

## การรักษาด้วยสารโบทูลินัมที่ออกซิน เอ ในผู้ป่วยโรคปวดเส้นประสาทสมองคู่ที่ 5

มนัสวี ตันยะท.บ. กลุ่มงานทันตกรรม โรงพยาบาลโนนสูง

### บทคัดย่อ

Trigeminal neuralgia หรือโรคปวดเส้นประสาทสมองคู่ที่ 5 (trigeminal nerve) เป็นหนึ่งในกลุ่มอาการความเจ็บปวดบนใบหน้า ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มาพบทันตแพทย์ ผู้ป่วยจะมีอาการปวดอย่างรุนแรงบริเวณใบหน้าด้านใดด้านหนึ่ง โดยอาการปวดนั้นอาจมีลักษณะเจ็บแปล็บ รู้สึกเหมือนไฟฟ้าช็อต หรืออาจปวดแสบปวดร้อนไปตามบริเวณบนใบหน้าที่ถูกเลี้ยงด้วยแขนงของเส้นประสาทสมองคู่ที่ 5 และผู้ป่วยมักจะมีตำแหน่งที่ไวต่อการถูกกระตุ้นซึ่งมักถูกกระตุ้นด้วยกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วย เช่น การสัมผัสเบาๆบนใบหน้า การล้างหน้า แปรงฟัน เคี้ยวอาหาร เป็นต้น แต่ในบางครั้งก็อาจมีอาการขึ้นมาเองได้โดยไม่มีสิ่งกระตุ้น

การรักษาด้วยยาเป็นทางเลือกแรกในการรักษา โดยยาคาร์บามาซีปีน (Carbamazepine) เป็นหนึ่งในกลุ่มยากันชักที่ใช้เป็นยาตัวเลือกแรก que เลือกใช้มาอย่างยาวนาน แต่อย่างไรก็ตามเมื่อใช้ยาไประยะเวลาหนึ่ง จะพบว่าผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะเริ่มไม่ตอบสนองต่อการใช้ยา หรือไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ จึงต้องพิจารณาถึงแนวทางการรักษาอย่างอื่นเป็นแผนการรักษาต่อไป โดยสารโบทูลินัมที่ออกซินเอ [Botulinum toxin-A (BoNT-A)] นั้นก็เป็นอีกหนึ่งทางเลือกที่อาจกล่าวได้ว่ามีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษา โดยสามารถบรรเทาอาการเจ็บปวดของผู้ป่วย trigeminal neuralgia ได้อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนั้นยังไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจึงทำให้มีความปลอดภัยในการใช้งานอีกด้วย

**คำสำคัญ:** โรคปวดเส้นประสาทสมองคู่ที่ 5, สารโบทูลินัมที่ออกซิน เอ

**Botulinum toxin-A for the treatment of Trigeminal neuralgia**

Manassawee Tanya, D.D.S., Dental department, Nonsung Hospital

**Abstract**

Trigeminal neuralgia (TN) or an inflammation of the trigeminal nerve is one of the most common facial pain syndromes among patients seeing the dentists. Patients generally suffer from severe pain on one side of their faces. Symptom was sharp shooting pain similar to an electric shock or a burning sensation in the facial region that is innervated by one of the branches of the trigeminal nerve (cranial nerve V). Most patients tend to have a trigger zone which is frequently stimulated by their daily activities; lightly touching, cleansing faces, brushing teeth or chewing food. However, these symptoms might occasionally appear on their own without any stimuli.

The first treatment option is drug therapy by using Carbamazepine, one of the long-established first-line drugs used as an anticonvulsant. However, some patients will start drug resistance after short term use, some may be unable to cope with drug-related side effects. One of alternatives treatment is known as botulinum toxin-A (BoNT-A). This has a significant level of therapeutic effect and is considered safe for use.

**Keywords:** Trigeminal neuralgia, Botulinum toxin-A, BoNT-A, Botox

## บทนำ

Trigeminal neuralgia หรือโรคปวดเส้นประสาทสมองคู่ที่ 5 (trigeminal nerve) เป็นหนึ่งในกลุ่มอาการความเจ็บปวดบนใบหน้า ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มาพบทันตแพทย์ เนื่องจากมีลักษณะอาการคล้ายคลึงกับอาการปวดที่มีสาเหตุมาจากฟันและเนื้อเยื่อใกล้เคียง พบความชุกของโรคอยู่ที่ร้อยละ 0.16-0.3 และอุบัติการณ์ 4-29 คนต่อประชากร 100,000 คน<sup>1</sup> พบได้ในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย มักพบในผู้สูงอายุ โดยมีอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยอยู่ที่ 53-57 ปี<sup>2</sup> ผู้ป่วยจะมีอาการปวดอย่างรุนแรงบริเวณใบหน้าด้านใดด้านหนึ่ง รวมทั้งอาจมีอาการปวดบริเวณเหงือกและฟันได้ โดยอาการปวดนั้นอาจมีลักษณะเจ็บแปล็บ รู้สึกเหมือนไฟฟ้าช็อตหรือเหมือนโดนเข็มแทง หรืออาจปวดแสบปวดร้อนไปตามบริเวณบนใบหน้าที่ถูกเลี้ยงด้วยแขนงของเส้นประสาทสมองคู่ที่ 5 อาจเกิดที่แขนงใดแขนงหนึ่งหรือมากกว่าหนึ่งแขนงได้<sup>2-4</sup> อาการปวดที่เกิดขึ้นมักจะมีอาการรุนแรงเป็นพักๆ ในระยะเวลาสั้นๆ ไม่เกินนาทีแต่สามารถที่จะเกิดได้ซ้ำๆ ถี่ๆ ตลอดทั้งวัน และในระหว่างนั้นผู้ป่วยมักจะไม่มีอาการใดๆ เลย นอกจากนั้นยังสามารถพบอาการปวดตื้อๆ ในบริเวณเดิมได้ตลอดเวลาและผู้ป่วยมักจะมีตำแหน่งที่ไวต่อการถูกกระตุ้น ซึ่งมักถูกกระตุ้นด้วยกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วย เช่น การสัมผัสสบๆ บนใบหน้า การล้างหน้า แปรงฟัน โกนหนวด เคี้ยวอาหาร เป็นต้น แต่ในบางครั้งก็อาจมีอาการขึ้นมาเองได้โดยไม่มีสิ่งกระตุ้น<sup>2-4</sup>

