

# การใช้โบทูลินัมท็อกซินในกลุ่มโรค ความเคลื่อนไหวผิดปกติ (botulinum toxin in movement disorder)

สุพพตา เมธาภิษิต  
อรอนงค์ โพธิ์แก้วรวงกุล  
รุ่งโรจน์ พิทยศิริ

## บทนำ

โบทูลินัมท็อกซิน หรือ botulinum toxin (BoNT) เป็นสารพิษที่ถูกสร้างจากแบคทีเรียชื่อ *Clostridium botulinum* เดิมเป็นที่รู้จักว่าเป็นสารพิษที่ปนเปื้อนที่อาหารบรรจุในกระป๋อง เช่น หน่อไม้กระป๋อง เป็นต้น เมื่อเข้าสู่ร่างกายมนุษย์จะออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาทบริเวณ neuromuscular junction (NMJ)<sup>(1)</sup> ก่อให้เกิดอาการของภาวะโบทูลิซึม (botulism) ซึ่งผู้ป่วยจะมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงทั่วตัว รวมถึงอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อที่ช่วยในการหายใจด้วย ทำให้ผู้ป่วยอาจเกิดภาวะการหายใจล้มเหลวซึ่งเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต (fatal respiratory failure) ในปัจจุบันโบทูลินัมท็อกซินได้ถูกนำมาใช้ในทางการแพทย์อย่างแพร่หลายโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อลดอาการเกร็งของกล้ามเนื้อเฉพาะส่วน

## ประวัติความเป็นมาของการใช้โบทูลินัมท็อกซินในทางการแพทย์

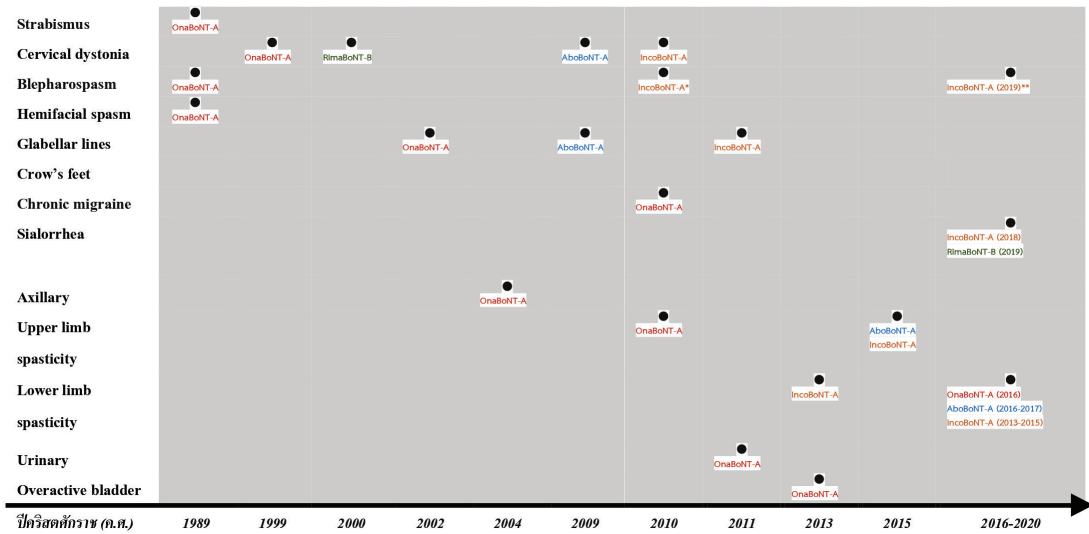
ภาวะโบทูลิซึม (botulism) ถูกรายงานครั้งแรกในช่วงปี ค.ศ. 1735-1793 ซึ่งพบว่ามิชาวเยอรมันจำนวนมากเสียชีวิตจากการกิน blunzen ที่ปรุงไม่สุก ซึ่ง blunzen เป็นไส้กรอกที่ทำจากเลือดสัตว์ (blood sausages) ต่อมาในปี ค.ศ. 1802 รัฐบาลท้องถิ่นของเยอรมันตะวันตกเฉียงใต้

จึงออกประกาศเตือนถึงอันตรายจากการบริโภคไส้กรอกที่ทำจากเลือดสัตว์นี้ หลังจากนั้นนายแพทย์ชาวเยอรมัน Justinus Kerner ได้ศึกษาสารพิษที่เป็นสาเหตุของโรคดังกล่าวเป็นครั้งแรก และได้ตั้งชื่อสารพิษนี้ว่าพิษไส้กรอก (sausage poison) หลังจากนั้นในปี ค.ศ. 1897 นักจุลชีววิทยาชาวเบลเยียม Emile Van Ermengem ค้นพบว่าสารพิษดังกล่าวถูกสร้างมาจากแบคทีเรียที่มีชื่อว่า *C. botulinum* และพบว่าสารพิษดังกล่าวถูกทำลายได้ด้วยความร้อน (inactivated by heat) ในช่วงสมัยสงครามโลกครั้งที่ 2 โบทูลินัมท็อกซินจึงถูกนำมาศึกษาในแง่อาวุธชีวภาพ ในปี ค.ศ. 1946 นักวิทยาศาสตร์ชาวอเมริกัน Carl Lamanna และ Jame Duff ได้พัฒนาเทคนิคความเข้มข้นและการตกผลึกของโบทูลินัมท็อกซิน (concentration and crystallization techniques)<sup>(2)</sup> ต่อมาในปี ค.ศ. 1972 นักชีวเคมีชาวอเมริกัน Edward Schantz จึงนำเทคนิคดังกล่าวมาต่อยอดโดยการสกัดเอาสารพิษปริมาณมากเพื่อนำมาใช้ในการศึกษาวิจัย และได้เริ่มนำมาใช้ทางการแพทย์ในเวลาต่อมา<sup>(3)</sup>

ในปี ค.ศ. 1980 จักษุแพทย์ชาวอเมริกัน Alan B. Scott ได้เริ่มนำโบทูลินัมท็อกซินมาใช้ในรักษาอาการเกร็งของกล้ามเนื้อลูกตาในผู้ป่วยโรคตาเหล่ (strabismus) เป็นครั้งแรกที่รัฐแคลิฟอร์เนีย ประเทศสหรัฐอเมริกา<sup>(4, 5)</sup> หลังจากนั้นโบทูลินัมท็อกซินจึงได้ถูกนำมาศึกษาในทางการแพทย์อย่างแพร่หลาย ในปัจจุบันโบทูลินัมท็อกซินได้ถูกนำมาใช้โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญหลายสาขาและมีการสรุปความเป็นมาและข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ที่ได้รับอนุมัติจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) ในตารางที่ 1<sup>(4, 6)</sup> และรูปที่ 1<sup>(6, 7)</sup>

ตารางที่ 1. ประวัติความเป็นมาของการใช้โบทูลินัมที่ออกซินในทางการแพทย์ตามปีคริสต์ศักราช<sup>(4, 6)</sup>

คริสต์ศักราช	เหตุการณ์สำคัญ
1820 และ 1822	นายแพทย์ชาวเยอรมัน Justinus Kerner ตีพิมพ์บทความเกี่ยวกับการระบาดของโรคโบทูลิซึมในประเทศเยอรมันจำนวน 2 ฉบับ
1897	นักจุลชีววิทยาชาวเบลเยียม Emile Van Ermengem ค้นพบสารพิษที่เป็นสาเหตุของโรคโบทูลิซึม
1946	นักวิทยาศาสตร์ชาวอเมริกัน Carl Lamanna และ Jame Duff ได้พัฒนาเทคนิคความเข้มข้นและการตกผลึกของโบทูลินัมที่ออกซิน <sup>(2)</sup>
1972	นักชีวเคมีชาวอเมริกัน Edward Schantz สกัดเอาสารพิษบริสุทธิ์ปริมาณมากเพื่อนำมาใช้ในการศึกษาวิจัยและได้เริ่มนำมาใช้ทางการแพทย์ในเวลาต่อมา <sup>(3)</sup>
1879	US FDA อนุมัติให้มีการใช้โบทูลินัมที่ออกซินในมนุษย์
1980	นายแพทย์ชาวอเมริกัน Alan B Scott ได้ตีพิมพ์การฉีดโบทูลินัมที่ออกซินชนิดเอ ชื่อ oculinum เป็นครั้งแรก โดยใช้รักษาในผู้ป่วยโรคตาเข (strabismus) <sup>(4, 5)</sup>
1981	นายแพทย์ชาวอเมริกัน Joseph Jankovic ได้เริ่มศึกษาการฉีดโบทูลินัมที่ออกซินในผู้ป่วยกลุ่มโรคการเคลื่อนไหวความผิดปกติโดยเริ่มต้นจากโรคคอบิดเกร็ง (cervical dystonia) และโรคตากระปริบ (blepharospasm)
1988	บริษัท Allergan ได้ซื้อลิขสิทธิ์โบทูลินัมที่ออกซินชนิดเอ oculinum ของนายแพทย์ชาวอเมริกัน Alan B Scott และตั้งชื่อว่า onabotulinumtoxinA
1989	US FDA อนุมัติให้มีการใช้โบทูลินัมที่ออกซินชนิดเอ onabotulinumtoxinA ในการรักษาโรคตาเหล่ (strabismus) โรคตากระปริบ (blepharospasm) และโรคใบหน้ากระตุกครึ่งซีก (hemifacial spasm)



