

บทความฟื้นฟูวิชาการ

เภสัชวิทยาของยาฉีดโบทูลินัม

อารีรัตน์ สุพุทธิธาดา, พ.บ.

ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อารีรัตน์ สุพุทธิธาดา. เภสัชวิทยาของยาฉีดโบทูลินัม เวชศาสตร์ฟื้นฟูสาร 2547; 14 (1): 1-21

บทคัดย่อ

ยาฉีดโบทูลินัม มีข้อดีหลายอย่างเหนือยาปรับประทุน และการผ่าตัด ในการรักษาภาวะต่างๆ ที่เคยรักษายาก สายพันธุ์ต่างๆของแบคทีเรีย Clostridium botulinum ผลิตท็อกซิน ที่มีลักษณะต่างกัน 7 serotypes คือ A, B, C1, D, E, F และ G แต่ละผลิตภัณฑ์และ serotype ของโบทูลินัม มีลักษณะทางเภสัชวิทยา ชีววิทยา ความแรง และขนาดยาที่ต้องใช้แตกต่างกัน และจำนวนยูนิตที่ใช้ของแต่ละผลิตภัณฑ์ไม่สามารถเทียบกันได้ บทความนี้กล่าวถึงเภสัชวิทยาของโบทูลินัมทั่วไป ฤทธิ์ต่อ neuromuscular junction ผลต่อ afferent limb ของระบบประสาทสั่งการ analgesic effects ต่อระบบประสาทรับความรู้สึก ปัจจัยที่มีผลเพิ่มฤทธิ์โบทูลินัมที่ neuromuscular junction ลักษณะทางเภสัชวิทยาที่เฉพาะของ BOTOX และ Dysport ลักษณะทางเภสัชวิทยาที่เฉพาะของ serotypes อื่นๆ ขนาดยาและวิธีบริหารยา ข้อควรระวังและฤทธิ์ข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ antibodies และการดื้อยา

คำสำคัญ : โบทูลินัม เภสัชวิทยา

นับตั้งแต่ปลายทศวรรษ 1970 ที่มีการนำยาฉีดโบทูลินัม ชนิด เอ (botulinum toxin type A; BTA) มาใช้รักษา strabismus และ focal dystonia BTA ได้ถูกนำมาใช้รักษา ภาวะต่างๆที่มีการหดตัวผิดปกติของกล้ามเนื้อมากมาย ดังตารางที่ 1⁽¹⁻⁴⁾ ได้แก่ focal dystonia ชนิดต่างๆ spasticity การหดตัวผิดปกติของ sphincters เช่น achalasia, anal spasm, vaginismus และ detrusor-sphincter dyssynergia ความผิดปกติของการเคลื่อนไหว ลูกตา รวมทั้ง nystagmus และ hyperkinetic disorders อื่นๆ รวมทั้ง tics และ tremors^(4,5), autonomic disorders เช่น hyperhidrosis และด้าน cosmetic เช่น glabellar lines, crow's feet, forehead lines นอกจากนี้ได้นำมาใช้รักษาอาการปวดรวมถึง myofascial pain syndrome,

tension headache และ migraine⁽¹³⁾

การฉีด botulinum toxin (BTX) มีประโยชน์หลายอย่างเหนือยาปรับประทุนและการผ่าตัดในการรักษาโรคที่รักษายาก ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ BTX ที่เป็นแบบทั่วตัว (systemic) พบน้อยมากและไม่พบการทำลายเนื้อเยื่อแบบถาวร (permanent) ฤทธิ์ของยาทางคลินิกขึ้นกับขนาดยาที่ใช้ ฤทธิ์ข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์จะเป็นชั่วคราวเท่านั้น หากผู้ป่วยตอบสนองดีมาก และมีกล้ามเนื้ออ่อนแรงเกิดขึ้น ต้องรอเวลาสักระยะ ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อก็จะกลับมา ส่วนใหญ่แล้วผู้ป่วยจะพอใจต่อการรักษา

บทความนี้ผู้เขียนจะใช้คำย่อสำหรับ BTX แต่ละ serotype เช่น BTX-A, BTX-B เป็นต้น และชื่อการค้าของ

BTX-A มี 2 ชนิดคือ BOTOX(r) ครอบครองโดยองค์การอาหารและยาปี 1989 (ก่อนปี 1992 ชื่อ Oculinum[®]) ผลิตและขายโดย บริษัท Allergan ในประเทศอเมริกา อีกชนิดคือ Dysport[®] (ครอบครองโดยองค์การอาหารและยา ปี 1991) ผลิตในอังกฤษ ขายโดยบริษัท Beaufour-Ipsen Pharmaceuticals ในประเทศฝรั่งเศส ทั้ง 2 ชนิดนี้ ได้มีจำหน่ายเกือบทุกประเทศทั่วโลกแล้ว BTX-B มีเฉพาะในอเมริกา ชื่อการค้าว่า MyoblocTM ผลิตโดยบริษัท Elan ในประเทศ Ireland ส่วนที่ขายในยุโรปชื่อการค้าว่า NeuroBloc[®] MyoblocTM ได้รับความรองในอเมริกา ปี 2000 ในการรักษา cervical dystonia แต่ละผลิตภัณฑ์จะมีความแรง (potency) ของ BTX และปริมาณยาที่ต้องใช้ไม่เท่ากัน แต่ละผลิตภัณฑ์และ serotype มีลักษณะทางชีวภาพต่างกัน ซึ่งทำให้ประสิทธิภาพและฤทธิ์ข้างเคียงแตกต่างกัน

ลักษณะทั่วไป

แบคทีเรีย Clostridium botulinum ผลิต toxin ที่แตกต่างกัน 7 ชนิด ได้แก่ A B C1 D E F และ G14 แม้ว่า toxin ทั้ง 7 ชนิดนี้จะมี serology ที่แตกต่างกัน แต่จะมีน้ำหนักโมเลกุล (molecular weights) ที่เหมือนกัน และมี subunit structure ที่เหมือนกัน^(15,16) active toxins มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 150,000 daltons⁽¹⁷⁾ และเป็นโมเลกุล 2 สาย (dichain) คือ heavy chain น้ำหนักโมเลกุลประมาณ 100,000 daltons และ light chain น้ำหนักโมเลกุลประมาณ 50,000 daltons ซึ่งเชื่อมกันด้วย disulfide bond ร่วมกับ a single atom of zinc ดังรูปที่ 1

I. Dystonic spasms

- Blepharospasm
- Cervical dystonia
- Laryngeal dystonia
- Oromandibular dystonia
- Occupational cramps
- Limb dystonia
- Dystonic tremor

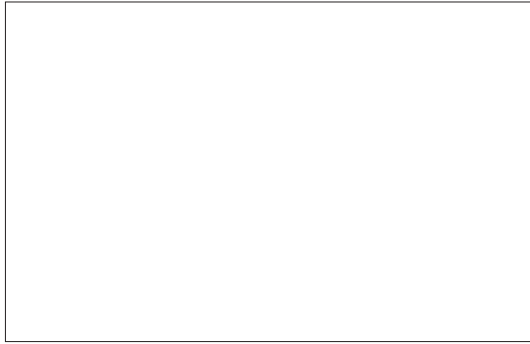
II. Non-dystonic excessive muscle contraction

- Back spasm
- Bladder: detrusor-sphincter dyssynergia
- Bruxism
- Cosmetic: "brow furrows," "frown lines," "crow's feet," platysma lines
- Gastrointestinal: achalasia, anismus/constipation, cricopharyngeal spasm, lower esophageal shincter spasms, rectal spasm, rectal fissures
- Eyelid spasms: hemifacial spasm and synkine-

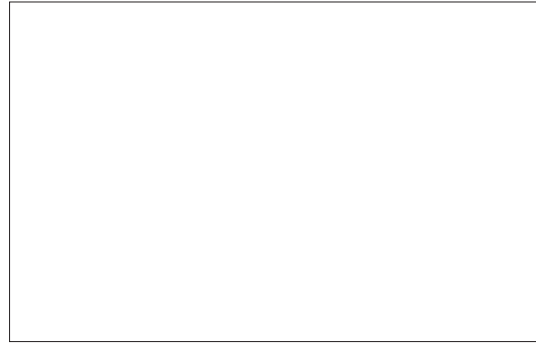
sis, benign eyelid fasciculation

- Headache (tension and migraine)
- Hyperhidrosis
- Myokymia
- Nystagmus, oscillopsia
- Pre-surgical stabilization
- Prostatitis (sterile)
- Spasticity: stroke, cerebral palsy, head injury, paraplegia, multiple sclerosis
- Sports medicine injuries
- Stuttering
- Tics
- Temporomandibular joint associated muscle spasm
- Tremor: Parkinson's disease, essential tremor, hereditary chin tremor
- vaginismus

ตารางที่ 1 ภาวะที่สามารถรักษาได้ด้วยยาฉีดโบทูลินัม⁽²⁾



รูปที่ 1 *botulinum toxin molecule* สร้างขึ้นเป็น 1 สาย แล้วถูกแบ่งเป็น 2 สายด้วย *disulfide bridge heavy chain (amino acid 449-1280)* ให้ *cholinergic specificity* เมื่อ *molecule* ถูก *internalized* เข้าไปใน *endosome* ภายในเซลล์ประสาท *heavy chain* จะส่งเสริมให้ *light chain translocation* ข้าม *endosomal membrane* *light chain (amino acid 1-448)* เป็น *zinc endopeptidase* ร่วมกับ *proteolytic activity* ที่เข้มข้นที่ *N-terminal end*

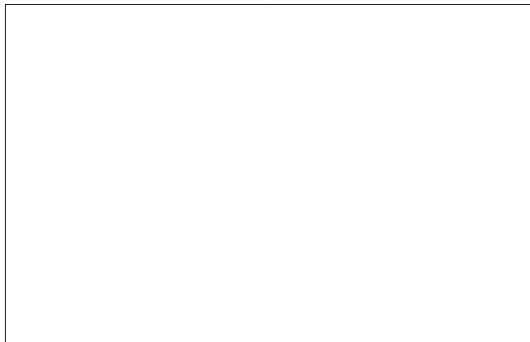


รูปที่ 2 *Endocytosis* ของโมเลกุลของ *BTX* ตามด้วย *disulfide cleavage* และ *translocation* ของ *light chain* เข้าไปใน *cytosol* ที่ซึ่งมีการขัดขวางการจับของ *synaptosomal vesicles* กับ *axon terminal membrane*

Ach = *acetyl choline*

VAMP = *vesicle-associated membrane protein*

SNAP-25 = *25 K Da synaptosome associated protein*



รูปที่ 3 *synaptosomal vesicle fusion* ต้องการ *interactions* ของโปรตีนชนิดต่างๆ แต่ละ *serotype light chain* จะแบ่ง (*cleaves*) โปรตีนซึ่งจำเพาะซึ่งทำให้เกิด *vesicle docking complex* ที่เรียกว่า *soluble NSF attachment protein receptor (SNARE) complex* การ *cleavage* โดย *BTX* จะยับยั้งการทำงาน หรือการสร้าง *SNARE complex* ทำให้ป้องกันการเกิด *neurotransmitter exocytosis* จากที่แสดงในรูปนี้ โปรตีนที่เป็นเป้าหมายของ *serotypes* ต่างๆ ของ *BTX* ได้แก่