การรักษาด้วยยาเป็นทางเลือกแรกในการรักษา trigeminal neuralgia โดยยาคาร์บามาซีปีน (Carbamazepine) เป็นหนึ่งในกลุ่มยากันชักที่ใช้เป็นยาตัวเลือกแรกที่เลือกใช้อย่างยาวนานเนื่องจากพบว่ามีประสิทธิภาพในการยับยั้งและลดอาการเจ็บปวดในผู้ป่วย trigeminal neuralgia ได้ดีผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่พบได้บ่อยได้แก่ อาการเซื่องซึม วิงเวียนศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน มองเห็นภาพซ้อน สูญเสียการทรงตัว ภาวะระดับโซเดียมในร่างกายต่ำ เป็นต้นยาชนิดอื่นๆ ที่พบว่ามีใช้ในการรักษาผู้ป่วย trigeminal neuralgia ได้แก่ ออกคาร์บาซีปีน (Oxcarbazepine) ลาโมไตรจิน (Lamotrigine) กาบาเพนติน (Gabapentin) พรีกาบาลิน (Pregabalin) บาโคลเฟน (Baclofen) เป็นต้น<sup>3,5</sup> อย่างไรก็ตามเมื่อใช้ยาไประยะเวลาหนึ่ง จะพบว่าผู้ป่วยส่วนหนึ่ง

จะเริ่มไม่ตอบสนองต่อการใช้ยา หรือไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ และจำเป็นต้องหยุดการรักษา จึงต้องพิจารณาถึงแนวทางการรักษาอย่างอื่นเป็นแผนการรักษาต่อไป ได้แก่ การรักษาโดยการผ่าตัดแยกหลอดเลือดที่กดทับเส้นประสาท (microvascular decompression) การรักษาโดยการทำลายเส้นประสาทผ่านทางผิวหนัง (percutaneous trigeminal rhizotomy) ซึ่งประกอบด้วยการใช้บอลลูนกดที่ปมประสาท (balloon compression) การใช้สารกลีเซอรอล (glycerol rhizotomy) และการใช้ความร้อนจี้ปมประสาท (radiofrequency thermocoagulation) นอกจากนั้นยังมีการรักษาโดยใช้รังสีศัลยกรรม (stereotactic radiosurgery) รวมถึงการใช้สารโบทูลินัมท็อกซิน (Botulinum toxin; Botox, Botulinum neurotoxin; BoNT) นั้นยังเป็นอีกหนึ่งตัวเลือกในการรักษาอีกด้วย<sup>4,6</sup>

สารโบทูลินัมท็อกซินหรือ Botulinum neurotoxin (BoNT) เป็นสารพิษออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทตามธรรมชาติ ที่สกัดได้จากแบคทีเรีย Clostridium botulinum ซึ่งเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกชนิดพึ่งพาออกซิเจน (gram-positive aerobic bacteria) พบได้ทั้งหมด 7 ชนิดตั้งแต่ A ถึง G โดยชนิด A และ B มีการนำมาใช้ทางการแพทย์อย่างกว้างขวาง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในด้านศัลยกรรมความงาม<sup>7</sup> มีการค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ.1895 โดย Emile Pierre-Marie van Ermengem<sup>8</sup> และได้มีการค้นพบพัฒนาอย่างต่อเนื่อง โดยในปี ค.ศ.1950 Brooks ได้ค้นพบว่า BoNT สามารถยับยั้งการหลั่งของสารอะซิติลโคลีน (acetylcholine) ที่เซลล์ประสาทสั่งการ ส่งผลให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อ<sup>9</sup> ในปีค.ศ. 1977 Scott and Schantz ได้เริ่มนำ BoNT-A มาใช้ในการรักษาภาวะตาเหล่ (strabismus)<sup>10</sup> และในปี ค.ศ. 2002 Micheli et al ได้มีการรายงานถึงการการบรรเทาอาการปวดของผู้ป่วย trigeminal neuralgia ด้วย BoNT-A เป็นครั้งแรก<sup>11</sup>

BoNT หรือ BoNT-A มีกลไกการออกฤทธิ์ โดยไปยับยั้งการหลั่งของสารสื่อประสาทอะซิติลโคลีนส่งผลให้กล้ามเนื้อเกิดการคลายตัว<sup>12</sup> ซึ่งในอดีตเชื่อว่าผลในการลดความเจ็บปวดมีความเกี่ยวข้องกับกลไกการคลายตัวของกล้ามเนื้อ แต่ในปัจจุบันพบว่าเกิดจากกลไกที่ต่างกัน

โดยเชื่อว่าสาร BoNT-A นั้นจะไปยับยั้งการหลั่งสารนอร์เอพิเนฟริน (norepinephrine) อะดีโนซีนไตรฟอสเฟต (ATP) และสารสื่อประสาทอื่นๆ ที่เป็นสาเหตุของการเกิดอาการปวดเรื้อรังและการอักเสบจึงทำให้มีผลลดความเจ็บปวดตามมาได้<sup>13-15</sup>

นอกจากจะนำมาใช้ในผู้ป่วย trigeminal neuralgia แล้ว ในทางทันตกรรมยังมีการนำมาใช้งานในด้านอื่นๆ ด้วย เช่น อาการปวดที่เกิดจากพยาธิสภาพในระบบประสาท ภาวะความผิดปกติของข้อต่อขากรรไกร (Temporomandibular joint Disorder; TMD)<sup>7</sup> ภาวะนอนกัดฟัน (bruxism) ความผิดปกติการไหลของน้ำลาย (sialorrhea) กลุ่มอาการปวดกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อพังผืด (myofascial pain syndrome)<sup>16</sup> เป็นต้น บทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ทันตแพทย์และผู้ที่สนใจสามารถพิจารณาเลือกใช้ BoNT-A ในการบำบัดผู้ป่วย trigeminal neuralgia ได้อย่างถูกต้องและเหมาะสม