รูปที่ 1. ลำดับการอนุมัติการใช้โบทูลินัมที่ออกซินจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ในข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ (ปีคริสต์ศักราช)<sup>(6, 7)</sup>

**OnaBoNT-A:** onabotulinumtoxinA, **AboBoNT-A:** abobotulinumtoxinA, **IncoBoNT-A:** incobotulinumtoxinA,

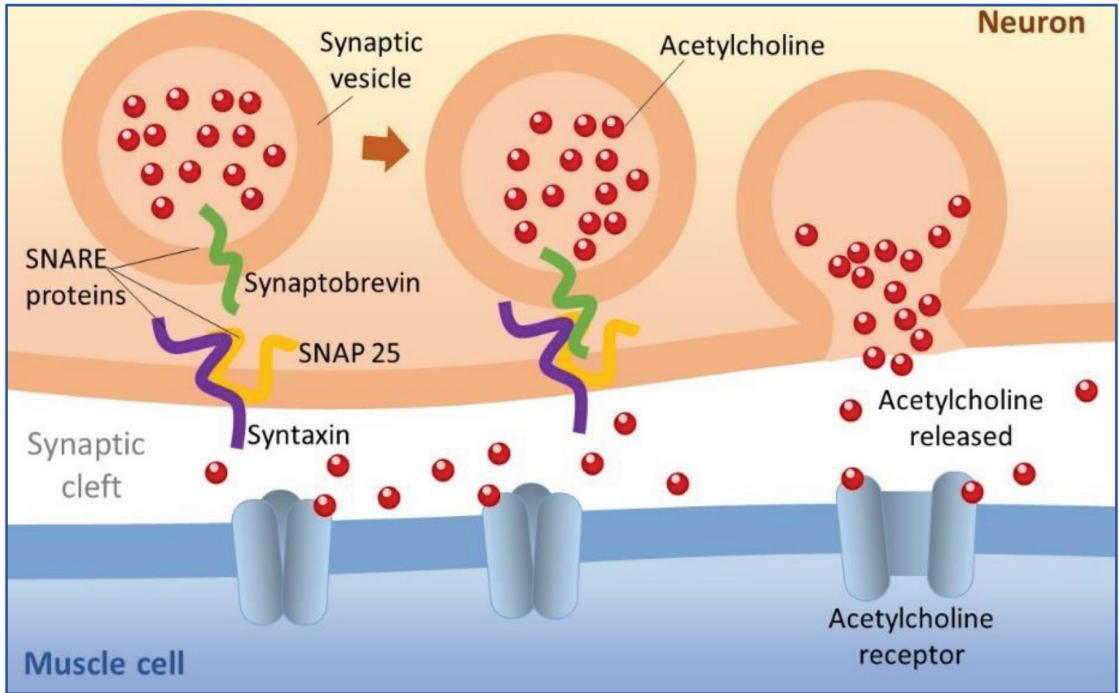
**RimaBoNT-B:** rimabotulinumtoxin-B

\*อนุมัติใช้ในผู้ป่วยที่เคยได้รับ onaBoNT-A

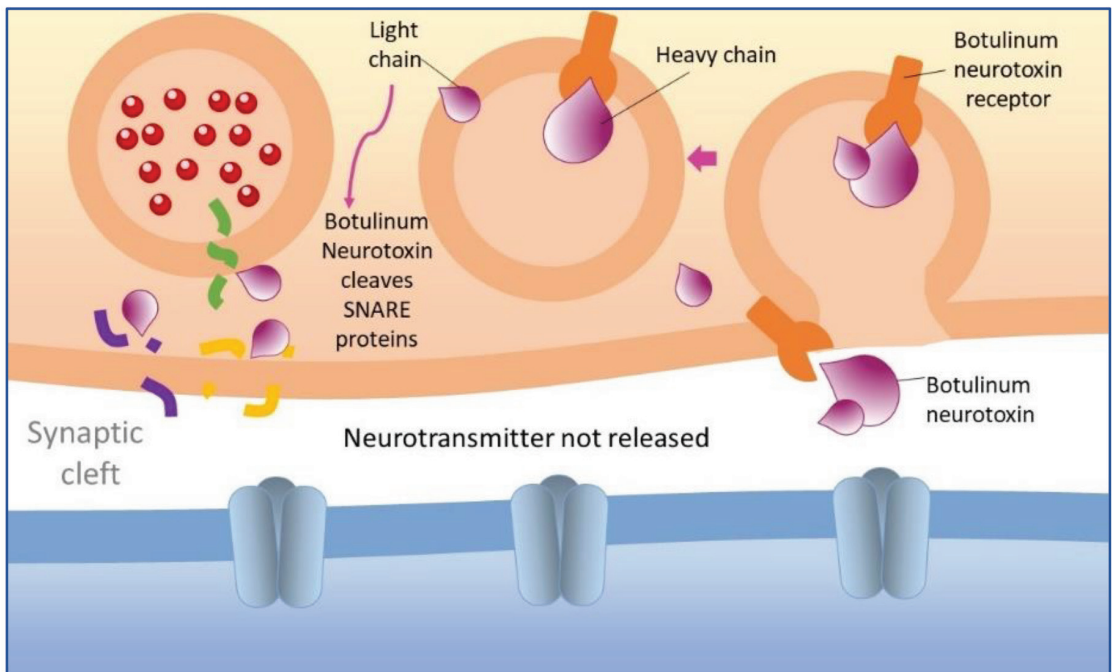
\*\*อนุมัติใช้เป็น first-line treatment

## กลไกการออกฤทธิ์ของยาโบทูลินัมที่ออกซิน

ในภาวะปกติ เมื่อกระแสประสาท (action potential) มาถึงส่วนปลายประสาท cholinergic presynaptic nerve terminal แคลเซียมจะหลั่งเข้าสู่ปลายประสาททำให้ acetylcholine vesicle หลอมรวมกับ presynaptic membrane ซึ่งในกระบวนการนี้ต้องอาศัยการทำงานของกลุ่มโปรตีน soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment receptor (SNARE) ซึ่งมี 25 kD synaptosomal-associated protein (SNAP 25) และ synapxin เป็นส่วนประกอบหลัก (รูปที่ 2ก<sup>(8)</sup>) เมื่อโบทูลินัมที่ออกซินเข้าไปออกฤทธิ์ที่บริเวณ cholinergic presynaptic nerve terminal โดยเข้าไปตัด (cleaving) และขัดขวาง (inactivate) การทำงานของ SNARE proteins เป็นผลให้เกิดการระงับการหลั่งสารสื่อประสาท acetylcholine จึงทำให้เกิดการยับยั้งการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ ส่งผลให้เกิดกล้ามเนื้ออ่อนแรงหรืออัมพาตเฉพาะจุด (local weakness and paralysis) (รูปที่ 2ข<sup>(8)</sup>)



