

Botulinum toxin

Porntip Puvabanditsin MD.

ABSTRACT:

PUVABANDITSIN P. BOTULINUM TOXIN. THAI J DERMATOL 2002; 18: 54-70.

DIVISION OF DERMATOLOGY, DEPARTMENT OF MEDICINE, FACULTY OF MEDICINE,
CHULALONGKORN UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.

Botulinum toxin A (BTX-A) has been used successfully for muscle spasticity for more than 10 years. Now BTX is growing popularity for facial lines treatment and soon it will become the facial rejuvenation treatment. This article is reviewed the history, pharmacology, the proper technique for dilution, the injection dose, and the site of injection. The safety, the predictable results and the storage time were also discussed. The important role for dermatologists who are interested in cosmetic BTX treatment is the knowledgeable of the basic science of BTX, the facial anatomy, the individual muscle function and the over all facial appearance after each site treatment. The outcome of the individual treatment is different, the doctor should provide the information

Key words: Botulinum toxin, facial lines, pharmacology

บทคัดย่อ:

พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน โบทูลินุมทอกซิน วารสารโรคผิวหนัง 2545; 18: 54-70.

สาขาวิชาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ยาฉีดโบทูลินุมทอกซินชนิด เอ ได้ประสบความสำเร็จในการรักษาโรคกล้ามเนื้อหดเกร็งมานานกว่า 10 ปี และในปัจจุบันยานี้กำลังเป็นที่นิยมในกลุ่มแพทย์ผิวหนังเพื่อรักษาริ้วรอยบนใบหน้า และในอนาคตกำลังจะใช้เพื่อปรับโครงสร้างของใบหน้าบทความนี้ได้รวบรวมความรู้ในด้านประวัติศาสตร์การเป็นมาของยา เกสซ์วิทยา วิธีการผสม วิธีการฉีด ปริมาณยาฉีดในแต่ละจุด ความปลอดภัยและผลข้างเคียงที่พบ รวมทั้งวิธีการเก็บรักษายาให้ประสิทธิภาพคงตัว แต่สิ่งซึ่งแพทย์จะต้องศึกษาเพิ่มคือกายวิภาคและการทำงานของกล้ามเนื้อแต่ละมัดบนใบหน้าและผลรวมของการแสดงออกของใบหน้าหลังฉีดยาแต่ละจุดให้เป็นไปตามความต้องการของผู้ป่วย แพทย์ควรสอดแทรกความรู้ความเข้าใจเพื่อลดความคาดหวังของผู้ป่วย

คำสำคัญ: ยาฉีดโบทูลินุมทอกซินชนิด เอ, ริ้วรอยบนใบหน้า, เกสซ์วิทยา

เชื้อ Clostridium botulinum เป็นแบคทีเรีย¹ ซึ่งไม่ต้องการออกซิเจนในการเจริญเติบโต เป็นแบคทีเรียชนิดกรัมบวก spore-forming bacilli พบทั่วไปในพื้นดิน เชื้อจะสร้าง exotoxin คือ neurotoxin ทำให้เกิดอัมพาตหรือกล้ามเนื้ออ่อนแรง พิษของเชื้อ Clostridium botulinum มีอำนาจรุนแรง ประเทศมหาอำนาจหลายประเทศ จึงมีการสะสมพิษนี้ไปใช้เป็นอาวุธชีวภาพ (biological warfare)

เชื้อ Clostridium botulinum ทำให้เกิดอาการในคนได้โดยการรับประทานอาหารกระป๋องซึ่งปนเปื้อนเชื้อ เรียกอาการโรคนี้นว่า botulism อาการในระยะแรกปากจะแห้ง คลื่นไส้ อาเจียน เกิดตาพร่า เห็นเป็นสองภาพ ส่วนอาการในระยะหลังผู้ป่วยจะกลืนและพูดลำบาก หายใจไม่ออกเกิดอัมพาตของแขนขาและอาการอัมพาตของระบบประสาท

อัตโนมัติจะเห็นเด่นชัดขึ้นเช่น ท้องอืด ถ่ายปัสสาวะไม่ออก และความดันโลหิตตกเมื่อเปลี่ยนท่า มีรายงานการติดเชื้อ Clostridium botulinum จากรอยบาดแผลและทำให้เกิดอาการ botulism ได้แต่พบน้อย

ประวัติศาสตร์^{1,2}

ในสมัยโบราณสุขอนามัยของประชาชนยังไม่มีดี โรคติดเชื้อ Clostridium botulinum จะพบระบาดประปรายในชุมชน โดยพบอาการของโรคมักพบหลังรับประทานไส้กรอกซึ่งปนเปื้อนเชื้อ (sausage poisoning) และในภาษาละติน botulus แปลว่าไส้กรอกเสีย (black sausage) จึงเรียกชื่อโรคนี้นว่า botulism ในปี ค.ศ.1985 ในหมู่บ้าน Ellezelles ประเทศเบลเยียม นักดนตรี 34 ท่านได้มาบรรเลงดนตรีในพิธีฝังศพและรับประทานแฮมร่วมกัน หลังจากนั้นเพียง 20-36 ชั่วโมง นักดนตรีทั้งหมดเกิด

อาการอัมพาต นักดนตรี 3 ท่านเสียชีวิต และ 10 ท่าน เจ็บป่วยหนัก Professor Emile P. van Ermengem¹ ได้ศึกษาสาเหตุการเจ็บป่วยในครั้งนั้น และตรวจพบตัวเชื้อแบคทีเรียทั้งในแฮมและในเนื้อเยื่อของผู้ป่วยซึ่งเสียชีวิตจากการรับประทาน แฮมดังกล่าวจึงได้ตั้งชื่อแบคทีเรียชนิดนี้ว่า *Bacillus botulinum* แต่เชื่อว่าเป็น anaerobic จึงเปลี่ยนชื่อเป็น *Clostridium botulinum*

ในปี ค.ศ.1920 Dr.Herman Sommer ได้ตรวจพบพิษ ของ *Clostridium botulinum* คือ botulinum toxin (BTX) และ ค.ศ.1946 Dr.Carl Lamanna เป็นผู้สามารถทำให้ BTX ตกตะกอนเป็นสารบริสุทธิ์ได้เป็นครั้งแรก ในระหว่างสงครามโลกครั้งที่ 2 คณะนักวิทยาศาสตร์และแพทย์ กลุ่มหนึ่งได้รับคำสั่งให้ค้นคว้าหาสารพิษเพื่อผลิตเป็นอาวุธชีวภาพโดยได้ร่วมกันศึกษาทดลอง ในห้องปฏิบัติการ Fort Detrick ประเทศสหรัฐอเมริกาและสามารถผลิต botulinum toxin ได้จำนวนหนึ่งโดยใช้วิธีตกตะกอนแบบ Dr.Herman Sommer และ Prof.Dr.Carl Lamanna ต่อมานักวิทยาศาสตร์ท่านหนึ่งคือ Edward J Schantz ซึ่งร่วมปฏิบัติงานใน Fort Detrick ได้ส่ง BTX บางส่วนไปให้แพทย์ผู้สนใจจากหลายสถาบันทดลองใช้ เนื่องจากการศึกษาของ Burgen และคณะในปี ค.ศ.1949 พบว่า botulinum toxin (BTX) จะปิดกั้นระบบประสาทสั่งการที่ทำให้กล้ามเนื้อหดเกร็งจึงทำให้แพทย์หลายท่านสนใจที่จะนำพิษนี้ไปรักษาอาการหดเกร็งผิดปกติของกล้ามเนื้อจากสาเหตุต่างๆ ในปี ค.ศ.1973 จักษุแพทย์ Dr.Alan Scott² ต้องการหาวิธีการรักษาภาวะตาเหล่โดยไม่ต้องผ่าตัดมีความสนใจที่จะทดลองใช้

