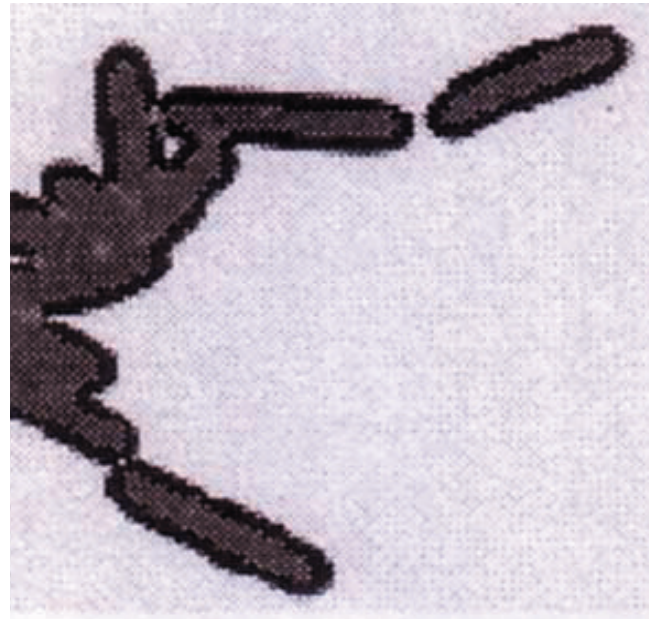


สาร Botulinum Toxin

วณิษา ชื่นทองแก้ว, พ.บ.

สาร botulinum toxin เป็นสารที่ก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกายจนถึงขั้นเสียชีวิตได้ ถ้าได้รับเข้าสู่ร่างกายโดยการบริโภคอาหารที่มีสารดังกล่าวปนเปื้อนอยู่ ดังเช่นที่มีการระบาดที่หมู่บ้านแห่งหนึ่งในจังหวัดน่าน ซึ่งพบในผู้ป่วยที่รับประทานหน่อไม้ดองในป๊อบ และเกิดเป็นอัมพาตหมู่ (botulism poisoning) และบางรายเป็นรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต ซึ่งเป็นข่าวครึกโครมไปทั่วโลกเมื่อเดือนมีนาคม 2549 แต่ในทางกลับกันมนุษย์ได้นำสารนี้มาทำให้บริสุทธิ์ และสามารถฉีดเข้าร่างกายเพื่อรักษาโรคต่าง ๆ โดยไม่ทำให้เกิดอันตรายใด ๆ ทั้งสิ้น

สาร botulinum toxin ซึ่งสร้างโดยแบคทีเรีย *Clostridium botulinum* เป็นแบคทีเรียรูปแท่งชนิดกรัมบวก (รูปที่ 1) ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทโดยการยับยั้งการนำสัญญาณประสาทจากสมองสู่กล้ามเนื้อที่ได้รับสารชนิดนี้ และทำให้กล้ามเนื้อเหล่านี้อ่อนแรงลง โดยพบแบคทีเรียชนิดนี้และสปอร์ได้ทุกหนทุกแห่งทั่ว ๆ ไปทั้งในดินและในน้ำ จึงพบได้ในผลไม้และพืชผักทุกชนิด รวมทั้งอาหารทะเล แบคทีเรีย *Clostridium botulinum* สร้างสาร botulinum toxin ขึ้นได้โดยไม่ต้องอาศัยออกซิเจน สารนี้มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อน ๆ และสามารถทนอยู่ได้ที่อุณหภูมิ 4.5-49 องศาเซลเซียส (40-120 องศาฟาเรนไฮต์)



รูปที่ 1 แสดงแบคทีเรีย *Clostridium botulinum* ซึ่งเป็นแบคทีเรียรูปแท่งชนิดกรัมบวก

สาเหตุการเกิด botulism poisoning พบได้ 3 แบบ คือ

1. จากอาหารที่ผลิตโดยโรงงานอุตสาหกรรม โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาหารกระป๋อง หรือแม้แต่อาหารที่ปรุงขึ้นเพื่อรับประทานเองภายในบ้านที่มีแบคทีเรียชนิดนี้ และสามารถผลิตสาร botulinum toxin ขึ้นมาปนเปื้อนในอาหารดังกล่าวได้ อาการเป็นพิษจะเกิดขึ้น

วิชา ชันกอกแก้ว

ภายในวันแรกที่รับประทานอาหารปนเปื้อนเข้าไปหรืออาจเกิดขึ้นหลังจากนั้นประมาณ 1 สัปดาห์ โดยพบอาการอ่อนแรง เป็นอัมพาต เหนื่อยล้า ปากแห้ง กลืนอาหารลำบาก ทำให้แพทย์วินิจฉัยผิดว่าเป็นโรคอื่นได้ เช่น Guillain-Barré syndrome, stroke หรือได้รับสารพิษ

วิธีป้องกัน คือ ควรผลิตอาหารกระป๋องโดยฆ่าเชื้อที่อุณหภูมิสูงกว่า 100 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 10 นาที ซึ่งถือว่านานพอที่จะสามารถทำลายสปอร์ของแบคทีเรียได้ ส่วนอาหารที่ปรุงรับประทานภายในบ้านไม่ควรทิ้งไว้ที่อุณหภูมิ 4.5-60 องศาเซลเซียส นานเกิน 4 ชั่วโมง และควรอุ่นอาหารจนเดือดเป็นเวลา 10 นาทีก่อนรับประทาน