VAMP/synapto-proteins, SNAP-25 และ *syntaxin*

Ach = *acetyl choline*

VAMP = *vesicle-associated membrane protein*

SNAP-25 = *25 K Da synaptosome associated protein*

กลไกการออกฤทธิ์

1) ผลต่อ *neuromuscular junction*

BTX ออกฤทธิ์ที่ *neuromuscular junction* โดยยับยั้งการหลั่ง *acetylcholine* ทำให้กล้ามเนื้อคลายตัว มีขั้นตอน 3 ขั้นตอน ดังรูป 2 คือ *binding, internalization* และ *inhibition of neurotransmitter release* โดย *heavy chain* จะมีผลทำให้เกิด *neuron-specific binding*^(18,19) *Internalization* ผ่าน *receptor-mediated endocytosis*^(16,20,21) เมื่อมีการ *internalized light chain* จะ *translocates across the vesicle membrane* และถูกปล่อยเข้าไปใน *neuronal cytoplasm*

light chain เป็น *zinc -dependent protease* ซึ่ง *substrate* เป็นหนึ่งใน *fusion proteins* ที่มีผลทำให้เกิด *docking* และ *exocytosis of acetylcholine containing vesicle* ดังตารางที่ 2⁽²²⁻²⁶⁾ แต่ละ *serotype light chain* จะแบ่ง *cleave* โปรตีนซึ่งสร้าง *vesicle docking complex* เรียกโปรตีนนี้ว่า *SNARE [soluble NSF (N-ethyl maleimide-sensitive factor) attachment protein receptor] complex* *cleavage* โดย *BTX* ทำให้ *SNARE complex* ทำงานไม่ได้ จึงป้องกันการ *neurotransmitter exocytosis* ดังรูป 3

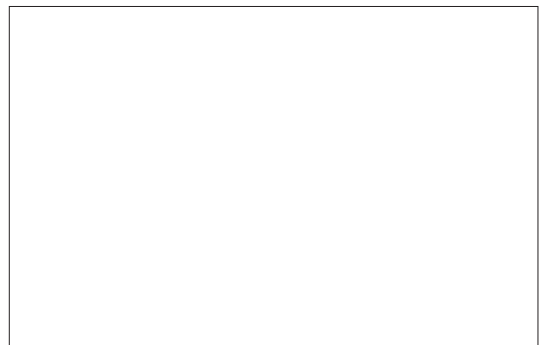
Toxin Type	Cellular Substrate	Target Cleavage Site
BTX-A	SNAP-25	Gln 197-Arg198
BTX-B	VAMP / Synaptobrevin	Gln76-Phe77
BTX-C	Syntaxin 1A, 1B	Lys253-Ala254, Lys252-Ala253
SNA P-25		Arg198-Ala199
BTX-D	VAMP / Synaptobrevin	Lys59-Leu60 Ala67-Asp68
	Cellubrevin	Unknown
BTX-E	SNAP-25	Arg180-Ile181
BTX-F	VAMP/Synaptobrevin	Gln58-Lys59
	Cellubrevin	Unknown
BTX-G	VAMP/Synaptobrevin	Ala81-Ala82

ตารางที่ 2 Putative Target Proteins ของ Botulinum Toxin⁽²⁶⁾

Exposure ต่อ BTX ทำให้เกิด reversible denervation atrophy โดยไม่มี fibrosis^(27,28) เป็นงานวิจัยที่เพ่งรายงานจาก Oliver Dolly's laboratory using BOTOX⁽²⁹⁾ รายแรกของ reinnervation เกิดผ่าน sprouting⁽²⁷⁾ de Paiva⁽²⁹⁾ แสดงให้เห็นว่ามีการสร้าง sprouts ใหม่ แต่ไม่ใช่ที่ส่วนปลายของเส้นประสาทเดิม ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้นเส้นประสาท ที่ 28 วัน ดังนั้น sprouts เท่านั้นที่ตอบสนองต่อการกระตุ้นการส่งกระแสประสาทที่รอยต่อเส้นประสาท และกล้ามเนื้อด้วยไฟฟ้า ในระยะแรกของการฟื้นตัว (recovery phase) นี้ อย่างไรก็ตามในระยะที่ 2 และ 3 จะมีการกลับคืนของ vesicle turnover ของส่วนปลายของเส้นประสาทเดิม ตามมาด้วยการสูญเสีย exocytosis activity จาก sprouts และค่อยๆมีการลดลงของ sprouts ดังรูป 4 การกลับคืนมาของ synaptic function ของ neuromuscular junction เดิม จะเกิดร่วมกับ การลดลงของ sprouts ภายในเวลาประมาณ 91 วัน

2) ผลต่อ afferent limb ของระบบประสาทสั่งการ

BTX-A อาจ modify sensory feedback loop ไปยังระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) Ludioes⁽³⁰⁾ และ Zwirner และคณะ⁽³¹⁾ เสนอว่าการลดลงของ muscle activity และการให้ข้อมูลย้อนกลับไปยัง laryngeal motoneuron pools อาจเป็น primary mechanism of action ของ BTX-A Brin และคณะ⁽³²⁾ พบว่าเป็น



รูปที่ 4 BTX ทำให้เกิด reversible denervation พบว่า reinnervation เริ่มต้นผ่าน noncollateral sprouting จาก unmyelinated terminal axon ที่ตำแหน่ง immediately proximal ต่อ end plate (ดังรูป) ตำแหน่งที่มีการ sprouting อื่นๆ อีก คือ nodes of Ranvier of myelinated parent preterminal axons และ ultraterminal axonal arborization เหนือต่อ end plate (ไม่ได้แสดงในรูป) ใน pre-clinical model, de Paiva⁽²⁹⁾ แสดงให้เห็นว่า sprouts ที่สร้างใหม่ ไม่ใช่ส่วนปลายของเส้นประสาทเดิม

ไปได้ที่ toxin อาจมีผลโดยตรงต่อ sensory afferents โดย blocking intrafusal fibers ทำให้มีการลดลงของ activation of muscle spindles ซึ่งมีผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ sensory afferent system โดยลด la traffic⁽³³⁾ Filippi และคณะ⁽³⁴⁾ สันนิษฐานสมมติฐานนี้ซึ่งลักษณะทางคลินิกที่สนับสนุนสมมติฐานนี้ คือ การฉีด BTX-A แล้วมีผลต่อกล้ามเนื้อมัดที่ไม่ได้ฉีดด้วย ซึ่งพบมากใน spastic limbs⁽³⁵⁾

กลไกการออกฤทธิ์ข้อนี้ มีงานวิจัยของ Ryuji Kaji และคณะ⁽³⁶⁻⁴¹⁾ สันนิษฐาน โดยพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของความเร็วของ dystonic writer's cramp ร่วมกับการกระตุ้น la muscle spindle activity ผ่าน tonic vibration maneuver สามารถลดลงได้ โดยการฉีด dilute lidocaine เข้ากล้ามเนื้อ ซึ่งมีผลต่อ afferent innervation ของ muscle spindle ทั้ง ethanol และ lidocaine จะ block sodium channels อย่างไรก็ตาม ethanol จะ block ได้มากกว่ายา Kaji เรียกว่า "muscle afferent block" โดยผสม lidocaine กับ ethanol และศึกษาใน cervical and oromandibular dystonia⁽⁴⁰⁾ limb dystonia^(36,37) และ spasticity^(39,41) ผลของการรักษาอยู่ได้เพียง 2-3 สัปดาห์เท่านั้น จึงจำกัดการใช้ใน dystonia และ spasticity อย่างไรก็ตามกลไกการ block la afferents นี้สนับสนุนกลไกของ BTX-A ในการ block afferent limb ในกรณีกล้ามเนื้อหดตัวผิดปกติ

3) Analgesic effects ต่อระบบประสาทรับความรู้สึก

Analgesic effects ของ BTX-A เริ่มรายงานครั้งแรกปี 1985 ในการศึกษา BTX-A ในการรักษา cervical dystonia ซึ่งมีลักษณะ abnormal, involuntary neck and shoulder muscle contraction เพราะมักมีผลทำให้เกิดอาการปวดกระดูก ข้อ และกล้ามเนื้อ Tsui และคณะศึกษานำร่อง (pilot study) พบว่าอาการปวดลดลง หลังฉีด BTX-A ในผู้ป่วย cervical dystonia ที่มีอาการปวดคออย่างมาก⁽⁴²⁾ ใน small double-blind placebo-controlled ต่อจาก pilot study นี้พบว่าอาการปวดลดลงชัดเจนเทียบกับ placebo ในการศึกษาต่อมาแบบ open-label prospective ในผู้ป่วย cervical dystonia จำนวนมาก พบว่าอาการปวดลดลง 74-84% หลังฉีด BTX-A การศึกษาแบบ double-blind placebo-controlled ยืนยันว่า BTX-A

มีผลลดปวดในผู้ป่วย cervical dystonia⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾

ปี 1992 Memin และคณะ รายงานถึงการให้ BTX-A ลดอาการปวดในผู้ป่วย spasticity พบว่า ผู้ป่วย 5 ใน 6 ราย สามารถลดอาการปวดได้⁽⁵²⁾ Denger และคณะ รายงานผลลดปวดในผู้ป่วย 10 รายที่ฉีด BTX-A รักษา spastic drop foot⁽⁵³⁾ ต่อมาการศึกษาแบบ prospective ในผู้ป่วย chronic limb spasticity จากหลายสาเหตุพบว่า 90% ของผู้ป่วย 31 รายที่มี painful flexor spasm สามารถลดปวดได้ และ 26% ของผู้ป่วยหายปวด⁽⁵⁴⁾ การศึกษาในเมืองไทยพบว่า BTX-A สามารถลดอาการปวดข้อได้ในผู้ป่วย post-stroke spasticity 22 ราย⁽⁵⁵⁾ ผู้เขียนเองได้ศึกษาพบว่า BTX-A สามารถลดอาการปวดได้ในผู้ป่วย spastic toes 20 ราย⁽⁵⁶⁾ และผู้เขียนได้ทำการศึกษาแบบ prospective randomized controlled trial ในผู้ป่วย 160 ราย พบว่า BTX-A สามารถลดอาการปวดได้ โดยใช้ BTX-A ขนาด 1/2 - 2/3 ของขนาดที่ต่างประเทศแนะนำ สามารถลดปวดได้ใน 4 สัปดาห์ และสามารถลดปวดได้เต็มที่ภายใน 8 สัปดาห์⁽⁵⁷⁾ นอกจากนี้มีการศึกษาแบบ double-blind placebo-controlled ที่สนับสนุน BTX-A สามารถลดปวดในผู้ป่วย spasticity^(58,59)