BTX และเมื่อได้รับ BTX จาก Prof.Schantz จึงนำไปทดลองรักษาโรคตาเหล่ในลิงพบว่าได้ผลดี และในปี 1977 คณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาได้อนุญาตให้ใช้ BTX รักษาโรคตาเหล่ในมนุษย์ได้ Dr.Scott จึงได้ทดลองใช้ BTX-A รักษาโรคตาเหล่ในคนและได้รายงานผลการรักษาในวารสารการแพทย์เป็นครั้งแรกในปี ค.ศ.1980³ ต่อมาการใช้ BTX รักษาภาวะตาเหล่ (strabismus) และภาวะกล้ามเนื้อตาหดเกร็งผิดปกติ (blepharospasm)⁴ จึงแพร่หลายในกลุ่มจักษุแพทย์

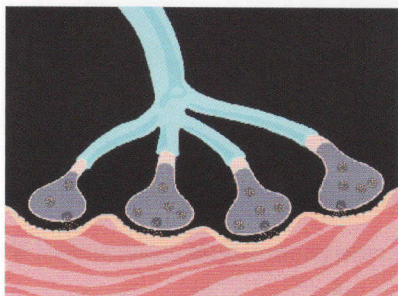
ในปี ค.ศ.1986⁵ และ ค.ศ.1990⁶ แพทย์ระบบประสาทวิทยาได้ทดลองใช้ BTX รักษาโรคกล้ามเนื้อหดเกร็ง^{5,6,7} พบว่าได้ผลดี เช่น cervical dystonia, oromandibular dystonia, laryngeal dysphonia, writer cramps ฯลฯ และในปี ค.ศ. 1987 Dr. Jean Carruthers จักษุแพทย์ชาวแคนาดาได้ สังเกตเห็นว่ารอยข่นหัวคิ้วจะหายไปเมื่อนิด BTX รักษาโรค blepharospasm และด้วยสามีของเธอ คือ Dr.Alastair Carruthers เป็นแพทย์ผิวหนังทั้งสองท่านจึงได้ร่วมกันนำ BTX มารักษารอยข่นบนใบหน้า เช่น รอยข่นบริเวณหัวคิ้ว (glabellar frown lines) รอยข่นบนหน้าผาก (horizontal forehead lines) และรอยตีนกา (lateral canthal lines) พบว่าได้ผลดี และรายงานผลการรักษาครั้งแรกในปี ค.ศ. 1990⁸ จึงเกิดกระแสนิยมใช้ BTX ในกลุ่มแพทย์สาขาโรคผิวหนังเพิ่มขึ้นมาก⁹⁻¹⁷

ในปี ค.ศ.1994 Bushara Ko และ Park DM¹⁸ ได้สังเกตพบว่าในบริเวณผิวหนังซึ่งฉีด BTX รักษา hemifacial spasm มีเหงื่อลดลง จึงนำ BTX มารักษาภาวะเหงื่อออกมากกว่าปกติเฉพาะที่^{19,20} เช่น รักแร้

²¹⁻²² ฝ่ามือ²³⁻²⁵ พบว่าได้ผลดี ในปัจจุบัน BTX²⁶⁻²⁷ ยังนำไปใช้รักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งผิดปกติอีกหลายโรคและโรคอื่นๆ อีกหลายโรคที่กำลังทดลองใช้รักษา เช่น tremor, hemorrhoid, anal fissure, neurogenic bladder ใช้รักษาอาการปวดในอวัยวะต่างๆ ปวดไมเกรน ปวดกล้ามเนื้อแบบ myofascial อาการปวด tennis elbow ฯลฯ

เภสัชวิทยา^{1,28,29,30}

พิษ neurotoxin ของเชื้อ Clostridium botulinum ซึ่งเป็น exotoxin มีฤทธิ์ไม่ให้เกิดการหลั่งของ acetylcholine เข้าไปในช่องว่าง synaptic cleft ของปลายประสาท BTX จะไม่มีผลต่อการสร้างหรือการสะสมของสาร acetylcholine



ภาพที่ 1 ในภาวะปกติ acetylcholine จะแตกออกจาก vesicle เข้าสู่รอยต่อ neuromuscular และซึมเข้า motor end plate เกิด depolarization ทำให้กล้ามเนื้อหดตัว

ในภาวะปกติกล้ามเนื้อจะเกิดการหดเกร็งขึ้น เมื่อ acetylcholine จับกับตัวรับ (receptors) บน motor end plate ของ muscle membrane (ภาพที่ 1) เกิดขบวนการ depolarization ขึ้น กล้ามเนื้อจะหดตัว เนื่องจาก BTX ทำให้ไม่มีการหลั่งของ acetylcholine เมื่อปลายประสาทซึ่งมี BTX เกาะอยู่ถูกกระตุ้นก็จะไม่เกิด depolarization กล้ามเนื้อจึง

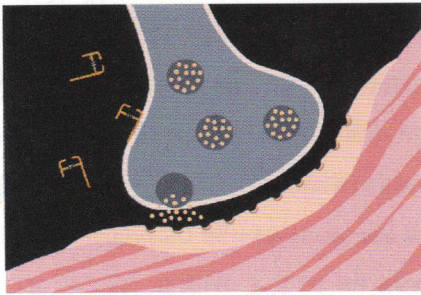
ไม่มีการหดตัว BTX จะออกฤทธิ์เฉพาะที่ในส่วนปลายประสาทเท่านั้น มีรายงานการเคลื่อนย้ายของยาบางส่วนเข้าสู่ประสาทไขสันหลัง แต่ก็ไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางคลินิก

พิษ neurotoxin ของเชื้อ Clostridium botulinum มี 7 ชนิด คือ BTX-A, BTX-B, BTX-C, BTX-D, BTX-E, BTX-F และ BTX-G โดยชนิด A จะมีฤทธิ์แรงสุด BTX-A ซึ่งใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบันจะผลิตจาก Clostridium botulinum, Hall strain โครงสร้าง BTX³⁰ ต้นแบบในระยะแรกเป็น polypeptides สายเดี่ยวขนาดยาวมีน้ำหนัก 150 kDa คุณสมบัติของพิษไม่รุนแรง แต่เมื่อ polypeptide ถูกแยกสลายได้เป็น 2 สาย คือ heavy chain (100 kDa) และสาย light chain (50 kDa) โดยมีสังกะสีเกาะอยู่ใน light chain เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงภายในสาย BTX พบว่าพิษจะมีฤทธิ์แรงขึ้น

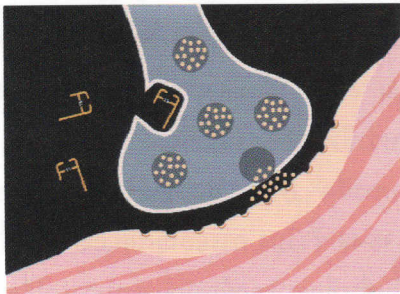
หลังการฉีด BTX พบว่ากล้ามเนื้อจะอ่อนแรงภายใน 36-48 ชั่วโมง การอ่อนแรงของกล้ามเนื้อจะไม่เกิดขึ้นทันทีเพราะจะต้องมีขั้นตอนการเปลี่ยนแปลง^{1,28,31} ของขาก่อน โดยขบวนการโบทูลินัมทอกซินเข้าสู่ปลายประสาทมี 4 ขั้นตอน (ภาพที่ 1-4) และการเปลี่ยนของปลายประสาทกลับสู่สภาพปกติมี 2 ขั้นตอน (ภาพที่ 5,6)

ขั้นตอนที่ 1. Binding step: BTX เกาะ cholinergic receptor (ภาพที่ 2)

โดยส่วน C-terminal ของ heavy chain จะเกาะกับ cholinergic receptor ซึ่งอยู่ที่ cell membrane ของ presynaptic cholinergic motor nerve terminal ได้เป็น toxin-receptor complex



ภาพที่ 2 Binding step: BTX-A ซึ่งประกอบด้วยสายกรดอะมิโน 2 สาย (heavy chain 100 kDa และ light chain 50 kDa) ซึ่งเกาะกันด้วย disulfide bond โดย heavy chain จะเกาะกับตัวรับ receptor ที่ผนังหุ้มของ presynaptic cholinergic motor nerve terminal



