

ผลของขนาดยาฉีด botulinum toxin ในผู้ป่วยเด็กสมองพิการที่มีอาการเกร็งที่ขา: การทบทวนอย่างเป็นระบบ

รัชฌาณ์ หล่อมณีนพรัตน์ พ.บ., เชษฐิธดา สกุนตนิยม วท.บ., กมลชนก ใจเสาวดี วท.บ.
สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400

Abstract: Effect of Different dose of Botulinum Toxin Injection for Lower Limb Spasticity in Cerebral Palsy Children: A Systematic Review

Ratcha Lormaneenopparat, M.D., Chettida Sakuntaniyom, B.Sc.,
Kamolchanok Jaisoedee, B.Sc.

Queen Sirikit National Institute of Child Health, Thung Phaya Thai, Ratchathewi,
Bangkok 10400

(E-mail: aaratcha@gmail.com)

(Received: December 21, 2020; Revised: February 5, 2021; Accepted: February 8, 2021)

Background: Cerebral palsy is a common disease in pediatric patients. Most patients have spasticity, which leads to problems with movement, standing, walking, and contracture of tendons and joints. There are several treatment choices such as stretching exercise, orthotic device, oral medication, injections and orthopedic surgery. However, the treatment effect of Botulinum toxin injection depends on many factors, for instance, the patient condition, dosage and injection method. **Objective:** This study aimed to review the effect of Botulinum toxin dosage in children with cerebral dosage palsy with systematic review. **Methods:** Searching through electronic databases. Based on a search strategy from the MEDLINE database through PubMed, educational materials were limited to English-language studies. Randomized controlled trial study: A randomized controlled trial of botulinum toxin in children with cerebral palsy with systematic review. Data collection and analysis, the risk of bias were assessed by three researchers independently, use unanimous resolution to evaluate and select the study. If there was a conflict, a joint consideration was needed to conclude. **Results:** The total number of studies was 40 studies. The excluded number was 36 studies. These were not related to the effect of the dosage of botulinum toxin and the measurement of non-related cerebral palsy. Remain all the results four included studies. The subjects were patients with cerebral palsy who had treated spasticity in the affected leg with botulinum toxin in different doses. The outcome measurements of the included studies were various. Patients who received higher dose had better improvement. The adverse effects were not significantly different. **Conclusion:** This systematic review revealed a small number of studies. To clinically useful, a comparative study should be conducted in the cerebral palsy children with other conditions, or other types of study might be included.

Keywords: Cerebral palsy, Botulinum toxin, Spastic

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: โรคสมองพิการเป็นโรคที่พบบ่อยในผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการเกร็งทำให้เกิดปัญหาขัดขวางการเคลื่อนไหว การยืน เดิน การติดยึดของเอ็นและข้อตามมา ปัจจุบันมีวิธีการรักษาเพื่อลดอาการเกร็ง ได้แก่ การใช้ยา กิน การยืดเหยียด การใช้กายอุปกรณ์หรือเฟือกพยุงข้อ การผ่าตัด และการฉีดยาลดเกร็ง อย่างไรก็ตาม ผลของการฉีดยาลดเกร็งขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย

การรักษาด้วยการฉีดยานี้จึงจำเป็นต้องพิจารณาเลือกผู้ป่วย ขนาดยา และวิธีการฉีดที่เหมาะสมเพื่อให้ได้ประสิทธิภาพ **วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาผลของขนาดยาฉีด botulinum toxin ในผู้ป่วยเด็กสมองพิการที่มีอาการเกร็งที่ขาด้วยวิธีการทบทวนอย่างเป็นระบบ **วิธีการ:** โดยสืบค้นผ่านฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ตามกลยุทธ์การสืบค้นจากฐานข้อมูล MEDLINE ผ่าน PubMed เอกสารการศึกษาถูกจำกัดไว้เฉพาะการศึกษาที่เป็นภาษาอังกฤษ คัดเลือกการศึกษาวิจัยที่