รูปที่ 2ก. การหลั่งสารสื่อประสาทภาวะปกติ<sup>(6)</sup>



รูปที่ 2ข. การหลั่งสารสื่อประสาทถูกขัดขวางโดยโบทูลินัมที่ออกซิน<sup>(6)</sup>

โบทูลินัมท็อกซินเป็นสารพิษที่สร้างโดยเชื้อ *C. botulinum* ซึ่งเป็น Gram-positive anaerobe bacteria โดยสารพิษดังกล่าวแบ่งได้เป็น 8 ชนิด ได้แก่ ชนิด A, B, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, D, E, F และ G โดยแต่ละชนิดจะมีลักษณะเป็นโมเลกุล polypeptide chain ประกอบด้วย heavy chain และ light chain ซึ่งมีขนาดประมาณ 100 และ 50 กิโลดาลตัน (kDa) ตามลำดับเชื่อมต่อกันด้วย Disulfide bond สำหรับโบทูลินัมท็อกซินที่มีพิษรุนแรงที่สุดและยาวนาน (potent toxin) ได้แก่ โบทูลินัมท็อกซินชนิดเอ รองลงมาคือโบทูลินัมท็อกซินชนิดบี ทำให้โบทูลินัมท็อกซินทั้งสองชนิดนี้ ถูกนำมาใช้ในทางการแพทย์เป็นหลัก โดยโบทูลินัมท็อกซินชนิดเอเป็นที่นิยมใช้อย่างแพร่หลายที่สุด และระยะเวลาการออกฤทธิ์ของโบทูลินัมท็อกซินประมาณ 3-4 เดือน ภายหลังจากได้รับการฉีดโบทูลินัมท็อกซิน บริเวณปลายประสาท presynaptic terminal จะเกิดการงอกของเส้นประสาทเพื่อซ่อมแซม (axonal sprouting) เพื่อให้กลับมาทำงานได้ตามปกติภายในระยะเวลาประมาณ 3 เดือน<sup>(9)</sup> ในปัจจุบันโบทูลินัมท็อกซินชนิดเอและบีที่ผ่านการรับรองโดย US FDA ในโรคความผิดปกติการเคลื่อนไหว ได้แก่ โบทูลินัมท็อกซินชนิดเอ ได้แก่ onabotulinumtoxinA, abobotulinumtoxinA และ incobotulinumtoxinA และ โบทูลินัมท็อกซินชนิดบี ได้แก่ rimabotulinumtoxinB เป็นต้น

### การใช้โบทูลินัมท็อกซินในกลุ่มโรคความเคลื่อนไหวผิดปกติ

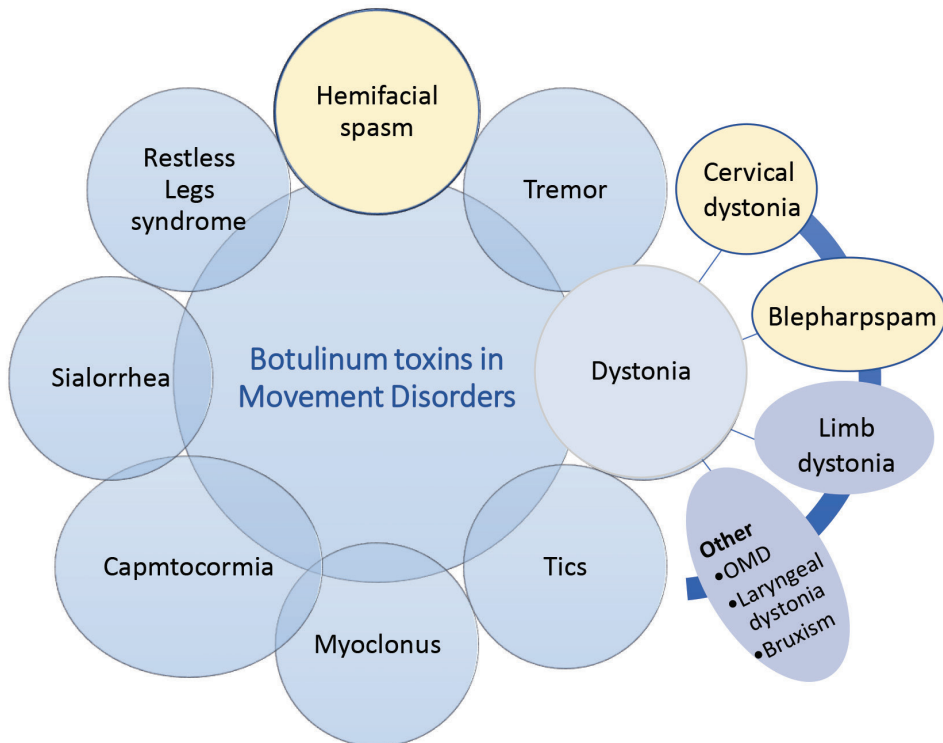
นายแพทย์ชาวเยอรมัน Justinus Kerner นับเป็นคนแรกที่ได้กล่าวถึงการใช้โบทูลินัมท็อกซินในทางกลุ่มโรคการเคลื่อนไหวผิดปกติ โดยได้ตีพิมพ์บทความทางการแพทย์จำนวน 2 ฉบับ ในปี ค.ศ. 1820 และ ค.ศ. 1822 ซึ่งรายงานอาการผู้ป่วยจำนวน 76 ราย และ 155 ราย ตามลำดับ ภายหลังจากการบริโภคไส้กรอกเลือด โดยผู้ป่วยพบมีอาการอ่อนแรง ปากแห้ง มีสารคัดหลั่งลดลง หายใจหอบเหนื่อย และบางรายเกิดภาวะการหายใจล้มเหลว จึงได้มีการเรียกชื่ออาการดังกล่าวว่าภาวะโบทูลิซึม (botulism) โดยจากอาการดังกล่าวมานี้ เขาจึงคาดว่าฤทธิ์ของสารพิษต้นเหตุที่ทำให้เกิดอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงนั้นน่าจะสามารถนำมาใช้รักษาโรคที่มีการทำงานของกล้ามเนื้อผิดปกติ (muscle hyperexcitability) และโรคที่มีการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติมากเกินไป (hyperexcitability of sympathetic nervous system) ได้อีกด้วย<sup>(6)</sup>

ในเวลาต่อมาในปี ค.ศ. 1981 นายแพทย์ชาวอเมริกัน Joseph Jankovic ได้เริ่มศึกษาการฉีดโบทูลินัมท็อกซินในผู้ป่วยโรคตากระปริบ (blepharospasm) และโรคคอบิดเกร็ง (cervical dystonia) หลังจากนั้นการใช้โบทูลินัมท็อกซินในกลุ่มโรคการเคลื่อนไหวผิดปกติก็มีอย่างแพร่หลายมากขึ้น<sup>(6, 8)</sup>

## ข้อบ่งชี้ในการรักษาโรคความเคลื่อนไหวผิดปกติด้วยโบทูลินัมที่อกซินที่ได้รับอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา

โรคความเคลื่อนไหวผิดปกติที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ให้ฉีดโบทูลินัมที่อกซินเพื่อรักษา ได้แก่ โรคใบหน้ากระตุกครึ่งซีก โรคคอบิดเกร็ง และโรคตากระปริบ ดังแสดงในรูปที่ 3<sup>(8)</sup> และได้สรุปการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (randomized, doubled-blinded, placebo-controlled trial, RCT) ครั้งแรกในแต่ละโรคดังแสดงในตารางที่ 2<sup>(6)</sup>

สำหรับคำแนะนำปริมาณโบทูลินัมที่อกซินแต่ละชนิดที่ใช้ในกลุ่มโรคความเคลื่อนไหวผิดปกติสรุปในตารางที่ 3<sup>(11, 15-24)</sup> ทั้งนี้จากการศึกษาพบว่าจากการศึกษาพบว่าสัดส่วนในการปรับเปลี่ยนโดส (conversion ratio) ระหว่าง onabotulinumtoxinA กับ incobotulinumtoxinA คือ 1: 1<sup>(10)</sup> และระหว่าง onabotulinumtoxinA กับ abobotulinumtoxinA คือ 1: 2-1: 5<sup>(11)</sup>



รูปที่ 3. ข้อบ่งชี้ของการใช้โบทูลินัมที่อกซินในกลุ่มโรคความเคลื่อนไหวผิดปกติ<sup>(8)</sup>

หมายเหตุ: แถบระบายสีเหลืองแสดงข้อบ่งชี้ที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา

ตารางที่ 2. การศึกษาแบบ RCT ของการใช้โบทูลินัมท็อกซินในแต่ละโรคการเคลื่อนไหวผิดปกติเป็นครั้งแรก<sup>(6)</sup>

กลุ่มโรคความเคลื่อนไหวผิดปกติ	ชนิดของโบทูลินัมท็อกซิน	ปี ค.ศ. ที่ตีพิมพ์	ผู้ประพันธ์
Cervical dystonia	OnabotulinumtoxinA	1986	Tsui และคณะ <sup>(12)</sup>
Blepharospasm	OnabotulinumtoxinA	1987	Jankovic and Orman <sup>(13)</sup>
Hemifacial spasm	OnabotulinumtoxinA	1992	Yoshimura และคณะ <sup>(14)</sup>
Task-specific dystonia	OnabotulinumtoxinA	1995	Cole และคณะ <sup>(15)</sup>
Essential tremor	OnabotulinumtoxinA	1996	Jankovic and Schwartz <sup>(16)</sup>
Simple motor tics	OnabotulinumtoxinA	2001	Marras และคณะ <sup>(17)</sup>
Rest tremor	IncobotulinumtoxinA	2016	Shivam และคณะ <sup>(6)</sup>