## บทความ

หลังจากรายงานผู้ป่วยของ Micheli et al ในปี ค.ศ. 2002 ในผู้ป่วยชายอายุ 70 ปี ที่มีอาการเจ็บปวดจากภาวะ trigeminal neuralgia โดยไม่ตอบสนองต่อยาคาร์บามาซีปีน และยาโบรมาซีแพม (Bromazepam) พบว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาได้ดีขึ้น เมื่อฉีด BoNT-A ที่บริเวณกล้ามเนื้อ orbicularis oculi และ buccinators ร่วมกับการใช้ยาคาร์บามาซีปีน<sup>11</sup> ก็ได้มีการศึกษาค้นคว้าวิจัยถึงประสิทธิภาพของ BoNT-A ในการรักษา ตลอดจนการบรรเทาอาการเจ็บปวดในผู้ป่วย trigeminal neuralgia ด้วยวิธีการต่างๆ ตามมาจนถึงในปัจจุบัน

รายงานการทดลองทางคลินิกของ Li et al ในปี ค.ศ. 2014 ในผู้ป่วยจำนวน 88 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น trigeminal neuralgia ที่ได้เข้ารับการรักษาที่หน่วยวิชาประสาทวิทยา โรงพยาบาลสังกัดมหาวิทยาลัย Zhengzhou พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ BoNT-A ร้อยละ 92.1 มีอาการดีขึ้นในระยะเวลา 1 เดือน และเพิ่มเป็นร้อยละ 100 ในเวลา 2 เดือน แต่การตอบสนองต่อการรักษาค่อยๆ ลดลงในเดือนที่ 3 และเหลือเพียงร้อยละ 38.6 ในระยะเวลา 14 เดือน<sup>17</sup> รายงานการศึกษาของ Turk et al ในผู้ป่วยจำนวน 27 คน พบว่าการใช้ BoNT-A มี

ประสิทธิภาพในการลดความรุนแรงและความถี่ของอาการได้ โดยผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 74.1 และร้อยละ 88.9 ในเดือนที่ 2 และ 6 ตามลำดับ<sup>18</sup>

การศึกษาของ Zhang et al<sup>19</sup> ในผู้ป่วยจำนวน 152 คน พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 89.4 มีการตอบสนองต่อการรักษาหลังได้รับ BoNT-A ไป 2 สัปดาห์ โดยมีการลดลงของค่าความเจ็บปวด (VAS) มากกว่า ร้อยละ 50<sup>19</sup> สอดคล้องกับการศึกษาของ Shehata et al ในผู้ป่วย 20 คน พบว่ามีการลดลงของค่าความเจ็บปวดอย่างมีนัยสำคัญ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฉีด BoNT-A เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยค่าความเจ็บปวดลดลงเฉลี่ยอยู่ที่ 6.5 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ลดลงเฉลี่ย 0.3<sup>20</sup> รวมถึงการศึกษาของ Caldera et al ในผู้ป่วยจำนวน 22 คน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ BoNT-A นั้นมีค่าความเจ็บปวดลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมเช่นกัน<sup>21</sup> ส่วนการศึกษาของ Wu et al พบว่าค่าความเจ็บปวดและความถี่ในการเกิดอาการปวดในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ BoNT-A ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยในระยะเวลา 3 เดือน พบว่าร้อยละ 77.27 ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ BoNT-A มีการตอบสนองต่อการรักษา ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีเพียงร้อยละ 20 ที่ตอบสนองต่อการรักษา<sup>22</sup> การศึกษาของ Meng et al โดยการใช้การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systemic review) รวมทั้งหมด 211 บทความ ร่วมกับการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta analysis) รายงานผลปี ค.ศ. 2018 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการฉีด BoNT-A นั้นมีการตอบสนองต่อการรักษา โดยมีการลดลงของค่าความเจ็บปวดอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ในระยะเวลา 4 สัปดาห์<sup>23</sup> เช่นเดียวกับรายงานผลการศึกษาด้วยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Hu et al ในปี ค.ศ. 2013 โดยได้ทำเก็บข้อมูลทั้งหมด 207 บทความ ตั้งแต่ ค.ศ. 1966 - ค.ศ. 2012 พบว่าการใช้ BoNT-A ในผู้ป่วย trigeminal neuralgia นั้น ส่งผลอย่างมีนัยสำคัญต่อการลดค่าความเจ็บปวดเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยมีค่าความเจ็บปวดลดลงร้อยละ 41-81 และร้อยละ 66-98 หลังการได้รับการรักษา 1 และ 4 สัปดาห์ตามลำดับ<sup>24</sup> การศึกษาเหล่านี้จากกล่าวได้ว่า BoNT-A มีประสิทธิภาพในการลดความเจ็บปวดให้แก่ผู้ป่วย trigeminal neuralgia ได้ แต่

อย่างไรก็ตามพบว่าจำนวนของการศึกษา ตลอดจนจำนวนประชากรที่ใช้ในการศึกษายังมีไม่เพียงพอจึงยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