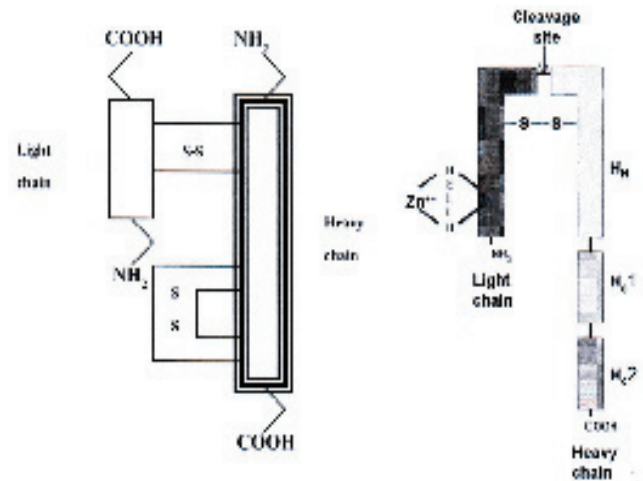
2. จากลำไส้ของทารก ซึ่งยังเจริญไม่เต็มที่ ทำให้มีเชื้อแบคทีเรีย *Clostridium botulinum* ปนเปื้อนอยู่และทำให้เกิดเป็นพิษขึ้นมา

3. จากบาดแผลที่ไม่สะอาดและมีการติดเชื้อ สาร botulinum toxin ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยคณะกรรมการอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาให้นำมาใช้รักษาโรคได้เป็นครั้งแรกในเดือนธันวาคม พ.ศ. 2532 โดยใช้ชื่อว่า Oculinum® โดยใช้รักษาโรคทางจักษุ ได้แก่ ภาวะหนังตากระตุก (blepharospasm) ซึ่งเป็นภาวะที่เกิดจากกล้ามเนื้อตาหดเกร็งตัว และภาวะตาเขหรือตาเหล่ (strabismus) ต่อมาปี พ.ศ. 2536 แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคผิวหนังได้นำมาใช้ฉีดเพื่อลบรอยย่นที่บริเวณหัวคิ้ว (glabellar vertical lines)

ลักษณะโมเลกุล

สาร botulinum toxin มีลักษณะเป็นสาย polypeptide ที่มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 150 kDa และ amino acid เรียงตัวกัน โดยสาย polypeptide หลักประกอบด้วย heavy (H) chain ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 100 kDa และ light (L) chain ซึ่งมีน้ำหนัก

โมเลกุลประมาณ 50 kDa เชื่อมต่อกันด้วย disulfide bond โดย H chain ทำหน้าที่เชื่อมต่อกับ nerve terminal receptor และ L chain ทำหน้าที่ยับยั้งการหลั่ง Ach (รูปที่ 2)



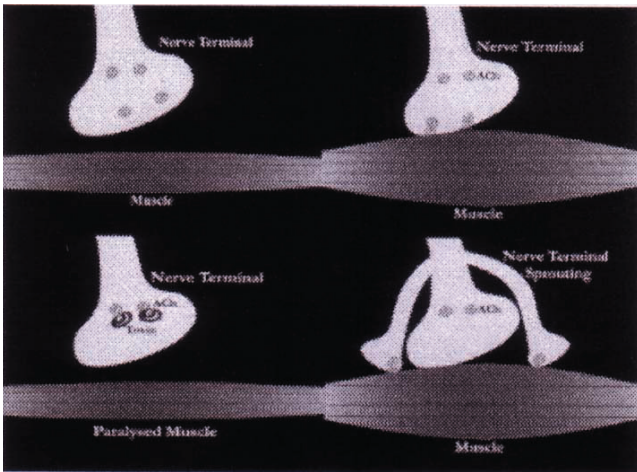
รูปที่ 2 แสดงโมเลกุลของ botulinum toxin ซึ่งประกอบด้วย heavy (H) chain และ light (L) chain เชื่อมต่อกันด้วย disulfide bond (ซ้าย) และโมเลกุลของ botulinum toxin type B (ขวา)

กลไกการออกฤทธิ์

สาร botulinum toxin ออกฤทธิ์โดยไปจับกับปลายประสาท (presynaptic nerve terminals) ของกล้ามเนื้อที่ได้รับสารนี้ และไปยับยั้งการหลั่ง acetylcholine ที่ neuromuscular junction เป็นผลให้กล้ามเนื้อมัดนั้นไม่สามารถหดตัวได้ กล้ามเนื้อเหล่านี้จะกลับทำงานเป็นปกติได้อีกครั้งหนึ่งภายหลังการงอกของปลายประสาทขึ้นมาใหม่ (nerve regeneration) ซึ่งใช้ระยะเวลาประมาณ 2-4 เดือนหลังฉีด (รูปที่ 3)

หลังจากการฉีดสาร botulinum toxin เข้ากล้ามเนื้อ เนื้อ สารนี้จะเริ่มออกฤทธิ์ภายในเวลา 3-7 วัน และ

สาร Botulinum Toxin



รูปที่ 3 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ botulinum toxin (บน) ภาวะปกติกล้ามเนื้อหดตัวเมื่อมีการหลั่ง Ach (ล่าง) เมื่อฉีด botulinum toxin สารนี้จะไปจับกับปลายประสาททำให้ไม่มีการหลั่ง Ach กล้ามเนื้อจึงอ่อนแรง เมื่อปลายประสาทเกิดการงอกใหม่กล้ามเนื้อจึงกลับมาหดตัวอีกครั้งหนึ่ง (ภาพสัทยาล่อม)

ฤทธิ์จะอยู่นานประมาณ 3-4 เดือน หลังจากนั้นจะค่อย ๆ หดฤทธิ์ และกล้ามเนื้อเหล่านั้นจะกลับมาทำงานเป็นปกติอย่างเดิม ดังนั้นจึงต้องฉีดสาร botulinum toxin ซ้ำประมาณทุก ๆ 3-4 เดือน แต่ผู้ป่วยบางรายที่เคยฉีดซ้ำหลาย ๆ ครั้ง อาจทำให้กล้ามเนื้อฝ่อบางตัวลงได้ ทำให้ยี่ระยะเวลาการฉีดซ้ำออกไปอีก ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 10 อาจสร้าง antibody ต่อสารนี้ ทำให้ต้องใช้ขนาดเพิ่มขึ้นและต้องฉีดบ่อยขึ้นได้ แต่แนะนำว่าไม่ควรฉีดซ้ำภายในระยะเวลา 2 เดือนแรกหลังฉีด เพื่อหลีกเลี่ยงการสร้าง antibody ต่อสารนี้^{1,2}

