ที่ฉีดในกล้ามเนื้อต่างๆ (ที่มา : ปรับปรุงจาก Moore, 2538<sup>55</sup> สุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ และคณะ, 2541<sup>54</sup>)

กล้ามเนื้อ	ขนาดเริ่ม (พิลลีย) (หน่วย/กล้ามเนื้อ)
กล้ามเนื้อคิ้ว	20 (10-20)
เปลือกตาบน	20 (10-40)
เปลือกตาล่าง	40 (20-60)
Masseter	100 (50-200)
Sternocleidomastoid (SCM)*	200 (100-200)
Splenius Capitis	200 (100-300)
Longissimus Capitis	75 (50-150)
Trapezius	100 (100-200)
Levator scapulae	200 (100-300)
Thyroarytenoid**	10 (5-30)
Forearm flexors	200 (200-400)
Forearm extensors	100 (100-200)

\*เมื่อฉีด 2 ข้างให้ลดขนาดลงร้อยละ 50

\*\*เมื่อฉีด 2 ข้างให้ลดขนาดลงร้อยละ 75

การตรวจที่มีความสัมพันธ์กับอาการทางคลินิกเป็นชนิดที่สำคัญที่สุด ซึ่งตรวจพบได้โดยวิธี mouse neutralization bioassay เท่านั้น<sup>54</sup> พบว่าในผู้ป่วยตรวจพบ antibody โดยวิธีนี้ทุกรายไม่ตอบสนองต่อการฉีดทอกซิน แต่ในขณะเดียวกันผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาบางรายตรวจไม่พบ antibody ซึ่งแสดงว่าวิธีนี้ยังมีความไวในการตรวจไม่พอเพียง

#### ผลข้างเคียงอื่น ๆ

การแพ้ยา การแพ้ยาแบบ anaphylaxis จนถึงปี พ.ศ. 2540 ยังไม่มีรายงาน anaphylaxis ใน ผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดยานี้ มีผู้ป่วยบางรายอาจแสดงการแพ้ยาเป็นผื่นหรือลมพิษได้ ส่วนการเกิด brachial plexus neuropathy จนถึงปี พ.ศ. 2540 มีรายงาน brachial plexus neuropathy จำนวน 5 ราย<sup>55, 56, 57, 58</sup> อาการสำคัญคือ อาการอ่อนกำลังและปวดแขน เป็นขึ้นอย่างเฉียบพลันหลังจากฉีดโบทูไลนัม ทอกซินภายใน 10 วัน สรีรวิทยาไฟฟ้ากล้ามเนื้อพบว่ามีการ denervation ที่รากประสาท C5-C6 ผู้ป่วยส่วนใหญ่หายเป็นปกติใน 6 สัปดาห์ ถึง 6 เดือน ความสัมพันธ์นี้ยังไม่เป็นที่แน่ชัด Guillain-Barre' syndrome มีรายงานเพียง 1 รายโดย Haug และคณะ<sup>59</sup> ในการฉีดผู้ป่วยโรคตากะปริบ

### ข้อควรระวังในการฉีดโบทูไลนัม ทอกซิน

การใช้ทอกซินในผู้ป่วยตั้งครรภ์ ยังไม่มีการพิสูจน์หรือหลักฐานแน่ชัดว่าทอกซินปลอดภัยในผู้ป่วยตั้งครรภ์ จึงยังไม่แนะนำให้ฉีดในผู้ป่วยตั้งครรภ์หรือกำลังให้นมบุตร แต่อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยตั้งครรภ์แล้วได้รับการฉีดทอกซินจำนวนอย่างน้อย 13 รายจนถึงปี พ.ศ.2537 ทารกที่คลอดปกติทุกราย<sup>60</sup>

### ข้อห้าม

ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคบางชนิดอยู่แล้ว เช่น myasthenia gravis, Lambert-myasthenic syndrome, motor neuron disease เป็นต้น โดยเฉพาะในกรณีที่ต้องใช้ยาในขนาดสูง<sup>61</sup> มีรายงาน 1 รายที่การฉีดโบทูไลนัม ทอกซินทำให้อาการ subclinical Lambert-Eaton myasthenic syndrome มีอาการ ชัดเจนขึ้น<sup>62</sup>

นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่กำลังใช้ยาที่รบกวนการทำงานของ neuromuscular junction ควรหลีกเลี่ยงการฉีดทอกซิน

### คำแนะนำสำหรับผู้ป่วย

เมื่อผู้ป่วยได้รับการฉีดยาเรียบร้อยแล้ว แพทย์ผู้ฉีดควรให้เอกสารแนะนำเกี่ยวกับยาและการปฏิบัติตน เพื่อให้ผู้ป่วยมีความเข้าใจเกี่ยวกับการรักษามากยิ่งขึ้น เช่น การออกฤทธิ์ของยา ผลข้างเคียง การกลับมาฉีดยา สถานที่ การเบิกคืนจากราชการ เป็นต้น (ตารางที่ 4)<sup>63</sup>

### อนาคตของโบทูไลนัม ทอกซิน

ในสถานภาพปัจจุบัน ได้มีการประยุกต์ใช้โบทูไลนัม ทอกซินในการรักษาโรคต่างๆ มากมาย ซึ่งได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวางโดยทั่วไป แต่ยังมีคำถามที่เกี่ยวข้องกับทิศทางและอนาคตของการใช้ยาชนิดนี้อีกหลายประการ ได้แก่<sup>64</sup>

1. ข้อบ่งชี้ที่ชัดเจน ควรมีการศึกษาและกำหนดข้อบ่งชี้ที่ชัดเจนขึ้น เพื่อใช้ในการตัดสินใจเลือกการรักษาแบบต่าง ๆ เช่น ยารับประทาน ยาฉีด หรือการผ่าตัด เป็นต้น
2. การรักษาร่วมกัน การศึกษาที่ผ่านมาเน้นการรักษาด้วยโบทูไลนัม ทอกซิน เพียงอย่างเดียว จึงเป็นที่น่าสนใจว่าถ้าให้การรักษาร่วมกันระหว่างโบทูไลนัม ทอกซินกับการรักษาชนิดอื่น ๆ เช่น ยารับประทานจะมีผลการรักษาอย่างไร แตกต่างกับการรักษาเพียงอย่างเดียวหรือไม่
3. การกำหนดตำแหน่งการฉีดและขนาดยาให้เป็นมาตรฐาน ในขณะนี้อย่างมีความแตกต่างกันมากทั้งตำแหน่งและขนาดยาในระหว่างแพทย์ผู้ใช้ทอกซิน อนาคตน่าจะมีการกำหนดสิ่งเหล่านี้ให้ชัดเจนขึ้น
4. วิธีการลดผลข้างเคียง ควรมีการศึกษาวิจัยการใช้โบทูไลนัม ทอกซินที่เกิดผลข้างเคียงน้อยที่สุด

