



วารสาร ไทยโกนิกซ์นิพนธ์

ปีที่ 2 ฉบับเดือนพฤษภาคม 2548 (หน้า 107-116)

บทความเป็นวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์



Botulinum Neurotoxin ในทางการแพทย์ (Medical application of Botulinum Neurotoxin)

ภญ.อ.ดร.ชนกพรหม์ สุคนธ์พันธุ์

ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0505-02

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 พฤษภาคม พ.ศ. 2548

วันที่หมดอายุ : 1 พฤษภาคม พ.ศ. 2550

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้เรียนได้ทราบถึงกลไกการออกฤทธิ์ของ Botulinum neurotoxin
2. เพื่อให้ผู้เรียนได้ทราบถึงประโยชน์ในการบำบัดรักษา และผลข้างเคียงของ Botulinum neurotoxin
3. เพื่อให้ผู้เรียนได้ทราบถึงความแรงและความคงตัวของ Botulinum neurotoxin ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด

บทคัดย่อ

Botulinum neurotoxin (BoNT) เป็นสารที่มีพิษต่อระบบประสาทที่มีพิษแรงมากที่สุดชนิดหนึ่ง แต่เนื่องจาก BoNT สามารถยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาทอย่างเฉพาะเจาะจงและทำให้เกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อโดยไม่มีผลเปลี่ยนแปลงการสร้างและสะสมของสารสื่อประสาท จึงมีการนำ BoNT มาใช้ในทางคลินิก องค์การอาหารและยา (Food and Drug Administration (FDA)) ของประเทศต่างๆ ยอมรับบทบาทนี้ของ BoNT และอนุญาตให้ผลิตออกจำหน่ายในรูปยาฉีด โดย BoNT ชนิด A มีจำหน่ายภายใต้ชื่อการค้า Botox® Dysport® และ CS-BOT® ส่วน BoNT ชนิด B มีชื่อการค้า Neurobloc® และ Myobloc® ตลอดเวลา 25 ปีที่ผ่านมาได้มีการนำ BoNT ไปใช้รักษาอาการที่มีภาวะกล้ามเนื้อเกร็งตัวผิดปกติชนิดอื่นอีกมากมาย รวมไปถึงการใช้ BoNT ในงานเสริมความงาม

คำสำคัญ

Botulinum Neurotoxin, Botox®, Dysport®, CS-BOT®, Neurobloc®, Myobloc®, non-surgical facelift, stability, pharma cokinetics, adverse effect

บทนำ

Botulinum neurotoxin (BoNT) อาจไม่ใช่ชื่อที่คุ้นหูนัก หากกล่าวถึง Botox® จะเป็นที่รู้จักมากขึ้น ในปัจจุบันได้มีการนำเอาสารพิษที่มีอยู่ในธรรมชาติ มาประยุกต์ใช้ในการบำบัดรักษาอาการผิดปกติต่างๆ เพิ่มมากขึ้น BoNT เป็นตัวอย่างหนึ่งของการนำสารพิษมาใช้ประโยชน์ในทางการแพทย์ โดย BoNT เป็นสารพิษที่มีพิษรุนแรงมากและยังไม่มียาที่ใช้ในการรักษาอาการที่เกิดจากสารพิษชนิดนี้ ในสมัยสงครามโลกครั้งที่สองประเทศมหาอำนาจหลายประเทศได้ผลิตและสะสมสารพิษชนิดนี้เพื่อใช้เป็นอาวุธชีวภาพ^{1,2} จากความสามารถยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาทอย่างเฉพาะเจาะจงที่บริเวณ neuromuscular junction (NMJ) ของ BoNT ทำให้มีการนำเอาสารพิษชนิดนี้มาใช้บำบัดอาการที่มีการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ โดย BoNT จัดเป็นยาลดการหดเกร็งของกล้ามเนื้อที่มีประสิทธิภาพสูงและมีอาการข้างเคียงต่ำ ในระยะหลังได้มีการนำ BoNT มาใช้ในทางเครื่องสำอาง (cosmetic) เพื่อลดรอยย่นและรอยตีนกาแทนการผ่าตัดตึงหนัง^{3,4} ทำให้มีการใช้ BoNT ในงานเสริมความงามเพิ่มมากขึ้นตลอดเวลา จากรายงานของ American Society for Aesthetic Plastic Surgery ระบุว่า ในระยะเวลาจากพ.ศ. 2540 ถึง พ.ศ. 2545 การใช้ Botox® และ Myobloc® ซึ่งเป็น BoNT ชนิด A และ B ในงานเสริมความงามในประเทศสหรัฐอเมริกาเพิ่มขึ้นถึง 2,446 % (จาก 65,157 รายในปี พ.ศ. 2540 เป็น 1,658,667 รายในปีพ.ศ. 2545)⁵ นอกจากงานเสริมความงาม ได้มีการนำเอา BoNT ไปใช้ในการรักษาอาการที่มีการหดเกร็งของกล้ามเนื้ออีกหลายชนิด