นอกจากนี้ยังมีการศึกษา BTX-A เพื่อลดปวดในภาวะอื่นๆ คือ hypertrophy associated with complex repetitive discharge⁽⁶⁰⁾ และ stiff-person syndrome⁽⁶¹⁾ ในการศึกษาแบบ prospective ในผู้ป่วย achalasia⁽⁶⁰⁾ ราย พบว่า BTX-A สามารถลด chest pain ได้⁽⁶²⁾ ในผู้ป่วย anal fissure 100 ราย พบ 78% สามารถลดปวดได้ใน 3 วัน หลังฉีดยา BTX-A⁽⁶³⁾ มีรายงานการใช้ BTX-A ในการลดปวดใน myofascial pain syndrome⁽⁶⁴⁻⁶⁷⁾ ในประเทศไทย ผู้เขียนได้รายงานการใช้ BTX-A ในการลดปวดในผู้ป่วย chronic myofascial pain syndrome ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาแบบดั้งเดิม⁽⁶⁸⁾ blepharospasm⁽⁶⁹⁾ temporomandibular disorder and bruxism⁽⁷⁰⁻⁷⁵⁾ back pain⁽⁷⁶⁾ painful myoclonus⁽⁷⁷⁾ prostatic pain/sterile prostatitis⁽⁷⁸⁾ cervicogenic⁽⁷⁹⁾ cluste⁽⁸⁰⁻⁸²⁾ tension type⁽⁸²⁻⁸⁸⁾ และ migraine headache⁽⁸⁹⁻⁹³⁾ การศึกษาแบบ double-blind placebo-controlled ในเด็กสมองพิการ หลังผ่าตัด adductorrelease แล้วฉีด BTX-A สามารถลดปวดได้ ลดความต้องการยาแก้ปวด และลดระยะเวลาที่นอนในโรง

พยายาม⁽⁹⁴⁾

แต่เดิมเข้าใจว่า BTX-A สามารถลดปวด โดยผลของ BTX-A ทำให้กล้ามเนื้อคลายตัว ต่อมาเมื่อมีการศึกษาพบว่า มีกลไกอื่นๆ อีก ที่มีผลลดปวดของ BTX-A ได้แก่ BTX-A มีผลต่อ afferent transmission^(33,95) พบว่า BTX-A ยับยั้งการหลั่ง substance P⁽⁹⁶⁾ และ neurotransmitter อื่นๆ substance P เป็น neuropeptide ซึ่งมีบทบาทสำคัญใน pain perception, vasodilation และ neurogenic inflammation การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า BTX-A ลด formalin-induced pain⁽⁹⁷⁾ ซึ่งเป็นหลักฐานสำคัญในการเข้าใจกลไกการลดปวดของ BTX-A เนื่องจาก formalin ทำให้เกิดอาการปวดโดยไม่ผ่าน muscle tension แต่เกิดจากการกระตุ้น nociceptors และทำให้เกิดการอักเสบตามมา จึงสรุปได้ว่า ผลลดปวดของ BTX-A ไม่ได้ผ่านเฉพาะ neuromuscular junction เท่านั้น แต่ยังมีผลต่อ nociceptor system ด้วย⁽⁹⁸⁾

4) ปัจจัยที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของ BTX-A ที่ neuromuscular junction

BTX-A จะออกฤทธิ์ block neuromuscular junction มากที่สุดใน muscle fibers ที่ active ที่สุด⁽⁹⁹⁾ Hallett⁽¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾ และ Itughes⁽¹⁰³⁾ พบว่าการกระตุ้น axon diaphragm สัตว์ทดลอง พบว่า BTX-A ทำงานได้ดีขึ้น Eleopra⁽¹⁰⁴⁾ พบว่าการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า (electrical stimulation) ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของ BTX-A ต่อกล้ามเนื้อ extensor digitorum brevis ซึ่งสนับสนุนโดยงานของ Glocken⁽¹⁰⁵⁾ ในผู้ป่วย hemifacial spasm และ Hesse⁽¹⁰⁶⁾ และ Molteni⁽¹⁰⁷⁾ ในผู้ป่วย spasticity Hallett's และคณะ ในผู้ป่วย writer's cramp⁽¹⁰⁸⁾

ความแรง (Potency)

ความแรงของยาจะวัดเป็น mouse assays 1 ยูนิต (U) ของ BTX คือ จำนวน toxin ที่ให้ทาง intraperitoneal แล้วสามารถฆ่า 50% (LD₅₀) ของกลุ่ม female Swiss-Websta mice 18-20 g ได้ 109-113 จำนวนยูนิตนี้เรียก 1 mouse unit หรือ a mouse LD₅₀ unit หรือเรียกง่าย ๆ ว่า 1 unit (1 ยูนิต) มีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อความแรงของยาในทางคลินิก 114 ด้วยเหตุนี้ 1 unit ของแต่ละผลิตภัณฑ์จะไม่เท่ากัน

ลักษณะทางเภสัชวิทยาที่เฉพาะของ BOTOX และ Dysport

ทั้ง BOTOX และ Dysport ประกอบด้วย BTX-A (di-chain molecule) และ โปรตีนชนิด hemagglutinins (HA) และ nontoxin - nonhemagglutinin (NTNH) intraneuronal target สำหรับ cleavage โดย BTX-A คือ plasma membrane - associated protein ชื่อ SNAP-25 (synaptosome associate protein ที่มีน้ำหนักโมเลกุล 25,000 daltons SNAP-25 เป็นหนึ่งในโปรตีนที่ทำปฏิกิริยากระตุ้นการรวมตัวของ vesicle กับ neuronal plasma membrane และทำให้เกิด neurotransmitter exocytosis⁽¹¹⁵⁾

BTX-A เป็น clostridial neurotoxin ตัวเดียวที่พบใน complex หนัก 900 kDa (Kilo daltons) ที่ใหญ่ที่สุด เรียก LL form^(116,117) ระหว่าง fermentation แบคทีเรียจะผลิต type A neurotoxin เป็น single chain polypeptide ร่วมกับโปรตีนปลายชนิด เพื่อสร้างเป็น complexes ที่มีขนาดแตกต่างกันจาก LL form ถึง L (ประมาณ 500 K Da) และ M form (ประมาณ 300 K Da) รวมทั้ง free neurotoxin (150 K Da) ระหว่างขั้นตอนสุดท้ายของ fermentation, endogenous proteases จะเชื่อมส่วนใหญ่ (>95%) ของ single chain กลายเป็น active-dichain form⁽¹¹⁸⁾ toxin อันใหญ่ หรือ LL form ของทั้ง BOTOX และ Dysport จะสกัดจากโปรตีนอื่นในขบวนการ fermentation โดยแต่ละผลิตภัณฑ์จะสร้างขึ้นอย่างจำเพาะเจาะจง ทำให้มีลักษณะสรีระวิทยาและชีวเคมีแตกต่างกัน BOTOX จะเป็น vacuum dried แต่ Dysport เป็น freeze dried ทั้งสองผลิตภัณฑ์ต้องมีการละลายด้วยน้ำเกลือบริสุทธิ์ก่อนใช้

แม้ว่า unit potencies ของทั้ง 2 ผลิตภัณฑ์จะวัดด้วย mouse assay แต่ไม่มีความเท่ากันระหว่าง 1 unit ของ BOTOX กับ 1 unit ของ Dysport เหตุผลของความแตกต่างได้แก่ ความแตกต่างในการผลิต^(114,119-123) ความแตกต่างของลักษณะสรีระวิทยาและชีวเคมีจากการสร้างที่ต่างกัน bulk toxin ที่ต่างกัน และเทคนิคการผลิตยาที่ต่างกันและการละลายของ mouse LD₅₀ assay ที่ต่างกัน การ diffusion และ ฤทธิ์ข้างเคียงของ 2 ผลิตภัณฑ์นี้แตกต่างกันด้วย Bigalke^(124,125) แสดงให้เห็นว่า Dysport สามารถให้ unit potency เท่า BOTOX ได้โดยเพิ่ม human serum albumin ลงใน Dysport

ความไวของ Dysport preparation เพื่อเพิ่ม unit potency โดยการเพิ่ม albumin สามารถแสดงได้ด้วย digit abduction scoring (DAS) assay^(126,127) In vivo model สามารถใช้ตรวจการชักนำให้เกิดกล้ามเนื้ออ่อนแรงได้ BOTOX และ Dysport ถูกละลายด้วย sterile saline (0.9% NaCl) ที่ความเข้มข้นแตกต่างกัน ความสามารถของหนูในการกาง (abduct) นิ้วเท้าของขาหลังให้คะแนนเป็น 5 คะแนน (0-4) หลังจากฉีดยาที่ขาหลัง วัดคะแนนทุกวัน เพื่อหา onset of action ขนาดยาที่ทำให้มีประสิทธิภาพสูงสุด ข้อมูลนี้ใช้หา intramuscular effective dose ใน 50% ของสัตว์ทดลอง (IM-ED₅₀) ขนาดยาที่ทำให้กล้ามเนื้ออ่อนแรงถูกวัดเป็น DAS ทั้ง 2 ผลลัพธ์ที่มี onset of action วันที่ 1 ฤทธิ์สูงสุดวันที่ 3 ค่าเฉลี่ย ED₅₀ ± s.e.m., n = 3 สำหรับ BOTOX และ Dysport คือ 4.7 ± 1 และ 27 ± 5 unit/kg ตามลำดับ เมื่อ nonspecific adsorption ถูก blocked ด้วย 0.5% bovine serum albumin (BSA) in saline, ED50 มีค่า 3.4 ± 0.2 และ 12.7 ± 5 units / kg สำหรับ BOTOX และ Dysport ตามลำดับ ด้วยเหตุนี้ BOTOX จะมีความแรงประมาณ 6 เท่าของ Dysport

เมื่อละลายด้วย 0.9% NaCl ขณะที่ BOTOX efficacy ไม่ลดลง เมื่อเติม BSA

การเปรียบเทียบ BOTOX และ Dysport ใน murine digit abduction score (DAS) assay สนับสนุนแนวคิดที่ว่า simple dose conversion ระหว่าง 2 ผลิตภัณฑ์เป็นไม่ได้⁽¹²⁷⁾ simple dose ratio ให้ parallel dose - response curves สำหรับทั้งประสิทธิภาพและความปลอดภัยผลต่อกล้ามเนื้อ เฉพาะที่ (local) แสดงโดย ขนาดยาที่ให้ 50% response (IM - ED₅₀ value) IM-ED₅₀ ระหว่าง BOTOX และ Dysport เท่ากับ ratio 1:3.7 ดังตารางที่ 3 ขณะที่ ratio เปรียบเทียบผลทั้งตัว (systemic) ของ intramuscular dose (IM-ED₅₀ value) ระหว่าง BOTOX กับ Dysport เท่ากับ ratio 1:2 safety margin ของ 2 ผลิตภัณฑ์ แตกต่างกัน แสดงถึงความสามารถที่ต่างกันในการคงอยู่ในกล้ามเนื้อของหนูทดลอง ที่ได้รับการฉีดยา อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างของแต่ละ species ทำให้ไม่ได้ข้อมูลทาง safety และ efficacy จึงยังไม่สามารถบอกได้เมื่อนำมาใช้ทางคลินิก แต่มี pre-clinical data ของ adverse event ในงานวิจัยดังตารางที่ 4

	IM ED50 (U kg-1 body weight)	IM LD50 (U kg-1 body weight)	Safety Margin IM LD ₅₀ /IM ED ₅₀
BTX-A(BOTOX [®]) N=6	6.2 ± 0.6	81.4 ± 3.5	13.9 ± 1.7
BTX-A(Dysport [®]) N=6	22.9 ± 3.2*	160.8 ± 7.2*	7.6 ± 0.9*
BOTOX [®] / Dysport [®] Ratio	1 : 3.7	1 : 1.98	1.8 : 1

*p < 0.001

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ Murine และ systemic safety ของการฉีด BOTOX[®] และ Dysport^{®(127)}