เป็น randomized controlled trial ที่ศึกษาผลของขนาดยาคัด botulinum toxin ในผู้ป่วยเด็กสมองพิการที่มีอาการเกร็งที่ขาด้วยวิธีการทบทวนอย่างเป็นระบบ การเก็บข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูลโดยผู้วิจัย 3 ท่าน คัดเลือกเอกสารที่ได้จากการสืบค้น ประเมินความเสี่ยงของอคติและแยกข้อมูล อย่างอิสระต่อกัน โดยใช้มิติเอกฉันทในการประเมินและคัดเลือกการศึกษา หากมีข้อขัดแย้งกำหนดให้มีการพิจารณาร่วมกันเพื่อหาข้อสรุป ผล: ได้เอกสารรายงานการศึกษาทั้งสิ้นจำนวน 40 การศึกษา ถูกคัดออกจำนวน 36 การศึกษา เนื่องจากไม่ได้ศึกษาผลของขนาดยาคัด botulinum toxin ไม่ได้ศึกษาในเด็กสมองพิการที่มีอาการเกร็งที่ขา และการศึกษาที่ไม่ได้ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษ เหลือผลลัพธ์ทั้งสิ้น 4 การศึกษา กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยเด็กสมองพิการที่มีอาการเกร็งที่ขาที่ได้รับยาคัด botulinum toxin ในขนาดต่างกัน มีการวัดผลลัพธ์ที่ต่างกันด้วย การศึกษาส่วนใหญ่พบว่า การใช้ยาขนาดสูง ให้ผลการรักษาที่ดีกว่าการใช้ยาขนาดต่ำ โดยมีผลข้างเคียงสูงกว่า แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากการทบทวนอย่างเป็นระบบครั้งนี้มีการศึกษาที่เป็น randomized controlled trial (RCT) จำนวนน้อย จึงไม่สามารถทำ meta-analysis ได้ สรุป: ควรทำการศึกษาเปรียบเทียบวิธีการรักษาโดยการฉีดยาคัดเกร็งในกลุ่มตัวอย่างที่เป็นผู้ป่วยเด็กสมองพิการที่มีอาการเกร็งซึ่งมีปัจจัยเฉพาะอื่นร่วมด้วย หรือคัดเลือกการศึกษารูปแบบอื่นนอกเหนือจาก RCT เพื่อให้ได้ข้อสรุปที่สามารถเป็นประโยชน์ทางคลินิกเพิ่มขึ้น

คำสำคัญ: สมองพิการ โบทูลินัมที่ออกซิน อาการเกร็ง

บทนำ

โรคสมองพิการ (cerebral palsy) เป็นโรคที่พบบ่อยในผู้ป่วยเด็ก ประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ป่วยนอกที่คลินิกเวชศาสตร์ฟื้นฟู เป็นโรคที่มีพยาธิสภาพคงที่ในสมองที่ยังไม่พัฒนาเต็มที่ ประเทศไทยยังไม่มีกรณีขึ้นทะเบียนผู้ป่วยสมองพิการ การศึกษาของ Tess¹ พบว่าอุบัติการณ์ของเด็กสมองพิการในเอเชียอยู่ระหว่าง 0.61 ถึง 2.08 ต่อประชากร 1,000 ราย หากแบ่งชนิดตามความตึงตัวของกล้ามเนื้อ (muscle tone) ส่วนใหญ่เป็นชนิดเกร็ง (spastic type) ร้อยละ 74.75 - 95.8² อาการเกร็งทำให้เกิดปัญหาขัดขวาง การเคลื่อนไหว การยืน เดิน การติดยึดของเอ็นและข้อตามมา ปัจจุบันมีวิธีการรักษาเพื่อลดอาการเกร็ง ได้แก่ การใช้ยา การยืดเหยียด การใช้กายอุปกรณ์หรือเฝือกพยุงข้อ การฉีดยาคัดเกร็ง และการผ่าตัด

Botulinum toxin มีหลายชนิด แต่ชนิดที่นิยมนำมาใช้รักษาอาการเกร็ง คือ botulinum toxin A ซึ่งมี 2 ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในประเทศไทย ได้แก่ onabotulinumtoxin A (Botox) และ abobotulinumtoxin A (Dysport) โดย Francesco³ แนะนำ conversion ratio ในการรักษาอาการเกร็ง ABO: ONA เท่ากับ 3:1