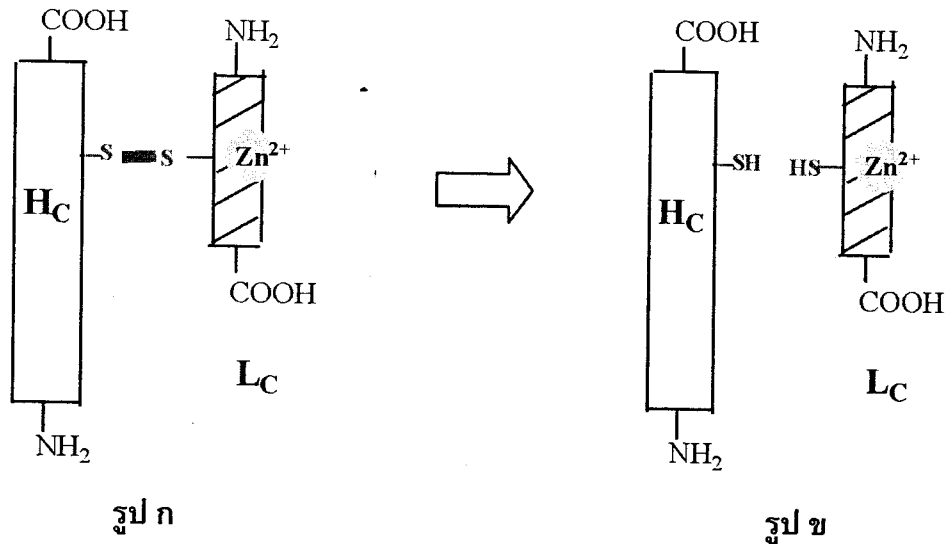
Botulinum neurotoxin

Botulinum neurotoxin (BoNT) เป็นสารพิษต่อระบบประสาทหรือ neurotoxin ซึ่งสร้างโดยเชื้อ gram positive anaerobic bacteria ที่ชื่อ *Clostridium botulinum* โดย BoNT ที่สร้างโดย *C. botulinum* แบ่งเป็น 7 ชนิด คือ ชนิด A ถึง G โดยชนิดที่มักทำให้เกิดพิษต่อระบบประสาทในมนุษย์ คือ A, B และ E ส่วนชนิด F นั้นพบรายงานการเกิดพิษในมนุษย์ได้แต่ไม่บ่อยนัก ส่วนชนิด C และ D ทำให้เกิดโรคในสัตว์⁶

เมื่อมนุษย์หรือสัตว์ ได้รับสารพิษชนิดนี้เข้าไปจะทำให้เกิด Botulism ซึ่งจะมีอาการปากแห้ง ตาพร่า และกล้ามเนื้อทั่วร่างกายอ่อนแรง (Flaccid paralysis) ซึ่งมักเกิดหลังจากได้รับ BoNT ไปเป็นเวลา 18-72 ชั่วโมง โดยถ้าได้รับสารพิษในปริมาณมาก จะทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตจากกล้ามเนื้อกระบังลมอ่อนแรงและหยุดหายใจ ปัจจุบันยังไม่มียาที่ใช้รักษาอาการที่เกิดจากสารพิษชนิดนี้ ทำได้เพียงทำการรักษาเพื่อพยุงชีวิต (supportive treatment) จนกว่าอาการของผู้ป่วยจะดีขึ้นเองซึ่งมักต้องใช้เวลาหลายเดือน และมีค่าใช้จ่ายสูง¹

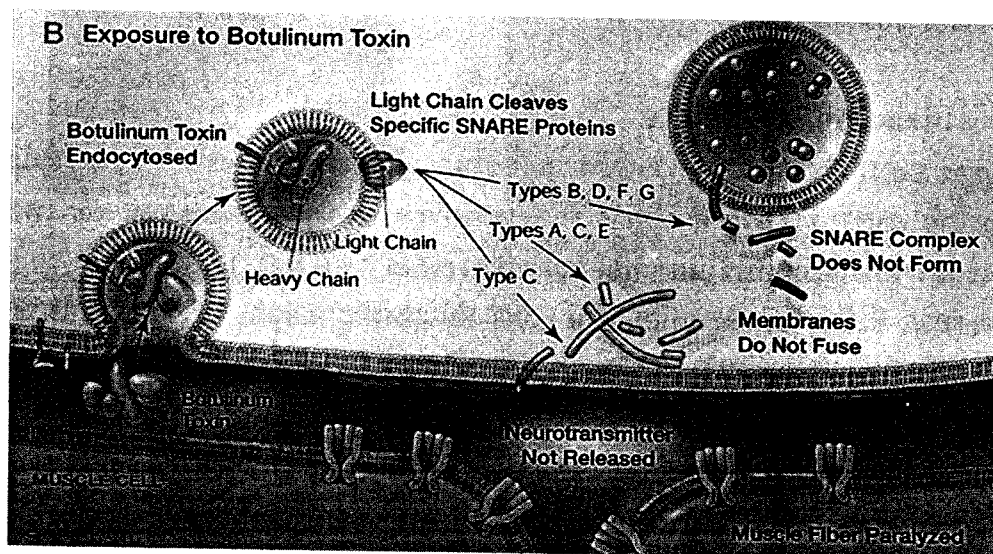
โครงสร้างและกลไกการออกฤทธิ์ของ Botulinum neurotoxin