ผลข้างเคียง

พบอาการเจ็บหรือชาเป็นจำบริเวณที่ฉีด แต่พบได้น้อยมาก ถ้าฉีดที่บริเวณหน้าผากในรายที่ต้อง

การลบรอยย่น อาจทำให้มีอาการปวดศีรษะได้บ้าง แต่มักเป็นช่วงระยะเวลาสั้น ๆ โดยเฉพาะถ้าไม่เคยฉีดมาก่อน ป้องกันโดยการหลีกเลี่ยงการแต่งหน้า กดหรือนวดที่บริเวณที่ฉีดภายหลังฉีดสารนี้ประมาณ 2-3 ชั่วโมง อาการข้างเคียงเหล่านี้มักเป็นชั่วคราวและพบน้อยมาก หลังฉีดผู้ป่วยสามารถทำงานได้ตามปกติ ถ้าฉีดที่บริเวณหนังตาหรือกล้ามเนื้อตาอาจพบอาการน้ำตาไหล หนังตาดกมากเกินไป หรือมองเห็นภาพซ้อนได้

ข้อห้ามใช้

1. ในภาวะตั้งครรภ์ หรือขณะให้นมบุตร
2. ผู้ป่วยโรคระบบประสาท เช่น motor neurone disease หรือโรค myasthenia gravis
3. ควรใช้อย่างระมัดระวังในผู้ที่ได้รับยาดังต่อไปนี้

- aminoglycoside เพราะอาจเสริมฤทธิ์ของ botulinum toxin

- chloroquine และ hydroxychloroquine เพราะอาจต้านฤทธิ์ของ botulinum toxin

- ยาละลายลิ่มเลือด เช่น warfarin หรือ aspirin เพราะอาจทำให้เกิดรอยจ้ำเลือดที่บริเวณตำแหน่งที่ฉีดได้ง่าย

ชนิดและวิธีการใช้

สาร botulinum toxin ที่ใช้อยู่ในปัจจุบันมีหลายชนิด ได้แก่ botulinum toxin type A, B, C, D, E, F และ G ที่นิยมใช้ในปัจจุบัน คือ type A ได้แก่ Botox® และ Dysport® สำหรับ type F นั้นมีการวิจัยว่าสามารถนำมาใช้สำหรับผู้ป่วยที่มีการสร้าง antibody ต่อ botulinum toxin type A³

1. Botulinum toxin type A ออกฤทธิ์ได้นาน

วณิชา ชื่นทองแก้ว

ที่สุด ลักษณะเป็นผลึกสีขาว⁴ ใต้อ่าง

1.1 Botox[®] ผลิตโดยบริษัท Allergan Inc., Irvine, CA, ประเทศสหรัฐอเมริกา บรรจุในขวดขนาด 1 vial มี botulinum toxin 100 ยูนิต วิธีใช้ทำโดยผสมด้วย 0.9% sterile nonpreservative normal saline ปริมาณ 2 มล. (อาจผสมในอัตราส่วนที่แตกต่างกัน) จะได้สารละลาย 0.1 มล. ที่มี botulinum toxin 5 ยูนิต และใช้ tuberculin syringe และเข็มเบอร์ 30 ในการฉีด botulinum toxin ที่ยังไม่ได้ผสม normal saline จะต้องเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -5°C หลังจากผสมแล้วควรใช้ภายใน 4 ชั่วโมง แต่ถ้าเก็บแช่ตู้เย็นที่อุณหภูมิ 4°C จะเก็บไว้ได้ประมาณ 1 สัปดาห์^{5,6} บางรายงานให้ใช้ได้ถึง 6 สัปดาห์⁷

ข้อควรระวัง สาร botulinum toxin จะสลายตัวได้ง่ายถ้าเขย่าขวดจนเป็นฟองหลังผสมด้วย normal saline หรือฉีดอย่างรวดเร็ว แต่บางรายงานว่า การเกิดฟองไม่ทำให้ประสิทธิภาพของสารนี้ลดลง⁸ สำหรับการเข็ดทำความสะอาดที่บริเวณผิวหนังด้วยแอลกอฮอล์ก่อนฉีด จะต้องซับแอลกอฮอล์ให้แห้งสนิท เพราะแอลกอฮอล์ทำให้ประสิทธิภาพของสาร botulinum toxin ลดลง

1.2 Dysport[®] ผลิตโดยบริษัท Ipsen Pharmaceuticals, ประเทศฝรั่งเศส บรรจุในขวดขนาด 1 vial มีสาร botulinum toxin 500 ยูนิต ซึ่งต้องใช้ปริมาณ 2.5-5 เท่า ของ Botox[®] เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพเท่าเทียมกัน

2. Botulinum toxin type B หรือ Myobloc[®] ผลิตโดยบริษัท Elan Pharmaceuticals, San Diego, CA, ประเทศสหรัฐอเมริกา ที่วางจำหน่ายในยุโรปใช้ชื่อว่า Neurobloc[®] ผลิตโดยบริษัท Elan Pharma International Limited, ประเทศไอร์แลนด์ มีลักษณะเป็นของเหลว ความเข้มข้น 5,000 ยูนิต/มล. มีขนาด 0.5, 1, และ 2 มล. ถ้าเก็บไว้ในตู้เย็นสามารถใช้ได้ภายใน 30 เดือน แต่ถ้าเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องจะอยู่ได้เพียง 9 เดือน⁹