Study	Units	Myobloc(tm)		Dysport(r)			BOTOX(r)						
		301 ¹²⁸	302 ¹²⁹	Poewe ¹³⁰	140 ^{131,132}	503 ⁸	Mean	Mean	Mean				
		PBO	5,000	10,000	PBO	10,000	PBO	500	1,000	PBO	140	140	140
											236.2*	156*	155**
กลืนลำบาก (%)	3	11	22	5	28	10	29	39	4	7	8	15	
ปากแห้ง (%)	3	14	24	3	44	5	18	33	0	1	0	1	

140: Double-blind, placebo-controlled original BOTOX. AE's for double-blind European cross-over of original and current BOTOX. AE's are for Period I *Original formulation **Current formulation

ตารางที่ 4 รายงานฤทธิ์ข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ในการศึกษาการฉีด BTX ทั้ง 3 ผลิตภัณฑ์ใน Cervical Dystonia

BTX-A มีการผลิตในญี่ปุ่น⁽¹³³⁾ และจีน⁽¹³⁴⁾ ใช้ในงานวิจัย แต่ยังไม่มียาข้อมูลด้านเภสัชวิทยาของผลิตภัณฑ์ใน 2 ประเทศนี้ และยังไม่มีการรับรองจากองค์การอาหารและยาภายใต้ Good Manufacturing Practice (GMP) standards ด้วย

ลักษณะทางเภสัชวิทยาที่เฉพาะของ : serotypes อื่น ๆ

BTX-B cleaves synaptic vesicle associated membrane protein (VAMP หรือ เรียกว่า synaptobrevin) หนึ่งในโปรตีนของ SNARE complex ซึ่งตอบสนองต่อการ docking และ fusion/release of synaptic vesicle กับ presynaptic membrane พบว่า synaptobrevin / VAMP knockout หนู⁽¹³⁵⁾ แสดงถึงการทำงานของ SNARE ซึ่งให้เห็นว่า synaptobrevin อาจไม่เป็นที่ต้องการของ synaptic function ซึ่งยังต้องมีการศึกษาต่อไป

BTX-B สร้างจาก fermentation ของ Bean strain of clostridium botulinum type B และคงสภาพอยู่ใน noncovalent association with hemagglutinin and nonhemagglutinin proteins ในรูป neurotoxin complex โปรตีนถูกสร้างขึ้นเป็น single polypeptide ขนาดประมาณ 150 KDa และ nicked โดย protease กลายเป็น heavy และ light chains ผลิตภัณฑ์ทางการค้าเป็นรูปยาฉีด ใส่ไม่มีสีถึงเหลืองใส ขนาดโมเลกุลประมาณ 700 KDa แต่ละ vial ประกอบด้วย 5000 unit ต่อ มิลลิลิตร รวมทั้ง 0.05% human serum albumin, sodium succinate, sodium chloride, sodium caprylate, sodium acetyltryptophanate, hydrochloric acid และ น้ำ ที่ pH 5.6^(136,137) บริษัท Elan Biopharmaceutical มีวิธีคำนวณ LD₅₀ ในหนูแตกต่างไป เช่น vehicle dilution scheme และ laboratory protocols ยูนิตของ biological activity ของผลิตภัณฑ์จะไม่สามารถเปรียบเทียบหรือแปลงเป็นยูนิตของ BTX อื่นๆ จากงานวิจัยพบว่าขนาดยาที่เหมาะสมในการรักษา cervical dystonia คือ 2500 unit ถึง 15,000 unit⁽¹³³⁻¹³⁶⁾ specific activity ranges ระหว่าง 70 และ 130 u/ng

ยังไม่มีงานวิจัยในมนุษย์ที่ให้ข้อมูลด้านเภสัชวิทยาของ serotype C และ F มีงานวิจัยพบว่า BTX-F มี duration of effect สั้นกว่า⁽¹⁴⁰⁻¹⁴⁴⁾ เหมือน Type E⁽¹⁴⁵⁾ ขณะที่ Type C มีคุณสมบัติคล้าย Type A^(145,146) มีงานวิจัยที่นำ BTX-F มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มี antibodies หรือติดต่อ

Type A⁽¹⁴⁰⁻¹⁴⁴⁾

ขนาดยาและวิธีบริหารยา

เนื่องจากแต่ละผลิตภัณฑ์ของ BTX มีลักษณะเฉพาะตัว จึงเป็นการยากที่แพทย์จะตัดสินใจว่าผลิตภัณฑ์ใดจะดีกว่ากัน โดยเฉพาะในประเทศที่มีหลายผลิตภัณฑ์และหลาย serotypes

ก่อนทำการรักษาต้องมีการเซ็นยินยอม (informed consent) และอธิบายให้ผู้ป่วยทราบถึงความเสี่ยงของการรักษา และการรักษาอื่นๆ ที่เป็นไปได้ให้ผู้ป่วยได้มีทางเลือก ควรมีการตรวจประเมินผู้ป่วย และพิจารณาหาขนาดยาที่เหมาะสม

BOTOX จะถูกบรรจุใน vial ขนาด 100 unit ต่อ 1 vial เก็บไว้ที่อุณหภูมิ -5°C ในน้ำแข็งแห้ง frozen vacuum-dried toxin จะถูกผสมด้วย 0.9% non-preserved sterile saline ในความเข้มข้นต่างๆ กัน ขึ้นกับโรคที่จะรักษา pH ประมาณ 7 การฉีดน้ำเกลือเข้าขวดยาควรทำอย่างเบาๆ เนื่องจาก BTX ถูกทำลายโดยฟองอากาศหรือการเขย่าสั่นสะเทือนแรง ส่วนใหญ่จะใช้ความเข้มข้น 2.5-10 unit/0.1 ml

Dysport จะถูกบรรจุใน vial ขนาด 500 Unit ต่อ vial เก็บไว้ที่อุณหภูมิ 2-8°C ผสมด้วย 0.9% non-preserved sterile saline เช่นกัน pH ประมาณ 7

พบว่ามีความแตกต่างระหว่างแพทย์ผู้รักษาในเรื่องเทคนิคการฉีดยาจำนวนของตำแหน่งฉีดในกล้ามเนื้อแต่ละมัด กล้ามเนื้อมัดที่ฉีด และการใช้ electromyography (EMG) และ electrical stimulation (ES) ร่วมด้วยหรือไม่ Borodic⁽¹⁴⁷⁾ พบว่าการฉีดยาหลายจุดในกล้ามเนื้อแต่ละมัด จะมีผลแทรกซ้อน (complication) น้อยกว่า Blackie49 พบว่า dysphagia ในผู้ป่วย cervical dystonia ที่ฉีด BTX-A น้อยลง 50% เมื่อฉีดหลายๆ จุดในกล้ามเนื้อแต่ละมัด แทนที่จะฉีดจุดเดียวแต่ถ้ากล้ามเนื้อมัดเล็ก เช่น laryngeal muscles ควรฉีดจุดเดียว

ใช้ tuberculin syringe ขนาด 1 ml พร้อมเข็ม 27-32 gauge ในการฉีดยา สำหรับกล้ามเนื้อ ไบหน้า ควรใช้เข็มเล็ก 30-32 gauge, 12.7 mm หากกล้ามเนื้อมัดเล็กเช่น กล้ามเนื้อคอ ควรใช้เข็มยาว

Monopolar Teflon - coated EMG injection

needles ใช้ในการ guide เพื่อหาตำแหน่งของกล้ามเนื้อมัดที่ต้องการฉีดยา ในกรณีกล้ามเนื้อมัดลึก คล้ำไม่ได้หรือกรณียากที่จะหาตำแหน่งกล้ามเนื้อ เช่น vocal cords, deep jaw muscles, deep cervical muscles⁽¹⁴⁸⁻¹⁵⁰⁾ และ limb muscles กรณี hemifacial spasm อาจต้องใช้ EMG guidance กรณีฉีดกล้ามเนื้อ zygomaticus major หรือ minor เพื่อให้แน่ใจว่ายายาเข้าไปในกล้ามเนื้อจริงๆ

Electrical stimulation (ES) อาจใช้ในกรณีที่ต้องการหา primary muscle target ในคนไข้ที่มีลักษณะ synergies โดยมีกล้ามเนื้อหลายมัดถูกกระตุ้นพร้อมกัน และใช้ในกรณีที่คนไข้มีความบกพร่องของสติปัญญา การรับรู้ ไม่สามารถมี voluntary control ในการใช้ EMG guidance ได้

มีปัจจัยหลายประการที่มีผลต่อความสำเร็จของการรักษา ได้แก่ (1) ขนาดยาที่เท่ากันอาจมีผลการรักษาที่แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย (2) carryover effect คือเมื่อฉีดยาครั้งที่ 2 ด้วยขนาดยาเดียวกับครั้งแรก อาจมีผลสะสมของยา ทำให้กล้ามเนื้ออ่อนแรงได้ (3) กล้ามเนื้อมัดที่อยู่ใกล้เคียงอาจทำงานมากขึ้นหลังฉีดยาครั้งแรก ดังนั้นอาจมีผลต่อการเลือกกล้ามเนื้อมัดที่จะฉีดในครั้งต่อไป จากเหตุผลดังกล่าวทำให้การฉีดยา BTX รักษาผู้ป่วยต้องอาศัยประสบการณ์และความชำนาญในการรักษาของแพทย์เป็นอย่างมาก เพื่อให้ได้ผลสำเร็จของการรักษา

ข้อควรระวังและฤทธิ์ข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์

BTX-A ได้ถูกนำมาใช้รักษาโรคตั้งแต่ปลายทศวรรษที่ 1970⁽¹⁵¹⁾ พบว่ามีความปลอดภัยสูงเมื่อใช้โดยแพทย์ผู้มีประสบการณ์และความชำนาญ อย่างไรก็ตาม มีรายงานพบการลดขนาดของ type II B fibers ในกล้ามเนื้อที่อยู่ไกลจากจุดฉีดยาในผู้ป่วย cervical dystonia⁽¹⁵²⁾

BTX จำนวนน้อยอาจเข้าไปในระบบไหลเวียนเลือดขณะฉีดยาทำให้เกิดฤทธิ์ข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ได้ พบว่ามี "remote effect" คือ พบหลักฐานในทาง electromyography ว่า toxin มีการกระจายไปยังกล้ามเนื้อมัดที่อยู่ไกลออกไปจากจุดฉีดยาในผู้ป่วยที่ฉีด BTX-A ขนาดน้อยในการรักษา blepharospasm และในผู้ป่วยที่ใช้ขนาดมากในการรักษา cervical dystonia ลักษณะที่พบคือเพิ่ม jitter ในกล้ามเนื้อแขน ขา ในการตรวจ single-fiber

EMG⁽¹⁵³⁻¹⁵⁶⁾ แต่ไม่พบลักษณะทางคลินิก เช่นกล้ามเนื้ออ่อนแรงหรือความผิดปกติทางระบบประสาทใดๆ และยังไม่ทราบว่า jitter จะคงอยู่นานเท่าใด

ตารางที่ 4 แสดงถึงอัตราการเกิดภาวะกล้ามเนื้อล้าปากและปากแห้ง ใน controlled clinical trials of cervical dystonia ของการใช้ผลิตภัณฑ์ทั้ง 3 ชนิด คือ MyoblocTM, Dysport[®] และ BOTOX[®] กลืนลำบากอาจแสดงถึงผลการแพร่กระจายของ BTX จากกล้ามเนื้อไปยังกล้ามเนื้อมัดที่ติดกัน หรือเป็นผลทั้งตัว (systemic effect) ปากแห้ง อาจเป็น systemic effect แสดงถึง BTX มีการเข้าไปในกระแสเลือด พบว่าปากแห้งพบใน Myobloc / NeuroBloc มากสุด รองลงมา คือ Dysport น้อยสุดคือ BOTOX ยังไม่มีรายงานการวิจัยของการใช้ Myobloc/ NeuroBloc ใน spasticity และยังไม่มียารายงานอัตราการเกิดภาวะกล้ามเนื้อล้าปากหรือปากแห้งในผลิตภัณฑ์ทั้ง 3 ชนิดเมื่อนำมารักษา spasticity