โครงสร้างของ BoNT ประกอบด้วยโปรตีนสองสายที่มีขนาด 100 Kd (heavy chain หรือ Hc) และ ขนาด 50 Kd (light chain หรือ Lc) ตามลำดับ (รูปที่ 2) โดยในระยะแรกโปรตีนทั้งสองสายจะเชื่อมต่อกันด้วยพันธะ disulfide หลังจากโปรตีน Hc พาโปรตีน Lc ผ่านเข้าไปในเซลล์ประสาทแล้ว พันธะ disulfide นี้จะถูก reduce เพื่อปลดปล่อยโปรตีน Lc ซึ่งเป็นเอนไซม์ protease ซึ่งจะไปทำลายโปรตีนที่ใช้ในการ docking และปลดปล่อยสารสื่อประสาทจาก synaptic vesicle :ซึ่งได้แก่ SNAP-25 (snaptosomal associated protein), VAMP (vesicle associated membrane protein) และ Syntaxin^{1,7} ดังในรูปที่ 1



รูปที่ 1 โครงสร้างของ BoNT ซึ่งประกอบด้วยโปรตีนสองสายคือ light chain (Lc) และ heavy chain (Hc) ซึ่งเชื่อมกันด้วยพันธะ disulfide (รูป ก) หลังจากพันธะ disulfide นี้ถูก reduce (รูป ข) ภายในปลาย axon ของเซลล์ประสาท โปรตีน Lc ซึ่งเป็นเอนไซม์ protease จะถูกปลดปล่อยให้เป็นอิสระและเข้าทำลายโปรตีนที่ใช้ในการปลดปล่อยสารสื่อประสาทจาก synaptic vesicle

เมื่อสารพิษเข้าสู่ร่างกาย โปรตีน Hc จะเป็นตัวพาเอนไซม์ Lc เข้าสู่เซลล์ประสาท โดยจับกับตัวรับ (receptor) ที่ผิวเซลล์และจะถูกพาเข้าสู่เซลล์ในรูปของสารประกอบเชิงซ้อนของตัวรับกับ BoNT ที่อยู่ในเอนโดโซม (endosome) เมื่อความเป็นกรดในเอนโดโซมเพิ่มขึ้น โปรตีน Hc และโปรตีน Lc จะแยกตัวจากตัวรับและโปรตีน Hc จะเหนี่ยวนำให้เกิดเป็นรูที่ผิวของเอนโดโซมและปลดปล่อยเอนไซม์ Lc เข้าสู่ cytosol เพื่อไปทำลายโปรตีนที่ใช้ในการปลดปล่อยสารสื่อประสาทออกจากถุงเก็บ^{1,7} การทำลายโปรตีนที่จำเป็นต่อการปลดปล่อยสารสื่อประสาทจาก synaptic vesicle แบบ irreversible ทำให้ไม่มีการหลั่งสารสื่อประสาทออกจาก presynaptic neurone และไม่มีการนำกระแสประสาทต่อไปยังกล้ามเนื้อที่อยู่ปลายทาง ดังในรูปที่ 2 ซึ่งมีผลให้เกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อที่อยู่ปลายทาง ดังที่พบในโรค botulism



รูปที่ 2 การออกฤทธิ์ยับยั้งการนำกระแสประสาทของ BoNT ซึ่งมีรายละเอียดดังในเนื้อความข้างต้น¹

การใช้ Botulinum Neurotoxins ในการรักษา

BoNT เป็นสารพิษที่สามารถยับยั้งการหลั่งของสารสื่อประสาท Acetylcholine (ACh) ที่บริเวณรอยต่อระหว่างปลายเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ (neuromuscular junction) และทำให้เกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ โดยไม่มีผลเปลี่ยนแปลงการสร้างและสะสมของ ACh จึงได้มีการทดลองนำสารพิษ BoNT ชนิด A (BoNT/A) มาใช้ในการลดอาการเกร็งของกล้ามเนื้อในสัตว์ทดลองตั้งแต่ใน พ.ศ. 2513 หลังจากประสบความสำเร็จในสัตว์ทดลอง ต่อมาใน พ.ศ. 2520 นายแพทย์ Alan B. Scott ได้รายงานถึงความสำเร็จในการนำ BoNT/A ซึ่งมีฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อได้ดีที่สุด มาใช้รักษาผู้ป่วยที่มีอาการตาเหล่ (strabismus) ในปี พ.ศ. 2532 องค์การอาหารและยาของอเมริกาได้ยอมรับให้ใช้ BoNT/A ในการรักษาอาการตากระพริบถี่และค้าง (blepharospasm) ตากระตุก (nystagmus) คอเอียงและคอบิดเกร็ง (cervical dystonia) ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 12 ปี ตลอดระยะเวลา 25 ปีที่ผ่านมา BoNT/A ถูกนำมาใช้ภายใต้ข้อบ่งชี้ต่างๆ เพิ่มขึ้น และข้อบ่งชี้ที่ทำให้ BoNT/A เป็นที่รู้จักมากที่สุดคือการฉีด BoNT เพื่อลดรอยย่นและรอยตีนกา (Glabella frown lines and facial wrinkles) โดยไม่ต้องผ่าตัด (non-surgical face lift)^{8, 9}