ปริมาณ BoNT-A ที่ใช้นั้นพบได้แตกต่างกันออกไปหลากหลายตามแต่ละการศึกษา โดยการศึกษาของ De la Torre Canales et al<sup>25</sup> ด้วยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบทั้งหมด 436 บทความนั้นพบว่า มีการใช้งาน BoNT-A แก่ผู้ป่วย trigeminal neuralgia ในปริมาณตั้งแต่ 15-200 ยูนิตต่อครั้ง<sup>25</sup> โดยอีกหลายการศึกษาพบว่า การตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยไม่ได้มีความสัมพันธ์กับปริมาณยาที่ผู้ป่วยได้รับแต่อย่างใด เช่น ในการศึกษาของ Zhang et al<sup>26</sup> ที่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในปริมาณ 25 ยูนิต และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับในปริมาณ 75 ยูนิต<sup>26</sup> เช่นเดียวกับการศึกษาของ Li et al โดยในผู้ป่วยทั้งหมด 88 คน มีผู้ป่วยที่ได้รับ BoNT-A น้อยกว่า 50 ยูนิตทั้งหมด 43 คน 50-100 ยูนิตจำนวน 32 คน และมากกว่า 100 ยูนิตจำนวน 13 คน ซึ่งทั้ง 3 กลุ่ม ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญต่อการตอบสนองต่อการรักษาแต่อย่างใด<sup>17</sup> เช่นเดียวกับการศึกษาของ Caldera et al ติดตามการรักษาตลอด 90 วัน ก็ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาในระดับต่างๆ<sup>21</sup> สอดคล้องกับการศึกษาด้วยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Rubis et al<sup>27</sup> โดยศึกษาจากบทความตั้งแต่ปี ค.ศ. 2010 - 2020 จำนวน 143 บทความพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างปริมาณ BoNT-A ที่ใช้ต่อการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วย แต่อย่างไรก็ตามการให้ BoNT-A ในปริมาณที่สูง อาจทำให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาได้ดีและนานขึ้นได้<sup>27</sup> นอกจากนี้การศึกษาของ Piovesan et al ได้รายงานการใช้ BoNT-A ในปริมาณเพียง 6-9 ยูนิตก็สามารถลดความรุนแรงของอาการปวดแก่ผู้ป่วยได้ อีกทั้งยังมีการให้ข้อเสนอแนะว่ายาในปริมาณน้อยๆ ก็เพียงพอต่อการบำบัดอาการแล้ว<sup>28</sup> ตรงข้ามกับการศึกษาของ Liu et al<sup>29</sup> หรือข้อมูลการศึกษาของ Ostrowski et al ที่พบว่าได้มีการใช้ปริมาณ BoNT-A ถึง 200 ยูนิต<sup>30</sup> ดังนั้นถึงแม้ว่ามีการศึกษาด้วยการทบทวนวรรณกรรม แต่ก็ยังไม่สามารถได้ข้อสรุปที่แน่ชัดถึงปริมาณยาที่ควรพิจารณาใช้ในผู้ป่วยแต่ละคน ซึ่งอาจจะเกิดจากจำนวน

การศึกษา และจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษานั้นไม่เพียงพอ รวมถึงความแตกต่างของปริมาณยาที่ฉีดแต่ละตำแหน่ง ตำแหน่งที่ใช้ฉีด วิธีการฉีด รวมถึงการตอบสนองของผู้ป่วยแต่ละคนที่อาจแตกต่างกันออกไป จึงอาจทำให้ผลออกมาไม่ชัดเจนได้ อย่างไรก็ตามได้มีการแนะนำให้เริ่มให้ยาครั้งแรกในปริมาณน้อยๆ และค่อยๆ เพิ่มขึ้นใน 2-4 สัปดาห์ หรืออาจถึง 3 เดือน ในผู้ป่วยที่พึงพอใจต่อการตอบสนองตั้งแต่ในการฉีดครั้งแรก<sup>14</sup>

นอกจากปริมาณยาที่ใช้แล้ว ตำแหน่งและวิธีการที่ใช้ฉีด BoNT-A ในผู้ป่วย trigeminal neuralgia ยังมีความหลากหลายตามแต่ละการศึกษาเช่นกัน ซึ่งวิธีการที่พบได้บ่อยคือการฉีดเข้าในชั้นผิวหนัง (intradermal) และการฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous) ในบริเวณที่ผู้ป่วยมีอาการปวด หรือบริเวณไวต่อการถูกกระตุ้น<sup>23,25,30</sup> ส่วนวิธีการอื่น เช่น การฉีดเข้าในชั้นกล้ามเนื้อ (intramuscular) ก็สามารถพบได้ เช่น ในการศึกษาของ Kim et al<sup>7</sup> ที่ได้มีรายงานการฉีด BoNT-A เข้าที่กล้ามเนื้อ masseter และ temporal เพื่อรักษาอาการปวดเรื้อรังชนิดอื่นๆที่ไม่ได้มีสาเหตุมาจากฟัน (non odontogenic orofacial pain) เช่น ภาวะความผิดปกติของข้อต่อขากรรไกร อาการปวดศีรษะจากกล้ามเนื้อบริเวณศีรษะ (chronic tension-type headaches) เป็นต้น<sup>7</sup> การฉีด BoNT-A เข้าที่ชั้นกล้ามเนื้อนั้นยังส่งผลในการช่วยลดการหดเกร็งของกล้ามเนื้อได้อีกด้วย<sup>12</sup>

การรักษาในปัจจุบันยังได้มีการนำเอาเทคโนโลยีเข้ามาร่วมใช้ในการนำ BoNT-A เข้าไปในบริเวณเส้นประสาทได้อีกด้วย เช่น ในการศึกษาของ Pearl et al<sup>31</sup> ที่ได้รายงานในปี ค.ศ. 2022 ในผู้ป่วย trigeminal neuralgia จำนวน 2 ราย ที่ได้รับการฉีด BoNT-A โดยเข้าไปในบริเวณปมประสาทโทรเจมินอล (trigeminal ganglion) ผ่านทางรูเปิดข้างคาง (mental foramen) โดยใช้เครื่องเอกซเรย์ฟลูออโรสโคปี (fluoroscopy) ร่วมกับการถ่ายภาพรังสีแบบ 3 มิติ (cone beam computed tomography)<sup>31</sup> หรือในการศึกษาของ Crespi et al<sup>32</sup> ที่ใช้อุปกรณ์นำทาง the MutiGuide® ช่วยในการนำ BoNT-A ไปยังบริเวณปมประสาททรีโนพาลาทีน (sphenopalatine ganglion) ในการรักษาผู้ป่วย trigeminal neuralgia<sup>32</sup> ถึงแม้วิธีการฉีด BoNT-A ในบริเวณเส้นประสาททั้ง 2 การศึกษาที่กล่าวมานั้นจะ