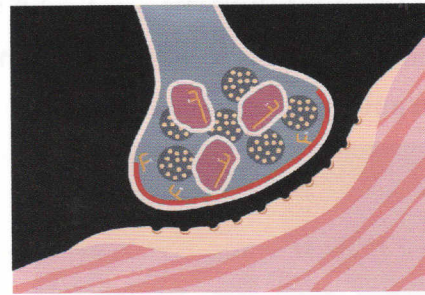
ภาพที่ 3 Internalization step: ผนังเซลล์ประสาทบริเวณดังกล่าวจะโอบล้อม BTX-A กลายเป็น vesicle ลอยภายในเซลล์

ขั้นตอนที่ 2 Internalization step: BTX เคลื่อนเข้าภายในเซลล์ (ภาพที่ 3)

ผนังหุ้มเซลล์สมองบริเวณปลายประสาทจะโอบล้อม BTX ซึ่งเกาะอยู่กับตัวรับ (toxin-receptor complex) แล้วหลุดเข้าไปภายในเซลล์กลายเป็น toxin-containing vesicle ใน cytoplasm ของเซลล์ประสาท

ขั้นตอนที่ 3 translocation step: การเคลื่อนย้ายของ BTX ภายในเซลล์ (ภาพที่ 4)

BTX ซึ่งประกอบด้วยสาย heavy chain เกาะกับสาย light chain ภายใน vesicle จะมีการเปลี่ยนแปลงโดยสายทั้งสองหลุดออกจากกันตรง disulfide bond แยกเป็น 2 สาย และพบว่าเฉพาะ light chain จะหลุดลอยออกนอก vesicle เข้ามาใน cytoplasm ของเซลล์ประสาท ขบวนการนี้ต้องอาศัย N-terminal ของ heavy chain เป็นตัวช่วยให้ light chain ผ่านออกจาก vesicle ได้

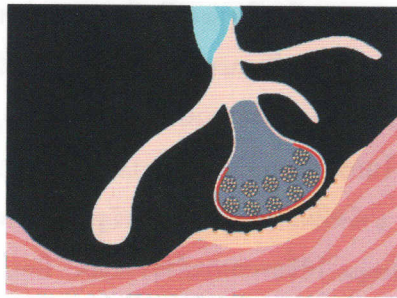


ภาพที่ 4 Translocation step: สาย ของ BTX-A 2 สาย ที่เกาะกันจะหลุดออกบริเวณ disulfide bond ส่วน light chain จะเคลื่อนออกมาอยู่ใน cytoplasm ของเซลล์ประสาทและยับยั้งไม่ให้ acetylcholine หลังเข้า รอยต่อ neuromuscular junction (blocking step)

ขั้นตอนที่ 4 Blocking step การยับยั้งการหลั่งของ acetylcholine

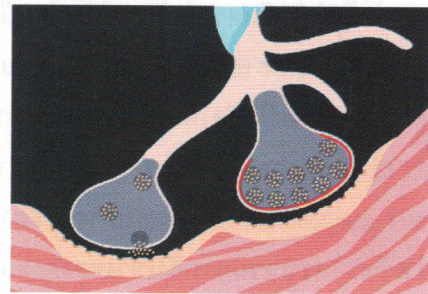
การยับยั้งการหลั่งของ acetylcholine ซึ่งเป็น neurotransmitter โดย light chain จะเกาะกับตัวรับ (receptor) จากการศึกษานี้ที่ nerve ending จะพบว่ามีตัวรับ (receptor) ของ light chain หลายชนิดซึ่งแต่ละชนิดจะมีความจำเพาะต่อ light chain ของ BTX แต่ละชนิด (ตาราง 1) เช่น C terminal ของ light

chain ของ BTX-A มีความจำเพาะกับตัวรับ SNAP25 (25 kDa synaptosome associated protein) โดยเมื่อ BTX-A เกาะกับ SNAP 25 ก็จะยับยั้งการหลั่งของ acetylcholine ที่ neuromuscular junction Gin70-Phe77 ซึ่งเป็นกรดอะมิโนใน BTX-B จะมีความจำเพาะกับตัวรับ VAMP (vesicle-associated membrane protein) และ synaptobrevin ที่อยู่บริเวณ



ภาพที่ 5

เยื่อหุ้มปลายประสาท ในขบวนการยับยั้งการหลั่ง acetylcholine ของ BTX จะไม่ใช่แค่เคลือบไอออน แต่ถ้ามีการกระตุ้นประสาทร่วมหรือการเกิดพลังงานเผาผลาญภายในเซลล์จะช่วยเร่งขบวนการยับยั้งการหลั่ง acetylcholine ได้ จากการทดลองพบว่าความเป็นกรดภายในเซลล์ก็จะช่วยเร่งส่วนความเย็นก็จะลดขบวนการปลดปล่อย acetylcholine



ภาพที่ 6

ภาพที่ 5,6 การเกิดแขนงของปลายประสาทใหม่หลังฉีด BTX-A และมีการสร้าง neuromuscular junction ใหม่ขึ้นในบริเวณใกล้เคียง

ตารางที่ 1 แสดง fusion proteins ซึ่งเป็นตัวรับ (receptor) ของ BTX ชนิดต่างๆ²⁸

ชนิดของ BTX	ชนิดของตัวรับ	ตำแหน่งที่พบตัวรับ
BTX-A	SNAP-25	Presynaptic plasma membrane
BTX-B	VAMP/synaptobrevin	Synaptic vesicle
BTX-C	SYNTAXIN, SNAP-25	Presynaptic plasma membrane
BTX-D	VAMP, synaptobrevin,	Synaptic vesicle
	cellubrevin	Vesicles of endocytosing/recycling system
BTX-E	SNAP-25	Presynaptic plasma membrane
BTX-F	VAMP, synaptobrevin,	Synaptic vesicle
	cellubrevin	Vesicles of endocytosing/recycling system
BTX-G	VAMP, synaptobrevin	

ขั้นตอนที่ 5 Resprouting ของ axon (ภาพที่ 5)

BTX จะสามารถซึมย้อนเข้าสู่ประสาทส่วนกลางได้บ้างแต่ไม่ก่อให้เกิดความผิดปกติและพบว่า

หลังจากฉีด BTX เพียง 2 วัน จะมีแขนงของ axon เกิดขึ้นใหม่

ขั้นตอนที่ 6 Re-establishing motor end-plate (ภาพที่ 6)

มีการสร้าง motor end-plate ใหม่ในแต่ละแขนง axon ที่แตกใหม่ ทำให้มีการหลั่งของ acetylcholine เมื่อมีการแตกแขนง axon เพิ่มขึ้น การหลั่งของ acetylcholine ก็จะเพิ่มขึ้นตามลำดับทำให้กล้ามเนื้อเกิดการรัดตัวได้และเมื่อ motor end-plate เดิมกลับสู่ภาวะปกติแขนง axon ซึ่งเกิดใหม่ก็จะค่อยสลายหายไป BTX จะไม่ลดการสร้างหรือลดปริมาณการสะสมของ acetylcholine ในบริเวณปลายประสาท และ BTX ก็จะไม่รบกวนการเดินทางของกระแสประสาท ดังนั้นอาการอัมพาตที่เกิดจะเป็นเฉพาะที่ และเป็นเพียงชั่วคราว

การสร้างภูมิต้าน BTX และภาวะดื้อยา^{32,33}

หลังจากฉีด BTX กล้ามเนื้อจะเริ่มอ่อนแรงภายใน 48-72 ชั่วโมง อาจมีอาการแพ้ที่ 1-2 สัปดาห์ และกล้ามเนื้อจะอ่อนแรงนาน 4-6 เดือน จากการตรวจหาสารต้านภูมิ BTX พบ anti BTX antibody ชนิด IgG ในผู้ป่วยโรค cervical dystonia หลังการฉีด BTX 200-1200 หน่วย เพียงครั้งเดียวและพบว่าการสร้างสารต้านภูมิ BTX จะแปรผันโดยตรงกับขนาดของยาและความถี่ของการฉีด BTX มีรายงานการตรวจหาสารต้านภูมิ BTX หลังจากฉีด BTX รักษาโรคกล้ามเนื้อหดเกร็ง (dystonia) พบสารต้านภูมิได้ร้อยละ 3-5 และพบว่าในผู้ป่วยซึ่งไม่ตอบสนองต่อ BTX ประมาณร้อยละ 30 พบมีสารต้านภูมิ BTX จึงไม่ควรฉีด BTX บ่อยครั้งควรเว้นระยะการฉีดให้นานกว่า 2-3 สัปดาห์และเมื่อเกิดสารต้านภูมิ BTX-A การรักษาอาจต้องเปลี่ยนไปใช้ BTX-