BoNT จัดเป็นสารที่ออกฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อที่มีความแรงและความเฉพาะเจาะจงสูงมาก จึงถูกนำมาใช้รักษาอาการกล้ามเนื้อเกร็งตัวผิดปกติ โดย BoNT ชนิด A (BoNT/A) และ ชนิด B (BoNT/B) ได้รับการยอมรับโดยองค์การอาหารและยาของประเทศในทวีปยุโรป ประเทศสหรัฐอเมริกา ประเทศจีน ประเทศญี่ปุ่นและประเทศไทยให้ใช้ในการรักษาอาการกล้ามเนื้อเกร็งตัวผิดปกติ โดย BoNT/A มีจำหน่ายภายใต้ชื่อการค้า Botox[®] ซึ่งผลิตโดยบริษัท Allergan ประเทศสหรัฐอเมริกา Dysport[®] ซึ่งผลิตโดยบริษัท Spreywood Pharmaceuticals ประเทศอังกฤษ และ CS-BOT[®] ผลิตในประเทศญี่ปุ่น ส่วน BoNT/B มีจำหน่ายภายใต้ชื่อการค้า Neurobloc[®] ซึ่งผลิตโดยบริษัท Allergan ประเทศสหรัฐอเมริกา และ Myobloc[®] ซึ่งผลิตโดยบริษัท Elan ประเทศสหรัฐอเมริกา^{10, 11}

ปัจจุบันมีการนำ BoNT มาใช้ในทางคลินิกสำหรับลดการหดเกร็งของกล้ามเนื้อและลดอาการที่เกิดจากระบบประสาท cholinergic ทำงานมากผิดปกติชนิดอื่นนอกเหนือจากที่ระบุไว้ในเอกสารขององค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (Off-labeled applications) เช่น ลดภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งผิดปกติเนื่องจาก stroke (spastic disorder from stroke) รักษาอาการกระเพาะปัสสาวะไวเกิน (overactive bladder) ลดอาการปวดเนื่องจากการเกร็งตัวผิดปกติของกล้ามเนื้อ เช่น อาการปวดศีรษะจากไมเกรน (migraine headache) อาการปวดศีรษะจากภาวะเครียด (tension headache) อาการปวดจากความผิดปกติของข้อต่อขากรรไกร (temporo-mandibular joint disorder) อาการปวดหลังเรื้อรัง (chronic back pain) อาการปวดเรื้อรังในช่องเชิงกราน (chronic pelvic pain) และลดภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติ (hyperhidrosis)^{3, 4, 12-16}

ความแรงและหน่วยของยาที่ใช้ในการรักษา

ปริมาณของ BoNT ที่ระบุบนฉลากและปริมาณที่ใช้ในการรักษาของสารพิษชนิดนี้ จะระบุเป็นหน่วยชีวภาพ (biological unit) โดย BoNT 1 หน่วย คือปริมาณของสารพิษที่สามารถฆ่าหนู Swiss-Webster เพศเมียที่มีน้ำหนัก 18-20 กรัม จำนวนครึ่งหนึ่งของหนูที่ใช้ในการทดสอบความแรงของสารพิษ (LD_{50})⁸

ยาฉีด BoNT/A ซึ่งมีความแรงมากที่สุด เป็น BoNT ชนิดแรกที่ถูกผลิตออกมาจำหน่าย ในรูปยาฉีด BoNT/A โดยยาฉีดที่ผลิตในทวีปยุโรป ประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศญี่ปุ่น จะมีความแรงไม่เท่ากัน โดยยาฉีด Botox[®] ปริมาณ 1 นาโนกรัมจะมีความแรง 20 หน่วย ขณะที่ Dysport[®] และ CS-BOT[®] มีความแรง 40 หน่วย/ng และ 15.2 หน่วย/ng ตามลำดับ¹⁷ ถึงแม้ว่าค่าความแรงต่อหน่วยน้ำหนักของ Dysport[®] จะเป็นสองเท่าของ Botox[®] แต่จากการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการรักษาส่วนใหญ่พบว่าประสิทธิภาพในการรักษาของ Dysport[®] จะต่ำกว่า Botox[®] โดย 1 หน่วยความแรงของ Botox[®] จะให้ผลการรักษาเทียบเท่ากับ 3-4 หน่วยของ Dysport[®] ส่วน CS-BOT[®] นั้นให้ประสิทธิภาพในการรักษาต่อหน่วยความแรงใกล้เคียงกับ Botox[®]¹⁷

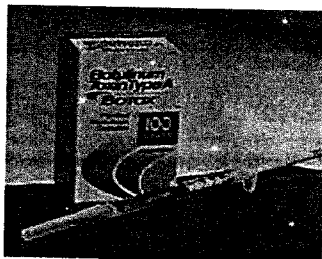
ส่วนยาฉีดของ BoNT/B ซึ่งมีความแรงน้อยกว่า BoNT/A ถูกนำมาผลิตออกจำหน่ายในประเทศสหรัฐอเมริกา ภายใต้ชื่อการค้า Neurobloc® และ Myobloc® เพื่อใช้แทน BoNT/A สำหรับผู้ป่วยที่สร้างภูมิต้านทานต่อ BoNT/A โดย BoNT/B มีความแรงน้อยกว่า BoNT/A ประมาณ 50 เท่า จึงต้องใช้ในขนาดที่สูงกว่า BoNT/A เพื่อให้ได้ผลการรักษาเท่ากัน¹¹