ตารางที่ 4 คำแนะนำสำหรับผู้ป่วยหลังรับการฉีดโบทูไลนัม ทอกซิน

1. ยา ยาที่ใช้เป็นสารทอกซินที่สกัดได้จากเชื้อคลอสติเดียม โบทูไลนัม ออกฤทธิ์โดยทำให้กล้ามเนื้ออ่อนกำลังลง จึงทำให้กล้ามเนื้อบริเวณที่ฉีดคลายตัวและไม่กระตุก ขณะนี้ยาได้รับการจดทะเบียนกับคณะกรรมการอาหารและยาในประเทศไทย และมียาในท้องยาโรงพยาบาล ศรินครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
2. การออกฤทธิ์ โดยทั่วไปยาชนิดนี้จะเริ่มออกฤทธิ์ประมาณวันที่ 4-7 หลังจากฉีด ออกฤทธิ์อยู่ได้นานตั้งแต่ 2-9 เดือนแล้วแต่รายผู้ป่วยจะรู้สึกว่าการกระตุกลดลงเรื่อยๆ ในตอนแรกเมื่อยาเริ่มหมดฤทธิ์จะเริ่มมีอาการกระตุกมากขึ้นเรื่อยๆ
3. ผลข้างเคียง อาจมีหนังตาตก น้ำเข้าตา น้ำตาไหล ปากตก โดยทั่วไปพบได้น้อย เป็นเพียงชั่วคราวในระยะแรกของการฉีด ซึ่งอาการจะหายไปเอง ดังนั้น เมื่อผู้ป่วยได้รับการฉีดยาไปใหม่ๆ ให้ระมัดระวังเป็นพิเศษเมื่ออาบน้ำหรือฟอกใบหน้าด้วยสบู่
4. การกลับมาฉีดยา เนื่องจากยานี้เป็นยารักษาอาการเพียงระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์อยู่ เมื่อยาหมดฤทธิ์ผู้ป่วยจะกลับมามีอาการกระตุกได้อีก ดังนั้น เมื่ออาการกระตุกกลับมาเป็นมากขึ้นจนรู้ว่าทนไม่ไหวต้องการฉีด ให้ดูในตารางวันเวลาที่แพทย์ฉีดยาซึ่งจะได้จัดส่งมาให้เป็นระยะ
5. เงื่อนไขรับประทาน ควรงดยาที่เกี่ยวกับโรคที่ทำการรักษาด้วยโบทูไลนัม ทอกซินไปก่อน เนื่องจากอาจจะไม่ได้ประโยชน์อะไรและอาจจะรบกวนการประเมินผลการรักษา ส่วนยาอื่นๆ ที่ไม่เกี่ยวกับโรคที่ฉีดทอกซิน เช่น ยารักษาโรคความดันเลือดสูง ยาโรคเบาหวานไม่จำเป็นต้องงด
6. ข้อข้องใจเกี่ยวกับยาหรือโรค ถ้าท่านมีปัญหาหรือมีข้อข้องใจใดๆ ให้สอบถามได้ที่ ศาสตราจารย์นายแพทย์สุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ หรือรองศาสตราจารย์นายแพทย์สมศักดิ์ เทียมเก่า ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น โทรศัพท์ (034) 347542, 237-686 โทรสาร (043) 243-064 หรือจะสอบถามทาง E-mail ได้ที่ [suthipj@md.kku.ac.th](mailto:suthipj@md.kku.ac.th)
7. สถานที่และเวลาทำการฉีดยา คณะผู้วิจัยได้เปิดคลินิกพิเศษ โรคใบหน้ากระตุกครึ่งซีกที่ “คลินิกนอกเวลาราชการ” ผู้ป่วยใหม่ให้มาระหว่างเวลา 9.00-11.00 น. และคลินิกโบทูไลนัม ทอกซิน ณ ห้องตรวจหมายเลข 4 ระหว่างเวลา 13.00-15.00 น. สำหรับผู้ป่วยเก่าตรวจทุกวันจันทร์เว้นวันหยุดราชการ
8. การเบิกคืนจากราชการ ให้แจ้งให้แพทย์ทราบเพื่อจะเขียนใบสั่งยา แล้วให้ผู้ป่วยนำใบสั่งยานี้ไปห้องยาเพื่อชำระเงิน ทางห้องยาจะออกใบเสร็จรับเงินและใบค่างยาให้ นำใบฉีดยามาให้แพทย์ที่ห้องฉีดยาจะได้ดำเนินการฉีดยาต่อไป ส่วนใบเสร็จรับเงินนั้นให้นำไปตั้งเบิก ณ ต้นสังกัดผู้มีสิทธิ์เบิก

5. ระยะเวลาการออกฤทธิ์ ควรมีการศึกษาเพื่อทำให้ทอกซินออกฤทธิ์อยู่ได้นานขึ้น อันเป็นการลดค่าใช้จ่ายและลดการเสียเวลาที่ต้องกลับมาฉีดซ้ำ
6. การประเมินหาต้นทุน-ประสิทธิผล (cost-effectiveness) เนื่องจากยาราคาแพง ควรมีการศึกษาในแง่ของผลที่ได้ และค่าใช้จ่ายของยาว่ามีความคุ้มค่าในการรักษาหรือไม่
7. การลดราคา ยา ควรหาวิธีการที่จะทำให้ราคาโบ툴ินูม ทอกซินลดลงกว่าปัจจุบัน
8. ผลระยะยาว ควรศึกษาผลของทอกซิน ต่อร่างกายเมื่อใช้เป็นระยะเวลานาน เช่น 10-20 ปี
9. ควรศึกษาดูว่ามีผลในระบบประสาทส่วนกลางหรือไม่
10. ศึกษาหาปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาแตกต่างกัน