แม้ว่า Myobloc[®] จะอยู่คงทนกว่า และออกฤทธิ์และซึมกระจายภายในกล้ามเนื้อได้เร็วกว่า แต่เนื่องจากมีฤทธิ์เป็นกรดอ่อน ๆ ทำให้มีอาการแสบบริเวณที่ฉีด และมีฤทธิ์น้อยกว่า Botox[®] ถึง 50-100 เท่าทำให้ไม่เป็นที่นิยมใช้

การใช้สาร botulinum toxin ทางจักษุวิทยา

ในทางจักษุวิทยา มีการนำสาร botulinum toxin มาใช้ในโรคต่อไปนี้

1. Facial dystonias
 - Essential blepharospasm
 - Hemifacial spasm
 - Orbicularis myokymia
 - Meige syndrome
 2. Senile lower lid entropion
 3. Chemotarsorrhaphy for corneal exposure in facial nerve palsy
 4. Upper eyelid retraction
 5. Aberrant regeneration of facial nerve เช่น Crocodile tears (Gustatory epiphora)
 6. Lacrimal gland hypersecretion
 7. Dry eye syndrome
 8. Acquired nystagmus and oscillopsia
 9. Strabismus : paralytic and non-paralytic
- ภาวะไบหน้ากระตุกครึ่งซีก (Hemifacial Spasm)**
ภาวะไบหน้ากระตุกครึ่งซีก หมายถึง ภาวะเกร็งกระตุกของกล้ามเนื้อไบหน้าและหนังตาเพียงข้างใดข้างหนึ่ง พบในช่วงอายุประมาณ 40-50 ปี และมักพบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย เป็นภาวะที่เกิดขึ้นนอกเหนืออำนาจจิตใจ พบได้ตลอดเวลาแม้กระทั่งขณะนอนหลับ ซึ่งแตกต่างจากภาวะกล้ามเนื้อตากระตุกหรือภาวะตากะพริบค้ำที่ไม่พบอาการในขณะนอนหลับ
- การรักษา โดยการฉีดสาร botulinum toxin ที่

สาร Botulinum Toxin

บริเวณหนังตาบนและล่าง โดยใช้ขนาดตำแหน่งละ 2.5-5 ยูนิต รวมประมาณ 15-30 ยูนิต ฉีดเข้าใต้ผิวหนังให้เป็นตุ่มนูนเล็ก ๆ การฉีดสารนี้ที่หนังตาบนไม่ควรฉีดลึกถึงชั้นกล้ามเนื้อ เพราะอาจทำให้สารนี้ซึมผ่านเข้าสู่ชั้นกล้ามเนื้อ levator palpebrae superioris และเกิดอาการหนังตาดกได้ ส่วนการฉีดสารนี้ที่หนังตาล่างควรฉีดค่อนมาทางด้านนอกของหนังตาล่าง เพื่อหลีกเลี่ยงการซึมผ่านของสารนี้เข้าสู่ชั้นกล้ามเนื้อ inferior oblique ซึ่งจะก่อให้เกิดอาการมองเห็นภาพซ้อน ส่วนใหญ่ไม่นิยมฉีดสารนี้ที่บริเวณมุมปาก เพราะจะทำให้เกิดอาการน้ำลายไหลหรือไบหน้าเบี้ยวได้ ในประเทศไทยพบว่าการรักษาด้วยวิธีนี้ได้ผลดีมากถึงร้อยละ 80 และไม่ได้ผลเพียงร้อยละ 2 เท่านั้น

ภาวะตากะพริบค้ำ (Essential Blepharospasm)

ภาวะตากะพริบค้ำ หมายถึงการหดเกร็งของกล้ามเนื้อที่ทำหน้าที่หลับตาทั้งสามมัด ได้แก่ กล้ามเนื้อ orbicularis, กล้ามเนื้อ procerus, และกล้ามเนื้อ corrugator พบมากในผู้สูงอายุ และพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายถึง 3 เท่า ปัจจัยที่เชื่อว่ากระตุ้นให้เกิดภาวะตากะพริบค้ำคล้ายกับการเกิดภาวะไบหน้ากระตุกครึ่งซีก ได้แก่ ภาวะเครียด เหนื่อย อ่อนเพลีย ถูกแสงจ้าขณะขับรถ หรือขณะอ่านหนังสือ เป็นต้น

การรักษา โดยการฉีดสาร botulinum toxin ในคนไทยที่มีภาวะตากะพริบค้ำพบว่าได้ผลดีมากถึงร้อยละ 80¹⁰ วิธีการฉีดเช่นเดียวกับการรักษาภาวะไบหน้ากระตุกครึ่งซีก ใช้ขนาดตำแหน่งละ 2.5-5 ยูนิต รวมขนาดของสาร botulinum toxin ที่ใช้ในตาแต่ละข้างประมาณ 15-30 ยูนิต (รูปที่ 4)

ภาวะหนังตาบนถูดึงรั้ง (Eyelid Retraction)

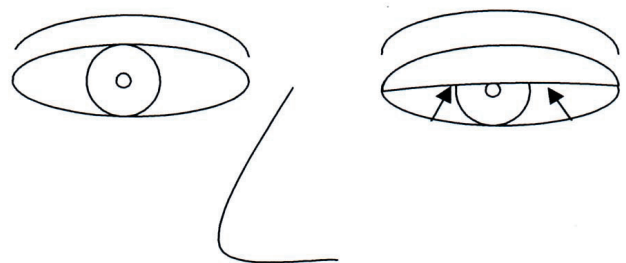
โรคไทรอยด์มักทำให้เกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อตาและหนังตาร่วมด้วย ที่พบได้บ่อย คือ กล้ามเนื้อตาที่มีขนาดใหญ่ขึ้นทำให้มีผลต่อการกลอกตา