B³⁴ หรือ BTX-F ซึ่งก็มีประสิทธิภาพด้อยกว่าแทน แต่มีตัวรับ (receptor) แตกต่างกว่า BTX-A ในปัจจุบันมีความพยายามเตรียม BTX-A ให้บริสุทธิ์ขึ้น เพื่อป้องกันการเกิดภาวะดื้อยาจากการเกิดสารต้านภูมิ

หน่วยยา BTX^{1,35,36}

ยาฉีด BTX นี้ใช้ปริมาณเป็นหน่วย (unit) โดยยา 1 หน่วย หมายถึงปริมาณยาฉีดที่สามารถฆ่าหนู Swiss-Webster เพศเมียขนาดน้ำหนัก 18-20 กรัม ตายได้ร้อยละ 50 ของจำนวนหนูทั้งหมด (LD₅₀) และ 1 นาโนกรัมของยาฉีดจะมีความแรงเท่ากับ 2.5 หน่วย ยาฉีดที่ผลิตในประเทศสหรัฐอเมริกาโดยบริษัท Allergan ใช้ชื่อทางการค้าว่า Botox[®] มีขนาด 100 หน่วย ต่อหนึ่งขวด ส่วนยาฉีดที่ผลิตในประเทศอังกฤษใช้ชื่อทางการค้าว่า Dysport[®] ผลิตโดยบริษัท Spreywood Pharmaceuticals มีขนาดยา 500 หน่วย ต่อหนึ่งขวด

ในปัจจุบันได้มีการศึกษาประสิทธิภาพของ BTX ในมนุษย์โดยฉีด BTX เข้ากล้ามเนื้อ extensor digitorum brevis และอาจกำหนดมาตรฐานหน่วยของ BTX ใหม่ให้เป็น international unit มีการประชุมร่วมกันของ World Health Organization และ National Institute of Biological Standard and Control (UK) เพื่อให้ได้ข้อตกลงกันและคงมีการประกาศใช้ในเวลาต่อไป

การศึกษาในลิงโดยฉีด BTX เข้ากล้ามเนื้อหรือฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำพบว่า BTX 40 หน่วยต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม จะทำให้ลิงเสียชีวิตได้ แต่ขนาดยาที่ทดลองนี้เป็นปริมาณที่สูงกว่าที่ใช้รักษา มาก ปริมาณของยาฉีดในการรักษา (therapeutic dose) โรคกล้ามเนื้อหดเกร็งเท่ากับ 10-400 หน่วย

ส่วนขนาดของชาตินิดในเด็กจะให้ไม่เกิน 12 หน่วย
ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม และใช้ไม่เกิน 400 หน่วย
ต่อการฉีด 1 ครั้ง

พิษของ BTX เมื่อได้รับในปริมาณสูงในมนุษย์
ยังไม่มีรายงานแต่ในสัตว์ทดลองพบว่าต้องใช้ขนาด
ยาสูงมาก เมื่อคำนวณขนาดยาที่ก่อให้เกิดพิษใน
สัตว์ ในคนซึ่งน้ำหนักตัว 70 กิโลกรัม จะต้องใช้
BTX จะสูงถึง 3000 ยูนิต การฉีด BTX ควรฉีดห่าง
กันอย่างน้อย 3 เดือน เพื่อป้องกันการสร้างสารต้าน
ภูมิ

BTX-B ซึ่งผลิตในประเทศสหรัฐอเมริกาได้มีการ
ทดลองใช้ในโรคกล้ามเนื้อหดเกร็งพบว่าได้ผล
ดีพอควรแต่ต้องใช้ในปริมาณสูงกว่า BTX-A และ
ผลของยาอยู่ได้เพียง 1-2 เดือน แต่ BTX-B อาจจะมี
ประโยชน์ในผู้ป่วยซึ่งมีภูมิต่อต้าน BTX-A ส่วน
BTX ซึ่งผลิตได้ในประเทศญี่ปุ่นยังไม่แพร่หลาย

การผลิต antitoxin สำหรับ BTX บริษัท
Allergen ได้จัดเตรียมไว้แล้วแต่ก็ยังไม่มีการนำไป
ใช้

ตำรับยา BTX^{1,36,37,38}

การผลิต BTX จะต้องคำนึงถึงคุณภาพ, ความ
ปลอดภัย และประสิทธิภาพที่ได้มาตรฐานในทุก
batch ของยา การขนส่งหรือการเก็บรักษายาก็จะ
ต้องระวังอย่าให้เกิดการเสื่อม ในขวดยา BTX จะ
ประกอบด้วย albumin ความเข้มข้นที่พอเหมาะและอยู่
ในภาวะสูญญากาศ Botox[®] ซึ่งผลิตจากบริษัท
Allergen ใน 1 ขวด จะมี botulinum toxin type A
100 หน่วย human albumin 0.5 มิลลิกรัม และ
โซเดียมคลอไรด์ 0.9 มิลลิกรัม และใน batch BCB
20-24 ซึ่งใช้อยู่ในปัจจุบันจะมีโปรตีนต่ำกว่า batch
BCB 79-11 ซึ่งเตรียมได้ในเดือน 11 (พฤศจิกายน)

1979 batch BCB 79-11 และได้ใช้มานานถึง 10 ปี
จึงได้ถูกทดแทนด้วย batch 20-24 พบว่า BTX-A 5
แนนนโนกรัมใน batch BCB 20-24 จะมีประสิทธิภาพ
เท่ากับ 25 แนนนโนกรัมใน batch BCB 79-11
ดังนั้นการเกิดสารต่อต้าน BTX-A ใน batch BCB
20-24 ควรจะน้อยกว่า batch BCB 79-11 ส่วนยา
Dysport[®] 1 ขวดจะมี BTX-A 500 หน่วย เนื่องจาก
Botox[®] และ Dysport[®] ได้มาจากขบวนการผลิตแตก
ต่างกันซึ่งมีความแรงของยาแตกต่างกันโดย 1
หน่วย ของ Botox[®] จะมีความแรงเทียบเท่ากับ 40
หน่วย ของ Dysport[®]

BTX เป็นพิษที่เตรียมโดยใช้ขบวนการซึ่ง
ปราศจากโปรตีนและใช้สารเคมีน้อยที่สุด คุณภาพ
ของ BTX จะต้องคงตัวจนถึงเวลาใช้งาน ยาซึ่งยังไม่
ผสมจะเก็บไว้ในอุณหภูมิต่ำกว่า 5°C เมื่อผสมแล้ว
ให้เก็บรักษาไว้ในอุณหภูมิ 2°C-8°C วิธีการผสม
BTX บริษัท Allergen แนะนำให้ใช้น้ำเกลืออนอร์
มอลซึ่งปราศจากสารกันบูดเพราะสารกันบูด benzyl
alcohol จะทำลาย BTX ได้และเนื่องจากขวดยาเป็น
สูญญากาศในการผสมควรให้น้ำเกลือไหลเข้าไปใน
ขวดเองอย่างช้าๆ อย่าใช้แรงดันน้ำเกลือเข้าในขวด
ไม่เข้าขวดและอย่าให้เกิดฟองอากาศในขณะผสม
ยาเพราะฟองอากาศและแรงเสียดสีอาจทำลายพิษได้
การเจือจาง BTX แพทย์แต่ละท่านจะใช้แตกต่างกัน
แพทย์บางท่านนิยมใช้ชนิดเข้มข้น 1 มิลลิลิตรต่อ
BTX 100 หน่วย แต่บางท่านใช้เจือจาง 10 มิลลิลิตร
ต่อ BTX 100 หน่วย ในกลุ่มแพทย์ซึ่งชอบใช้ชนิด
เข้มข้นเพราะต้องการให้ยาฉีดอยู่เฉพาะที่ไม่เขอะไป
บริเวณใกล้เคียงแต่ในกลุ่มแพทย์ที่นิยมเจือจาง
เพราะสามารถแบ่งฉีดได้หลายจุดและยังช่วย
ประหยัดค่าใช้จ่าย จึงก็มีข้อถกเถียงว่าควรเจือจาง