### สรุป

บทบาทของโบ툴ินูม ทอกซินในการรักษาโรคต่างๆ ทางระบบประสาท โรคทางเดินอาหารและโรคผิวหนังได้รับการยอมรับโดยทั่วไปซึ่งพบว่าผลการรักษาได้ผลดีอย่างชัดเจน มีผลข้างเคียงน้อย ในหลายๆ โรคกลายเป็นการรักษาที่ควรใช้เป็นอันดับแรก เช่น โรคโบหน้ากระตุก ครึ่งซีก โรคตากะปริบ เป็นต้น ก่อนฉีดทอกซินแพทย์ผู้รักษาต้องให้การวินิจฉัยโรคนั้นให้ถูกต้อง และต้องมีความรู้ในโรคที่ทำการรักษาอย่างละเอียด ต้องทราบว่าการรักษาโรคนั้นๆ การรักษาอะไรเป็นสิ่งที่ดีที่สุดสำหรับผู้ป่วย ผู้ทำการรักษาควรต้องได้ผ่านการฝึกอบรมจนมีความรู้ความชำนาญในการใช้ยานี้ด้วย ทราบข้อบ่งชี้ ผลข้างเคียง และอื่น ๆ

ยาโบ툴ินูม ทอกซินที่มีใช้อย่างแพร่หลายในโลกในปัจจุบันมี 2 แหล่ง มีชื่อการค้าคือ Botox<sup>®</sup> และ Dysport<sup>®</sup> ประสิทธิภาพในการรักษาและค่าใช้จ่ายในการรักษาสูง เพื่อความประหยัดควรนัดผู้ป่วยมาพร้อมกันทีเดียวหลาย ๆ ราย ในขณะที่ปัจจุบันเรามีความรู้ความเข้าใจในโบ툴ินูม ทอกซินมาก แต่ขณะเดียวกันก็มีคำถามเกิดขึ้นอีกมากที่ต้องการคำตอบในอนาคต ข้อด้อยของโบ툴ินูม ทอกซิน เช่น การรักษาได้ผลเพียงชั่วคราวประมาณ 3-4 เดือนเท่านั้น ผลเสียจากการอ่อนกำลังของกล้ามเนื้อที่อยู่ใกล้กับที่ฉีด และค่าใช้จ่ายในการรักษาสูง

### เอกสารอ้างอิง

1. Scott AB. Foreword. In : Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy with botulinum toxin*. New York : Marcel Dekker, 1994: vii-ix.
2. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980; 10: 1044-9.
3. Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981; 79: 734-70.
4. Hallett M. Clinical mode of action : critical review of potential mechanisms. *Mov Disord* 1995; 10: 362-70.
5. Geller BD, Hallett M, Ravits J. Botulinum toxin therapy in hemifacial spasm : clinical and electrophysiologic studies. *Muscle Nerve* 1989; 12: 716-22.
6. Jankovic J. Use of botulinum toxin in neurology. In : Kennard C, ed. *Recent advances in clinical neurology No 8*. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1995: 89-110.

7. สุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ. การรักษาด้วยยาและการรักษาโดยไม่ผ่าตัด. ใน : สุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ, บก. *โรคใบหน้ากระตุกครึ่งซีกและโรคการเคลื่อนไหวผิดปกติอื่นๆ ของใบหน้า* (Hemifacial spasm and other movement disorders of the face). กรุงเทพมหานคร :โธลิสติก พับลิชชิ่ง 2541: 125-43.
8. Hertegard S, Granqvist S, Lindestad PA. Botulinum toxin injections for essential voice tremor. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 204-9.
9. Jankovic J, Schwartz K. Botulinum toxin treatment of tremors. *Neurology* 1991; 41: 1185-8.
10. Jankovic J. Treatments of tremors with botulinum toxin. In : Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy with botulinum toxin*. New York : Marcel Dekker, 1994: 493-509.
11. สุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ. โรคตากระปริบ. ใน : สุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ, บก. *โรคใบหน้ากระตุกครึ่งซีกและโรคการเคลื่อนไหวผิดปกติอื่นๆ ของใบหน้า* (Hemifacial spasm and other movement disorders of the face). กรุงเทพมหานคร :โธลิสติก พับลิชชิ่ง 2541: 173-90.
12. Tsui JKC, Eisen A, Stoessel AJ, Calne S, Calne DB. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* 1986; i: 245-6.
13. Stell R, Thompson PD, Marsden CD. Botulinum toxin in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 920-3.
14. Jankovic J, Schwartz K. Botulinum toxin injections for cervical dystonia. *Neurology* 1990; 40: 277-80.
15. Pongvarin N, Viriyavejakul A. Botulinum A toxin treatment in spasmodic torticollis : report of 56 patients. *J Med Assoc Thai* 1994; 77: 464-70.
16. Jankovic J, Orman J. Botulinum A toxin for cranialcervical dystonia : a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1987; 37: 616-23.
17. Cohen LG, Hallett M, Geller BD, Hochberg F. Treatment of focal dystonias of the hand with botulinum toxin injections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 355-63.
18. Pongvarin N. Writer's cramp :the experience with botulinum toxin injections in 25 patients. *J Med Assoc Thai* 1991; 74: 239-47.
19. Wissel J, Kabus C, Wenzel R, et al. Botulinum toxin in writer's cramp : objective response evaluation in 31 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 172-5.
20. Grazko MA, Polo KB, Jabbari B. Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms, and rigidity. *Neurology* 1995; 45: 712-7.
21. Dunne JW, Heye N, Dunne SL. Treatment of chronic limb spasticity with botulinum toxin A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 232-5.
22. Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1996; 46: 1306-10.
23. Bhakta BB, Cozens JA, Bamford JM, Chamberlain MA. Use of botulinum toxin in stroke patients with severe upper limb spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 30-5.
24. Pongvarin N, Vachalathiti R. Botulinum treatment for post stroke spasticity : low dose regimen (abstract). *Eur J Neurol* 1996; 3: 23.
25. Hyman N, Barnes M, Bhakta B, et al. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 707-12.
26. Smith SJ, Ellis E, White S, Moore AP. A double-blind placebo-controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke or head injury. *Clin Rehabil* 2000; 14: 5-13.
27. Pullman SL, Greene P, Faln S, Pedersen SF. Approach to the treatment of limb disorders with botulinum toxin A : experience with 187 patients. *Arch Neurol* 1996; 53: 617-24.
28. Davis D, Jabbari B. Significant improvement of stiff - person syndrome after paraspinal injection of botulinum toxin A. *Mov Disord* 1993; 8: 371-3.
29. Tan EK, Jankovic J. Treating severe bruxism with botulinum toxin. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 211-6.
30. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache* 2000; 40: 445-50.
31. Bertolasi L, Priori A, Tomelleri G, et al. Botulinum toxin treatment of muscle cramps : a clinical and neurophysiological study. *Ann Neurol* 1997; 41: 181-6.
32. Pal PK, Calne DB, Calne S, Tsui JK. Botulinum toxin A as treatment for drooling saliva in PD. *Neurology* 2000; 11: 244-7.