Botulinum toxin ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการหลั่ง acetylcholine ที่ neuromuscular junction ทำให้กล้ามเนื้อที่ฉีดอ่อนแรง ลดอาการเกร็งเฉพาะที่ได้ ในระยะ 10-20 ปีที่ผ่านมา มีการใช้ยานี้

เพิ่มขึ้น มีการศึกษาถึงผลดีของการฉีดยานี้ในเด็กสมองพิการ ได้แก่ ลดความเกร็ง วัดผลโดย muscle tone (Modified Ashworth scale; MAS) เพิ่มพิสัยการเคลื่อนไหวของข้อ range of motion เพิ่มความเร็วในการเดิน แต่ยังไม่มีการสรุปที่ชัดเจน เนื่องจากมีความแตกต่างกันของขนาดยา ตำแหน่งและวิธีการฉีด มีการศึกษาทบทวนอย่างเป็นระบบถึงผลของการฉีดยานี้ในผู้ป่วยเด็กสมองพิการ ได้แก่ Ade-Hall⁴ พบว่ายังไม่มีความชัดเจนที่จะสนับสนุนหรือคัดค้านผลของการฉีดยานี้เพื่อลดเกร็งในเด็กสมองพิการ Koog⁵ พบว่ามีหลักฐานที่สนับสนุนว่ายานี้มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการเกร็ง แต่ก็ยังไม่พบหลักฐานชัดเจนในการศึกษาเทียบกับ sham injection เนื่องจากยามีราคาแพงและไม่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ และยังไม่มีขนาดมาตรฐานสำหรับการฉีดยานี้เพื่อรักษาอาการเกร็งในเด็ก การรักษาด้วยการฉีดยานี้จึงจำเป็นต้องพิจารณาเลือกผู้ป่วย ขนาดยา และวิธีการฉีดที่เหมาะสมเพื่อให้ได้ผลเต็มที่

ดังนั้น การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของขนาดยาคัด botulinum toxin ในผู้ป่วยเด็กสมองพิการที่มีอาการเกร็งที่ขา โดยการทบทวนอย่างเป็นระบบ เพื่อนำผลการศึกษาที่ได้มาใช้เป็นแนวทางในการพัฒนารูปแบบการรักษาที่เหมาะสมต่อไปได้ในอนาคต

วัตถุประสงค์และวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการทบทวนอย่างเป็นระบบ (systematic review) โดยศึกษาจากเอกสารที่เป็นผลงานวิจัยและได้รับการเผยแพร่ผ่านทางระบบอิเล็กทรอนิกส์จนถึงปัจจุบัน โดยสืบค้นผ่านฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ตามกลยุทธ์การสืบค้นจากฐานข้อมูล Medline ผ่าน PubMed เอกสารการศึกษาถูกจำกัดไว้เฉพาะการศึกษาที่เป็นภาษาอังกฤษ คัดเลือกการศึกษาวิจัยที่เป็น randomized controlled trial ที่ศึกษาผลของขนาดยาคัด botulinum toxin A ในผู้ป่วยเด็กสมองพิการที่มีอาการเกร็งที่ขา ด้วยวิธีการทบทวนอย่างเป็นระบบ โดยมีเกณฑ์คัดเข้า คือ ผู้ป่วยเด็กสมองพิการอายุ 2-19 ปี ที่ได้รับการรักษาโดยการฉีด botulinum toxin type A เพื่อรักษาอาการเกร็งบริเวณขาและยังไม่ได้รับการผ่าตัดเพื่อรักษาอาการเนื้อเยื่อหรือข้อยึดติด โดยผลลัพธ์หลัก ได้แก่ ความเกร็ง วัดผลโดยใช้คะแนนความเกร็ง Ashworth scale หรือ Modified Ashworth scale (MAS) พิสัยการเคลื่อนไหวของข้อ ผลลัพธ์รอง ได้แก่ ความสามารถในการเคลื่อนไหว การวิเคราะห์การเดิน และผลข้างเคียงจากยา เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการทบทวนรายงานการศึกษาที่มีอยู่แล้ว ไม่ได้มีการศึกษากับผู้ป่วยโดยตรง จึงไม่ได้รับการพิจารณาจากคณะกรรมการวิจัยในมนุษย์ การเก็บข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูลโดยผู้วิจัย 3 ท่าน คัดเลือกเอกสารที่ได้จากการสืบค้น ประเมินความเสี่ยงของอคติและแยกข้อมูล อย่างอิสระต่อกัน โดยใช้มิติเอกฉันทในการประเมินและคัดเลือกการศึกษา หากมีข้อขัดแย้งกำหนดให้มีการพิจารณาร่วมกันเพื่อหาข้อสรุป เอกสารรายงานการศึกษาที่ถูกคัดออก อาทิ เนื่องจากไม่ได้ศึกษาผลของขนาดยาคัด botulinum toxin ไม่ได้ศึกษาในเด็กสมองพิการที่มีอาการเกร็งที่ขา และ