รูปที่ 4 แสดงตำแหน่งและขนาดของสาร botulinum toxin ที่ใช้ในการรักษาภาวะไบหน้ากระตุกครึ่งซีก (hemifacial spasm) และภาวะตากะพริบค้ำ (essential blepharospasm)

ผู้ป่วยจะมีอาการมองเห็นภาพซ้อน ส่วนภาวะ lid retraction ซึ่งทำให้หนังตาบนถูดึงรั้งจนเกิดอาการตาแห้งและกระจกตาอักเสบ (exposure keratitis)

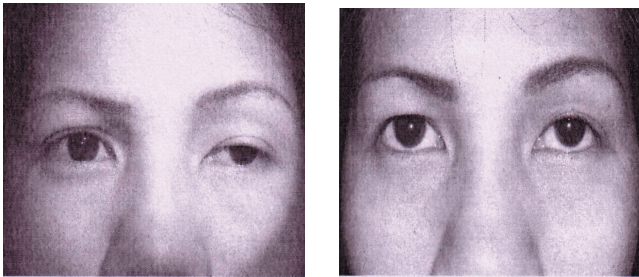
การรักษา โดยการฉีดสาร botulinum toxin เข้าใต้เยื่อぶตาโดยใช้ยาชาหยอดตาแล้วพลิกหนังตาบนเพื่อให้เห็นเยื่อぶตา แล้วจึงฉีดสารนี้ที่ขอบบนของ tarsal plate บริเวณ 1 ใน 3 ทางด้านนอกและด้านใน โดยใช้ขนาดยาตำแหน่งละ 5-7.5 ยูนิต (รูปที่ 5)¹⁴



รูปที่ 5 แสดงตำแหน่งที่ฉีดสาร botulinum toxin เข้าใต้เยื่อぶตา (ลูกศร) เพื่อรักษาภาวะหนังตาบนถูดึงรั้ง

วณิชา ชื่นกองแก้ว

สำหรับผู้ป่วยที่ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทย-
ศาสตร์ศิริราชพยาบาล จำนวน 7 ราย ได้ผลดีจำนวน
6 รายในระยะเวลาอย่างน้อย 40 เดือน ผู้ป่วยเหล่านี้
ได้รับการรักษาโรคของต่อมไทรอยด์จนอยู่ในภาวะ
euthyroid¹² (รูปที่ 6)



รูปที่ 6 แสดงผู้ป่วยก่อน (ซ้าย) และภายหลัง (ขวา)
การฉีดสาร botulinum toxin เข้าใต้เยื่อบุตาเพื่อ
รักษาภาวะหนังตาบนถูกดึงรั้งเป็นเวลา 3
สัปดาห์

Chemo-tarsorrhaphy

การรักษาภาวะ corneal exposure จาก facial
nerve palsy ภาวะ persistent epithelial defect หรือ
indolent conal ulcer เดิมใช้วิธีการทำผ่าตัด tarsor-
rhaphy อย่างเดียว แต่มักทำให้เกิดแผลเป็นที่หนังตา
อย่างถาวร ปัจจุบันการฉีดสาร botulinum toxin ขนาด
2.5-20 ยูนิต ทำให้เกิดภาวะหนังตาดกชั่วคราว ช่วย
ป้องกันกระจกตาแห้ง หลังจากแผลที่กระจกตาหาย
เป็นปกติหนังตาก็กลับคืนสู่สภาพปกติดังเดิม

Senile lower lid entropion

สาเหตุของภาวะหนังตาม้วนเข้าในในผู้สูงอายุ
เกิดจากกล้ามเนื้อ pretarsal orbicularis ช้อนตัวอยู่เหนือ
กล้ามเนื้อ preseptal orbicularis¹¹ ดังนั้นการฉีดสาร

botulinum toxin ขนาด 10-20 ยูนิต เข้ากล้ามเนื้อ lower
orbicularis เพื่อรักษาภาวะหนังตาม้วนเข้าในพบว่า
ได้ผลดี และหลีกเลี่ยงการผ่าตัดในผู้สูงอายุ

Gustatory epiphora

เป็นภาวะน้ำตาไหลเอ่อทันทีขณะเคี้ยวหรือสูด
ดมอาหาร มักเกิดตามหลังภาวะ Bell's palsy หรือ
stroke รักษาโดยการฉีดสาร botulinum toxin ขนาด 2.5
ถึง 15 ยูนิต¹³

Lacrimal gland hypersecretion และ Dry eye

การฉีดสาร botulinum toxin ขนาด 2.5-5 ยูนิต
เข้าในต่อมน้ำตา เพื่อรักษาภาวะน้ำตาไหลเอ่อทันทีจะ
ช่วยลดปริมาณน้ำตาได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งรายที่
ระบบท่อระบายน้ำตาไม่ทำงาน หรือฉีดสารนี้เพื่อรักษา
ภาวะ dry eye โดยการฉีดที่ด้านในของหนังตาจะช่วย
ลดการระบายน้ำตาได้ เนื่องจากสาร botulinum toxin
ทำให้กลไกของ lacrimal pump ไม่ทำงาน¹⁴

Nystagmus

อาการตากระตุกที่เป็นแต่กำเนิด (congenital
nystagmus) ส่วนใหญ่แล้วไม่ทำให้เกิดอาการภาพสั่น
หรือเดิน (oscillopsia) จึงไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษา
แต่อาการตากระตุกที่ทำให้เกิดภาพเดินมักเกิดจากโรค
ของระบบประสาท เช่น ก้านสมองทำงานผิดปกติ (ac-
quired brainstem dysfunction) ส่วนอาการตากระตุกที่
เกิดจากความผิดปกติของประสาทการทรงตัว (peri-
pheral vestibular nystagmus) มักแสดงอาการอยู่ไม่เกิน
1 สัปดาห์ ซึ่งสามารถรักษาได้ด้วยยา โดยนอกจาก
ยาดังกล่าวจะใช้รักษาอาการตากระตุกแล้วยังมีผลให้
อาการคลื่นไส้อาเจียนดีขึ้นด้วย