ตารางที่ 3. ตารางแสดงขนาดของโบทูลินัมท็อกซินที่แนะนำให้ใช้ในกลุ่มโรคความเคลื่อนไหวผิดปกติ<sup>(11, 18-24)</sup>

ข้อบ่งชี้และกล้ามเนื้อเป้าหมาย	OnabotulinumtoxinA/ incobotulinumtoxinA (Units)	AbobotulinumtoxinA (Units)	RimabotulinumtoxinB (Units)
<b>โรคใบหน้ากระตุกครึ่งซีก และโรคตากระปริบ</b>			
Orbicularis oculi/ Pars orbitalis	8-80	Orbicularis oculi 40-340	250-1000
Orbicularis oculi/ Pars palpebr	4-24		250-1000
Procerus	2-20	Lower face 20	250-500
Frontalis	4-10		500-1250
Risorius	2-12		125-250
Platysma	4-80		500-2500
Depressor anguli oris	4-8		125-250
Orbicularis oris	1.75-7.5		75-250
Mentalis	2-10		125-250
<b>โรคคอบิดเกร็ง</b>			
Sternocleidomastoid	10-120	50-350	1000-3000
Splenius capitis	10-300	75-450	1000-5000
Scalene complex	20-80	50-300	ข้อมูลจำกัด



ข้อบ่งชี้และ กล้ามเนื้อเป้าหมาย	OnabotulinumtoxinA/ incobotulinumtoxinA (Units)	AbobotulinumtoxinA (Units)	RimabotulinumtoxinB (Units)
Levator scapulae	10-80	50-200	1000-4000
Trapezius	10-200	50-300	ข้อมูลจำกัด
<b>Oromandibular dystonia</b>			
Masseter	20-60	20-180	1000-3000
Pterygoid	8-60	20-100	1000-3000
Temporalis	20-80	20-160	500-1500
Submandibularis	10-20	ข้อมูลจำกัด	ข้อมูลจำกัด
Platysma	20-40	16-160	ข้อมูลจำกัด
<b>Writer's cramp</b>			
Flexor digitorum superficialis	8-70	60-200	250-1500
Flexor digitorum profundus	8-40	60-200	250-1500
Flexor carpi radialis	8-20	20-200	500-2500
Flexor carpi ulnaris	10-80	20-200	500-2500
Pronator teres	8-100	40-100	500-2500
Flexor pollicis longus	6-60	20-80	1000-2500
Extensor carpi radialis	10-50	20-80	500-1500
Extensor carpi ulnaris	10-60	20-80	500-1500
Extensor pollicis	8-10	20-80	500-1000
<b>Chronic sialorrhea</b>			
Parotid glands	30/gland	225/side	1000/gland
Submandibular glands	20/gland	โดยรวม 450/4 glands	250/gland

### 1. โรคใบหน้าที่กระตุกครึ่งซีก (hemifacial spasm, HFS)

HFS พบได้ประมาณ 10 รายในประชากร 100,000 ราย พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายถึง 2 เท่า จัดเป็นการเคลื่อนไหวผิดปกติในกลุ่ม Peripheral myoclonus โดยมีอาการเกร็งกระตุกแบบไม่เป็นจังหวะบริเวณกล้ามเนื้อใบหน้าที่เลี้ยงโดยเส้นประสาทสมองคู่ที่ 7 (facial nerve) อาการมักเป็นข้างเดียวของใบหน้าโดยการกระตุกมักเริ่มจากกล้ามเนื้อรอบดวงตาด้านล่างก่อน เมื่ออาการดำเนินโรคมากขึ้น ผู้ป่วยมักมีอาการกระตุกที่เปลือกตาบน รวมถึงแก้ม และมุมปากด้วย<sup>(8)</sup>

HFS แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ primary HFS ซึ่งมักจะเกิดขึ้นเอง หรือ เป็นผลจากการการมีหลอดเลือดที่ก้านสมองกดเบียด facial nerve (vascular loop compression) และ secondary HFS เกิดตามหลังมีอาการบาดเจ็บของ Facial nerve เช่น การเกิด HFS ตามหลังการเกิด Bell's palsy หรือ การมีรอยโรคบริเวณก้านสมอง (brainstem damage) เป็นต้น<sup>(8)</sup> การรักษาโรคใบหน้ากระตุกครึ่งซีกในปัจจุบัน ได้แก่ การรับประทานยา การผ่าตัด และการฉีดโบทูลินัมท็อกซิน ซึ่งนับเป็นการรักษาหลักของผู้ป่วยกลุ่มนี้

สำหรับการใช้โบทูลินัมท็อกซินในโรค HFS นั้นเริ่มมีการใช้ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1984 ในลักษณะ case report หลังจากนั้นจึงมีหลักฐานทางการแพทย์ทั้งในรูปแบบการศึกษาแบบ retrospective trial การศึกษาแบบ prospective trial รวมถึงการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม randomized controlled trial (RCT) โดยหลักฐานทางการแพทย์สนับสนุนความน่าเชื่อถือของการศึกษาดังนี้<sup>(6)</sup>

<b>Level B:</b> onabotulinumtoxinA	เนื่องจากการหลักฐานสนับสนุน Class II จำนวน 2 การศึกษา <sup>(14, 25)</sup>
<b>Level C:</b> abobotulinumtoxinA	เนื่องจากการหลักฐานสนับสนุน Class II จำนวน 1 การศึกษา <sup>(25)</sup>

ผลข้างเคียงที่พบจากการฉีดโบทูลินัมท็อกซินในโรค HFS ได้แก่ ภาวะหนังตาตก (ptosis) อาการตามัว (blurred vision) ภาวะตาแห้ง ใบหน้าไม่สามาถร ภาพซ้อน และกลิ่นลำบาก เป็นต้น<sup>(8)</sup>

## 2. อาการบิดเกร็งผิดปกติ (dystonia)

Dystonia หรืออาการบิดเกร็งผิดปกติ หมายถึง การเคลื่อนไหวผิดปกติแบบมีการหดเกร็งค้างของกล้ามเนื้อ ทำให้เกิดการเคลื่อนไหวผิดปกติในลักษณะบิดเกร็งร่วมกับการมีท่าทางผิดปกติ (abnormal posture) ในปัจจุบันการฉีดโบทูลินัมท็อกซินนับเป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยกลุ่มนี้<sup>(6)</sup> ในกลุ่มโรคความเคลื่อนไหวผิดปกติแบบ dystonia นั้น มีโรคที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ให้ใช้โบทูลินัมท็อกซินในการรักษา 2 โรค คือ โรคคอบิดเกร็ง และโรคตากระพริบ ส่วนโรคบิดเกร็งอื่น ๆ นั้นไม่ได้รับอนุมัติข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยโบทูลินัมท็อกซินจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา และมีการใช้ในลักษณะนอกเหนือข้อบ่งชี้ (off-label use)

### 2.1 โรคคอบิดเกร็ง (cervical dystonia, CD)

โรคคอบิดเกร็งเป็นอาการเคลื่อนไหวลักษณะบิดเกร็งผิดปกติเฉพาะส่วน (focal dystonia) ที่พบได้บ่อยที่สุด ความชุกของโรค (prevalence) พบได้ประมาณ 5.7-400 รายในประชากร

100,000 ราย และพบในเพศหญิงได้บ่อยกว่าเพศชาย โดยอาการแสดงของโรคคอบิดเกร็ง ได้แก่ การหดเกร็งของกล้ามเนื้อคอทำให้เกิดการบิดรูป (abnormal posture) และการเคลื่อนไหวของคอผิดปกติ โดยอาจจะมีอาการศีรษะสั่น (dystonic head tremor) รวมด้วย โรคคอบิดเกร็งสามารถจำแนกได้เป็น 4 แบบ ได้แก่ tortocollis (พบร้อยละ 47.5) laterocollis (พบร้อยละ 38.9) antecollis (พบร้อยละ 5.7) และ retrocollis (พบร้อยละ 5.3)<sup>(6)</sup>