พบมีข้อมูลการใช้ BTX ในหญิงตั้งครรภ์และไม่พบ teratogenicity^(157,158) แต่ไม่แนะนำให้ใช้ในหญิงตั้งครรภ์ และให้ระมัดระวังมากในการใช้ในผู้ป่วย myasthenia gravis, Eaton-Lambert syndrome และ motoneuron disease โดยเฉพาะเมื่อใช้ขนาดยามากๆ เช่น cervical dystonia⁽¹⁵⁹⁻¹⁶⁴⁾ พบ idiosyncratic reactions น้อยมาก รวมถึงผื่นแดง localized reactions และหนังตาตกเมื่อฉีดที่กล้ามเนื้อไกลจากใบหน้า⁽¹⁶⁵⁾

Antibodies และการดื้อยา

ปี 1984 ที่ Columbia University นายแพทย์ Brin และคณะได้เริ่มใช้ BTX-A ที่ผลิตโดยนายแพทย์ Alan Scott เรียก Oculinum (ในต่อมามีชื่อการค้าว่า BOTOX) ในตอนนั้นยังไม่มี guideline ในการรักษาด้วย BTX เลย ยังไม่ทราบขนาดและความถี่ในการฉีดยาแต่ละครั้ง นายแพทย์ Brin และคณะจึงฉีดตามความต้องการของผู้ป่วย มีการฉีด "booster" คือ ซ้ำๆ เมื่อยังพบมีการกระตุกของกล้ามเนื้ออยู่ แล้วรายงานความสำเร็จของการใช้วิธีนี้ เป็นขนาดยาที่ผู้ป่วยแต่ละรายใช้⁽⁴⁴⁾ เมื่อรักษาไปนานหลายปี Brin และคณะเริ่มพบการดื้อยาในผู้ป่วยบางราย^(166,167) จึงมีการแนะนำว่าไม่ควรฉีดบ่อยกว่า 3 เดือนต่อครั้ง เลี่ยงการฉีด "booster" และพยายามใช้ขนาดยาน้อยที่สุดที่ได้ผลก็พอ

	BOTOX®	Dysport® ^(119,173)	NeuroBloc®/MYOBLOC™ ⁽¹³³⁾
U/ng in current formulation	20U/ng	40U/ng	100U/ng
Ng protein per CD treatment	10ng/200U	18ng/700U	100ng/10,000U

ตารางที่ 5 Protein Exposure ของBTX ทั้ง 3 ผลิตภัณฑ์

การดื้อยา หมายถึง ไม่มีการดีขึ้นทางคลินิก และไม่มีกล้ามเนื้อลีบหลังฉีดยา BTX สามารถทดสอบทางอิมมูโนวิทยาโดย mouse neutralization assay, MNA; หรือ mouse protection assay, MPA, หรือผ่านวิธี ELISA วิธี ELISA มักจะ overestimate การดื้อยา⁽¹⁶⁸⁾ วิธี MNA เป็น gold-standard ที่ใช้ทางคลินิก อย่างไรก็ตามแทนที่จะต้องเจาะเลือดตรวจ และในหลายประเทศไม่สามารถตรวจได้ รวมทั้งประเทศไทยด้วย Brin และคณะ แนะนำวิธี FTAT (frontalis type A antibody test) เมื่อสงสัยว่ามีการดื้อยา โดยฉีด 15-20 units ของ BOTOX ที่กล้ามเนื้อ corrugator 1 ข้าง หากกล้ามเนื้อไม่มีการหดตัวภายใน 2 อาทิตย์ คือผู้ป่วยไม่สามารถขมวดคิ้วข้างนั้นได้ แสดงว่าไม่มีการดื้อยา หากผู้ป่วยยังขมวดคิ้วข้างนั้นได้ แสดงว่ามีการดื้อยา (หากไม่มีการดื้อยา ควรฉีด corrugator อีกข้างเพื่อให้สมมาตรกัน)

ในรายงานแรกๆ พบ antibodies โดย mouse assay ใน 3-10% ของผู้ป่วย cervical dystonia ที่รักษาด้วย BOTOX และ Dysport^(166,169,170) ซึ่งเป็น BOTOX รุ่นแรก คือ Lot 79-11 ซึ่งในระยะแรกๆ มีการฉีด “Booster” ด้วย นอกจากนี้ Lot 97-11 ยังมีโปรตีนมากกว่า BOTOX รุ่นปัจจุบัน

ปี 1997 บริษัท Allergan ผลิต BOTOX รุ่นปัจจุบัน ซึ่งมีความจำเพาะสูงขึ้นมี neurotoxin complex ประมาณ 4-5 นาโนกรัม ต่อ 100 ยูนิต มีโปรตีนน้อยกว่ามาก 5 ดังตารางที่ 5 Brin¹⁷¹ และ Jankovic⁽¹⁷²⁾ รายงานว่าผู้ป่วยที่ได้รับ BOTOX รุ่นปัจจุบัน ในการรักษา cervical dystonia ไม่พบการดื้อยาเลย เมื่อพิจารณาอายุและผลของยาที่สะสม สรุปว่า การเกิด antibody น้อย เมื่อใช้ BOTOX รุ่นปัจจุบัน เนื่องจากมีโปรตีนน้อย

ผู้ป่วยที่ดื้อต่อ serotype หนึ่งอาจจะไม่ดื้อต่ออีก serotype การศึกษาในผู้ป่วยที่ดื้อต่อ BTX-A พบว่าสามารถใช้ BTX-F ได้ โดยฤทธิ์ BTX-F อยู่ยาวนาน 1 เดือน^(140,142-144,174-176) ในผู้ป่วย cervical dystonia ที่ดื้อต่อ BTX-A สามารถใช้

BTX-B รักษาได้⁽¹²⁹⁾

พบรายงาน antibody ต่อ MYOBLOC/NeuroBloc ใน U.S. Product Label และ Summary Basis of Approval (SBA)⁽¹³⁶⁾ ดูได้จาก FDA website (<http://www.fda.gov/cber/products/botolan120800.htm>) ELISA assay ถูกใช้ในการหาผู้ป่วยที่มี antibody จากนั้นใช้ MNA พบ positive MNA 9.6% ของผู้ป่วย เมื่อ 12 เดือน 18.2% ของผู้ป่วย เมื่อ 18 เดือน และ 22.6% ของผู้ป่วยเมื่อ 20 เดือน หลังฉีดยา

รายงานพบว่า BTX-C มีระยะเวลาการออกฤทธิ์เท่ากับ BTX-A^(145,146) แต่ยังไม่ทราบว่าเป็นผลในผู้ป่วยที่ดื้อยาต่อ BTX-A และ BTX-B หรือไม่

สรุป

BTX จัดเป็นยาใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูงมากในการรักษาโรคหรือภาวะต่างๆ มากมายซึ่งมีหลักฐานทั้งการวิจัยและการนำมาใช้ทางคลินิก การศึกษาค้นคว้าทำให้ปัจจุบันมีความเข้าใจเภสัชวิทยาของยา และยังเข้าใจถึงพยาธิสรีระวิทยาของโรคอีกด้วย นับว่าเป็นความเจริญก้าวหน้าอย่างมากในวงการแพทย์ทั่วโลก ที่สามารถใช้รักษาโรคหรือภาวะต่างๆ ที่แต่เดิมยังไม่มีวิธีรักษาที่ได้ผลดี ทำให้คุณภาพชีวิตของคนไข้ดีขึ้นอย่างมาก

References

1. Brin MF. Botulinum toxin: new and expanded indications. Eur J Neurol 1997;4:59-66.
2. Brin MF. Treatment of dystonia. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. Parkinson's disease and movement disorders. New York: Williams & Wilkins, 1998:553-78.
3. Jankovic J. and Hallett M, eds. Therapy with botulinum toxin. New York: Marcel Dekker, 1994.
4. Jankovic J, Brin MF. Botulinum toxin: historical

- perspective and potential new indications. *Muscle Nerve* 1997;20:S129-S145.
5. Brin MF. Botulinum toxin therapy: Basic science and overview of other therapeutic applications. In: Blitzer A, Binder WJ, Boyd JB, Carruthers A, eds. *Management of facial lines and wrinkles*. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:279-302.
 6. Hecknamm M, Ceballos-Baumann AO, Plewig G. Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). *N Engl J Med* 2001; 344 : 488-93.
 7. Naumann M, Lowe NJ. Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomised, parallel group, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 2001;323:596-9.
 8. Naumann M, Yakovlev A, Durif F, Botox[®] cervical Dystonia Prospective Study Group. A randomized, double-masked, crossover comparison of the efficacy and safety of botulinum toxin type A produced from the original bulk toxin source and current bulk toxin source for the treatment of cervical dystonia. *J Neurol* 2002;(In Press)
 9. Blitzer A, Brin MF, Keen MS, Aviv JE. Botulinum toxin for the treatment of hyperfunctional lines of the face. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119:1018-22.
 10. Binder WJ, Blitzer A, Brin MF. Treatment of hyperfunctional lines of the face with botulinum toxin A [In Process Citation]. *Dermatol Surg* 1998;24:1198-205.
 11. Carruthers J, Carruthers A. Botulinum toxin (botox) chemodenervation for facial rejuvenation. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2001;9:197-204, vii.
 12. Carruthers J, Carruthers A. BOTOX use in the mid and lower face and neck. *Semin Cutan Med Surg* 2001;20:85-92.
 13. Brin MF, Binder WJ, Blitzer A, Schenrock L, Pogoda JM. Botulinum toxin type A for pain and headache. In: Brin MF, Hallett M, Jankovic J, eds. *Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxin*. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:233-50.
 14. Simpson LL. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev* 1981;33:155-188.
 15. DasGupta BR, Foley JJ. C. botulinum neurotoxin types A and E: isolated light chain breaks down into two fragments. Comparison of their amino acid sequences with tetanus neurotoxin. *Biochimie* 1989;71:1193-200.
 16. Simpson LL, DasGupta BR. Botulinum neurotoxin type E: studies on mechanism of action and on structure-activity relationships *J Pharmacol Exp Ther* 1983;224:135-40.
 17. DasGupta BR. Structures of botulinum neurotoxin, Its functional domains, and perspectives on the crystalline Type A toxin. In: Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy with botulinum toxin*. New York: Marcel Dekker, 1994:15-39.
 18. Evans GM, Williams RS, Shone CC, Hambleton P, Melling J, Dolly JO, Botulinum type B. Its purification, radioiodination and interaction with rat-brain synaptosomal membranes. *Eur J Biochem* 1986;154:409-16.
 19. Kozaki S, Sakaguchi G. Binding to mouse brain synaptosomes of Clostridium botulinum type E derivative toxin before and after tryptic activation. *Toxicon* 1982;20:841-6.
 20. Simpson LL. The binding fragment from tetanus toxin antagonizes the neuromuscular blocking actions of botulinum toxin. *J Pharmacol Exp Ther* 1984;229:182-7.
 21. Black JD, Dolly JO. Interaction of 125I-labeled botulinum neurotoxins with nerve terminals. II. Autoradiographic evidence for its uptake into motor nerves by acceptor-mediated endocytosis. *J Cell Biol* 1986;103:535-44.
 22. Dolly JO, Ashton AC, McInnes C, Wadsworth JD, Poulain B, Tauc L, Shone CC, Melling J. Clues