พบว่ามีการตอบสนองการรักษาที่ดีจากผู้ป่วย<sup>31-32</sup> แต่ยังไม่มียารายงานว่าพบประสิทธิภาพต่อการรักษาที่แตกต่างจากวิธีการอื่นๆ แต่อย่างใด นอกจากนั้นยังไม่มีการศึกษาใดที่ได้ทำการเปรียบเทียบผลที่ได้รับจากการรักษา การตอบสนองต่อการรักษา ตลอดจนผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการฉีด BoNT-A ด้วยวิธีการต่างๆ กันอีกด้วย

โอกาสและอัตราการกลับมาเป็นซ้ำภายหลังได้รับการฉีด BoNT-A นั้นยังไม่มีการศึกษาที่แน่ชัดนัก ในการศึกษาของ Wu et al<sup>33</sup> พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 40 ปีนั้น จะเริ่มกลับมามีอาการปวดอีกครั้งหลังได้รับ BoNT-A มาเฉลี่ย 6.25 เดือน ส่วนกลุ่มผู้ป่วยอายุ 50-60 ปี และมากกว่า 60 ปี เริ่มกลับมามีอาการอีกครั้งในระยะเวลา 5.57 และ 5.67 เดือนตามลำดับ โดยอัตราการกลับมาเป็นซ้ำนั้นไม่มีความสัมพันธ์กับอายุของผู้ป่วย แต่อย่างใด<sup>33</sup> ในขณะที่การศึกษาของ Turk et al<sup>18</sup> นั้นพบผู้ป่วยเริ่มกลับมามีอาการหลังฉีดเพียง 9-120 วันเท่านั้น<sup>18</sup> ถึงแม้ว่าทั้ง 2 การศึกษาจะใช้ปริมาณ BoNT-A เท่ากันที่ 100 ยูนิต แต่ตำแหน่งที่ฉีดต่างกัน โดยการศึกษาของ Wu et al นั้น ได้ทำการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง<sup>33</sup> ส่วนการศึกษาของ Turk et al นั้นได้ทำการฉีดไปยังบริเวณรากเส้นประสาท maxillary โดยผ่านทางขอบบนของก้านกระดูกโหนกแก้ม (zygomatic arch)<sup>18</sup> อีกทั้งจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษายังไม่เท่ากัน จึงอาจเป็นสาเหตุให้ผลการศึกษามาออกมาแตกต่างกันได้

เมื่อพิจารณาถึงความจำเป็นในการให้ BoNT-A แก่ผู้ป่วยซ้ำก็ยังไม่พบข้อบ่งชี้ที่ชัดเจนใดๆ Zhang et al<sup>34</sup> ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย trigeminal neuralgia จำนวน 100 คน แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มเท่าๆ กัน โดยการสุ่มเปรียบเทียบระหว่างการให้ BoNT-A แก่ผู้ป่วยเพียงครั้งเดียวกับการให้ซ้ำหลังได้รับยาครั้งแรกไปแล้ว กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ BoNT-A ครั้งเดียวจะได้ในปริมาณ 70-100 ยูนิต ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องได้รับซ้ำนั้น จะได้รับ BoNT-A ในปริมาณ 50-70 ยูนิตต่อครั้ง และรับซ้ำอีกครั้งภายหลัง 2 สัปดาห์ โดยใช้ BoNT-A รวมทั้งหมด 100-140 ยูนิต หลังสังเกตอาการในระยะเวลา 6 เดือน ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญใดๆ ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ทั้งความรุนแรงและความถี่ของอาการปวด ระยะเวลาการออกฤทธิ์สูงสุด รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์จากยานั้น แต่อย่างไรก็ตามพบว่าระยะเวลาการออกฤทธิ์ในกลุ่ม

ผู้ป่วยที่รับยาครั้งเดียวนั้นยาวนานกว่าอย่างมีนัยสำคัญ<sup>34</sup> ซึ่งอาจจะเป็นผลมาจากปริมาณยาที่ได้รับครั้งแรกในกลุ่มผู้ป่วยที่รับยาครั้งเดียวนั้น มีปริมาณสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ต้องได้รับยาซ้ำ แต่ยังไม่มียาข้อสรุปที่แน่ชัด ในขณะที่ผลการศึกษาของ Bohluli et al<sup>35</sup> รวมถึง Turk et al<sup>36</sup> พบว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองที่ดีต่อการรักษาหลังการฉีด BoNT-A เพียงครั้งเดียวเป็นระยะเวลานานถึง 6 เดือน แต่อย่างไรก็ตามอาจพิจารณาฉีดซ้ำในกรณีที่ผู้ป่วยกลับมามีอาการแย่ลงกว่าเดิม หรือในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาในครั้งแรก โดยการศึกษาของ Zhang et al<sup>19</sup> พบว่าการให้ BoNT-A ซ้ำอีกครั้ง ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการฉีด BoNT-A ครั้งแรก จะส่งผลให้ผู้ป่วยสามารถควบคุมอาการเจ็บปวดได้ดีขึ้น โอกาสเกิดผลข้างเคียงไม่พบว่ามีมากขึ้นหรือรุนแรงขึ้นแต่อย่างใด แต่อย่างไรก็ตามยังควรหลีกเลี่ยงการฉีดซ้ำในช่วงที่ผู้ป่วยปรากฏอาการไม่พึงประสงค์อย่างชัดเจนหรือรุนแรง<sup>19</sup>