BTX เช่นใดแต่ในเอกสารกำกับของ Botox® ให้ข้อมูลให้สามารถเจือจางน้ำเกลือออร์มอลได้ 1-8

มิลลิลิตร. (ตาราง 2) โดยให้แพทย์แต่ละท่านจะพิจารณาใช้เอง

ตารางที่ 2. Suggested dilutions of Botox®

Diluent added* (mL)	Resulting dose Units per 0.1 mL	Units per 0.01 mL
1.0	10.0	1.0
2.0	5.0	0.5
4.0	2.5	0.25
8.0	1.25	0.125
10.0	1.0	0.1

ยา BTX เมื่อเจือจางแล้วควรใช้ภายใน 24 ชั่วโมง^{1,37-38} เพราะประสิทธิภาพยาอาจลดลงและเนื่องจากการเจือจางใช้น้ำเกลือชนิดไม่ผสมสารกันบูด ถ้าเก็บยาไว้นานเชื้อโรคที่หลุดรอดเข้าไปสามารถเพิ่มปริมาณมากขึ้นได้จึงอาจไม่ปลอดภัยที่จะนำมาฉีด แต่เนื่องจากยามีราคาแพงและจากการศึกษาพบว่าประสิทธิภาพของยาหลังเจือจางจะคงตัวได้นานถึง 2 สัปดาห์⁹ ถ้าเก็บยาไว้ในอุณหภูมิ 2-8 °C ในปัจจุบันแพทย์หลายท่านจะใช้ยาที่ผสมแล้วภายใน 2 สัปดาห์ บางรายงานพบว่ายาจะสามารถใช้ได้ยาวนานถึง 30 วัน^{6,16} ในปัจจุบันบริษัท Allergan ได้ทดลองความคงตัวของ Botox® ใน batch BCB 20-30 พบว่าสามารถทนต่ออุณหภูมิสูงขึ้นและได้พัฒนาให้สามารถเก็บยาซึ่งยังไม่เจือจางไว้ในตู้เย็นอุณหภูมิ 3-5 °C ได้นาน 24 เดือน

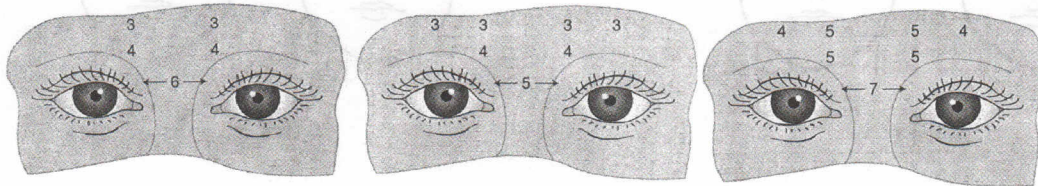
วิธีการฉีด^{1,8,12}

การใช้ BTX ในวิชาโรคผิวหนังมีจุดประสงค์ให้กล้ามเนื้อคลายตัวไม่ต้องการให้เกิดอัมพาตเหมือน เช่น การรักษาโรคกล้ามเนื้อหดเกร็งจึงใช้ปริมาณยาต่ำเพียง 1-6 หน่วยต่อจุด การฉีดเข้ากล้ามเนื้อได้

ผิวหนังแต่ละจุดจะกระจายโดยรอบรอยฉีดกว้าง 2.5-3.0 เซนติเมตร ดังนั้นปริมาณยาโดยรวมในการฉีดแต่ละครั้งจะแตกต่างกันตามความกว้างของพื้นที่ผิวหนังและจำนวนรอยย่นของผิวหนังแต่ละราย โดยประมาณการรักษารอยย่นบนหน้าผากจะใช้ Botox® ประมาณ 5-25 หน่วย รอยย่นหัวคิ้วใช้ 5-20 หน่วย รอยตีนกา 5-15 หน่วย ร่องรอย nasolabial 2.5-5 หน่วย รอยย่นบริเวณคอ 10-20 หน่วย วิธีการฉีดยาในหลอดเลือดดำอินซูลินใช้เข็มเบอร์ 27-30 และเนื่องจากกล้ามเนื้อบริเวณใบหน้าอยู่ตื้นจึงสามารถฉีดได้โดยไม่ต้องอาศัย electromyography เหมือนเช่นการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง การกำหนดจุดฉีดให้ผู้ป่วยเกร็งกล้ามเนื้อมัดที่จะฉีดใช้ปากกาจุดที่บริเวณกล้ามเนื้อรัดตัวทำให้เกิดรอยย่นมากที่สุดไว้ แต่ควรฉีดยาในขณะที่กล้ามเนื้อคลายตัว การฉีด BTX ในบริเวณหน้าผากและหัวคิ้ว ซึ่งผิวหนังอยู่ชิดติดกะโหลกให้แทงเข็มตรงๆ จนเกือบถึงกะโหลกแล้วจึงเดินยา ส่วนการฉีดยาในตีนกาให้สอดเข็มฉีดได้ชั้นไขมันพยายามหลีกเลี่ยงเลือดฝอยการฉีดยารอบดวงตาต้องฉีดให้

ห่างจากขอบเปลือกตาอย่างต่ำ 1 เซนติเมตร ปริมาณต่ำจะปลอดภัยกว่าและสามารถฉีดเพิ่มเติม
แพทย์ควรศึกษากายวิภาคของกล้ามเนื้อในบริเวณ ได้ภายหลัง
ดังกล่าวก่อน⁴ และการฉีดต้องให้ขนาดยาเท่ากัน 2
ข้าง เพื่อให้รูปหน้าซ้ายขวาเหมือนกัน การฉีดยาใน

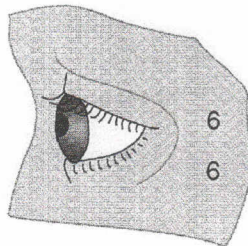
ภาพแสดงวิธีการฉีด BTX-A (Botox[®]) เพื่อรักษารอยเหี่ยวย่น โดย Dr.Alastair และ Dr.Jean Carruthers⁸



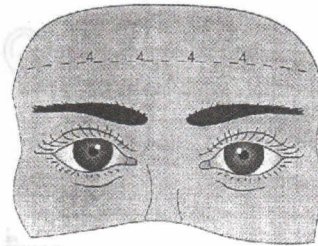
ภาพที่ 1

ภาพที่ 2

ภาพที่ 3



ภาพที่ 4



ภาพที่ 5

ภาพที่ 1 ในหญิงซึ่งมีคิ้วโค้งและรอยข่นหัวคิ้วเล็กน้อยจะใช้ขนาดยา BTX-A (Botox[®]) ประมาณ 20 หน่วยดังนี้

- 5-6 หน่วย ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ procerus จุดกลางระหว่างคิ้ว,
- 4 หน่วย ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ corrugator ด้านใน ฉีดเหนือหัวตาสูงกว่าขอบกระดุกเปลือกตา,
- 3 หน่วย ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ corrugator โดยฉีดเหนือคิ้ว

ภาพที่ 2 ในหญิงซึ่งคิ้วเป็นเส้นตรง กล้ามเนื้อจะรัดตัวมากกว่าคนซึ่งมีคิ้วโค้ง จะต้องเพิ่มจุดฉีด BTX-A เหนือกระดุกเปลือกตา 1 เซนติเมตร แนวเส้น midpupillary

ภาพที่ 3 รอยข่นหัวคิ้วในชาย จะมีรอยลึกกว่าเพราะกล้ามเนื้อมีขนาดใหญ่กว่าจะฉีด 7 จุด และใช้ปริมาณยาสูงกว่า