สำหรับการใช้โบทูลินัมท็อกซินในโรคคอบิดเกร็งนั้น มีหลักฐานทางการแพทย์ทั้งในรูปแบบการศึกษาแบบ retrospective trial, การศึกษาแบบ prospective trial รวมถึงการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม RCT ในปัจจุบันการใช้โบทูลินัมท็อกซินในการรักษาโรคคอบิดเกร็งนั้น ได้รับอนุมัติจากทางองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ทั้ง 4 ชนิด ได้แก่ onabotulinumtoxinA, abobotulinumtoxinA, incobotulinumtoxinA และ rimabotulinumtoxinB

นอกจากนี้ สมาคมประสาทวิทยา ประเทศอเมริกา (The american academy of neurology, AAN) ได้ออกแนวทางฉีดโบทูลินัมท็อกซินชนิดเอในโรคระบบประสาทและได้ให้คะแนนความเชื่อถือโดยอิงตามหลักฐานทางการแพทย์<sup>(6)</sup> ดังนี้

**Level A:** abobotulinumtoxinA และ rimabotulinumtoxinB

**Level B:** onabotulinumtoxinA และ incobotulinumtoxinA

ทั้งนี้ มีรายละเอียดการศึกษาที่สนับสนุนดังสรุปในตารางที่ 4<sup>(26)</sup>

ตารางที่ 4. การศึกษา Class I ของการใช้โบทูลินัมท็อกซินในการรักษาโรคคอบิดเกร็ง<sup>(26)</sup>

ชนิดของโบทูลินัมท็อกซิน	หลักฐานในโรคคอบิดเกร็ง (class of evidence)	การศึกษา class I (กลุ่มเปรียบเทียบที่ใช้)	
โบทูลินัมท็อกซินชนิดเอ	A	OnabotulinumtoxinA	Charles และคณะ 2012 <sup>(27)</sup> (placebo)
		AbobotulinumtoxinA	Brans และคณะ 1996 <sup>(28)</sup> (trihexylphenedyl)
			poewe และคณะ 1998 <sup>(29)</sup> (placebo)
			Truong และคณะ 2005 <sup>(30)</sup> (placebo)
			Truong และคณะ 2010 <sup>(31)</sup> (placebo)
			Odergren และคณะ 1998 <sup>(32)</sup> (onabotulinumtoxinA)
		IncobotulinumtoxinA	Comellaและคณะ 2011 <sup>(33)</sup> (placebo)
			Benecke และคณะ 2005 <sup>(34)</sup> (onabotulinumtoxinA)
โบทูลินัมท็อกซินชนิดบี	A	Brashear และคณะ 1999 <sup>(35)</sup> Brin และคณะ 1999 <sup>(36)</sup> Lew และคณะ 1997 <sup>(37)</sup> (placebo)	
		Comella และคณะ 2005 <sup>(38)</sup> Pappert และคณะ 2008 <sup>(39)</sup> (onabotulinumtoxinA)	

ผลข้างเคียงที่พบจากการฉีดโบทูลินัมท็อกซินในโรค CD ได้แก่ อาการกล้ามเนื้อคออ่อนแรง อาการปวด และอาการกรืนลำบาก ในปัจจุบันจึงมีการใช้เทคนิคการนำเครื่อง EMG (EMG guided injection) และ เครื่อง ultrasound เข้ามาช่วยในการระบุตำแหน่งกล้ามเนื้อเป้าหมายในการฉีดเพื่อความแม่นยำมากขึ้น (ultrasound-guided injection) พบว่าเทคนิคดังกล่าวนอกจากจะลดอุบัติการณ์เกิดอาการกรืนลำบากแล้ว ยังสามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาอีกด้วย<sup>(6, 7)</sup>

## 2.2 โรคตากระพริบ (blepharospasm, BSP)

ความชุกของโรค (prevalence) ของ BSP พบได้ประมาณ 5 รายในประชากร 100,000 ราย ผู้ป่วยที่มีอาการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบ focal dystonia โดยจะมีอาการหดเกร็งของกล้ามเนื้อรอบดวงตา ได้แก่ กล้ามเนื้อ orbicularis oculi (OOc), procerus, และ corrugator ในช่วงเริ่มผู้ป่วยจะมีอัตราการกระพริบตามากขึ้น (increased blinking) เมื่อโรคดำเนินไปนานผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการตาปิดเนื่องจากกล้ามเนื้อรอบดวงตาหดเกร็งมาก ส่งผลต่อการใช้ชีวิตประจำวัน และก่อให้เกิดภาวะทุพพลภาพได้ เช่น ผลกระทบต่อการอ่านหนังสือ การเดิน และการขับรถ เป็นต้น การรักษาเบื้องต้นได้แก่ การใช้ยากลุ่ม anticholinergic แต่จำเป็นต้องใช้ขนาดยาที่สูง จึงลดอาการบิดเกร็งได้ เช่น trihexylphenidyl 30 มก. ต่อวัน จึงทำให้เสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงได้แก่ ภาวะง่วงซึม อาการปากแห้ง และความจำถดถอย เป็นต้น จึงไม่นิยมใช้ในผู้สูงอายุ<sup>(6, 8)</sup>

สำหรับการใช้โบทูลินัมท็อกซินในโรค BSP นั้น เริ่มมีการรายงานครั้งแรกในปี ค.ศ. 1984 โดยจักษุแพทย์ชาวอเมริกัน Frueh และคณะ<sup>(40)</sup> หลังจากนั้นจึงมีการศึกษาจึงมีศึกษาอย่างแพร่หลายทั้งในรูปแบบ open-label study และ blinded study

โบทูลินัมท็อกซินที่รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ในข้อบ่งชี้ blepharospasm ได้แก่ โบทูลินัมท็อกซินชนิดเอ onabotulinumtoxinA ในปี ค.ศ. 1989 และ incobotulinumtoxinA ในปี ค.ศ. 2010 สำหรับผู้ป่วยโรคตากระพริบที่เคยได้รับ onabotulinumtoxinA และ ค.ศ. 2019 ได้อนุมัติเพิ่มในผู้ป่วยโรคตากระพริบที่ไม่เคยได้รับโบทูลินัมท็อกซินมาก่อน (BoNT-naïve patient) สำหรับ abobotulinumtoxinA เป็นที่ยอมรับอย่างแพร่หลายในแถบยุโรป ทั้งนี้ ในแนวทางปฏิบัติล่าสุดของ the american academy of neurology (AAN) ได้ให้คะแนนความเชื่อถือของโดยอิงตามหลักฐานทางการแพทย์ ดังนี้<sup>(6, 8, 41)</sup>

**Level B:** onabotulinumtoxinA, A และ incobotulinumtoxinA

เนื่องจากมีการหลักฐานสนับสนุน ดังนี้

OnabotulinumtoxinA: class I จำนวน 1 การศึกษา และ class II จำนวน 3 การศึกษา<sup>(13, 42, 43)</sup>

IncobotulinumtoxinA: class I จำนวน 2 การศึกษา<sup>(44, 45)</sup>

**Level C:** abobotulinumtoxinA เนื่องจากมีการหลักฐานสนับสนุน class II จำนวน 1 การศึกษา<sup>(42)</sup>

ผลข้างเคียงที่พบจากการฉีดโบทูลินัมท็อกซินในโรค BSP ได้แก่ ภาวะหนังตาตก (ptosis) น้ำตาไหลชั่วคราว ภาวะตาแห้ง ภาพซ้อน ตามัว (blurred vision) และภาวะกลัวแสง (photophobia) เป็นต้น

### 2.3 Oromandibular dystonia (OMD) (ข้อบ่งชี้ที่ไม่ได้รับอนุมัติข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยโบทูลินัมที่ออกซินจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา)

ความชุกของโรค (prevalence) พบได้ประมาณ 30-70 รายในประชากร 100,000 ราย OMD เป็นอาการเคลื่อนไหวลักษณะบิดเกร็งผิดปกติเฉพาะส่วน (focal dystonia) ของกล้ามเนื้อบริเวณปากและกราม ซึ่งแบ่งย่อยออกเป็น 3 ชนิด ได้แก่ jaw opening dystonia, jaw closing dystonia และ lingual dystonia ซึ่งจะมึกล้ามเนื้อที่มีการบิดเกร็งค้างแตกต่างกัน

การใช้โบทูลินัมที่ออกซินใน OMD มีหลักฐานทางการแพทย์ในระดับ systematic review พบว่าการฉีดโบทูลินัมที่ออกซินมีประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และอาจเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพที่สุดในปัจจุบัน