การศึกษาที่ไม่ได้ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษ ใช้เครื่องมือ Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS) ประเมินความเสี่ยงของอคติที่อาจเกิดขึ้น

ผล

การสืบค้นข้อมูลตามกลยุทธ์การสืบค้นจากฐานข้อมูล Medline ผ่าน PubMed ได้เอกสารรายงานการศึกษาทั้งสิ้นจำนวน 40 การศึกษา ตัดเรื่องที่ไม่ตรงกับที่ต้องการศึกษาเนื่องจาก ชื่อเรื่องไม่ตรงกับเรื่องที่ต้องการศึกษา ได้แก่ ศึกษาผลของการฉีด botulinum toxin เพื่อรักษาภาวะกล้ามเนื้อปัสสาวะไม่ได้ หรือน้ำลายไหล ผลของการฉีด botulinum toxin ที่กล้ามเนื้อแขน ผลของ

การทำกายภาพบำบัดหลังจากผู้ป่วยได้รับการฉีดยา botulinum toxin การศึกษาที่ไม่ได้ศึกษาเกี่ยวกับขนาดยา และ ไม่ใช่รูปแบบ randomized controlled trial คัดเลือกเฉพาะเอกสารที่เกี่ยวข้องจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อในเบื้องต้นได้จำนวน 7 การศึกษา เมื่อพิจารณาเอกสารการศึกษฉบับเต็ม (full texts) จากรายงานการศึกษาที่ได้รับ โดยพิจารณาเฉพาะประเด็นที่เกี่ยวกับการวัดผลลัพธ์ (outcome measures) ของขนาดยาต่างกัน มีหนึ่งการศึกษาเป็นภาษาจีน อีกการศึกษาเป็นผลการรักษาอาการเกร็งในผู้ป่วยผู้ใหญ่ โรคหลอดเลือดสมอง อีกเรื่องเกี่ยวกับผลของการเจือจาง (different dilution) botulinum toxin เหลือจำนวน 4 การศึกษา (ภาพที่ 1) และรายงานการศึกษาที่ตรงตามเกณฑ์ที่กำหนด (ตารางที่ 1)