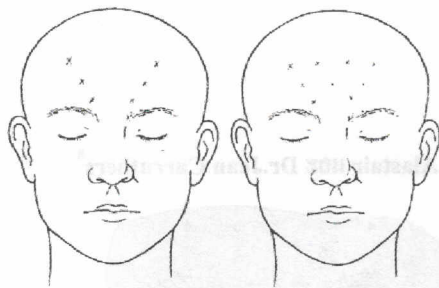
ภาพที่ 4 รอยตีนกาใช้ BTX-A (Botox[®]) ฉีด 2-3 จุด

จุดที่ 1 ฉีดบริเวณหางตาห่างจากขอบกระดุกเปลือกตา 1.5 เซนติเมตร

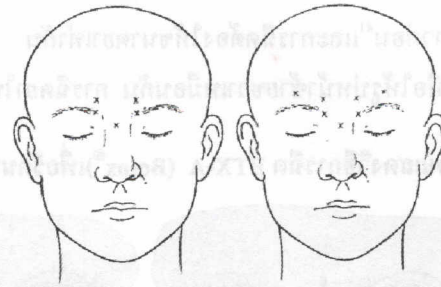
จุดที่ 2 ฉีดต่ำจากจุดแรก 1.5 เซนติเมตร และขยับมาด้านในเล็กน้อย

ภาพที่ 5 รอยข่นกลางหน้าผาก ฉีดในจุดกลางระหว่างไรผมกับคิ้ว แบ่งเป็นระยะห่างเท่ากัน 4 จุด ใช้ BTX-A (Botox[®]) จุดละ 4 หน่วย

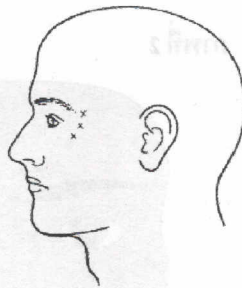
ภาพแสดงวิธีการฉีด BTX-A (Botox[®]) รักษาหัวรอยของ Dr.Benedetto AV¹



ภาพที่ 1



ภาพที่ 2



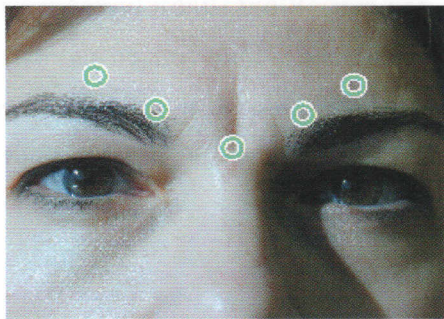
ภาพที่ 3

ภาพที่ 1 การรักษาหัวรอยบริเวณหน้าผากจะลากเป็นเส้นตัว V ฉีด Botox[®] จุดละ 2 หน่วย จุดแรกฉีดที่หัวคิ้วและเลื่อนขึ้นไปในแนวขาตัว V อีก 2 จุด รวม 6 จุด และอาจฉีดเพิ่มในพื้นที่ภายในตัว V ถ้าหัวรอยลึก

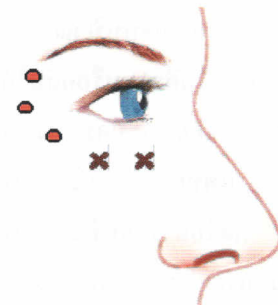
ภาพที่ 2 การรักษารอยข่นหัวคิ้วจุดที่จะฉีด คือ บริเวณหัวคิ้ว ในระดับหัวตาเหนือ supraciliary arch เแทงเข็มไปตามแนวคิ้วฉีดยา Botox[®] 4-6 หน่วย ในขณะที่กำลังถอนเข็ม เมื่อเข็มมาถึงจุดเดิมให้แทงเข็มตรงขึ้นไปด้านบนของหน้าผาก ฉีดยาอีก 4-6 หน่วย จุดที่ 3 ฉีด Botox[®] ที่กล้ามเนื้อ procerus ตำแหน่งที่ฉีดคือจุดตัดของเส้นซึ่งทำมุม 45° กับคิ้ว ในชายจะฉีด BTX-A เพิ่มอีก 4-6 หน่วย เหนือคิ้วเพื่อแก้คิ้วซึ่งถูกดึงโก่งขึ้น

ภาพที่ 3 รอยตีนกาใช้ Botox[®] 2-3 หน่วย จุดที่ฉีดระดับหางตาห่างจากขอบกระดูกเบ้าตาข้าง 1 เซนติเมตร และฉีดอีกจุดละ 3 หน่วยต่ำกว่าจุดแรก 1-2 จุด ในบริเวณหางตาควรใช้ยาในปริมาณต่ำเพราะอาจทำให้เปลือกตาล่างห้อยปิดไม่สนิทเมื่อหลับตา

ภาพแสดงวิธีการฉีด BTX-A (Botox®) รักษาหัวรอยจาก Dr.Binder WJ¹²

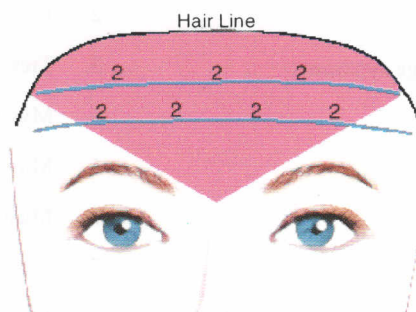


ภาพที่ 1



● มาตรฐานทั่วไป
× มีหัวรอยได้ตา

ภาพที่ 2

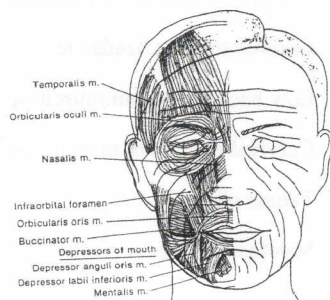
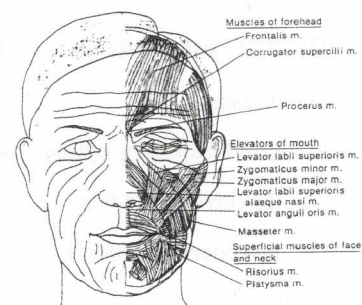


ภาพที่ 3

ภาพที่ 1 รักษาหัวรอยคิ้วขมวด จุดร่องลึกบริเวณหัวคิ้วด้านซ้ายและด้านขวาและจุดห่างจุดแรกในระยะ midpupillary line ซึ่งเป็นกล้ามเนื้อ corrugator และจุดกลางหน้าผากฉีดเข้ากล้ามเนื้อ procerus ฉีดจุดละ 2.5-4 หน่วย

ภาพที่ 2 รักษารอยตีนกา รอยตีนกาจะมีประมาณ 3 เส้น กำหนดจุด 3 จุด บริเวณร่องลึกให้ห่างจากขอบเปลือกตา 1-1.5 เซนติเมตร ฉีดจุดละ 2.5-4 หน่วย ถ้ามีหัวรอยในบริเวณใต้ตาอาจฉีดเพิ่มอีก 2 จุด

ภาพที่ 3 หัวรอยหน้าผาก ฉีดตามร่องลึก ในบริเวณปลายคิ้วจะต้องฉีดสูงจากคิ้ว 1 เซนติเมตร ฉีด จุดละ 2-4 หน่วย



ภาพแสดงกายวิภาคของกล้ามเนื้อและหัวรอยบนใบหน้า

ผลข้างเคียงของ BTX^{1,15}

พบน้อย เช่น อาการเจ็บบริเวณฉีด ผิวหนังเกิดรอยข้ำจากการฉีด มีน็หรือคันหรือคันได้ แต่ถ้าใช้เข็มขนาดเล็กและฉีดอย่างระมัดระวังมักไม่เกิดปัญหาดังกล่าว แพทย์บางท่านนิยมให้ประคบด้วยความเย็น แต่ไม่ควรขี้นบริเวณฉีดเพราะยาอาจกระจายออกนอกกรอยฉีด หลังฉีดแนะนำให้ผู้ป่วยใช้