- to the multi-phasic inhibitory action of botulinum neurotoxins on release of transmitters. *J Physiol* 1990;84:237-46.
23. Simpson LL. Peripheral actions of the botulinum toxins. In: Simpson LL, ed. *Botulinum neurotoxin and tetanus toxin*. 1 ed. New York: Academic Press, 1989:153-78.
 24. Coffield JA, Bakry N, Zhang RD, Carlson J, Gomella LG, Simpson LL. In vitro characterization of botulinum toxin types a, c and d action on human tissues: combined electrophysiologic, pharmacologic and molecular biologic approaches. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;280:1489-98.
 25. Schiavo G, Rossetto O, Santucci A, DasGupta BR, Montecucco C. Botulinum neurotoxins are zinc proteins. *J Biol Chem* 1992;267:23479-83.
 26. Huttner WB. Snappy exocytosis. *Nature* 1993;365:104-5.
 27. Alderson K, Holds JB, Anderson RL. Botulinum induced alteration of nerve-muscle interactions in the human orbicularis oculi following treatment for blepharospasm. *Neurology* 1991;41:1800-5.
 28. Borodic GE, Ferrante RJ, Pearce LB, Alderson K. Pharmacology and histology of the therapeutic application of botulinum toxin. In: Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy with Botulinum Toxin*. New York: Marcus Dekker, 1994:119-57.
 29. de Paiva A, Meunier FA, Molg, Aoki KR, Dolly JO. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: Biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1999;96:3200-5.
 30. Ludlow CL, Hallett M, Sedory SE, Fujita M, Naunton RF. The pathophysiology of spasmodic dysphonia and its modification by botulinum toxin. In: Berardelli A, Benecke R, Manfredi M, Marsden CM, eds. *Motor disturbances II*. New York: Academic Press, 1990:273-88.
 31. Zwirner P, Murry T, Swenson M, Woodson G. Effects of botulinum toxin therapy in patients with adductor spasmodic dysphonia: acoustic, aerodynamic, and videoendoscopic finding. *Laryngoscope* 1992;102:400-6.
 32. Brin MF, Blitzer A, Stewart C, Fahn S. Treatment of spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia) with local injections of botulinum toxin: review and technical aspects. In: Blitzer A, Brin MF, Sasaki CT, Fahn S, Harris KS, eds. *Neurological disorders of the larynx*. New York: Thieme, 1992:214-28.
 33. Rosales RL, Arimura K, Takenaga S, Osame M. Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental botulinum toxin-a injection. *Muscle Nerve* 1996;19:488-96.
 34. Filippi GM, Errico P, Santarelli R, Bagolini B, Manni E. Botulinum-A toxin effects on rat jaw Muscle Spindles. *Acta Oto-Laryngol* 1993;113:400-4.
 35. Borg-Stein J, Pine ZM, Miller JR, Brin MF. Botulinum toxin for the treatment of spasticity in multiple sclerosis. New observations. *Am J Phys Med Rehabil* 1993;72:364-8.
 36. Kaji R, Rothwell JC, Katayama M, Ikeda T, Kubori T, Kohara N, Mezaki T, Shibasaki H, Kimura J. Tonic vibration reflex and muscle afferent block in writer's cramp. *Ann Neurol* 1995;38:155-62.
 37. Kaji R, Kohara N, Katayama M, Kubori T, Mezaki T, Shibasaki H, Kimura J. Muscle afferent block by intramuscular injection of lidocaine for the treatment of writer's cramp. *Muscle Nerve* 1995;18:234-5.
 38. Kaji R, Shibasaki H, Kimura J. Writer's cramp: a disorder of motor subroutine? [editorial comment]. *Ann. Neurol.* 1995;38:837-8.
 39. Kaji R, Mezaki T, Kubori T, Murase N, Kimura J. Treatment of spasticity with botulinum toxin and muscle afferent block]. *Rinsho Shinkeigaku* 1996;36:1334-5.
 40. Yoshida K, Kaji R, Kubori T, Kohara N, Iizuka T, Kimura J. Muscle afferent block for the treatment of oromandibular dystonia. *Mov Disord*

- 1998;13:699-705.
41. Mezaki T, Kaji R, Hirota N, Kohara N, Kimura J. Treatment of spasticity with muscle afferent block. *Neurology* 1999;53:1156-7.
 42. Tsui JK, Eisen A, Mak E, Carruthers MJ, Scott A, Calne DB. A pilot study on the use of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Can J Neurol Sci* 1985;12:314-6.
 43. Tsui JKC, Eisen A, Stoessl AJ, Calne S, Calne DB. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* 1986;2:245-7.
 44. Brin MF, Fahn S, Moskowitz C, Friedman A, Shale HM, Greene PE, Blitzer A, List T, Lange D, Lovelace RE. Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Mov Disord* 1987;2:237-54.
 45. Tsui JKC, Fross RD, Calne S, Calne DB. Local treatment of spasmodic torticollis with botulinum toxin. *Can J Neurol Sci* 1987;14:533-5.
 46. Jankovic J, Schwartz K. Botulinum toxin injections for cervical dystonia. *Neurology* 1990;40:277-80.
 47. Poewe W, Schelosky L, Kleedorfer B, Heinen F, Wagner M, Deuschl G. Treatment of spasmodic torticollis with local injections of botulinum toxin. One-year follow-up in 37 patients. *J Neurol* 1992;239:21-5.
 48. Greene P, Kang U, Fahn S, Brin M, Moskowitz C, Flaster E. Double-blind, placebo-controlled trial of botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology* 1990;40:1213-8.
 49. Blackie JD, Lees AJ. Botulinum toxin treatment in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:640-3.
 50. Lortentz IT, Subramaniam SS, Yiannikas C. Treatment of idiopathic spasmodic torticollis with botulinum toxin A: a double-blind study on twenty-three patients. *Mov Disord* 1991;6:145-50.
 51. Lu CS, Chen RS, Tsai CH. Double-blind, placebo-controlled study of botulinum toxin injections in the treatment of cervical dystonia. *J Formos Med Assoc* 1995;94:189-92.
 52. Memin B, Pollack P, Hommel M, Perret J. Effects of botulinum toxin on spasticity. *Rev Neurol (Paris)* 1992;148:212-4.
 53. Dengler R, Neyer U, Wohlfarth K, Bettig U, Janzik H. Local botulinum toxin in the treatment of spastic foot drop. *J Neurol* 1992;239:375-8.
 54. Dunne JW, Heye N, Dunne SL. Treatment of chronic limb spasticity with botulinum toxin A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:232-5.
 55. Viriyavejakul A, Vachalathiti R, Pongvarin N. Botulinum treatment for post-stroke spasticity. low dose regime. *J Med Assoc Thai* 1998;81:413-22.
 56. Suputtitada A. Local botulinum toxin injection in the treatment of spastic toes. *Am J Phys Med Rehabil* 2002;81:770-5.
 57. Suputtitada A. Effectiveness of low dose botulinum toxin in the treatment of spasticity in adult patients. In: Ring H., Soroker N., eds. Proceedings of the 2nd World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine(2nd ISPRM) at Prague, Czech Republic, May 18-22, 2003, page 611-8.
 58. Grazko MA, Polo KB, Jabbari B. Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms, and rigidity. *Neurology* 1995;45:712-7.
 59. Hyman N, Barnes M, Bhakta B, Cozens A, Bakheit M, Kreczy-Kleedorfer B, Poewe W, Wissel J, Bain P, Glickman S, Sayer A, Richardson A, Dott C. 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.
 60. Nix WA, Butler IJ, Roontga S, Gutmann L, Hopf HC. Persistent unilateral tibialis anterior muscle hypertrophy with complex repetitive discharges and myalgia: report of two unique cases and response to b botulinum toxin. *Neurology* 1992;42:602-6.

61. Davis D, Jabbari B. Significant improvement of Stiff-Person Syndrome after paraspinal injection of botulinum toxin-A. *Mov Disord* 1993;8:371-3.
62. Fishman VM, Parkman HP, Schiano TD, Hills C Dabezies MA, Cohen S, Fisher RS, Miller LS. Symptomatic improvement in achalasia after botulinum toxin injection of the lower esophageal sphincter. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1724-30.
63. Jost WH. One hundred cases of anal fissure treatment with botulin toxin: early and long-term results. *Dis Colon Rectum* 1997;40:1029-32.
64. Acquadro MA, Borodic GE. Treatment of myofascial pain with botulinum A toxin [letter]. *Anesthesiology* 1994;80:705-6.
65. Diaz JH, Gould HJ. Management of post-thoracotomy pseudoangina and myofascial pain with botulinum toxin. *Anesthesiology* 1999;91:877-9.
66. Cheshire WP, Abashian SW, Mann JD. Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain syndrome. *Pain* 1994;59:65-9.
67. 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.
68. Suputtitada A. Three case reports of using bolulinum toxin type A in chronic myofascial pain syndrome *J Thai Rehabil* 2001;11(1):35-41.
69. Johnstone SJ, Adler CH. Headache and facial pain responsive to botulinum toxin: an unusual presentation of blepharospasm. *Headache* 1998;38:366-8.
70. Girdler NM. Use of botulinum toxin to alleviate facial pain. *Br J Hosp Med* 1994;52:363.
71. Van Zandijcke M, Marchau MM. Treatment of bruxism with botulinum toxin injections [letter]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:530.
72. Ivanhoe CB, Lai JM, Francisco GE. Bruxism after brain injury; successful treatment with botulinum toxin-A. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:1272-3.
73. Rijdsdijk BA, van ES RJ, Zonneveld FW, Steenks MH, Koole R. [Botulinum toxin type A treatment of cosmetically disturbing masseteric hypertrophy] De toepassing van botuline A toxine bij cosmetisch storende M.-masseterhypertrofie. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1998;142:529-32.
74. Tan EK, Jankovic J. Treating severe bruxism with botulinum toxin. *J Am Dent Assoc* 2000;131:211-6.
75. Freund B, Schwartz M, Symington JM. Botulinum toxin: new treatment for temporomandibular disorders. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000;38:466-471.
76. Foster L, Clapp L, Erickson M, Jabbari B. Botulinum toxin A and chronic low back pain: a randomize, double-blind study. *Neurology* 2001;56:1290-3.
77. Polo KB, Jabbari B. Effectiveness of botulinum toxin type A against painful limb myoclonus of spinal cord origin. *Mov Disord* 1994;9:233-5.
78. Zermann D, Ishigooka M, Schubert J, Schmidt RA. Perisphincteric injection of botulinum toxin type A. a treatment option for patients with chronic prostatic pain? *Eur Urol* 2000;38:393-9.
79. Freund BJ, Schwartz M. Treatment of chronic cervical-associated headache with botulinum toxin A: A pilot study. *Headache* 2000;40:231-6.
80. Ginies PR, Frimount JL, Siou DK, Chevallier J, Mann C, Colson P. Treatment of cluster headache by subcutaneous injection of botulinum toxin (abst). In: Jensen TS, ed. *Progress in Pain Research and Management*. 8th.ed. Seattle: IASP Press, 1996:501.
81. Freund BJ, Schwartz M. The use of botulinum toxin A in the treatment of refractory cluster headache: case reports. *Cephalalgia* 2000;20:329-30.
82. Smuts, A. Barnard PWA. Botulinum toxin type A in the treatment of headache syndromes: a clinical report of 79 patients. *Cephalalgia* 2000;20:332.
83. Zwart JA, Bovim G, Sand T, Sjaastad O. Tension headache; botulinum toxin paralysis of temporal muscles. *Headache* 1994;34:458-62.