การรักษาอาการตากระตุกด้วยสาร botulinum

สาร Botulinum Toxin

toxin เพื่อทำให้กล้ามเนื้อตาอ่อนแรงสามารถฉีดได้ 2 วิธี คือ ฉีดเข้าหลังลูกตา (retrobulbar) และฉีดเข้ากล้ามเนื้อตาโดยตรง การฉีดเข้าหลังลูกตานั้นใช้สาร botulinum toxin ขนาด 10-25 ยูนิต โดยฉีดในผู้ป่วยที่เป็น acquired nystagmus หรือ acquired pendular nystagmus พบว่าได้ผลดีเป็นระยะเวลาประมาณ 2-3 เดือน แต่ผู้ป่วยมักเกิดอาการมองเห็นภาพซ้อน หนึ่งตาตกหรือเคื่องตา ทำให้ผู้ป่วยไม่ค่อยพอใจเท่าที่ควร^{15,16} แม้ว่ามีบางรายงานพบว่าการฉีดสาร botulinum toxin เข้าหลังลูกตาช่วยให้ระดับสายตาดีขึ้น และอาการตากระตุกลดลงแต่ก็ไม่เกิน 2 เดือน¹⁷ ส่วนการฉีดสาร botulinum toxin อีกวิธีหนึ่งคือการฉีดเข้ากล้ามเนื้อตาเพื่อรักษาอาการตากระตุก โดยมักฉีดเข้ากล้ามเนื้อ horizontal recti พบว่าทำให้อาการตากระตุกในแนวนอนลดลง แต่อาการตากระตุกในแนวอื่น ๆ ยังคงเป็นอยู่เหมือนเดิม

อย่างไรก็ตามการรักษาอาการตากระตุกด้วยสาร botulinum toxin นี้ แม้ว่าจะทำให้ตาถลอกไม่ได้ซึ่งช่วยลดอาการภาพซ้อนหรือเด่น แต่อาจทำให้ตาอีกข้างหนึ่งมีอาการตากระตุกเพิ่มขึ้นได้¹⁸ ดังนั้น การรักษาอาการตากระตุกด้วยสาร botulinum toxin จึงไม่เป็นที่นิยมแพร่หลาย

Strabismus

Paralytic (cranial nerve palsy) ภาวะตาเขที่เกิดจากอัมพาตของกล้ามเนื้อตาเนื่องจากเส้นประสาทสมองไม่ทำงาน ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจาก abducens และ oculomotor nerve โดยทั่วไปจะต้องรอเวลาประมาณ 3-6 เดือน อาการอัมพาตของกล้ามเนื้อตาจะหายเป็นปกติได้เอง ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 30 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังคงพบภาวะตาเขเหลืออยู่ ในรายที่ภาวะตาเขเหลืออยู่เล็กน้อย การรักษาโดยการใส่แว่นปริซึมจะ

ช่วยลดปัญหาให้แก่ผู้ป่วยได้ แต่ความสามารถในการใช้สายตาทั้งสองข้างพร้อม ๆ กัน (single binocular vision) อาจไม่กลับคืน แต่ถ้าผู้ป่วยยังมีภาวะตาเขเหลืออยู่มากจำเป็นต้องแก้ไขโดยการผ่าตัด และความสามารถในการใช้สายตาทั้งสองข้างพร้อม ๆ กันอาจไม่กลับคืนเช่นเดียวกัน

ปัจจุบันพบว่าการฉีดสาร botulinum toxin เป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการรักษาภาวะตาเขที่เกิดจากอัมพาตของกล้ามเนื้อตาเนื่องจากเส้นประสาทสมองไม่ทำงาน โดยเฉพาะอย่างยิ่งจาก abducens nerve ซึ่งทำให้กล้ามเนื้อ lateral rectus เป็นอัมพาต เนื่องจากสาร botulinum toxin ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่ง Ach ที่บริเวณ neuromuscular junction ทำให้กล้ามเนื้อ medial rectus ซึ่งเป็น antagonist ของ lateral rectus muscle เป็นอัมพาตชั่วคราวเพื่อป้องกันการเกิดการหดตัวและแข็งตัวของกล้ามเนื้อ medial rectus ในขณะที่รอให้การทำงานของกล้ามเนื้อ lateral rectus กลับคืนเป็นปกติในขณะเดียวกันยังเป็นการลดแรงต้านทานของกล้ามเนื้อ medial rectus ทำให้กล้ามเนื้อ lateral rectus กลับคืนเป็นปกติได้เร็วขึ้น

การใช้สาร botulinum toxin สำหรับผู้ป่วยที่เป็น abducens nerve palsy ชนิดเฉียบพลัน ได้ผลดีทั้งด้านความสวยงาม และทำให้ผู้ป่วยมี single binocular function แต่สำหรับรายที่เป็นเรื้อรัง ระยะเวลาสั้นกว่า 6 เดือนมักจะไม่ค่อยได้ผล แต่สำหรับผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการรักษาโดยการผ่าตัดก็อาจใช้สารนี้แทนหรืออาจใช้ฉีดร่วมกับการผ่าตัด

ในกรณีที่ abducens nerve palsy ชนิดเฉียบพลันที่มีสาเหตุจากอุบัติเหตุที่ศีรษะ แนะนำให้ใช้สาร botulinum toxin ในผู้ป่วยที่มีอาการอัมพาตของกล้ามเนื้อตาทั้งสองข้าง หรือผู้ป่วยที่มี complete palsy (หมายถึงอาการอัมพาตของกล้ามเนื้อตาไม่ดีขึ้นภายในระยะ

วณิชา ชั้นทองแก้ว

เวลา 6 เดือน)