กล้ามเนื้อดังกล่าว 2-3 ชั่วโมง เช่น ขี้ม ขมวดคิ้วหรือเล็กคิ้ว ฯลฯ จะช่วยให้ยาเข้าไปเกาะในเซลล์สะดวกขึ้นก่อนฉีดควรตามประวัติการรับประทานยากลุ่มแอสไพรินหรือยา non-steroidal antiinflammatory drug ซึ่งจะทำให้เกิดรอยข้ำง่าย ให้หยุดยาดังกล่าว 7-10 วันก่อนฉีด BTX

ตารางที่ 3 ข้อบ่งชี้ของการใช้ยาฉีดโบทูลินัมชนิดเอ ในปัจจุบัน⁴¹

I. โรคทางระบบประสาท

a) Dystonia

1. Blepharospasm and Meige syndrome
2. Spasmodic torticollis
3. Oromandibular dystonia
4. Craniocervical dystonia
5. Spasmodic dysphonia
6. Task-specific dystonia (occupational cramp) eg. Writer's cramp, musician cramp
7. Foot dystonia
8. Hemidystonia
9. Generalized dystonia
10. Drug-induced dystonia
11. Psychogenic dystonia
12. Any form focal dystonia
13. "Off" painful dystonia in Parkinson's disease
14. Life-threatening dystonic posturing of the cervical and thoracic spine
15. Jaw opening dystonia

b) Muscular spasms

1. Hemifacial spasm
2. Essential tremor
3. Tics
4. Myoclonus
5. Musculoskeletal spasm
6. Muscle cramp
7. Facial synkinesis and "crocodile tear"
8. Bruxism
9. Post-paretic hemifacial spasm
10. Head tremor
11. Midbrain tremor
12. Unusual tremor disorder
13. Palatal myoclonus

c) Pain

1. Temporo-mandibular joint disorder
2. Chronic tension headache
3. Low back pain from muscle spasm
4. Cervical pain from muscle spasm
5. Tennis elbow
6. Myofascial pain

ตารางที่ 3 (ต่อเนื่อง)

d) Spasticity	3. Voice tremor
1. Lower limb spasticity in cerebral palsy	IV) โรคทางระบบทางเดินอาหาร
2. Spasticity in myelopathy	1. Achalasia
3. Post-stroke spastic hemiparesis	2. Anismus
4. Spasticity in multiple sclerosis	3. Anal fissure
5. Adductor spasticity	4. Hemorrhoid
6. Spastic limp	5. Proctalgia
7. Hereditary spastic paraplegia	V) โรคทางระบบทางเดินปัสสาวะ
e) Miscellaneous	1. Detrusor-sphincter dyssynergia
1. Gustatory sweating	2. Neurogenic bladder dysfunction
2. Habitual luxation of the mandible	3. Spastic pelvic floor syndrome
3. Spasmodic laryngeal dyspnea	4. Insufficient neobladder emptying
4. Hand sweating and axillary sweating	VI) โรคทางสูติ-นรีเวชวิทยา
II. โรคทางจักษุวิทยา	1. Vaginismus
1. Strabismus	2. Coital pain
2. Acute and chronic abducens nerve palsy	VII) ด้านศัลยกรรมตกแต่ง
3. Congenital nystagmus	1. Glabellar frown lines
4. Nystagmus	2. Facial wrinkles
III) โรคทางโสต คอ นาสิก และลาริงซ์วิทยา	3. Crow-feet
1. Abductor spasmodic dysphonia	4. Facial asymmetry
2. Abductor laryngeal dysphonia	

ปัญหาแทรกซ้อนหลังฉีด BTX¹

1. หนังตาตก (ptosis of upper lid) พบได้หลังฉีดยารักษารอยย่นของหน้าผากจะเกิดหลังฉีด 7-10 วัน และอาการจะดีขึ้นภายใน 2-4 สัปดาห์
2. คิ้วตก (brow ptosis) การฉีดยารักษารอยย่นหน้าผาก ถ้าฉีดบริเวณใกล้หางคิ้วจะทำให้ไม่

สามารถเลิควิวได้ทำให้ใบหน้าไม่สามารถแสดงความรู้สึก (mask face)

3. มุมปากบนห้อยลง (lip ptosis) การฉีดรอยย่นแก้มถ้าฉีดลึกอาจซึมเข้ากล้ามเนื้อ zygomaticus ได้และทำให้ริมฝีปากบนหย่อนลงได้

4. ตาแห้งการฉีด BTX รักษาอาการตาแห้งซึมเข้าต่อมน้ำตา⁴⁰ ทำให้การสร้างน้ำตาลดลง

5. การฉีดซ้ำหลายครั้งกล้ามเนื้ออาจลีบและเกิดพังศึคในกล้ามเนื้อ

6. การเกิดภูมิต้าน BTX จากการศึกษาพบว่าถ้าฉีดในปริมาณมากกว่า 300 หน่วย ทุกเดือนติดต่อกันจะทำให้เกิดสารต้านภูมิได้

ข้อควรระวังเพื่อป้องกันการเกิดปัญหาแทรกซ้อน

1. ศึกษาภาววิทยาของกล้ามเนื้อ⁴² และมีความเข้าใจถึงผลรวมการแสดงผลของใบหน้าเมื่อกล้ามเนื้อทั้งหมดทำงานร่วมกันเพราะมีกล้ามเนื้อบางส่วนหดตัวน้อยลงจากฤทธิ์ของยา BTX

2. อย่ากดบริเวณรอยฉีดแรงไม่คลึงรอยฉีด เพราะจะทำให้ยากระจายออกนอกนอกรอยฉีด

3. ควรฉีดยาในปริมาณต่ำ

4. ไม่ฉีดยาในบริเวณใต้คิ้วและการฉีดยารอบดวงตาต้องวัดระยะให้จุดฉีดห่างจากขอบกระดูกเบ้าตา 1 เซนติเมตร

5. หลังฉีดยาผู้ป่วยควรอยู่ทำนังนาน 3-4 ชั่วโมงเพื่อไม่ให้ยาไหลจากจุดฉีดและควรใช้กล้ามเนื้อหลังฉีดยาเพื่อช่วยให้ยาเกาะกับตัวรับ (receptor) ดีขึ้น

6. ถ้าผู้ป่วยได้รับยาซึ่งมีผลต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อร่วมด้วย เช่น aminoglycosides,⁴³ penicillamine, quinine, and calcium channel blockers ฤทธิ์ยาอาจเสริมกันต้องปรับขนาดยาให้เหมาะสม

7. ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยซึ่งเป็นโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง เช่น myasthenia gravis

8. ไม่ควรใช้ในหญิงตั้งครรภ์หรือหญิงที่ให้นมบุตร

สรุป

โบทูลินัมทอกซิน (BTX) ได้มีวิวัฒนาการมานาน 30 ปี จากเดิมเป็นสารพิษผลิตเป็นอาวุธชีวภาพเพื่อทำลายมนุษยชาติและได้เปลี่ยนเป็นยาเพื่อรักษาโรคกล้ามเนื้อหดเกร็ง⁴¹ เช่น blepharospasm, strabismus, cervical dystonia ฯลฯ (ตารางที่ 3) BTX ได้ช่วยเด็กซึ่งทุพพลภาพเพราะกล้ามเนื้อหดเกร็งจากโรคสมองอักเสบ (cerebral palsy) กลับมามีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น และยังนำไปรักษาอาการปวดเรื้อรังซึ่งยังไม่มีวิธีรักษาที่มีประสิทธิภาพเพียงพอ เช่น ปวดกล้ามเนื้อ myofascial pain ปวดเส้นเอ็น tennis elbow ปวดศีรษะไมเกรน หรือ tension headache ยา BTX ยังคลายการหดตัวของหูรูดของระบบทางเดินอาหารและทางเดินปัสสาวะช่วยการขับถ่ายอุจจาระและปัสสาวะดีขึ้น (ตารางที่ 3) และในวิชาโรคผิวหนัง BTX ได้นำมาใช้รักษาหริ้วรอยถ้าผู้ป่วยไม่ต้องผ่าตัด และยากำลังพัฒนาเพื่อช่วยแก้ความบกพร่องของโครงสร้างใบหน้า (facial rejuvenation) BTX ยังจะช่วยลดเหงื่อและลดการสร้างน้ำลายได้ แพทย์หลายสาขา กำลังสนใจและได้นำ BTX ไปทดลองรักษาโรคหลายโรค^{6,44,45} แพทย์ควรมีความรู้ความเข้าใจเกสัวิทยาของ BTX วิธีการผสมการเก็บรักษาที่ถูกต้องเพื่อรักษาประสิทธิภาพของยาและแพทย์จะต้องมีความรู้พื้นฐานทางกายวิภาคของกล้ามเนื้อ เข้าใจการทำงานของกล้ามเนื้อแต่ละมัดและผลรวมของการหดตัวของกล้ามเนื้อทั้งกลุ่มว่าทำให้โครงสร้างของอวัยวะส่วนนั้นเปลี่ยนแปลงเช่นใด แพทย์ควรใช้ยาคด้วยความรอบรู้และรอบคอบ เพื่อประโยชน์สูงสุดของผู้ป่วย เนื่องจากผลข้างเคียงของยาดำรงแต่ราคา