รูปแบบของ BoNT ที่มีการผลิต

BoNT ที่ใช้ในการรักษามีเพียงรูปแบบเดียวคือ ยาฉีด โดยในแต่ละขวดของยาฉีด BoNT/A จะประกอบด้วย BoNT/A ในรูปสารประกอบเชิงซ้อนของสารพิษกับโปรตีนอีกชนิดซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุล 900 KDa และ human serum albumin (HSA) ในปริมาณที่ระบุไว้ในฉลากเพื่อช่วยเพิ่มความคงตัว โดยส่วนประกอบทั้งหมดถูกทำให้อยู่ในรูปผงแห้ง โดยขบวนการทำให้แห้งโดยสูญญากาศ ต้องเจือจางด้วยสารละลายเกลือแกงสำหรับฉีด (saline solution for injection) ซึ่งปราศจากสารกันบูดก่อนฉีด ไม่ควรเขย่าหรือทำให้เกิดฟองอากาศขณะเจือจางเพราะจะทำให้เกิดการสลายตัวของสารพิษ และสูญเสียประสิทธิภาพในการรักษา^{18, 19}

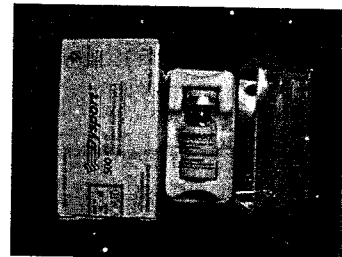
ขนาดของยาฉีด BoNT/A ที่ผลิตในยุโรป ประเทศสหรัฐอเมริกา และประเทศญี่ปุ่น มีความแรงและมีปริมาณของ BoNT/A ไม่เท่ากัน โดย Botox® มีปริมาณ BoNT/A 100 หน่วยต่อขวด ส่วน Dysport® มีปริมาณ BoNT/A 500 หน่วยต่อขวด ดังในรูปที่ 3 ก. และ 3 ข. ส่วนรูป 3 ค.แสดงผลจากการฉีด Botox® เพื่อลดรอยย่นบนหน้าผาก

ก.



Botox®

ข.



Dysport®

ค. ผลจากการฉีด Botox®



ก่อนฉีดด้วย Botox®

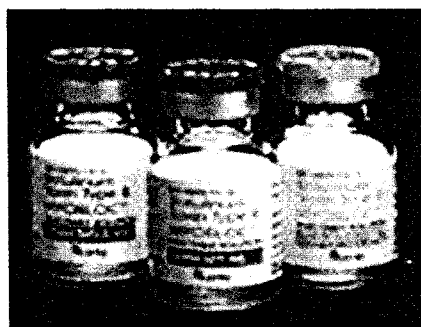


หลังจากฉีด Dysport®

รูปที่ 3 รูปแสดงบรรจุภัณฑ์ของยาฉีด BoNT/A ของ Botox® และ Dysport® (รูป ก. เป็นรูปจาก <http://unisonproyouth.com/botox.php>. และ รูป ข. เป็นรูปจาก www.wanfang.gov.tw:1160/newdrugphoto.htm) ส่วนรูป ค. เป็นผลจากการฉีด Botox® เพื่อลดรอยย่นบนหน้าผาก (รูป ค.เป็นรูปจาก www.som.tulane.edu/plastic/gallery/botox.htm)

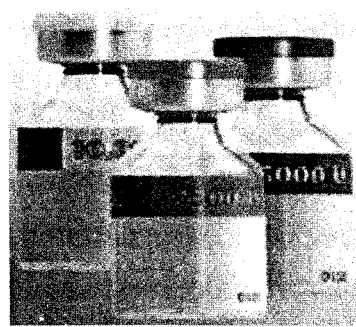
ส่วน BoNT/B ผลิตในรูปของสารละลายพร้อมใช้ มีจำหน่ายใน 3 ขนาดความแรงต่อขวด คือ 2500 หน่วย 5000 หน่วย และ 10,000 หน่วย ภายใต้ชื่อการค้า Myobloc® และ Neurobloc® ดังในรูปที่ 4 ก. และ 4 ข.

ก.



Myoboc®

ข.



Neurobloc®

รูปที่ 4 รูปแสดงบรรจุภัณฑ์ของยาฉีด BoNT/B ของ Myoboc® และ Neurobloc® (รูป ก.เป็นรูปจาก <http://www.derm.net> และ รูป ข. เป็นรูปจาก <http://www.pharmj.com/Editorial/20010310/products/products.html>.)