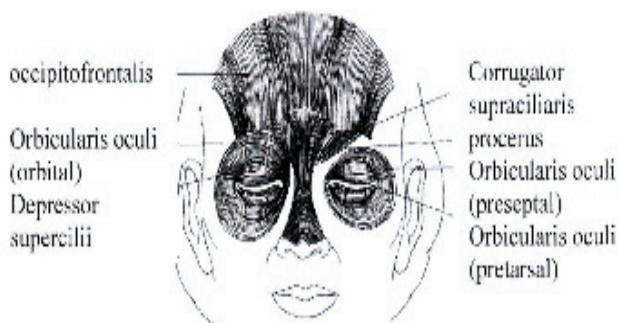
การใช้สาร botulinum toxin ฉีดในเด็กที่มี abducens nerve palsy สาเหตุจากเนื้องอกในสมองนั้น พบว่าไม่ทำให้อาการอัมพาตของกล้ามเนื้อตาดีขึ้น

การศึกษาการฉีดสาร botulinum toxin ในผู้ป่วย abducens nerve palsy ที่ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล พบว่าเป็นวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพในผู้ป่วยที่มีอาการอย่างเฉียบพลันมากกว่าผู้ป่วยที่มีอาการเรื้อรัง¹⁹

การใช้ botulinum toxin สำหรับผู้ป่วย oculomotor nerve palsy โดยทำการฉีดสารนี้เข้ากล้ามเนื้อ lateral rectus พบว่าทำให้อาการมองเห็นภาพซ้อนในแนวนอนดีขึ้น

การใช้สาร botulinum toxin เพื่อความสวยงาม การลดรอยย่นบนใบหน้า

รอยย่นที่หน้าผากเกิดจากการทำหน้า นิ้วคิ้ว ขมวดบ่อย ๆ ทำให้กล้ามเนื้อ corrugator และ procerus (รูปที่ 7) หดตัวซ้ำ ๆ เป็นเวลานาน จนเกิดเป็นร่อง และรอยย่นขึ้นที่บริเวณผิวหนังระหว่างคิ้วและตั้งจมูก บริเวณหน้าผากและบริเวณหางตา รอยย่นดังกล่าว ทำให้มองดูกลายเป็นคนหน้าดุหรือหน้าเศร้าไป (gla-



รูปที่ 7 แสดงกายวิภาคของกล้ามเนื้อใบหน้า (ส่วนบน) และหนังตา

bella line)

การใช้สาร botulinum toxin ฉีดเข้ากล้ามเนื้อบริเวณที่มีรอยย่นขนาดเล็กน้อย สามารถใช้ลดรอยย่นที่หน้าผาก ระหว่างคิ้ว ที่บริเวณตั้งจมูก และยังสามารถลดรอยตีนกา หรือรอยย่นที่คอด้วย โดยทั่วไปจะไม่ใช้สาร botulinum toxin สำหรับลดรอยย่นรอบริมฝีปากที่เกิดขึ้นจากการสูบบุหรี่ซึ่งมักเห็นได้ชัดเจนเวลายิ้ม เพราะจะมีผลต่อกล้ามเนื้อที่ปากทำให้เคี้ยวอาหารไม่ได้ หรือพูดไม่ชัด

หลังฉีดสาร botulinum toxin ในวันแรกแนะนำให้ขมวดคิ้วบ่อย ๆ เพื่อให้สารนี้ซึมเข้ากล้ามเนื้อ แต่ไม่ควรนวดหน้าบริเวณที่ฉีดเพราะสารนี้อาจกระจายไปยังบริเวณที่ไม่ต้องการสาร botulinum toxin จะทำให้กล้ามเนื้ออ่อนแรงและคลายตัว จนไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ รอยย่นต่าง ๆ จะค่อย ๆ จางไป และยังช่วยป้องกันการเกิดรอยย่นรอยใหม่ ๆ ด้วย จนกว่าจะหมดฤทธิ์ botulinum toxin

สาร botulinum toxin จะมีผลต่อกล้ามเนื้อที่ฉีดเท่านั้น ไม่มีผลต่อกล้ามเนื้อมัดอื่น ๆ เช่น กล้ามเนื้อยกคิ้ว ดังนั้น หลังฉีดผู้ป่วยยังคงยกคิ้วได้ กะพริบตา และแสดงสีหน้าได้ตามปกติ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางผิวหนังมักใช้การฉีดสาร botulinum toxin ร่วมกับการลอกหน้า เลเซอร์ หรือการใช้ fillers เช่น collagen, hyaluronic acid หรือไขมันลดรอยย่น ซึ่งทำให้การเสริมความงามได้ประสิทธิภาพดียิ่งขึ้น นอกจากนี้ในปัจจุบันยังมีการนำมาใช้ฉีด เพื่อให้คิ้วโก่งขึ้นได้ตามต้องการ

การใช้สาร botulinum toxin เพื่อลดอาการเหงื่อออกมาก

สาร botulinum toxin ช่วยลดต่อมเหงื่ออ่อนแรง และผลิตเหงื่อลดลง จึงสามารถใช้ฉีดเพื่อลดเหงื่อในรายที่มีเหงื่อออกมา (hyperhidrosis) โดยใช้สาร botu-