ก่อนข้างสูง จึงควรใช้ให้คุ้มค่าและควรใช้ในทาง สร้างสรรค์

References

1. Benedetto AV. The cosmetic uses of botulinum toxin A. *Int J Dermatol* 1999; 38: 641-55.
2. Schantz EJ. Historical perspective. In: Jankovic J, Hallet M, eds. *Therapy with botulinum toxin*. New York, NY: Marcel Dekker 1994: XXIII-XXVI.
3. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmol* 1980; 87: 1044-9.
4. Scott AB, Kennedy EG, Stubbs HA. Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 347-50.
5. Tsui JK, Eisen A, Stoessl AJ. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* 1986; 2: 245-7.
6. Jankovic J, Schwartz K, Donovan DT. Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 633-9.
7. Jankovic J, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med* 1991; 324: 1186-94.
8. Carruthers A, Carruthers J. The treatment of glabellar furrows with botulinum A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol* 1990; 16: 83.
9. Carruthers A, Carruthers J. History of the cosmetic use of botulinum A exotoxin. *Dermatol Surg* 1998; 24: 1168-70.
10. Carruthers A, Kiene K, Carruthers J. Botulinum A exotoxin use in clinical dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 788-97.
11. Carruthers JDA, Carruthers JA. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18: 17-21.
12. Binder WJ, Blitzer A, Brin MF. Treatment of hyperfunctional lines of the face with botulinum toxin A. *Dermatol Surg* 1998; 24: 1198-205.
13. Carruthers A, Carruthers J. Botulinum toxin in the treatment of glabellar frown lines and other facial wrinkles. In: Jankovic J, Hallet M, eds. *Therapy with botulinum toxin*. New York, NY: Marcel Dekker, 1994: 577-95.
14. Lowe NJ, Maxwell A, Harper H. Botulinum A exotoxin for glabellar folds: a double blind, placebo controlled study with an electromyographic injection technique. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 569-72.
15. Matarasso SL. Complications of botulinum A exotoxin for hyperfunctional lines. *Dermatol Surg* 1998; 24: 1249-54.
16. Fulton JE. Botulinum toxin: The Newport Beach experience. *Dermatol Surg* 1998; 24: 1219-24.
17. Carruthers A, Carruthers J. Clinical indications and injection technique for the cosmetic use of botulinum A exotoxin. *Dermatol Surg* 1998; 24: 1189-94.
18. Bushara KO, Park DM. Botulinum toxin and sweating (letter). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57: 1437-8.
19. Bushara KO, Park DM, Jones JC, Schutta HS. Botulinum toxin: a possible new treatment for axillary hyperhidrosis. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21: 276-8.
20. Drobik C, Laskawi R. Frey's syndrome: treatment with botulinum toxin. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1995; 115: 459-61.
21. Schnider P, Binder M, Kittler H, et al. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial of botulinum A toxin for severe axillary hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 1999; 140: 677-80.
22. Heckmann M, Breit S, Ceballos-Baumann A, Schaller M, Plewing G. Sidecontrolled intradermal injection of botulinum toxin A in recalcitrant axillary hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 987-90.
23. Schnider P, Binder M, Auff E, Berger T, Wolf K. Double-blind trial of botulinum A toxin for the treatment of focal hyperhidrosis of the palms. *Br J Dermatol* 1997; 136: 548-52.
24. Shelley WB, Talanin NY, Shelley ED. Botulinum toxin therapy for palmar hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 227-9.
25. Naver H, Swartling C, Aquilonius SM. Treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin type A. Brief overview of methodology and 2 years' experience. *Eur J Neurol* 6 (suppl 4): S117-S120.
26. Aoki KR, Ismail M, Tang-Liu D, Brar B, Wheeler LA. Botulinum toxin-A: from toxin to therapeutic agent. *Eur J Neurol* 1997; 4 (suppl): S1-S3.
27. Jankovic J, Brin MF. Botulinum toxin: Historical perspective and potential new indications. *Muscle & Nerve* 1997; 6: S129-S134.
28. Brin MF. Botulinum toxin: Chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle & Nerve* 1997; 6: S146-S168.
29. Coffield JA, Considine RV, Simpson LL. The site and mechanism of action of botulinum neurotoxin. In: Jankovic J, Hallet M, eds. *Therapy with botulinum toxin*. New York, NY: Marcel Dekker 1994: 3-31.
30. Lebeda FJ, Hack DC, Gentry MK. Theoretical analyses of the functional regions of the heavy chain of botulinum neurotoxin. In: Jankovic J, Hallet M, eds. *Therapy with botulinum toxin*. New York, NY: Marcel Dekker 1994: 51-61.
31. Coffield JA, Considine RV, Simpson LL. The site and mechanism of action of botulinum of action of botulinum neurotoxin. In: Jankovic J, Hallet M, eds. *Therapy with botulinum toxin*. New York, NY: Marcel Dekker, 1994: 3-31.

32. Hambleton P, Cohen HE, Palmer BJ, et al. Antitoxins and botulinum toxin treatment. *BMJ* 1992; 304: 959-60.
33. Zuber M, Sebald M, Bathien N, et al. Botulinum antibodies in dystonic patients treated with type A botulinum toxin: frequency and significance. *Neurology* 1993; 43: 1715-8.
34. Sloop RR, Cole BA, Escutin RO. Human response to botulinum toxin injection type B compared with type A. *Neurology* 1997; 49: 189-94.
35. Klein AW. Dilution and storage of botulinum toxin. *Dermatol Surg* 1998; 103: 347-50.
36. Schantz EJ, Johnson EA. Preparation and characterization of botulinum toxin type A for human treatment. In: Jankovic, Hallett M, eds. *Therapy with batulinum toxin*. New York, NY: Marcel Dekker 1994: 41-9.
37. Scott AB. Foreword. In: Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy with botulinum toxin*. New York: Marcel Dekker 1994: vii-ix.
38. Schantz EJ, Johnson EA. Dose standardization of botulinum toxin. *Lancet* 1990; 335: 421.
39. Sloop RR, Cole BA, Escutin RO. Reconstituted botulinum toxin type A does not lose potency in humans if it is reconstituted and refrigerated for 2 weeks before use. *Neurology* 1997; 48: 249-53.
40. Matarasso SL. Decreased tear expression with an abnormal Schirmer's test following botulinum toxin type A for the treatment of lateral canthal rhytides. *Dermatol Surg* 2002; 28: 149-52.
41. Anannontsak A. New techniques in the treatment of spasticity. *Chula Med J* 1999; 43: 69-87.
42. Wieder JM, Moy RL. Understanding botulinum toxin: surgical anatomy of the frown, forehead, and periocular region. *Dermatol Surg* 1998; 24: 1172-4.
43. Santos JI, Swensen P, Glago LA. Potentiation of Clostridium botulinum toxic aminoglycoside antibiotics: clinical and laboratory observations. *Pediatrics* 1981; 68: 50-4.
44. Brin MF. Botulinum toxin: New and expanded indications. *Eur J Neurol* 1997; 4 (suppl 2): S59-S65.
45. Barry M Guyer. Botulinum toxin type A: New therapeutic directions. *Eur J Neurol* 1999; 6 (suppl 4): S121-S123.