การเก็บรักษาและความคงตัว

ยาฉีด BoNT/A ที่อยู่ในรูปผงแห้งสามารถเก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 5 °C ได้นาน 12 เดือน แต่ผู้ผลิตแนะนำว่าไม่ควรใช้เมื่อนานเกิน 4 ชั่วโมง หลังจากเจือจางด้วยสารละลายเกลือแกงสำหรับฉีด (0.9% normal saline for injection) แต่จากการศึกษาในกระต่ายพบว่า สารละลาย BoNT/A ที่เก็บตู้เย็นไม่เกิน 2 สัปดาห์ยังมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับเมื่อแรกผสม โดยสารละลาย BoNT/A ที่เก็บไว้ ควรมีลักษณะเป็นสารละลายใสไม่มีสี ไม่มีกลิ่น และไม่มีตะกอน เช่นเดียวกับเมื่อแรกผสม ส่วนสารละลายของ BoNT/B ที่อยู่ในรูปพร้อมฉีด สามารถเก็บในตู้เย็นที่มีอุณหภูมิ 2°C ถึง 8°C ได้นานถึง 21 เดือน แต่ไม่ควรแช่แข็งและเขย่าสารละลายเพราะจะทำให้สารพิษเสื่อมสภาพได้¹⁸

เภสัชจลนศาสตร์

เนื่องจาก BoNT เป็นสารพิษที่มีพิษร้ายแรงมาก จึงยังไม่มีการศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ของสารพิษชนิดนี้ในมนุษย์ แต่ข้อมูลจากการรักษาพบว่าหลังจากฉีดยากล้ามเนื้อจะเริ่มอ่อนแรงภายใน 2-3 วัน โดยฤทธิ์ของยาจะสูงที่สุดในภายใน 1-2 สัปดาห์ และผลของยาจะคงอยู่นาน 4-6 เดือน²⁰ ทั้งนี้ความแรง ระยะเวลาในการเริ่มออกฤทธิ์ และ ช่วงเวลาในการออกฤทธิ์ จะขึ้นกับชนิดของ BoNT ที่ใช้ปริมาณที่ฉีด และบริเวณที่ฉีดว่ามีเส้นเลือดมาเลี้ยงมากหรือน้อยเพียงใด โดย BoNT/A มีความแรงมากที่สุดและออกฤทธิ์ได้นานที่สุด ส่วน BoNT/B จะมีความแรงน้อยกว่า BoNT/A ประมาณ 50 เท่า¹⁷

ผลข้างเคียง (Side Effects)

ขนาดของ BoNT/A ที่ใช้ในการรักษาอาการกล้ามเนื้อหดเกร็งจะขึ้นกับขนาดของกล้ามเนื้อที่ต้องการรักษา ปริมาณของสารพิษที่ใช้ในการรักษาจะมีค่าน้อยกว่าค่าประมาณของ LD₅₀ ในมนุษย์ประมาณ 10 เท่า ดังนั้นถ้าฉีดอย่างถูกวิธีโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและใช้เข็มฉีดยาที่มีขนาด 27-30 gauge จะเกิดผลข้างเคียงจากการใช้สารพิษ BoNT/A น้อยมาก^{4, 21, 22}

ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นส่วนมากมักคล้ายคลึงกับการฉีดยาโดยทั่วไปคือ มีเลือดออก หรือ แสบร้อน บวมแดง เล็กน้อยในบริเวณที่ฉีด หรืออาจมีไข้เล็กน้อยหลังฉีด โดยอาการเหล่านี้จะหายไปในเวลาไม่นาน อาการที่อาจพบบ้าง

แต่ไม่บ่อยนัก มักเกิดจากการกระจายของสารพิษออกนอกบริเวณที่ฉีด และทำให้เกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ นอกเหนือจากบริเวณที่ต้องการ เช่น หลังจากฉีด BoNT บริเวณกล้ามเนื้อและลำคอ อาจพบการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ ที่ควบคุมการกลืน ทำให้กลืนอาหารลำบาก นอกจากนี้อาจพบอาการหายใจลำบาก ตาแห้ง โดยอาการที่พบเหล่านี้มักจะไม่วุนแรงแรงและหายได้เองภายใน 1-2 สัปดาห์ นอกจากผลข้างเคียงที่กล่าวข้างต้น อาจพบอาการ general botulism หรือการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อในหลายๆ บริเวณของร่างกายได้จากการกระจายของสารพิษเข้าสู่ระบบไหลเวียน โดยผลข้างเคียงชนิดนี้พบน้อยมาก ดังจะเห็นได้จากการรายงานการพบผู้ป่วยเกิดอาการข้างเคียงชนิด general botulism ไม่ถึง 10 ราย ในช่วงเวลา 25 ปีของการใช้ BoNT/A ในทางการแพทย์²²

เนื่องจาก BoNT เป็นสารประเภทโปรตีน จึงสามารถเหนี่ยวนำให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันต้านต่อสารพิษขึ้นมา โดยภูมิคุ้มกันที่สร้างขึ้นจะมากหรือน้อย ขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับและความถี่ของการฉีด เมื่อร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันต้านต่อสารพิษจะทำให้ผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควรและอาจจะต้องเพิ่มขนาดของยาเพื่อให้ได้ผลการรักษาเหมือนเดิม การเพิ่มปริมาณยาที่ฉีดจะทำให้เสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียงมากขึ้น วิธีที่ดีที่สุดในการแก้ปัญหาเรื่องนี้คือ หยุดใช้ยาชั่วคราว ประมาณ 2-3 เดือน²¹ กรณีจำเป็นต้องใช้ยาในการรักษาอย่างต่อเนื่อง ควรเปลี่ยนไปใช้ BoNT ชนิดอื่นชั่วคราว เนื่องจาก BoNT แต่ละชนิดจะมีลำดับการเรียงตัวของกรดอะมิโนที่แตกต่างกันค่อนข้างมาก ทำให้ภูมิคุ้มกันของ BoNT ชนิดหนึ่งจึงไม่สามารถต้านฤทธิ์ของ BoNT ชนิดอื่น ดังนั้นในระยะหลังจึงมีความพยายามที่จะพัฒนา BoNT ชนิดอื่นมาใช้ประโยชน์ในทางการแพทย์^{23, 24}