ผลข้างเคียงที่พบจากการฉีดโบทูลินัมที่ออกซินในโรค OMD ได้แก่ อาการกลืนลำบาก และพูดไม่ชัด ดังนั้น จึงยังมีการพัฒนาปรับปรุงเทคนิคใหม่ ๆ เพื่อให้การฉีดมีประสิทธิภาพมากขึ้น เช่น การใช้ ultrasound และ CT image เข้ามาช่วยในการฉีดกล้ามเนื้อที่อยู่ลึก เช่น lateral pterygoid muscle<sup>(6)</sup>

### 2.4 Laryngeal dystonia (spasmodic dysphonia) (ข้อบ่งชี้ที่ไม่ได้รับอนุมัติข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยโบทูลินัมที่ออกซินจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา)

โรคสายเสียงตึง หรือ laryngeal dystonia จัดอยู่ในกลุ่มการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบ task-specific dystonia กล่าวคือ สายเสียง (vocal cord) มีลักษณะปกติ แต่จะมีการหุบเข้า (over-abduct) หรือกางออกมากกว่าปกติ (over-adduct) เฉพาะในระหว่างพูดจึงแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่ม

**กลุ่ม adductor** ผู้ป่วยจะเสียงเค้น (strained and strangled voice) เกิดจากการหดเกร็งมากกว่าปกติของกล้ามเนื้อ thyroarytenoid

**กลุ่ม abductor** ผู้ป่วยจะมีเสียงเหมือนลมแทรกและเหมือนเสียงกระซิบ (breathy and whispering voice) เกิดจากการหดเกร็งมากกว่าปกติของกล้ามเนื้อ posterior cricoarytenoid

ใน ค.ศ. 1984 แพทย์โสตศอนาสิก ชาวอเมริกัน Andrew Blistzer เป็นคนแรกที่นำโบทูลินัมที่ออกซินชนิดเอฉีดเข้ากล้ามเนื้อเพื่อใช้ในการรักษาโรคสายเสียงตึง หลังจากนั้นก็มีมากกว่า 50 วิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์ถึงการใช้โบทูลินัมที่ออกซินมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคสายเสียงตึงได้ และล่าสุดได้มีการศึกษาของนายแพทย์ Andrew Blistzer เป็นการศึกษาานานกว่า 30 ปี ในผู้ป่วย 901 ราย พบว่ากว่าร้อยละ 90 ให้การตอบสนองที่ดี โดยการฉีดนั้นจะใช้เทคนิค EMG-guide เพื่อระบุกล้ามเนื้อที่มีปัญหา ถึงแม้ว่าจะไม่มีหลักฐานการศึกษาในรูปแบบ blinded study แต่ในปัจจุบันนั้น การฉีดโบทูลินัมที่ออกซินก็เป็นการรักษาอันดับแรกในผู้ป่วยโรคสายเสียงตึง ผลข้างเคียง

ที่สามารถพบ ได้แก่ การมีเสียงต่ำและแหบ (low and breathy voice) หลังจากได้รับการฉีดยา 2-3 วัน แต่มักเป็นผลข้างเคียงที่ผู้ป่วยยอมรับได้ และมักมีอาการดีขึ้นประมาณ 3-6 เดือน<sup>(6)</sup>

### 2.5 Limb dystonia (ข้อบ่งชี้ที่ไม่ได้รับอนุมัติข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยโบทูลินัม ท็อกซินจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา)

โดยทั่วไป upper limb dystonia ที่พบบ่อยมาด้วยอาการของภาวะ writer's cramp, task-specific tremor และ musician's dystonia ผู้ป่วยมีอาการบิดเกร็งเฉพาะเมื่อมีอาการใช้งานกล้ามเนื้อในท่าที่จำเพาะเจาะจง เช่น เขียนหนังสือ เล่นดนตรี เป็นต้น

ในปี ค.ศ. 2007 มีหลักฐานการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม 1 การศึกษา (class I RCT) ในผู้ป่วย writer's cramp จำนวน 40 ราย พบว่าให้ผลการรักษาดี<sup>(46)</sup> หลังจากนั้น พบการศึกษาแบบสุ่มไม่มากนัก มักเป็นการรายงานในลักษณะ case report และ case series แต่ได้ผลค่อนข้างดี ทั้งนี้การใช้โบทูลินัมท็อกซินในผู้ป่วยกลุ่มนี้ มักใช้เป็นเทคนิค EMG-guided injection เพื่อให้ได้ความแม่นยำในการฉีดมากขึ้น โดยอาการข้างเคียงได้แก่ อาการอ่อนแรงชั่วคราวของกล้ามเนื้อที่ฉีด<sup>(6)</sup>

### 2.6 Bruxism (ข้อบ่งชี้ที่ไม่ได้รับอนุมัติข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยโบทูลินัมท็อกซินจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา)

อาการกัดฟัน คือ การที่ผู้ป่วยมีอาการกัดและขบฟันที่ควบคุมไม่ได้และมักเกิดขึ้นในระหว่างการนอน บางครั้งอาการอาจเหมือนที่พบได้ใน OMD เช่น jaw closing dystonia ได้ ผลกระทบของอาการกัดฟัน คือ การมีฟันสึกกร่อน ปวดศีรษะ และข้อต่อกรามเสื่อม (temporo-mandibular dysfunction) เป็นต้น นอกจากนี้อาการกัดฟันยังพบได้ในผู้ป่วยที่มีปัญหาการนอน sleep apnea ผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน ผู้ป่วยโรค Huntington และ ผู้ป่วย autism spectrum disorders (ASD) ได้ การใช้โบทูลินัมท็อกซินใน bruxism มีหลักฐานทางการแพทย์ในระดับ retrospective trial, prospective trial และ RCT โดยผลข้างเคียงที่พบจากการฉีดโบทูลินัมท็อกซินในภาวะนี้ ได้แก่ อาการกลืนลำบาก เป็นต้น<sup>(8)</sup>

ตารางที่ 5. ตารางสรุปการใช้โบทูลิנםที่ออกซินที่ได้รับอนุมัติข้อบ่งชี้ในกลุ่มโรคความเคลื่อนไหวผิดปกติ

โรคความเคลื่อนไหวผิดปกติ	US FDA	Thai FDA	ข้อบ่งชี้ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ
<b>Cervical dystonia</b>	OnaBoNT-A (ค.ศ. 1999) RimaBoNT-B (ค.ศ. 2000) AboBoNT-A (ค.ศ. 2009) IncoBoNT-A (ค.ศ. 2010)	OnaBoNT-A AboBoNT-A IncoBoNT-A	OnaBoNT-A (ไม่เกิน 300 ยูนิตต่อปี) AboBoNT-A (ไม่เกิน 1000 ยูนิตต่อปี)
<b>Hemifacial spasm</b>	OnaBoNT-A (ค.ศ. 1989)	OnaBoNT-A AboBoNT-A	OnaBoNT-A (ไม่เกิน 100 ยูนิตต่อปี) AboBoNT-A (ไม่เกิน 400 ยูนิตต่อปี)
<b>Blepharospasm</b>	OnaBoNT-A (ค.ศ. 1989) IncoBoNT-A ค.ศ. 2010 อนุมัติให้ใช้ในผู้ป่วยที่เคยได้รับ OnaBoNT-A ค.ศ. 2019 อนุมัติให้ใช้เป็น first-line treatment ได้	OnaBoNT-A AboBoNT-A	

**OnaBoNT-A:** onabotulinumtoxinA, **AboBoNT-A:** abobotulinumtoxinA,

**IncoBoNT-A:** incobotulinumtoxinA, **RimaBoNT-B:** rimabotulinumtoxin-B

**ข้อบ่งชี้ในการรักษาโรคความเคลื่อนไหวผิดปกติด้วยการฉีดโบทูลิנםที่ออกซินที่ไม่ได้รับอนุมัติการรักษาจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา**

นอกจากนี้ยังมีกลุ่มโรคความเคลื่อนไหวผิดปกติ อื่นๆ อีกหลายโรคที่มีการใช้โบทูลิנםที่ออกซินในการรักษาในลักษณะการใช้นอกข้อบ่งชี้ (off-label use) ทั้งนี้เป็นการให้การรักษาจากผู้เชี่ยวชาญ และมีหลักฐานทางการแพทย์สนับสนุนว่าให้ผลการรักษาได้อย่างมีประสิทธิภาพ แม้ไม่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา



### 3. อาการสั่น (tremor)

อาการสั่น เป็นอาการเคลื่อนไหวผิดปกติที่พบได้บ่อยที่สุด นิยามของอาการสั่น หมายถึงการเคลื่อนไหวที่มีจังหวะสม่ำเสมอ (rhythmic) มีการเคลื่อนไหวไปกลับด้วยความเร็วคงที่ (oscillation) และนอกเหนือการควบคุม (involuntary) อาการสั่นแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ อาการสั่นขณะพัก (rest tremor) และอาการสั่นขณะใช้งาน (action tremor)<sup>(6)</sup>