ภาพที่ 1 ผลการสืบค้นข้อมูล

ตารางที่ 1 รายงานการศึกษาที่ตรงตามเกณฑ์ที่กำหนด

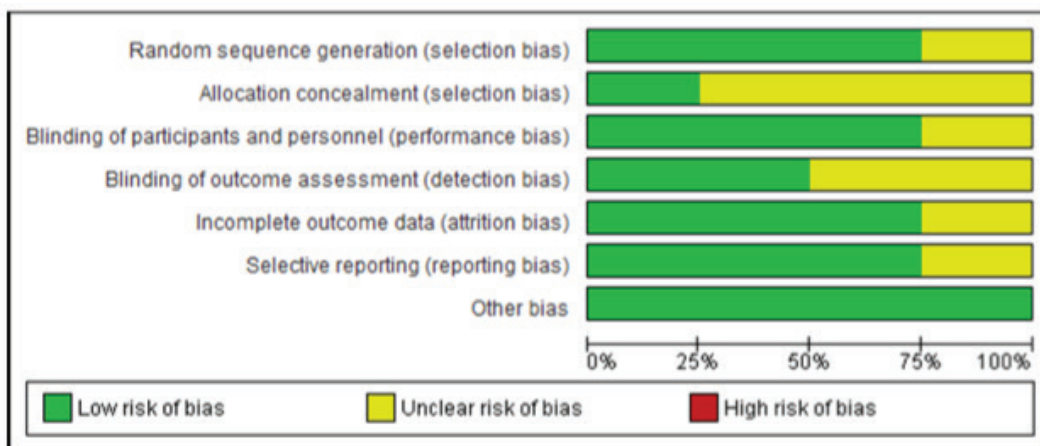
เรื่องที่	ผู้วิจัย	รายละเอียด
1.	Delgado ⁶	ศึกษาเรื่อง Abobotulinumtoxin A for Equinus Foot Deformity in Cerebral Palsy ในกลุ่มเด็กสมองพิการที่มีอาการเกร็งที่ข้อเท้า จำนวน 241 ราย ได้รับยาฉีดขนาด 10 และ 15 Unit/kg/leg เทียบกับยาหลอก
2.	Polak ⁷	ศึกษาเรื่อง Double-blind comparison study of two doses of botulinum toxin A injected into calf muscles in children with hemiplegic cerebral palsy ในกลุ่มเด็กสมองพิการที่มีอาการเกร็งข้างใดข้างหนึ่ง จำนวน 48 ราย (ใช้ Dysport ขนาด 8 Unit/kg เทียบกับ 24 Unit/kg)
3.	Baker ⁸	ศึกษาเรื่อง Botulinum toxin treatment of spasticity in diplegic cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study ในกลุ่มเด็กสมองพิการที่มีอาการเกร็งที่ข้อเท้าขณะเดิน จำนวน 125 ราย (ใช้ Dysport 10, 20, 30 Unit/kg เทียบกับยาหลอก)
4.	Wissel ⁹	ศึกษาเรื่อง Botulinum toxin A in the management of spastic gait disorders in children and young adults with cerebral palsy: a randomized, double-blind study of “high-dose” versus “low-dose” treatment. ในกลุ่มเด็กและวัยรุ่นสมองพิการ จำนวน 33 ราย (ใช้ botox ขนาด 100 Unit/leg เทียบกับ 200 Unit/leg)

จากการประเมินคุณภาพรายงานการศึกษาทั้ง 4 เรื่อง การศึกษาที่คัดเลือกมาเป็นการศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCTs) โดยใช้เครื่องมือประเมินความเสี่ยงของอคติ Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS) ของ

The Cochrane Collaboration ประเมินความเสี่ยงของอคติที่อาจเกิดขึ้น พบว่า การศึกษาที่คัดเลือกส่วนใหญ่มีคุณภาพดี (low risk of bias) บางส่วนไม่สามารถระบุคุณภาพได้ (unclear risk of bias) ไม่มีการศึกษาใดที่ไม่มีคุณภาพ (high risk of bias) (ภาพที่ 2 และ 3)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Delgado MR 2016	+	+	+	+	?	+	+
Frances Polak 2002	+	?	+	+	+	?	+
R Baker 2002	+	?	+	?	+	+	+
Wissel J 1999	?	?	?	?	+	+	+

ภาพที่ 2 ผลการประเมินความเสี่ยงของอคติในแต่ละการศึกษา



ภาพที่ 3 ผลการประเมินความเสี่ยงของอคติรวมในทุกการศึกษา

จากการศึกษาฉบับเต็มโดยตรงตามเกณฑ์กำหนด จำนวน 4 การศึกษา สามารถสรุปได้ดังนี้

มี 2 การศึกษาที่ทำการเปรียบเทียบระหว่างการใช้นาชาดยาฉีด botulinum toxin ในปริมาณขนาดยาที่สูงเปรียบเทียบกับปริมาณขนาดยาที่ต่ำ