สรุป

BoNT เป็นสารพิษที่สามารถยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาทจาก presynaptic neurone ได้อย่างมีประสิทธิภาพ เนื่องจาก BoNT สามารถยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาทอย่างเฉพาะเจาะจงและไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการสร้างและสะสมของสารสื่อประสาท องค์การอาหารและยาของหลายประเทศ ยอมรับให้มีการนำ BoNT มาใช้รักษาอาการที่เกิดจากกล้ามเนื้อหดเกร็งผิดปกติ และใช้ลดการทำงานของระบบประสาท cholinergic การใช้ยาฉีด BoNT ในการลดรอยตีนกาและรอยย่นบนใบหน้า ทำให้ BoNT โดยเฉพาะชนิด A เป็นที่รู้จักของคนทั่วไปในชื่อการค้า Botox® ถึงแม้ว่าตลอดระยะเวลากว่า 20 ปีที่มีการใช้ BoNT รักษาอาการหดเกร็งของกล้ามเนื้อมีรายงานถึงผลข้างเคียงของยาฉีด BoNT น้อยมาก แต่เนื่องจาก BoNT เป็นสารพิษที่มีอันตรายสูง ดังนั้นการฉีด BoNT จึงควรทำโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเท่านั้นเพื่อป้องกันการเกิดอันตรายจากการใช้สารพิษชนิดนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, et al. Botulinum toxin as a biological weapon - Medical and public health management. *Jama-Journal of the American Medical Association*. FEB 28 2001;285(8):1059-1070.
2. Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM, et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *Jama-Journal of the American Medical Association*. AUG 6 1997;278(5):399-411.
3. Lewis C. Botox Cosmetic: A Look at Looking Good. *FDA Consumer magazine* 2002.
4. Blitzer A, Binder WJ. Current practices in the use of botulinum toxin A in the management of facial lines and wrinkles. *Facial Plast Surg Clin North Am*. Aug 2001;9(3):395-404.
5. ASFAP. S. the ASAPS 2002 Statistics on Cosmetic Surgery. *American Society for Aesthetic Plastic Surgery*. 2002.

6. Adler M, Keller JE, Baskin S, Salem H, Filbert MG, Romano J. Promising new approaches for treatment of botulinum intoxication. *Journal of Applied Toxicology*. DEC 1999;19:S3-S4.
7. Schiavo G, Rossetto, O. and Montecucco, C. Clostridial Neurotoxins as tools to investigate the molecular events of Neurotransmitter release. *Seminars in Cell Biology*. 1994;5:221-229.
8. Aoki KR, Guyer B. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *European Journal of Neurology*. NOV 2001;8:21-29.
9. Callaway JE, Arezzo JC, Grethlein AJ. Botulinum toxin type B: an overview of its biochemistry and preclinical pharmacology. *Semin Cutan Med Surg*. Jun 2001;20(2):127-136.
10. Aoki KR. A comparison of the safety margins of botulinum neurotoxin serotypes A, B, and F in mice. *Toxicon*. DEC 2001;39(12):1815-1820.
11. Callaway JE, Arezzo JC, Grethlein AJ. Botulinum toxin type B: an overview of its biochemistry and preclinical pharmacology. *Dis Mon*. May 2002;48(5):367-383.
12. Bigalke H. Pharmacology of botulinum neurotoxin type A. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2001;113:2-5.
13. Jankovic J. Dystonia: medical therapy and botulinum toxin. *Adv Neurol*. 2004;94:275-286.
14. Jankovic J. Treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. *Mov Disord*. Apr 2004;19 Suppl 8:S109-115.
15. Andersson KE. New pharmacologic targets for the treatment of the overactive bladder: an update. *Urology*. Mar 2004;63(3 Suppl 1):32-41.
16. Cordivari C, Misra VP, Catania S, Lees AJ. New therapeutic indications for botulinum toxins. *Mov Disord*. Apr 2004;19 Suppl 8:S157-161.
17. Wohlfarth K BH. Pharmacokinetic properties of different formulations of botulinum neurotoxin type A. *Mov Disord*. 2004;19(Suppl. 8):S65-67.
18. Jabor MA, Kaushik R, Shayani P, et al. Efficacy of reconstituted and stored botulinum toxin type A: an electrophysiologic and visual study in the auricular muscle of the rabbit. *Plast Reconstr Surg*. Jun 2003;111(7):2419-2426; discussion 2427-2431.
19. Sukonpan C. *Design and assay of inhibitors of botulinum neurotoxins serotypes A and B.*, Ph.D. dissertation, Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, University of Wisconsin-Madison; USA, 2002.
20. Tilton AH. Injectable neuromuscular blockade in the treatment of spasticity and movement disorders. *J Child Neurol*. Sep 2003;18 Suppl 1:S50-66.
21. Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol*. Aug 2000;43(2 Pt 1):249-259.
22. Klein AW. Complications and adverse reactions with the use of botulinum toxin. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. JUN 2001;20(2):109-120.
23. Swaminathan S, Eswaramoorthy S, Kumaran D. Structure and enzymatic activity of botulinum neurotoxins. *Mov Disord*. Apr 2004;19 Suppl 8:S17-22.
24. Eleopra R, Tugnoli V, Quatralo R, Rossetto O, Montecucco C. Different types of botulinum toxin in humans. *Mov Disord*. Mar 2004;19 Suppl 8:S53-59.