มีการรายงานการใช้โบทูลินัมท็อกซินในการรักษาอาการสั่นในโรค essential tremor ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1991 โดยนายแพทย์ Jankovic และ Schwartz<sup>(16)</sup> และมีการรายงานการใช้โบทูลินัมท็อกซินในการรักษาอาการสั่นแบบ rest tremor ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1996 โดยนายแพทย์ Pullman และคณะ<sup>(47)</sup> กล่าวโดยสรุปว่าในปัจจุบันแม้จะมีหลักฐานทางการแพทย์ในระดับ case report, case series และ open-label trial เป็นหลัก<sup>(48)</sup> แต่การใช้โบทูลินัมท็อกซินนับว่ามีบทบาทสำคัญในการรักษาอาการสั่นและการเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วยได้ โดยการฉีดโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและการปรับปริมาณยาตามลักษณะอาการของผู้ป่วย (individualized approach) จะทำให้ได้ผลการรักษาที่ดี ผลข้างเคียงที่พบจากการฉีดโบทูลินัมท็อกซินที่พบในภาวะนี้ ได้แก่ กล้ามเนื้ออ่อนแรงชั่วคราว (transient weakness) เป็นต้น<sup>(6)</sup>

### 4. Tics

อาการต๊ก (tics) เป็นอาการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบเร็วที่เกิดขึ้นเองที่มักเกิดตามหลังความรู้สึกอยากเคลื่อนไหว (urge) มีอาการรวดเร็ว และสามารถหยุดได้ชั่วคราว (temporarily suppressible) พบได้ทั้งการเคลื่อนไหวของร่างกาย (motor tics) และการออกเสียง (vocal tics) โดยการใช้โบทูลินัมท็อกซินในอาการต๊ก ส่วนใหญ่สำหรับผู้ป่วย dystonic tics เป็นหลัก โดยมีหลักฐานทางการแพทย์ในระดับ case report, retrospective trial, prospective trial และ RCT จำนวนน้อย<sup>(8)</sup>

### 5. Camptocormia

อาการบิดเกร็งบริเวณลำตัว (camptocormia หรือ flexion of the trunk) เป็นการบิดเกร็งผิดปกติของกล้ามเนื้อแกนกลาง (axial dystonia) ซึ่งพบได้ในผู้ป่วยพาร์กินสัน และอาการพาร์กินโซนิซึมอื่น ๆ ทั้งนี้ การใช้โบทูลินัมท็อกซินในอาการบิดเกร็งบริเวณลำตัว มีหลักฐานทางการแพทย์จำนวนน้อยในระดับ case report, retrospective trial, prospective trial<sup>(8)</sup>

## 6. Sialorrhea

ภาวะน้ำลายหลั่งมากกว่าปกติ (sialorrhea) เป็นอาการที่พบในผู้ป่วยโรคความผิดปกติในระบบประสาท ได้แก่ โรค cerebral palsy (CP) โรคพาร์กินสัน Parkinson's disease (PD) และโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง amyotrophic lateral sclerosis (ALS) โดยในผู้ป่วยพาร์กินสัน ภาวะน้ำลายหลั่งมากกว่าปกติจัดอยู่กลุ่มอาการนอกเหนือการเคลื่อนไหว (non-motor symptom) ที่พบได้บ่อย อาจพบมากถึงร้อยละ 80 โดยเฉพาะในผู้ป่วย advanced Parkinson's disease ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก<sup>(6, 18)</sup>

การรักษาด้วยการฉีดโบทูลินัมท็อกซิน ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา โดยชนิดที่ได้รับการอนุมัติ ได้แก่<sup>(18)</sup> incobotulinumtoxinA องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา อนุมัติในปี ค.ศ. 2018 และ rimabotulinumtoxinB อนุมัติในปี ค.ศ. 2019

โดยตำแหน่งที่ฉีดโบทูลินัมท็อกซินเพื่อลดภาวะน้ำลายหลั่งมากกว่าปกติ ได้แก่ บริเวณต่อม parotid gland และ submandibular gland ทั้งสองข้าง สำหรับผลข้างเคียงที่พบจากการฉีดโบทูลินัมท็อกซินในภาวะนี้ ได้แก่ ปากแห้ง กลืนลำบาก เป็นต้น<sup>(6)</sup>

## 7. Myoclonus

อาการ myoclonus เป็นการเคลื่อนไหวแบบกระตุก ไม่มีจังหวะ ปัจจุบันมีหลักฐานทางการแพทย์ในระดับ case report การใช้โบทูลินัมท็อกซินในอาการ myoclonus นั้นมีหลักฐานทางการแพทย์ในระดับ case report อาจมีประโยชน์โดยเฉพาะในอาการเพดานอ่อนกระตุก (palatal tremor)<sup>(9)</sup>

## 8. Restless legs syndrome (RLS)

ภาวะขาอยู่ไม่สุข (RLS) เป็นความรู้สึกไม่สบายที่บริเวณขาทำให้เกิดความต้องการเคลื่อนไหวที่ขาแล้วอาการจะดีขึ้น (urge to move) อาการมักเกิดบ่อยขณะที่ผู้ป่วยนั่งหรือนอน และมักพบในช่วงกลางคืนในขณะที่ผู้ป่วยกำลังจะนอนหลับเป็นต้น ความชุกของอาการนี้อาจจะพบได้ถึงร้อยละ 5-15 ของประชากร และจะพบบ่อยในประชากรแถบยุโรป พบในเพศหญิงได้มากกว่าเพศชาย และมักมีประวัติบุคคลอื่นในครอบครัวที่มีอาการแบบเดียวกัน พบว่าการรักษาภาวะขาอยู่ไม่สุขส่วนใหญ่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะขาอยู่ไม่สุขที่ไม่มีสาเหตุ (idiopathic RLS) จะเป็นการใช้ยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งยากลุ่มเสริมตัวรับโดปามีนเป็นหลัก รวมถึงการรักษาและลดความเสี่ยงของ ภาวะขาอยู่ไม่สุขที่มีสาเหตุ (secondary RLS) เช่น ภาวะโลหิตจางเนื่องจากการขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency anemia) อาการไตวาย การตั้งครรภ์ รวมถึงการใช้ยาในกลุ่มต้านจิตเวช ก็สามารถกระตุ้นให้เกิดอาการ RLS ได้ โดยในผู้ป่วย RLS ที่รักษาอาการด้วยรับ

ประทานยากินแล้วไม่ได้ผล<sup>(6)</sup> อาจพิจารณาการใช้โบทูลินัมท็อกซินในเพื่อช่วยลดอาการดังกล่าวได้

## สรุป

โบทูลินัมท็อกซินนับเป็นการรักษาที่มีบทบาทสำคัญในกลุ่มโรคความเคลื่อนไหวผิดปกติ ในปัจจุบันมีข้อบ่งชี้ในการใช้โบทูลินัมท็อกซินในการรักษาโรคความเคลื่อนไหวผิดปกติในข้อบ่งชี้ที่หลากหลาย ที่มีหลักฐานทางการแพทย์สนับสนุนและอยู่ภายใต้การดูแลของผู้เชี่ยวชาญทั้งที่มีการรับรองจากองค์อาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศไทย และยังมีกรใช้นอกเหนือจากข้อบ่งชี้ดังกล่าว (off-label use) อีกด้วย อย่างไรก็ตามเนื่องจากโบทูลินัมท็อกซินนั้นมีหลายชนิด และแต่ละชนิดนั้นมีหลักฐานทางการแพทย์ที่สนับสนุนการใช้รวมถึงมีข้อบ่งชี้ในการใช้ที่ได้รับการอนุมัติที่แตกต่างกัน แพทย์จึงควรพิจารณาการใช้ให้ตรงตามข้อบ่งชี้ด้วยความระมัดระวังและไม่ควรใช้โบทูลินัมท็อกซินนั้นต่างชนิดทดแทนกันโดยไม่มีเหตุจำเป็น

## เอกสารอ้างอิง

1. Sellin LC. The action of batulinum toxin at the neuromuscular junction. *Med Biol.* 1981;59(1): 11-20.
2. Lamanna C, McElroy OE, Eklund HW. The Purification and Crystallization of Clostridium botulinum Type A Toxin. *Science.* 1946;103(2681):613-4.
3. Erbguth FJ. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *J Neural Transm (Vienna).* 2008;115(4):559-65.
4. França K, Kumar A, Fioranelli M, Lotti T, Tirant M, Roccia MG. The history of Botulinum toxin: from poison to beauty. *Wien Med Wochenschr.* 2017;167(Suppl 1):46-8.
5. Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1981;79:734-70.
6. Jabbari B. History of Botulinum Toxin Treatment in Movement Disorders. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2016;6:394.
7. Spiegel LL, Ostrem JL, Bledsoe IO. FDA Approvals and Consensus Guidelines for Botulinum Toxins in the Treatment of Dystonia. *Toxins (Basel).* 2020;12(5).
8. Anandan C, Jankovic J. Botulinum Toxin in Movement Disorders: An Update. *Toxins (Basel).* 2021;13(1).
9. Nigam PK, Nigam A. Botulinum toxin. *Indian J Dermatol.* 2010;55(1):8-14.