กลไกการออกฤทธิ์ BoNT-A พบว่ามีระยะการเริ่มออกฤทธิ์ค่อนข้างสั้น ผู้ป่วยสามารถตอบสนองต่อการรักษาได้อย่างรวดเร็ว โดยระยะเวลานั้นแตกต่างกันออกไปตามแต่ละการศึกษา ดังนี้ 1) ระยะเวลาอยู่ในช่วงตั้งแต่ 2 วันหลังได้รับการฉีดไปจนถึง 4 สัปดาห์ เช่น ในการศึกษาของ Chavez-Perez et al พบว่าผู้ป่วยเริ่มมีอาการดีขึ้น 2-3 วันหลังได้รับ BoNT-A<sup>14</sup> ส่วนการศึกษาของ Wu et al พบระยะเวลาการเริ่มออกฤทธิ์เฉลี่ยอยู่ที่ 10.91 วัน<sup>33</sup> ในขณะที่การศึกษาของ Li et al นั้นพบระยะเวลาการเริ่มออกฤทธิ์อยู่ที่ 4 สัปดาห์<sup>17</sup> 2) ระยะเวลาการเริ่มออกฤทธิ์สูงสุดพบได้ตั้งแต่ 10 วันจนถึง 6 สัปดาห์ เช่น ในการศึกษาของ Chavez-Perez et al พบระยะเวลาออกฤทธิ์สูงสุดอยู่ที่ 10 วัน<sup>14</sup> ส่วนการศึกษาของ Liu et al ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาสูงสุดอยู่ที่ 1 เดือนหลังได้รับ BoNT-A<sup>29</sup> และการศึกษาของ Caldera et al พบว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อยาสูงสุดที่ระยะเวลา 2 เดือน<sup>21</sup> 3) ระยะเวลาการออกฤทธิ์นาน 2-8 เดือน เช่น การศึกษาของ Burmeister et al พบระยะเวลาออกฤทธิ์นาน 3 เดือน<sup>37</sup> การศึกษาของ Turk et al<sup>18</sup> พบว่าในระยะเวลา 6 เดือน ผู้ป่วยร้อยละ 88.9 ยังคงมีการตอบสนองต่อการรักษา โดยผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 44.4 ยังคงไม่ปรากฏอาการเจ็บปวดใดๆ<sup>18</sup> 4) ระยะเวลา

กว่า 8 เดือน ส่วนในการศึกษาของ Li et al พบว่าในระยะเวลาถึง 14 เดือน ผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 15.9 ยังคงไม่ปรากฏอาการเจ็บปวดใดๆ<sup>17</sup> ซึ่งจากคุณสมบัติที่สามารถออกฤทธิ์บรรเทาอาการปวดได้เร็ว ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาได้ดี และพบระยะเวลาการออกฤทธิ์ได้ค่อนข้างยาวนานนั้น ทำให้ได้รับการแนะนำให้พิจารณาใช้กรณีฉุกเฉินที่ผู้ป่วยมีอาการเจ็บปวดรุนแรงฉับพลันในหลายการศึกษา และนำมาพิจารณาใช้เพื่อบำบัดในระยะยาวได้อีกด้วย<sup>14,38</sup> อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Rubis et al พบว่าระยะเวลาการติดตามผลการรักษาของแต่ละการศึกษาเฉลี่ยอยู่ที่ 8-12 สัปดาห์เท่านั้น<sup>27</sup> ในขณะที่บางการศึกษานั้นพบผู้ป่วยที่ยังคงตอบสนองต่อการรักษาได้ในระยะเวลาถึง 2 ปี<sup>17</sup> จึงทำให้อาจได้ผลการศึกษาการใช้งานในระยะยาวยังไม่มากเพียงพอ และไม่สามารถบ่งบอกถึงประสิทธิภาพของการรักษาได้อย่างชัดเจนนัก ส่งผลให้ในปัจจุบันนั้นยังไม่สามารถสรุปได้ว่าระยะเวลาการออกฤทธิ์ของ BoNT-A ในผู้ป่วย trigeminal neuralgia นั้นอยู่ที่ระยะเวลาเท่าใด และจำเป็นที่จะต้องฉีด BoNT-A ให้แก่ผู้ป่วยซ้ำหรือไม่อย่างไร ยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อศึกษาผลในการใช้ระยะยาวต่อไป

เมื่อพิจารณาถึงการตอบสนองของยากับอายุผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา พบว่าในการศึกษาของ Liu et al<sup>29</sup> ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วย 2 กลุ่ม ประกอบด้วยกลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 80 ปี จำนวน 14 คน และกลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 60 ปี จำนวน 29 คน ซึ่งไม่พบว่ามีผลแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทั้งทางด้านผลข้างเคียงจากการใช้ยา ปริมาณยา รวมทั้งประสิทธิภาพการรักษา ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม<sup>29</sup> สอดคล้องกับการศึกษาของ Wu et al ที่ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยอายุมากกว่า 50 ปี จำนวน 79 คน และน้อยกว่า 50 ปี จำนวน 25 คนก็ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญใดๆ ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มอายุเช่นกัน<sup>33</sup> ทั้ง 2 การศึกษามีข้อจำกัดอยู่ที่จำนวนและความแตกต่างของประชากรในทั้ง 2 กลุ่ม นอกจากนี้การศึกษาที่สามารถนำมาใช้อ้างอิงได้ยังมีจำนวนไม่เพียงพอที่จะสรุปได้ว่าปัจจัยด้านอายุของผู้ป่วย มีผลต่อการรักษาด้วย BoNT-A ในผู้ป่วย trigeminal neuralgia หรือไม่

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจากการฉีด BoNT-A ได้แก่ ใบหน้าไม่สมมาตรชั่วคราว อาการบวม

ห่อเลือดอาการเจ็บและแสบบริเวณที่ฉีด<sup>15,25,27</sup> อาการอื่นๆ ที่อาจพบได้ เช่น เหงื่อออก ปัญหาทางระบบการหายใจ<sup>14</sup> หนึ่งตาตก การรับรู้ความรู้สึกผิดปกติ เคี้ยวลำบาก<sup>24-25</sup> อาการไม่พึงประสงค์ทางระบบ เช่น ปากแห้ง เหนื่อยล้า เป็นไข้ อาจเกิดขึ้นได้เนื่องจากการกระจายตัวของเชื้อจากบริเวณที่ฉีด<sup>27</sup> ซึ่งอาการทั้งหมดที่กล่าวมานั้นมักจะไม่น่ารุนแรง และสามารถหายเป็นปกติได้โดยไม่ก่อให้เกิดความผิดปกติอย่างถาวรในภายหลัง อาการใบหน้าไม่สมมาตรชั่วคราวนั้น มักหายเองได้ในเวลา 6-7 สัปดาห์ และอาการบวมสามารถหายได้ใน 5-7 วัน<sup>27,29</sup> ในหลายการศึกษาไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ใดๆ ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ BoNT-A และกลุ่มควบคุม<sup>23,39</sup> มีการศึกษาพบว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นมีความเกี่ยวข้องกับจำนวนแขนงของเส้นประสาทที่มีความผิดปกติ ยิ่งมีความผิดปกติในหลายแขนงจะมีโอกาสพบอาการไม่พึงประสงค์ได้มากขึ้น และระยะเวลานานมากขึ้นอีกด้วย<sup>19</sup>