Wissel⁹ ได้ศึกษาในเด็กและวัยรุ่นนสมองพิการจำนวน 33 คน ที่มีอาการเกร็งขณะเดิน ทำการสุ่มแบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มได้รับยา botox ขนาดสูง (200 unit/leg) และกลุ่มได้รับยา botox ขนาดต่ำ (100 unit/leg) พบว่า คะแนนความเกร็ง (Ashworth scale) และพิสัยการเคลื่อนไหวข้อ (range of motion) ของเข่าและข้อเท้า

หลังฉีดยา 6-8 สัปดาห์ดีขึ้นกว่าตอนเริ่มต้นทั้งสองกลุ่ม กลุ่มที่ได้ยาขนาดสูงมีความเร็วในการเดิน และระยะก้าว (stride length) เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาขนาดต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผลข้างเคียงในทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกัน

Polak⁷ ได้ศึกษาการฉีดยา botulinum toxin A (Dysport) ในเด็กสมองพิการอายุ 3-15 ปี ที่มีอาการเกร็งข้างใดข้างหนึ่ง โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้ยาขนาดต่ำ 8 unit/kg และขนาดสูง 24 unit/kg ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้ยาขนาดสูง 24 unit/kg มีผลการวิเคราะห์การเดินดีกว่า ความยาวของกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้นมากกว่า และผลคงอยู่นานกว่ากลุ่มที่ได้ยาขนาดต่ำ 8 unit/kg ในระยะเวลา 4-24 สัปดาห์ โดยความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและผลลัพธ์ (dose-response correlation) ไม่เป็นเส้นตรง ขนาดยาที่เหมาะสมคือ 200-500 unit ต่อครั้ง

มี 2 การศึกษาที่ทำการเปรียบเทียบระหว่างการใช้นาชาฉีด botulinum toxin ในปริมาณขนาดยาขนาดต่างๆ เปรียบเทียบกับยาหลอก

การศึกษาของ Baker⁸ ในผู้ป่วยเด็กที่มีอาการเกร็งที่ข้อเท้าทั้งสองข้างขณะเดิน 125 ราย ถูกสุ่มและแบ่งเป็น 4 กลุ่ม แต่ละกลุ่มได้รับการฉีดยา Dysport 10, 20, 30 unit/kg หรือยาหลอก ฉีดที่

กล้ามเนื้อของทั้งสองข้าง หลัง 4 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้ฉีดยาทุกกลุ่มมีการเปลี่ยนแปลงของ dynamic component ของกล้ามเนื้ออย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยกลุ่มที่ได้ยา 20 unit/kg มีความเกร็งลดลงมากที่สุด และผลยังคงมีต่อเนื่องถึง 16 สัปดาห์ โดยมีความปลอดภัยของการใช้ยาในระดับที่ดี

การศึกษาของ Delgado⁶ ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยเด็กสมองพิการที่เดินได้เองซึ่งมีภาวะเท้าเขย่ง จำนวน 241 ราย ถูกสุ่มและแบ่งเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับยา abobotulinumtoxin A ขนาด 10 unit/kg/leg, กลุ่มที่ 2 ได้รับยา 15 unit/kg/leg และกลุ่มที่ 3 ได้รับยาหลอก ฉีดที่กล้ามเนื้อ ผลการศึกษาพบว่า หลังการฉีดยา 4 สัปดาห์ที่ 4 ความเกร็ง (Modified Ashworth Scale scores; MAS) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยาทั้ง 2 กลุ่ม กลุ่มที่ได้รับยาขนาด 15 unit/kg/leg ค่าเฉลี่ยของ MAS ลดลง 0.49 (-0.75 ถึง -0.23, p = .0002) กลุ่มที่ได้รับ 10 unit/kg/leg ค่าเฉลี่ยของ MAS ลดลง 0.38 (-0.06 ถึง -0.13, p = .003) และคะแนน Physician's Global Assessment ในทั้งสองกลุ่มที่ได้รับยาต่างจากกลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลลัพธ์รอง secondary outcome ได้แก่ ผลข้างเคียงหรืออาการไม่พึงประสงค์จากยาขนาดต่ำและขนาดสูง (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 การเกิดผลข้างเคียงของ botulinum toxin ปริมาณขนาดสูงเทียบกับปริมาณขนาดต่ำ