10. Pagan FL, Harrison A. A guide to dosing in the treatment of cervical dystonia and blepharospasm with Xeomin®: a new botulinum neurotoxin A. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(5):441-5.
11. Dressler D, Altavista MC, Altenmueller E, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, et al. Consensus guidelines for botulinum toxin therapy: general algorithms and dosing tables for dystonia and spasticity. *J Neural Transm (Vienna).* 2021;128(3):321-35.
12. Tsui JK, Eisen A, Stoessl AJ, Calne S, Calne DB. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet.* 1986;2(8501):245-7.
13. Jankovic J, Orman J. Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 1987;37(4):616-23.
14. Yoshimura DM, Aminoff MJ, Tami TA, Scott AB. Treatment of hemifacial spasm with botulinum toxin. *Muscle & Nerve.* 1992;15(9):1045-9.
15. Cole R, Hallett M, Cohen LG. Double-blind trial of botulinum toxin for treatment of focal hand dystonia. *Mov Disord.* 1995;10(4):466-71.
16. Jankovic J, Schwartz K. Botulinum toxin treatment of tremors. *Neurology.* 1991;41(8):1185-.
17. Marras C, Andrews D, Sime E, Lang AE. Botulinum toxin for simple motor tics: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Neurology.* 2001;56(5):605-10.
18. Isaacson J, Patel S, Torres-Yaghi Y, Pagán F. Sialorrhea in Parkinson's Disease. *Toxins (Basel).* 2020;12(11).
19. Raleigh N. XEOMIN® [Package insert]. 2020.
20. Jost WH, Valerius K-P. Pictorial atlas of botulinum toxin injection: dosage, localization, application: Quintessence Publishing; 2008.
21. Odderson IR. Botulinum toxin injection guide: Demos Medical Pub.; 2008.
22. Dashtipour K, Chen JJ, Frei K, Nahab F, Tagliati M. Systematic Literature Review of AbobotulinumtoxinA in Clinical Trials for Blepharospasm and Hemifacial Spasm. *Tremor and other hyperkinetic movements (New York, NY).* 2015;5:338-.
23. Chou KL, Evatt M, Hinson V, Kompoliti K. Sialorrhea in Parkinson's disease: a review. *Mov Disord.* 2007;22(16):2306-13.
24. Mancini F, Zangaglia R, Cristina S, Sommaruga MG, Martignoni E, Nappi G, et al. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of drooling in parkinsonism. *Mov Disord.* 2003;18(6):685-8.
25. Sampaio C, Ferreira JJ, Simões F, Rosas MJ, Magalhães M, Correia AP, et al. DYSBOT: a

- single-blind, randomized parallel study to determine whether any differences can be detected in the efficacy and tolerability of two formulations of botulinum toxin type A--Dysport and Botox--assuming a ratio of 4:1. *Mov Disord.* 1997;12(6):1013-8.
26. Bledsoe IO, Comella CL. Botulinum Toxin Treatment of Cervical Dystonia. *Semin Neurol.* 2016;36(1):47-53.
  27. Charles D, Brashear A, Hauser RA, Li HI, Boo LM, Brin MF. Efficacy, tolerability, and immunogenicity of onabotulinumtoxinA in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial for cervical dystonia. *Clin Neuropharmacol.* 2012;35(5):208-14.
  28. Brans JW, Lindeboom R, Snoek JW, Zwarts MJ, van Weerden TW, Brunt ER, et al. Botulinum toxin versus trihexyphenidyl in cervical dystonia: a prospective, randomized, double-blind controlled trial. *Neurology.* 1996;46(4):1066-72.
  29. Poewe W, Deuschl G, Nebe A, Feifel E, Wissel J, Benecke R, et al. What is the optimal dose of botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia? Results of a double blind, placebo controlled, dose ranging study using Dysport. German Dystonia Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64(1):13-7.
  30. Truong D, Duane DD, Jankovic J, Singer C, Seeberger LC, Comella CL, et al. Efficacy and safety of botulinum type A toxin (Dysport) in cervical dystonia: results of the first US randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord.* 2005;20(7):783-91.
  31. Truong D, Brodsky M, Lew M, Brashear A, Jankovic J, Molho E, et al. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin type A (Dysport) in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(5):316-23.
  32. Odergren T, Hjaltason H, Kaakkola S, Solders G, Hanko J, Fehling C, et al. A double blind, randomised, parallel group study to investigate the dose equivalence of Dysport and Botox in the treatment of cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64(1):6-12.
  33. Comella CL, Jankovic J, Truong DD, Hanschmann A, Grafe S. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, XEOMIN®, botulinum neurotoxin type A, without accessory proteins) in patients with cervical dystonia. *J Neurol Sci.* 2011;308(1-2):103-9.
  34. Benecke R, Jost WH, Kanovsky P, Ruzicka E, Comes G, Grafe S. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology.* 2005;64(11):1949-51.
  35. Brashear A, Lew MF, Dykstra DD, Comella CL, Factor SA, Rodnitzky RL, et al. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-responsive cervical dystonia. *Neurology.* 1999;53(7):1439-46.

36. Brin MF, Lew MF, Adler CH, Comella CL, Factor SA, Jankovic J, et al. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-resistant cervical dystonia. *Neurology*. 1999;53(7):1431-8.
37. Lew MF, Adornato BT, Duane DD, Dykstra DD, Factor SA, Massey JM, et al. Botulinum toxin type B: a double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy study in cervical dystonia. *Neurology*. 1997;49(3):701-7.
38. Comella CL, Jankovic J, Shannon KM, Tsui J, Swenson M, Leurgans S, et al. Comparison of botulinum toxin serotypes A and B for the treatment of cervical dystonia. *Neurology*. 2005;65(9):1423-9.
39. Pappert EJ, Germanson T. Botulinum toxin type B vs. type A in toxin-naïve patients with cervical dystonia: Randomized, double-blind, noninferiority trial. *Mov Disord*. 2008;23(4):510-7.
40. Frueh BR, Felt DP, Wojno TH, Musch DC. Treatment of blepharospasm with botulinum toxin. A preliminary report. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(10):1464-8.
41. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. 2016;86(19):1818-26.
42. Truong D, Comella C, Fernandez H, Ondo W. Efficacy and safety of purified botulinum toxin type A (Dysport®) for the treatment of benign essential blepharospasm: A randomized, placebo-controlled, phase II trial. *Parkinsonism & related disorders*. 2008;14:407-14.
43. Girlanda P, Quartarone A, Sinicropi S, Nicolosi C, Messina C. Unilateral injection of botulinum toxin in blepharospasm: Single fiber electromyography and blink reflex study. *Movement Disorders*. 1996;11(1):27-31.
44. Jankovic J, Comella C, Hanschmann A, Grafe S. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, Xeomin) in the treatment of blepharospasm-a randomized trial. *Mov Disord*. 2011;26(8):1521-8.
45. Mitsikostas DD, Dekundy A, Sternberg K, Althaus M, Pagan F. IncobotulinumtoxinA for the Treatment of Blepharospasm in Toxin-Naïve Subjects: A Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Adv Ther*. 2020;37(10):4249-65.
46. Kruisdijk JJ, Koelman JH, Ongerboer de Visser BW, de Haan RJ, Speelman JD. Botulinum toxin for writer's cramp: a randomised, placebo-controlled trial and 1-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(3):264-70.

47. Pullman SL, Greene P, Fahn S, Pedersen SF. Approach to the treatment of limb disorders with botulinum toxin A. Experience with 187 patients. *Arch Neurol.* 1996;53(7):617-24.
48. Lotia M, Jankovic J. Botulinum Toxin for the Treatment of Tremor and Tics. *Semin Neurol.* 2016;36(1):54-63.