คำถาม

1. ข้อใดผิดเกี่ยวกับ Botulinum neurotoxin
 1. เป็นสารพิษประเภทโปรตีน
 2. มีน้ำหนักโมเลกุล 900,000 Da
 3. ทำให้เกิด botulism ในคนและสัตว์
 4. ถูกนำไปใช้เป็นอาวุธชีวภาพ
 5. ไม่มีข้อใดผิด
2. ข้อใดถูกเกี่ยวกับ Botulinum neurotoxin
 1. สร้างโดย *C. tetani*
 2. เป็นโปรตีนสายเดี่ยว
 3. Heavy chain เป็น protease
 4. มีความคงตัวเพิ่มขึ้นเมื่อผสมกับ albumin
 5. ไม่มีข้อใดถูก
3. ข้อใดเป็นกลไกการออกฤทธิ์ของ Botulinum neurotoxin
 1. ยับยั้งการ docking ของ synaptic vesicles ที่บริเวณสารสื่อประสาท
 2. ยับยั้งการจับของสารสื่อประสาทกับตัวรับที่อยู่บนผิวของ presynaptic membrane
 3. ยับยั้งการจับของสารสื่อประสาทกับตัวรับที่อยู่บนผิวของ postsynaptic membrane
 4. ลดการสร้างของสารสื่อประสาท
 5. ไม่มีข้อใดถูก
4. ข้อใดเป็นชื่อการค้าของ Botulinum neurotoxin ชนิด A
 1. Neurobloc®
 2. Dysport®
 3. Myoboc®
 4. ถูกทุกข้อ
 5. ไม่มีข้อถูก
5. ข้อใดเป็นข้อบ่งชี้ที่ระบุไว้ในเอกสารขององค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาของ Botox®
 1. Overactive bladder
 2. Delay preterm labor
 3. Glabeller frown lines
 4. Migraine headache
 5. Botulism
6. ชนิดของ Botulinum neurotoxin ที่ใช้ในการรักษามีผลต่อบัจจัยใดบ้าง
 1. Onset of Action
 2. Duration of Action
 3. Potency
 4. Dose ที่ใช้ในการรักษา
 5. ถูกทุกข้อ

7. ถ้ามีคนมาถามท่านเกี่ยวกับการฉีด Botox® ท่านจะให้คำแนะนำอย่างไร
 1. สามารถให้แพทย์หรือพยาบาลที่ไหนฉีดก็ได้เพราะเป็นยาที่ปลอดภัย
 2. ควรฉีดในบริเวณที่มีเส้นเลือดมาเลี้ยงมากเพื่อให้ Botox® กระจายตัวได้ดี
 3. หลังจากฉีดควรคลึงบริเวณที่ฉีดเพื่อให้ Botox® ดูดซึมได้ดี
 4. ถ้าต้องการให้ Botox® ออกฤทธิ์ได้ดีและนานควรฉีดบ่อยๆ
 5. อาการกลืนอาหารลำบาก อาจพบได้เมื่อฉีด Botox® บริเวณกล่องเสียงและลำคอ
8. ถ้ามีแพทย์มาถามท่านเกี่ยวกับการเตรียมยาฉีด Botox® ท่านควรให้คำแนะนำอย่างไร
 1. ควรเลือกใช้ saline for injection ที่มีสารกันบูดผสมเพื่อจะได้เก็บได้นานขึ้น
 2. หลังจากเติมตัวทำละลายลงไปควรเขย่าแรงๆ เพื่อเพิ่มการละลาย
 3. ควรใช้ให้หมดภายใน 4 ชั่วโมง หลังจากผสมตัวทำละลาย
 4. หลังจากผสมแล้วควรเก็บในช่องแข็งเพื่อให้เก็บได้นานขึ้น
 5. สามารถใช้ Myobloc® แทนได้โดยฉีดในปริมาณเท่าเดิม
9. ถ้ามีแพทย์มาถามท่านว่าต้องฉีด CS-BOT® ปริมาณเท่าใด เพื่อใช้แทน Botox® ปริมาณ 50 หน่วย
 1. 50 หน่วย
 2. 100 หน่วย
 3. 150 หน่วย
 4. 250 หน่วย
 5. ใช้แทนกันไม่ได้
10. ข้อใดถูก
 1. สามารถใช้ Neurobloc® แทน Dysport® ได้โดยไม่ต้องปรับ dose
 2. Neurobloc® เป็น botulinum neurotoxin serotype F
 3. Botox® มีจำหน่ายในขนาดเดียวคือ ความแรง 500 หน่วย
 4. Botulinum neurotoxin serotype A จะมีความแรงสูงกว่า serotype อื่นและออกฤทธิ์ได้นานกว่า
 5. ไม่มีข้อใดถูก