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Delgado MR 2016	5	80	7	79	15.5%	0.71	[0.23, 2.13]
Frances Polak 2002	6	25	6	23	19.7%	0.92	[0.35, 2.45]
R Baker 2002	17	30	10	31	52.8%	1.76	[0.97, 3.20]
Wissel J 1999	5	16	3	17	12.0%	1.77	[0.50, 6.23]
Total (95% CI)		151		150	100.0%	1.34	[0.87, 2.08]
Total events	33		26				
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.90, df = 3 (P = 0.41); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 1.33 (P = 0.18)							

การเกิดผลข้างเคียงของ botulinum toxin A ปริมาณขนาดสูงเทียบกับปริมาณขนาดต่ำ จากการวัดผลลัพธ์ พบว่ามี secondary outcomes คือ side effect of botulinum toxin ที่สามารถนำมาสังเคราะห์ข้อมูลด้วยกระบวนการ meta-analysis ได้ ดังตาราง พบว่าการใช้ยาขนาดสูงมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงมากกว่าขนาดต่ำ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาของ Willis¹⁰ พบว่า ผลข้างเคียงในกลุ่มที่ได้ยาขนาดสูง (15-25 unit/kg) ไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ได้ยาขนาดมาตรฐาน (5-10 unit/kg)

วิจารณ์

ผู้ป่วยเด็กสมองพิการมีระดับความรุนแรงของโรค และระดับความสามารถในการเคลื่อนไหวต่างกัน ตั้งแต่เดินได้เองจนถึงกลุ่มที่ไม่สามารถนั่งได้ การใช้ยา botulinum toxin A หลาย

รูปแบบและขนาดยาต่างกัน การวัดผลลัพธ์ในแต่ละการศึกษาแตกต่างกัน มีความหลากหลายในการประเมินผลลัพธ์ เช่น ความเกร็ง มีการใช้คะแนนทั้ง Ashworth Scale และ Modified Ashworth Scale ความสามารถในการเคลื่อนไหว ความเร็วในการเดิน ระยะห่างระหว่างก้าวเดิน คะแนน Physician's Global Assessment จึงไม่สามารถนำผลลัพธ์มาวิเคราะห์ด้วยวิธี meta-analysis ได้มีการศึกษาจำนวนมากพบว่า การฉีดยา botulinum toxin มีผลลดความเกร็ง⁹ และเพิ่มความสามารถในการเคลื่อนไหว^{11,12} หรือการเดิน¹³ และอาจช่วยชะลอการผ่าตัด แต่การศึกษาที่เป็น RCT ยังมีน้อย การฉีดยาขนาดสูงมีทั้งฉีดตำแหน่งเดียวและหลายตำแหน่ง แนวโน้มปัจจุบันมักฉีดหลายตำแหน่งพร้อมกัน แต่ก็ต้องคำนึงถึงผลข้างเคียงของขนาดยาที่สูงขึ้นด้วย

สรุป

จากการสืบค้นข้อมูลการศึกษาวิจัยประเภท randomized controlled trial ในฐานข้อมูล Medline ผ่าน PubMed พบการศึกษาที่สอดคล้องกับวัตถุประสงค์ของการทบทวนอย่างเป็นระบบจำนวน 4 การศึกษา พบว่า การใช้ยาขนาดสูงให้ผลการรักษาที่ดีกว่าการใช้ขนาดต่ำ เนื่องจากการทบทวนอย่างเป็นระบบครั้งนี้มีการศึกษาที่เป็น randomized controlled trial จำนวนน้อย จึงไม่สามารถวิเคราะห์ผลลัพธ์หลักแบบ meta-analysis ได้ ในเรื่องผลข้างเคียงของยาซึ่งเป็นผลลัพธ์รอง จากการทำ meta-analysis พบว่า การใช้ขนาดยาที่สูงกว่า เกิดผลข้างเคียงมากกว่า แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