84. Relja M. Treatment of tension-type headache by local injection of botulinum toxin, *Eur J Neurol* 1997;4(supple 2):S71-S74.
85. Relja MA. Treatment of tension-type headache by local injection of botulinum toxin: 1-year followup. *Cephalalgia* 2000;20:336.
86. Schulte-Mattler WJ, Wieser T, Zierz S. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin: a pilot study. *Eur J Med Res* 1999;4:183-6.
87. Porta M. A comparative trial of botulinum toxin type a and methylprednisolone for the treatment of tension-type headache. *Curr Rev Pain* 2000;4:31-5.
88. Carruthers A, Langtry JA, Carruthers J, Robinson G. Improvement of tension-type headache when treating wrinkles with botulinum toxin A injections. *Headache* 1999;39:662-5.
89. Binder W, Brin MF, Blitzer A, Schenrock L, Diamond B. Botulinum toxin type A (BTX-A) for migraine: an open label assessment. *Mov Disord* 1998;13:241 (Abstract).
90. Mauskop A, Basedo R. Botulinum toxin A is an effect prophylactic therapy of migraines. *Cephalalgia* 2000;20:422.
91. Binder WJ, Brin MF, Blitzer A, Schoenrock LD, Pogoda JM. Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine headaches: An open-label study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123:669-76.
92. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. *Headache*2000;40:445-50.
93. Brin MF, Swope DM, Abassi S, O'Brien C, Pogoda JM. BOTOX for migraine: double-blind placebo-controlled, region-specific evaluation. *Cephalalgia* 2000;20:421-2. (Abstract).
94. Barwood S, Baillieu C, Boyd R, Brereton K, Low J, Natrass G, Graham HK. Analgesic effects of botulinum toxin A: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:116-21.
95. Filippi GM, Errico P, Santarelli R, Bagolini B, Manni E. Botulinum A toxin effects on rat jaw muscle spindles. *Acta Otolaryngol(Stockh)* 1993;113:400-4.
96. Ishikawa H, Mitsui Y, Yoshitomi T, Mashimo K, Aoki S, Mukuno K, Shimizu K. Presynaptic effects of botulinum toxin type A on the neuronally evoked response of albino and pigmented rabbit iris sphincter and dilator muscles. *Jpn J Ophthalmol*2000;44:106-9.
97. Cu M, Aoki KR. Botulinum toxin type A (BTX-A) reduces inflammatory pain in the rat formalin model. *Cephalalgia* 2000;20:414 (Abstract)..
98. Aoki KR. Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. *J Neurol* 2001;248 Suppl 1:3-10.
99. Hallett M, Glocker FX, Deuschl G. Mechanism of action of botulinum toxin [letter].*Ann Neurol* 1994;36:449-50.
100. Hallett M. Effects of botulinum toxin at the neuromuscular junction. In: Brin MF, Hallett M, Jankovic J, eds. *Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxin*, 2002:167-70.
101. Hallett M. How does botulinum toxin work? *Ann Neurol* 2000;48:7-8.
102. Hallett M. Is dystonia a sensory disorder? [editorial]. *Ann Neurol* 1995;38:139-40
103. Hughes R, Whaler BC. Influence of nerve ending activity and of drugs on the rate of paralysis of rat diaphragm preparations by clostridium botulinum type A toxin. *J Physiol (Lond.)* 1962;160: 221-33.
104. Eleopra R, Tungnoli V, De Grandis D. The variability in the clinical effect induced by botulinum toxin type A: the role of muscle activity in humans. *Mov Disord* 1997;12:89-94.
105. Glocker FX, Guschlbauer B, Lucking CH, Deuschl G. Effects of local injections of botulinum toxin on electrophysiological parameters in patients with hemifacial spasm: role of synaptic activity and size of motor units. *Neurosci Lett*

- 1995;187:161-4.
106. Hesse S, Reiter F, Konrad M, Jahnke MT. Botulinum toxin type A and short-term electrical stimulation in the treatment of upper limb flexor spasticity after stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [In Process Citation]. *Clin Rehabil* 1998;12:381-8.
 107. Molteni F, Botulinum toxin and rehabilitation programs in lower limb spasticity. *Eur J Neurol* 1995;2:61-7.
 108. Chen R, Karp BI, Goldstein SR, Bara-Kimenez W, Yaseen Z, Hallett M. Effect of muscle activity immediately after botulinum toxin injection for writer's cramp. *Mov Disord* 1999;14:307-12.
 109. 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, 1994:93-107.
 110. Schantz EJ. Purification and characterization of *C. botulinum* toxins. In: Lewis KH, Cassel Jr. K, eds. *Botulism*. Washington D.C.: Public Health Service. U.S. Dept. of HEW, 1964:91-104.
 111. Schantz EJ, Kautter DA. Microbiological methods: Standardized assay for *Clostridium botulinum* toxins. *J Association of Official Analytical Chemists* 1977;61:96-9.
 112. Pearce LB, Borodic GE, First ER, MacCallum RD. Measurement of botulinum toxin activity: Evaluation of the lethality assay. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994;128:69-77.
 113. Sellin LC, Thesleff S. Pre- and post-synaptic actions of botulinum toxin at the rat neuromuscular junction. *J Physiol* 1981;317:487-95.
 114. McLellan K, Das RE, Ekong TA, Sesardic D. Therapeutic botulinum type A toxin: factors affecting potency. *Toxicon* 1996;34:975-85.
 115. Martin TFJ. Stages of regulated exocytosis. *Trends in Cell Biology* 1997;7:271-6.
 116. Sakaguchi G, Kozaki S, Ohishi I. Structure and function of botulinum toxins. In: Alouf JEF, ed. *Bacterial protein toxins*. London: Academic Press, 1984:433-43.
 117. Melling J, Hambleton P, Shone CC. Clostridium botulinum toxins: nature and preparation for clinical use. *Eye* 1988;2:16-23.
 118. DasGupta BR, Sathyamoorthy V. Purification and amino acid composition of type A botulinum neurotoxin. *Toxicon* 1984;22:415-24.
 119. Hambleton P, Pickett AM. Potency equivalence of botulinum toxin preparations. *J R Soc Med* 1994;87:719.
 120. Pearce LB, Borodic GE, Johnson EA, First ER, MacCallum R. The median paralysis unit: a more pharmacologically relevant unit of biologic activity for botulinum toxin. *Toxicon* 1995;33:217-27.
 121. Wohlfarth K, Goschel H, Frevert J, Dengler R, Bigalke H. Botulinum A toxins: units versus units. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1997;355:335-40.
 122. Krack P, Deuschl G, Benecke R, Ceballos-Baumann AO, Marion MH, Oertel WH, Poewe W. Dose standardization of botulinum toxin [letter] [In Process Citation]. *Mov Disord* 1998;13:749-51.
 123. Van den Bergh PY, Lison DF. Dose standardization of botulinum toxin [In Process Citation]. *Adv Neurol* 1998;78:231-35.
 124. Bigalke H, Wohlfarth K, Irmer A, Dengler R. Botulinum A toxin: Dysport improvement of biological availability. *Exp Neurol* 2001;168:162-70.
 125. Rollnik JD, Matzke M, Wohlfarth K, Dengler R, Bigalke H. Low-dose treatment of cervical dystonia, blepharospasm and facial hemispasm with albumin diluted botulinum toxin type A under EMG guidance. An open label study. *Eur Neurol* 2000;43:9-12.
 126. Peng K, Merlino G, Addeo J, Foster S, Spanoyannis A, Aoki KR. BOTOX(is six fold more potent than Dysport in the mouse digit abduction scoring assay. *Mov Disord* 1998;13(Supple 2):110 (Abstract).
 127. Aoki KR. A comparison of the safety margins of botulinum neurotoxin serotypes A, B, and F in

- mice. *Toxicon* 2001;39:1815-20.
128. Brashear A, Lew MF, Dykstra DD, Comella CI, Factor SA, Rodnitzky RL, Trosch R, Singer C, Brin MF, Murray JJ, Wallace JD, Willmer-Hulme A, Koller M. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-responsive cervical dystonia. *Neurology* 1999;53:1439-46.
 129. Brin MF, Lew MF, Adler CH, Comella CL, Factor SA, Jankovic J, O'Brien C, Murray JJ, Wallace JD, Willmer-Hulme A, Koller M. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-resistant cervical dystonia. *Neurology* 1999;53:1431-38.
 130. Poewe W, Deuschl G, Nebe A, Feifel E, Wissel J, Beneke R, Kessler KR, Ceballos-Baumann AO, Ohly A, Oertel W, Kunig G. What is the optimal dose of botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia? Results of double blind, placebo controlled, dose ranging study using Dysport. German Dystonia Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:13-7.
 131. Brashear A, Truong D, Charles D, randomized, double-blind, placebo-controlled study of intramuscular BOTOX for the treatment of cervical dystonia (CD). *Mov Disord* 1998;13 (Suppl2): 276 (Abstract).
 132. Hauser RA, Comella C, Brashear A. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of original BOTOX (botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex for the treatment of cervical dystonia. *Mov Disord* 1999;15 (Suppl2):30-1 (Abstract).
 133. Nagamine T, Kaji R, Hamano T, Kimura J. Treatment of focal dystonia with botulinum toxin. *Clin Neurol* 1991;31:32-7.
 134. Zhuang D, Yin-chin W. Treatment of blepharospasm, hemifacial spasm and strabismus with botulinum toxin. *Chin Med J* 1992;105:476-80.
 135. Schoch S, Deak F, Konigstorfer A, Mozhayeva M, Sara Y, Sudhof TC, Kavalali ET. SNARE function analyzed in synaptobrevin/VAMP knock-out mice. *Science* 2001; 294: 1117-22.
 136. United States Food and Drug Administration. Myobloc: Summary basis of approval cervical dystonia. 2001. Available from US Government through Freedom of Information
 137. NeuroBloc European Public Assessment Report. 2000. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (http://www.eudra.org/human_docs/humans/epar/neurobloc/neuroblocM.htm).
 138. Tsui JKC, Hayward M, Mak EKM, Schulzer M. Botulinum toxin type B in the treatment of cervical dystonia: A pilot study. *Neurology* 1995; 45: 2109-10.
 139. Lew MF, Adornato BT, Duane DD, Dykstra DD, Factor SA, Massey JM, Brin MF, Jankovic J, Rodnitzky RL, Singer C, Swenson MR, Tarsy D, Murray JJ, Koller M, Wallace JD. Botulinum toxin type B (BotB): A double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy study in cervical dystonia. *Neurology* 1997; 49:701-7.
 140. Greene PE, Fahn S. Use of botulinum toxin type-F injections to treat torticollis in patients with immunity to botulinum toxin type-A. *Mov Disord* 1993;8:479-83.
 141. Green P, Fahn S. Treatment of torticollis with injections of botulinum toxin type F in patients with antibodies to botulinum toxin type A. *Mov Disord* 1992;7:134.
 142. Ludlow CL, Hallett M, Rhew K, Cole R, Shimizu T, Sakaguchi G, Bagley JA, Schulz GM, Yin SG, Koda J. Therapeutic use of type F botulinum toxin [letter]. *N Engl J Med* 1992;326:349-350.
 143. Rhew K, Ludlow CL, Karp BI, Hallett M. Clinical experience with botulinum toxin F. In: Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy with botulinum toxin*. New York: Marcus Dekker, 1994; 323-8.
 144. Houser MK, Sheean GL, Lees AJ. Further studies using higher doses of botulinum toxin type F for torticollis resistant to botulinum toxin type A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:577-80.