33. Pasricha PJ, Ravich WJ, Hendrix TR, et al. Intrashincteric botulinum toxin for the treatment of achalasia. *N Eng J Med* 1995; 332: 774-8.
34. Hoogerwerf WA, Pasricha PJ. Achalasia: treatment options revisited. *Can J Gastroenterol* 2000;14: 406-9.
35. Annese V, Bassotti G, Coccia G. et al. A multicentre randomised study of intrasphincteric botulinum toxin in patients with oesophageal achalasia. GISMAD Achalasia Study Group. *Gut* 2000; 46: 597-600.
36. Maria G, Cassetta E, Gui D, et al. A comparison of botulinum toxin and saline for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med* 1998;338:217-20a.
37. Schnider P, Binder M, Auff E, Kittler H, Berger T, Wolff K. Double-blind trial of botulinum A toxin for the treatment of focal hyperhidrosis of the palms. *Br J Dermatol* 1997; 136: 548-52.
38. Naumann M, Hofmann U, Bergmann I, Hamm H, Toyka K, Teiners K. Focal hyperhidrosis: Effective treatment with intracutaneous botulinum toxin. *Arch Dermatol* 1998; 134: 301-4.
39. Solomon BA, Hayman R. Botulinum toxin type A therapy for palmar and digital hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 1026-9.
40. Drobik C, Laskawi R. Frey's syndrome: treatment with botulinum toxin. *Acta Otolaryngol (Stroekh)* 1995; 115: 459-61.
41. Bjerkhoel A, Trobbe O. Frey's syndrome: treatment with botulinum toxin. *J Laryngol Otol* 1997; 111: 839-44.
42. Naumann M, Zellner M, Toyka KV, Reiners K. Treatment of gustatory sweating with botulinum toxin. *Ann Neurol* 1997;42:973-5.
43. Laskawi R, Brobik C, Schonebeck C. Up-to-date report of botulinum toxin type A treatment in patients with gustatory sweating (Frey's syndrome). *Laryngoscope* 1998; 108: 381-4.
44. Laccourreye O, Akl E, Gutierrez-Fonseca R, Garcia D, Brasnu D, Bonan B. Recurrent gustatory sweating (Frey syndrome) after intracutaneous injection of botulinum toxin type A. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 283-6.
45. Dulguerov P, Quinodoz D, Cosendai G, Piletta P, Lehmann W. Frey syndrome treatment with botulinum toxin. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 821-7.
46. Porta M. A comparative trial of botulinum toxin type A and methylprednisolone for the treatment of myofascial pain syndrome and pain from chronic muscle spasm. *Pain* 2000;85:101-5
47. Greene P. Potency of frozen/thawed botulinum toxin type A in the treatment of torsion dystonia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 109: 968-9.
48. Gartlan MG, Hoffman HT. Crystalline preparation of botulinum toxin type a Botox : degradation in potency with storage. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 108: 135-40.
49. Sloop RR, Cole BA, Escutiu RO. Reconstituted botulinum toxin type A does not lose potency in humans if it is refrozen or refrigerated for 2 weeks. *Neurology* 1997; 48: 249-53.
50. Jankovic J. Treatment of dystonia. In : Watts RL, Koller WC, eds. *Movement disorders : neurologic principles and practice*. New York : McGraw-Hill, 1997: 443-54.
51. Jitpimolmard S, Tiamkao S, Laopaiboon M. Long term results of botulinum toxin type A
52. Dysport in the treatment of hemifacial spasm : a report of 175 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 751-7.
53. Moore P, ed. *Handbook of botulinum toxin treatment*. Oxford : Blackwell Science, 1995: 94, 122, 139.
54. Jankovic J, Schwartz K. Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology* 1995; 45: 1743-6.
55. Hatheway CL, Dang C. Immunogenicity of the neurotoxins of clostridium botulinum. In : Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy with botulinum toxin*. New York : Marcel Dekker, 1994; 93-108.
56. Glanzman RL, Gelb DJ, Drury I, Bromberg MB, Truong DD. Brachial plexopathy after botulinum toxin injection [Letter]. *Neurology* 1990; 40: 1143.
57. Sampaio C, Castro Caldas A, Sales Luis ML, Alves M, Pinto L, Apolinario P. Brachial plexopathy after botulinum toxin administration for cervical dystonia [Letter]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 220.
58. Sheean GL, Murray NMF, Marden CD. Pain and remote weakness in limbs injected with botulinum toxin A for writer's cramp. *Lancet* 1995; 346: 154-6.
59. Tarsy D. Brachial plexus neuropathy after botulinum toxin injection [Letter]. *Neurology* 1997; 49: 1176-7.

60. Haug BA, Dressler D, Prange HW. Polyradiculoneuritis following botulinum toxin therapy. *J Neurol* 1990; 237: 62-3.
61. Greene P, Fahn S, Brin MF, Blizter A. Botulinum toxin therapy. In : Marsden CD, Fahn S, eds. *Movement disorders 3*. Oxford : Butterworth Heinemann, 1994: 477-501.
62. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment : the clinical usefulness of botulinum toxin A in treatment of neurologic disorders. *Neurology* 1990; 40: 1332-6.
63. Erbguth F, Claus D, Engelhardt A, et al. Systemic effect of local botulinum toxin injections unmasks subclinical Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1235-6.
64. สุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ. การใช้โบทูลินูม ทอกซิน ทางคลินิก. ใน : สุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ, บก. *โรคใบหน้ากระตุกครึ่งซีก และโรคการเคลื่อนไหวผิดปกติ อื่นๆ ของใบหน้า* (Hemifacial spasm and other movement disorders of the face). กรุงเทพมหานคร : โอลิสติก พันธิซิ่ง 2541: 254.
65. Brin MF. Botulinum toxin : perspective on clinical uses. *Mov Disord* 1995; 10: 362-70.