สาร Botulinum Toxin

linum toxin เจือจางมาก ๆ ฉีดเข้าบริเวณใต้รักแร้ ฝ่ามือ ฝ่าเท้า โดยฉีดที่บริเวณผิว ๆ ไม่ลึกจนเกินไป เป็นลักษณะ grid-like pattern โดยแต่ละตำแหน่งจะฉีด ห่างกัน ประมาณ 1 เซนติเมตร การฉีดที่บริเวณนี้ มักทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวดได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ บริเวณฝ่ามือ บางครั้งจึงอาจจำเป็นต้องฉีดยาชาก่อน ฉีดสาร botulinum toxin นอกจากนี้ยังมีการฉีดสาร botulinum toxin ในผู้ป่วยโรคผิวหนังบางชนิดเพื่อลด เหงื่อ เช่น Hailey-Hailey หรือ pompholyx (hand dermatitis) เพราะการที่มีเหงื่อออกมาก ๆ อาจกระตุ้น ทำให้อาการโรคดังกล่าวกำเริบได้ ฤทธิ์ของสาร botulinum toxin จะคงอยู่นานเป็นเวลาหลาย ๆ เดือน ดังนั้นการฉีดเพื่อลดเหงื่อนี้ อาจฉีดเพียงปีละ 1-2 ครั้ง เท่านั้น

การใช้สาร botulinum toxin ทางด้านอื่น ๆ

1. อาการปวดศีรษะจากโรคไมเกรน
 2. อาการคอเอียง (cervical dystonia)
 3. อาการกลั้นปัสสาวะไม่อยู่ (urinary incontinence)
 4. ภาวะ anal fissure
 5. อาการเกร็งเนื่องจากอุบัติเหตุที่ศีรษะ ภาวะ stroke โรค multiple sclerosis หรือ cerebral palsy
 6. focal dystonia ของแขน ขา ใบหน้า กราม และสายเสียง (vocal cord)
 7. อาการปวดที่บริเวณ temporomandibular joint
- ในปัจจุบันกำลังมีการศึกษาการใช้สาร botulinum toxin เพื่อรักษาอาการผิดปกติของต่อมลูกหมาก โรคหอบหืด และโรคอ้วน และคาดว่าในอนาคตน่าจะมีการนำสาร botulinum toxin มาใช้ในโรคต่าง ๆ อีกหลายโรค

เอกสารอ้างอิง

1. Frueh BR, Felt DP, Wojno TH, Musch DC. Treatment of Blepharospasm with Botulinum Toxin. A preliminary report. Arch Ophthalmol 1984 ; 102 : 1464-8.
2. Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA. Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. Arch Ophthalmol 1985 ; 103 : 347-50.
3. Ludlow CL, Hallett M, Rhew K, Cole R, Shimizu T, Sakaguchi G, et al. Therapeutic use of type F Botulinum toxin. N Engl J Med 1992 ; 326 : 349-50.
4. Schantz EJ, Scott AB. Use of crystalline type A botulinum toxin in medical research. In: Lewis GE, editor. Biomedical aspects of Botulism. New York : Academic Press ; 1981 : 143-9.
5. Klein AW. Dilution and storage of Botulinum toxin. Dermatol Surg 1998 ; 24 : 1179.
6. Lowe NJ. Botulinum toxin type A for facial rejuvenation : United States and United Kingdom perspectives. Dermatol Surg 1998 ; 24 : 1216.
7. Hexsel DM, De Almeida, Rutowitsch M. Multicenter, Double-Blind Study of the Efficacy of Injections With Botulinum Toxin Type A Reconstituted Up to Six Consecutive Weeks Before Application. Dermatol Surg 2003 ; 29 : 523-9.
8. De Almeida, Kadunc BV, Chiacchio ND. Foam During Reconstitution Does Not Affect the Potency of Botulinum Toxin Type A. Dermatol Surg 2003 ; 29 : 530-2.
9. Botulinum toxin advancement. Dermatology times 2001.
10. นิพนธ์ พวงวรินทร์, วรพรรณ เทพหัสดิน ณ อยุธยา, รังสรรค์ ชัย เสวิกุล, นาราพร ประยูรวิวัฒน์, อุดลย์ วิริยเวชกุล. การฉีดสาร botulinum toxin รักษาผู้ป่วยตาคะพริบค้าง : รายงานผู้ป่วย 100 ราย. จพสท. 2540 ; 80 : 1-8.
11. Uddin JM, Davies PD. Treatment of upper eye lid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection. Ophthalmology 2002 ; 109 : 1183-7.
12. วณิชชา ชื่นทองแก้ว. Botulinum toxin treatment for upper eyelid retraction. จพสท. 2546 ; 86 : 1051-4.
13. Hofmann RJ. Treatment of Frey's syndrome (Gustatory sweating) and 'Crocodile tears' (Gustatory epiphora) with purified botulinum toxin. Ophthalmic Plast Reconstr Surg 2000 ; 16 : 289-91.
14. Sahlin S, Chen E, Kaugesaar T, Almqvist H, Kjellberg K, Lennerstrand G. Effect of eyelid botulinum toxin injection on lacrimal drainage. Am J Ophthalmol 2000 ; 129 : 481-6.

วณิชา ชื่นกองแก้ว

15. Helveston EM, Pogrebniak AE. Treatment of acquired nystagmus with botulinum A toxin. *Am J Ophthalmol* 1988 ; 106 : 584-6.
16. Tomsak RL, Remler BF, Averbuch-Heller L, et al. Unsatisfactory treatment of acquired nystagmus with retrobulbar injection of botulinum toxin. *Am J Ophthalmol* 1995 ; 119 : 489-96.
17. Repka MX, Savino PJ, Reinecke RD. Treatment of acquired nystagmus with botulinum neurotoxin A. *Arch Ophthalmol* 1994 ; 112 : 1320-4.
18. Leigh RJ, Tomsak RL, Grant MP, et al. Effectiveness of botulinum toxin administered to abolish acquired nystagmus. *Ann Neurol* 1992 ; 32 : 633-42.
19. วณิชา ชื่นกองแก้ว, ไชวดี ดุลยจินดา, ราศี ดีแท้ การศึกษาผลการรักษาภาวะตาเขเนื่องจากอัมพาตของเส้นประสาทสมองเส้นที่ 6 โดยการฉีด Botulinum Toxin ในประเทศไทย: ประสบการณ์ 5 ปี *จพสท* 2544 ; 84 ; 171-6.