References

1. Lang TC, Fuentes-Afflick E, Gilbert WM, Newman TB, Xing G, Wu YW. Cerebral palsy among Asian ethnic subgroups. *Pediatrics* 2012; 129: e992-8.
2. Ngamthanawat P, Chavasiri S. Epidemiology of Pediatric Patients at Department of Rehabilitation Medicine, Siriraj Hospital. *J Thai Rehabil Med* 2016; 26: 31-8.
3. Francesco S. Conversion Ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in Clinical Practice. *Toxins (Basel)*. 2016; 8: 65. doi: 10.3390/toxins8030065.
4. Ade-Hall RA, Moore AP. Botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD001408. doi: 10.1002/14651858.CD001408.
5. Koog YH, Min BI. Effects of botulinum toxin A on calf muscles in children with cerebral palsy: a systematic review. *Clin Rehabil*. 2010;24(8):685-700. doi: 10.1177/0269215510367557.
6. Delgado MR, Tilton A, Russman B, Benavides O, Bonikowski M, Carranza J, et al. AbobotulinumtoxinA for Equinus Foot Deformity in Cerebral Palsy: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2016; 137:e20152830.
7. Polak F, Morton R, Ward C, Wallace WA, Doderlein L, Siebel A. Double-blind comparison study of two doses of botulinum toxin A injected into calf muscles in children with hemiplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44:551-5.
8. Baker R, Jasinski M, Maciag-Tymecka I, J Mrozek JM, Bonikowski M, Carr L, et al. Botulinum toxin treatment of spasticity in diplegic cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:666-75.
9. Wissel J, Heinen F, Schenkel A, Doll B, Ebersbach G, Muller J, et al. Botulinum toxin A in the management of spastic gait disorders in children and young adults with cerebral palsy: a randomized, double-blind study of "high-dose" versus "low-dose" treatment. *Neuropediatrics* 1999; 30:120-4.
10. Willis AW, Crowner B, Brunstrom JE, Kissel A, Racette BA. High dose botulinum toxin A for the treatment of lower extremity hypertonicity in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:818-22.
11. Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith BP, Walker F, Leon JM. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr Orthop* 2000;20:108-15.
12. Corry IS, Cosgrove AP, Duffy CM, McNeill S, Taylor TC, Graham HK. Botulinum toxin A compared with stretching casts in the treatment of spastic equinus: a randomised prospective trial. *J Pediatr Orthop* 1998;18:304-11.
13. Sutherland DH, Kaufman KR, Wyatt MP, Chambers HG, Mubarak SJ. Double-blind study of botulinum A toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. *Gait Posture* 1999;10:1-9.

ข้อจำกัดของงานวิจัย

ถึงแม้การศึกษานี้คณะผู้วิจัยจะมีกระบวนการในการกำหนดคำสำคัญที่ต้องการอย่างครอบคลุม เพื่อให้สามารถสืบค้นข้อมูลที่ต้องการได้อย่างหลากหลายและกว้างขวางตรงตามกลยุทธ์การสืบค้นแล้วแต่จำนวนการศึกษาที่สืบค้นได้ก็ยังมีน้อยและการวัดผลลัพธ์แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา จึงไม่สามารถจัดกลุ่มเพื่อวิเคราะห์ผลลัพธ์ที่เฉพาะเจาะจงได้ ทั้งนี้เนื่องจากการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลเพียงแหล่งเดียว และจำกัดเฉพาะการศึกษาที่เป็น randomized controlled trial ที่มีการตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษเท่านั้น เพื่อให้ได้ข้อสรุปที่สามารถเป็นประโยชน์ทางคลินิกมากกว่านั้น อาจทำการศึกษาเปรียบเทียบวิธีการรักษาโดยการฉีดยาลดเกร็งในกลุ่มตัวอย่างที่เป็นผู้ป่วยเด็กสมองพิการที่มีอาการเกร็งซึ่งมีปัจจัยเฉพาะอื่น หรือคัดเลือกการศึกษารูปแบบอื่นนอกเหนือจากรandomized controlled trial ร่วมด้วย