การฉีด BoNT-A ในผู้ป่วย trigeminal neuralgia นั้น อาจกล่าวได้ว่าเป็นแนวทางการรักษาที่ค่อนข้างปลอดภัย ยังไม่พบผลแทรกซ้อนที่รุนแรง ข้อห้ามใช้ (contraindication) ไม่มาก อย่างไรก็ตามผู้ทำหัตถการยังคงควรแจ้งให้ผู้ป่วยทราบถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้ และยังคงพิจารณาการห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการแพ้ หรือมีปฏิกิริยาไวเกินต่อสาร BoNT-A หรือส่วนประกอบอื่นๆ ในตัวยาที่ใช้ฉีด<sup>15,27</sup> จุดเว้นการฉีดในกรณี que ผู้ป่วยมีการอักเสบหรือติดเชื้อในบริเวณที่จะทำการฉีดอยู่ก่อนแล้ว<sup>27,40</sup> และหลีกเลี่ยงการใช้งานในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ส่งผลกับรอยต่อระหว่างปลายประสาทและเซลล์กล้ามเนื้อ เช่น อะมิโนไกลโคไซด์ (aminoglycoside) ควินิน (quinine)<sup>41</sup> เป็นต้น

การพิจารณาการใช้งานในหญิงตั้งครรภ์นั้น ยังไม่พบการศึกษาการใช้งานที่แน่ชัดของ BoNT-A ในผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์เพื่อรักษาโรค trigeminal neuralgia รายงานการศึกษาของ Wong et al ในผู้ป่วยไม่เกรนเพตหญิงที่ได้รับการรักษาด้วย BoNT-A ขณะตั้งครรภ์ทั้งหมด 45 คน โดยผู้ป่วย 32 คนได้รับการรักษาต่อเนื่องอีก 13 คน ต้องการยุติการรักษาด้วย BoNT-A พบว่าผู้ป่วยทั้ง 32 คน สามารถให้กำเนิดทารกได้ตามปกติ และไม่พบความผิดปกติแต่แรกเกิดใดๆ ของทารกทั้ง 32

คน<sup>42</sup> อย่างไรก็ตามไม่มีข้อมูลการเปรียบเทียบปริมาณของยาที่ใช้ อีกทั้งจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษายังไม่เพียงพอ และในปัจจุบันองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (FDA) ได้จัดให้อยู่ในกลุ่มยา category C ซึ่งบ่งบอกว่าไม่มีการศึกษาการใช้ยาในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่เพียงพอ ตลอดจนการศึกษาในระยะให้มนบุตรก็ยังไม่มีการใช้ BoNT-A ตลอดการตั้งครรภ์และระยะให้มนบุตร

การศึกษาประสิทธิภาพของการรักษาของ BoNT-A มักจะเป็นการรักษาควบคู่ไปกับการรับประทานยาของผู้ป่วย โดยใช้ยาคาร์บามาซิปีนมากที่สุด<sup>27</sup> ทำให้ไม่สามารถแสดงการเปรียบเทียบถึงประสิทธิภาพของ BoNT-A ต่อการรักษาได้โดยตรง มีเพียงการศึกษาของ Turk et al<sup>18</sup> ที่ให้ผู้ป่วยหยุดการรับประทานยาก่อนเข้ารับการรักษาด้วย BoNT-A และพบการตอบสนองที่ดีจากผู้ป่วย<sup>18</sup> แสดงให้เห็นว่ายังขาดการศึกษาที่เพียงพอต่อการพิจารณาใช้ BoNT-A เพียงอย่างเดียว นอกจากนั้นเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาการศัลยกรรม จากการศึกษาของ Rubis et al<sup>27</sup> พบว่าการใช้ BoNT-A มีประสิทธิภาพการรักษาน้อยกว่าการศัลยกรรม ทั้งนี้ยังต้องการการศึกษามากขึ้น เพื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาแต่ละชนิด ดังนั้นในปัจจุบันจึงมักจะพิจารณาเลือกใช้ BoNT-A เป็นทางเลือกรักษาเสริมควบคู่ไปกับยาที่ใช้ในการรับประทาน โดยจะสามารถช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการเจ็บปวดของผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญ อีกทั้งยังช่วยลดปริมาณยารับประทานที่ผู้ป่วยต้องได้รับ ส่งผลให้อาการไม่พึงประสงค์จากยาลดน้อยลงตามไปด้วย จึงเหมาะกับผู้ป่วย trigeminal neuralgia ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการรับประทานยา หรือไม่สามารถทนรับอาการไม่พึงประสงค์จากยานั้นได้<sup>28,33</sup> และอาจพิจารณาใช้ BoNT-A ในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการรักษาด้วยการศัลยกรรม หรือมีความวิตกกังวลต่อการศัลยกรรม<sup>33</sup> โดยพบผลข้างเคียงจากการใช้ BoNT-A น้อยกว่าการรักษาด้วยวิธีศัลยกรรมอีกด้วย<sup>44</sup>

การศึกษาวิจัยการรักษา trigeminal neuralgia ด้วย BoNT-A ในประเทศไทยนั้นพบว่ายังไม่เป็นที่แพร่หลายนัก เช่น การศึกษาของ Jorns et al โดยใช้ BoNT-A ขนาด 25 ยูนิตเพียงครั้งเดียวร่วมกับการรับประทานยาในผู้ป่วย trigeminal neuralgia จำนวน