145. Eleopra R, Tugnoli V, Rossetto O, De Grandis D, Montecucco C. Different time courses of recovery after poisoning with botulinum neurotoxin serotypes A and E in humans. *Neurosci Lett* 1998;256:135-8.
146. Eleopra R, Tugnoli V, Rossetto O, Montecucco C, De Grandis D. Botulinum neurotoxin serotype C: a novel effective botulinum toxin therapy in human. *Neurosci Lett* 1997;224:91-4.
147. Borodic GE, Pearce LB, Smith K, Joseph M. Botulinum A toxin for spasmodic torticollis: multiple vs. single injection points per muscle. *Head Neck* 1992;14:33-7.
148. Speelman JD, Brans JW. Cervical dystonia and botulinum treatment: is electromyographic guidance necessary? *Mov Disord* 1995;10:802.
149. Brans JW, de Boer IP, Aramideh M, Ongerboer de Visser BW, Speelman JD. Botulinum toxin in cervical dystonia: low dosage with electromyographic guidance. *J Neurol* 1995; 242:529-34.
150. Comella CL, Buchman AS, Tanner CM, Brown Toms NC, Goetz CG. Botulinum toxin injection for spasmodic torticollis: increased magnitude of benefit with electromyographic assistance. *Neurology* 1992;42:878-82.
151. Schantz EJ, Johnson EA. Preparation and characterization of botulinum toxin type A for human treatment. In: Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy with botulinum toxin*. New York: Marcus Dekker, 1994:41-9.
152. Ansved T, Odergren T, Borg K. Muscle fiber atrophy in leg muscles after botulinum toxin type A treatment of cervical dystonia. *Neurology* 1997;48:1440-2.
153. Lange DJ, Brin MF, Greene P, Lovelace RE, Fahn S. Distant effects of locally injected Botulinum Toxin-A, double-blind study of single fiber EMG changes-A reply. *Muscle Nerve* 1993;16:677.
154. Lange DJ, Rubin M, Greene PE, Kang UJ, Moskowitz CB, Brin MF, Lovelace RE, Fahn S. Distant effects of locally injected botulinum toxin: A double-blind study of single fiber EMG changes. *Muscle Nerve* 1991;14:672-5.
155. Lange DJ, Brin MF, Warner CL, Fahn S, Lovelace RE. Distant effects of local injection of botulinum toxin [published erratum appears in *muscle nerve* 1988 may; 11(5):520]. *Muscle Nerve* 1987;10:552-5.
156. Sanders DB, Massey EW, Buckley EG. Botulinum toxin for blepharospasm: single-fiber EMG studies. *Neurology* 1986;36:545-7.
157. Scott AB. Clostridial toxins as therapeutic agents. In: Simpson LL, ed. *Botulinum neurotoxin and tetanus toxin*. New York: Academic Press, 1989:399-412.
158. Moser E, Ligon KM, Singer C, Sethi KD. Botulinum toxin A (Botox) therapy during pregnancy (abstract). *Neurology* 1997;48:
159. Mezaki T, Kaji R, Kohara N, Kimura J. Development of general weakness in a patient with amyotrophic lateral sclerosis after focal botulinum toxin injection. *Neurology* 1996;46:845-6.
160. Borodic G. Myasthenic crisis after botulinum toxin [letter]. *Lancet*. 1998;352:1832
161. Emerson J. Botulinum toxin for spasmodic torticollis in a patient with Myasthenia Gravis. *Mov Disord* 1994;9:367.
162. Tuite PJ, Lang AE. Severe and prolonged dysphagia complicating botulinum toxin A injections for dystonia in Machado-Joseph disease. *Neurology* 1996;46:846.
163. Erbguth F, Claus D, Engelhardt A, Dressler D. Systemic effect of local botulinum toxin injections unmasks subclinical Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:1235-6.
164. Bushara, K. O. Sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis: A hypothesis of a new treatment - Botulinum toxin A injections of the parotid glands. *Medical Hypotheses* 1997;48(4): 337- 9.

165. LeWitt, P.A. and Trosch, R.M. Idiosyncratic adverse reactions to intramuscular botulinum toxin type A injection. *Mov Disord* 1997;12(6): 1064-7.
166. Greene P, Fahn S. Development of antibodies to botulinum toxin type A in patients with torticollis treated with injections of botulinum toxin type A. In: DasGupta BR, ed. *Botulinum and tetanus neurotoxins: Neurotransmission and biomedical aspects*. New York: Plenum Press, 1993:651-4.
167. Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord* 1994;9:213-7.
168. Hanna PA, Jankovic J. Mouse bioassay versus Western blot assay for botulinum toxin antibodies: correlation with clinical response. *Neurology* 1998;50:1624-9.
169. Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord* 1994;9:213-7.
170. Zuber M, Sebald M, Bathien N, Derecondo J, Rondot P. Botulinum antibodies in dystonic patients treated with Type-A botulinum toxin - frequency and significance. *Neurology* 1993; 43:1715-8.
171. Brin MF, Comella C, O'Brien C, Jankovic J, Benabou R, Jaglin J, Johnston T, Judd D, Hunter C. An interim analysis of the clinical status of patients receiving current Botox ((lot 2024 or subsequent lots) for the treatment of cervical dystonia (CD). *Mov Disord* 2000;15 (Supple 2, "Toxin 99"):28-9. (Abstract).
172. Jankovic J, Ahsan J, Vuong KDP. Comparison of immunogenicity of old versus current BOTOX in cervical dystonia. *Naunyn Schmied. Arch Pharmacol* 2002; (Abstract).
173. Quinn N, Hallet M. Dose standardisation of botulinum toxin (letter). *Lancet* 1989;1:964.
174. Greene PE, Fahn S. Response to botulinum toxin F in seronegative botulinum toxin A - resistant patients. *Mov Disord* 1996;11:181-4.
175. Sheean GL, Lees AJ. Botulinum toxin F in the treatment of torticollis clinically resistant to botulinum toxin A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:601-7.
176. Mezaki T, Kaji R, Kohara N, Fujii H, Katayama M, Shimizu T, Kimura J, Brin MF. Comparison of therapeutic efficacies of type A and F botulinum toxins for blepharospasm: A double-blind, controlled study. *Neurology* 1995;45:506-8.

Review article

Pharmacology of Botulinum Toxin

Areerat Suputtitada, M.D.

Department of Rehabilitation Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

Areerat Suputtitada. Pharmacology of Botulinum Toxin. J Thai Rehabil 2004; 14(1): 1-21.

Abstract

Botulinum toxin (BTX) injection has several advantage over primary drug and surgical therapy in the management of various intractable conditions. The different strains of the bacteria *Clostridium botulinum* produce seven serologically distinct toxins that are designated A, B, C1, D, E, F, and G Each formulation and serotype of BTX has its own distinct biopharmacology potency and dosing regimen, and the units used to dose each product are not interconvertible. This article reviews pharmacology of BTX in general overview, primary effect on the neuromuscular junction, afferent effect with BTX-A, analgesic effects of BTX-A on the sensory system, additional effects of BTX-A at the neuromuscular junction, potency, specific pharmacology of BOTOX and Dysport, specific pharmacology of other serotypes, dosing and administration, risks and adverse effects, antibodies and clinical resistance.

Key Words: Botulinum toxin (BTX), pharmacology

ข้อสอบ CME เกณฑ์วิทยายาของยาฉีดโบทูลินั่ม

1. ภาวะใดไม่สามารถรักษาได้ด้วยยาฉีดโบทูลินั่ม
 - ก. Achalasia
 - ข. Spasticity
 - ค. Hyperhidrosis
 - ง. Myasthenia gravis
 - จ. Detrusor - sphincter dyssynergia
2. Synaptobrevin ไม่ใช่ cellular substrate ของ serotype ไต
 - ก. BTX-A
 - ข. BTX-B
 - ค. BTX-D
 - ง. BTX-F
 - จ. BTX-G
3. เมื่อฉีด BTX-A ที่กล้ามเนื้อ hip adductor แล้วมีผลทำให้กล้ามเนื้อ gastrocnemius ลดเกร็งด้วย ข้อใดเป็นเหตุผลที่ดีที่สุด
 - ก. ผลต่อ neuromuscular junction
 - ข. ผลต่อ afferent limb ของระบบประสาทสั่งการ
 - ค. Analgesic effect ต่อระบบประสาทรับความรู้สึก
 - ง. Systemic effect
 - จ. เป็นไปไม่ได้ในทางคลินิก
4. ข้อใดเป็นกลไกลดปวดของ BTX-A
 - ก. ผลต่อ neuromuscular junction
 - ข. ยับยั้งการหลั่ง substance P
 - ค. ผลต่อ afferent transmission
 - ง. ผลต่อ nociceptive system
 - จ. ถูกทุกข้อ
5. ข้อใดถูก
 - ก. 1 ยูนิตของ BOTOX เท่ากับ 1 ยูนิตของ Dysport
 - ข. pH ของ BOTOX และ Dysport เท่ากัน
 - ค. Dyport 1 vial มี 100 unit
 - ง. ควรเก็บ BOTOX ไว้ที่อุณหภูมิ 2-8°C
 - จ. BOTOX จะออกฤทธิ์ดีขึ้นหากเขย่าขวดก่อนใช้ยา
6. ข้อใดทำให้เกิด dysphagia ในผู้ป่วย cervical dystonia น้อยที่สุด
 - ก. ใช้ขนาดยามาก
 - ข. ฉีดยาหลายๆ ตำแหน่ง
 - ค. ใช้ MyoBloc แทน BOTOX
 - ง. ใช้ขนาดยามากกว่าครั้งแรกในการฉีดครั้งที่ 2
 - จ. ใช้ BOTOX และ Dysport สลับกัน
7. ข้อใดทำให้เกิด antibody น้อยที่สุด
 - ก. Booster injection
 - ข. Current BOTOX
 - ค. ใช้ขนาดยามาก
 - ง. ฉีดยาหลายๆ ตำแหน่ง
 - จ. ใช้ BOTOX และ Dysport สลับกัน
8. BTX serotype ไต มีระยะเวลานานในการออกฤทธิ์เท่ากับ BTX-A
 - ก. BTX-B
 - ข. BTX-C
 - ค. BTX-D
 - ง. BTX-E
 - จ. BTX-F
9. IM-ED50 ระหว่าง BOTOX และ Dysport เท่ากับข้อใด
 - ก. 1 : 1.1
 - ข. 1 : 2.5
 - ค. 1 : 3.7
 - ง. 1 : 4.2
 - จ. 1 : 5.4
10. ข้อใดยังไม่ได้รับการรับรอง GMP standards
 - ก. BOTOX
 - ข. Dysport
 - ค. MyoBloc
 - ง. NeuroBloc
 - จ. Japanese BOTOX