8 คน พบว่าผู้ป่วยทุกคนมีความรุนแรงและความถี่ของการปวดลดลงในระยะเวลาติดตามผล 6 สัปดาห์<sup>45</sup> และข้อมูลจากการศึกษาของ Laoripat et al<sup>46</sup> พบว่ากลุ่มตัวอย่างทันตแพทย์ทั่วประเทศไทยจำนวน 444 คน มีเพียงร้อยละ 16.0 ที่เคยทำการรักษาทางทันตกรรมด้านต่างๆโดยใช้ BoNT-A นอกจากนั้นยังมีทันตแพทย์เพียงร้อยละ 23.6 เท่านั้นที่ตระหนักถึงการใช้ BoNT-A ในการรักษาผู้ป่วย trigeminal neuralgia โดยพบว่าทันตแพทย์ส่วนใหญ่ร้อยละ 79.3 ยินดีที่จะนำ BoNT-A มาใช้งานเมื่อมีความพร้อมและความเข้าใจต่างๆ ครบถ้วน<sup>46</sup> นับเป็นสัญญาณที่ดีในการพัฒนาก้าวหน้าต่อไปในอนาคต

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าถึงแม้ในบางการศึกษาจะพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ BoNT-A และกลุ่มควบคุม ในการใช้ BoNT-A ในผู้ป่วยที่มีภาวะปวดจากความผิดปกติของเส้นประสาทอื่นๆ เช่น การศึกษาในผู้ป่วยที่มีอาการปวดเส้นประสาทหลังเป็นงูสวัด (postherpetic neuralgia) ของ Emad et al<sup>47</sup> หรือการศึกษาในผู้ป่วยโรคการกดทับเส้นประสาทบริเวณข้อมือ (carpal tunnel syndrome) ของ Breuer et al<sup>48</sup> แต่อย่างไรก็ตามพบว่าการใช้ BoNT-A ต่อผู้ป่วย trigeminal neuralgia นั้น ล้วนพบการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยในทุกการศึกษา ถึงแม้จะมีข้อจำกัดในการใช้งาน เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการรักษาที่ชัดเจนทั้งทางด้านปริมาณยา ตำแหน่งและวิธีการที่ใช้ฉีด จำนวนครั้งที่ฉีด ระยะเวลาการออกฤทธิ์ ระยะเวลาการกลับมาเป็นซ้ำ และปัจจัยที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพของยา โดยเนื่องมาจากข้อจำกัดต่างๆ อาทิเช่น จำนวนการศึกษาที่มีไม่เพียงพอ กลุ่มจำนวนประชากรไม่เพียงพอ ระยะเวลาการติดตามผลการรักษาที่ไม่ยาวนาน เป็นต้น ทำให้ไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน และยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปอีกในอนาคต แต่อย่างไรก็ตามอาจกล่าวได้ว่า การใช้ BoNT-A ในผู้ป่วย trigeminal neuralgia นั้น เป็นหนึ่งในทางเลือกในการรักษาที่นอกจากจะช่วยลดอาการเจ็บปวดของผู้ป่วยได้แล้ว ยังช่วยในการนอนหลับ ลดความวิตกกังวลภาวะซึมเศร้า ส่งผลให้เกิดการเพิ่มคุณภาพชีวิตให้แก่ผู้ป่วยอีกด้วย<sup>49</sup>

## สรุป

การใช้ BoNT-A เป็นหนึ่งในทางเลือกของการรักษาผู้ป่วย trigeminal neuralgia มีกลไกการออกฤทธิ์โดยไปยังยังการหลั่งของสารสื่อประสาท และสารที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบต่างๆ ทำให้ช่วยบรรเทาอาการความเจ็บปวดลงได้<sup>13-15</sup> โดยจากการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ BoNT-A นั้น มีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดี<sup>17-18</sup> ช่วยลดความรุนแรงและความถี่ในการเกิดอาการได้<sup>19-24</sup> ออกฤทธิ์ได้ค่อนข้างเร็ว<sup>14,33</sup> และบางการศึกษาพบว่ามียะระการออกฤทธิ์ที่ค่อนข้างยาวนาน<sup>17-18</sup> มีความปลอดภัยในการใช้งานเนื่องจากผลข้างเคียงน้อย และส่วนใหญ่อาการเหล่านั้นมักสามารถหายเองได้<sup>27,29</sup> มักพิจารณาใช้เป็นการรักษาเสริมควบคู่ไปกับการรับประทานยา โดยจะไปช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา และยังช่วยลดปริมาณยาที่ผู้ป่วยต้องรับประทาน ทำให้อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่รับประทานลดลงไปด้วย<sup>28,33</sup> จึงควรพิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการรับประทานยาหรือไม่สามารถทนกับผลข้างเคียงจากยานั้นได้ รวมทั้งผู้ป่วยที่ไม่สามารถเข้ารับการรักษาด้วยการศัลยกรรมได้อีกด้วยอย่างไรก็ตามยังมีปัจจัยหลายอย่างที่เป็นข้อจำกัดในการนำมาใช้งาน ส่วนใหญ่เนื่องมาจากยังไม่มีการศึกษาที่มากพอด้านปริมาณยาที่ใช้ ตำแหน่งและวิธีการที่ใช้ฉีด จำนวนครั้งที่ฉีด ระยะเวลาการออกฤทธิ์ ระยะเวลาการกลับมาเป็นซ้ำ และปัจจัยที่ส่งผลต่อการตอบสนองของผู้ป่วย เป็นต้น ทำให้การใช้ BoNT-A ในผู้ป่วย trigeminal neuralgia นั้น ยังไม่เป็นที่นิยมใช้อย่างแพร่หลายในประเทศไทยอีกทั้งยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อเนื่อง ทั้งทางด้านจำนวนกลุ่มประชากรที่ใช้ จำนวนและความหลากหลายของการศึกษา ระยะเวลาที่ใช้ติดตามผล และการออกแบบการศึกษาทดลองที่รัดกุมเหมาะสม เพื่อให้ได้ข้อมูลเพียงพอต่อการสรุปผลที่ชัดเจนต่อไปในอนาคต

## เอกสารอ้างอิง

1. Lambru G, Zakrzewska J, Matharu M. Trigeminal neuralgia: a practical guide. *Pract Neurol* 2021; 21(5): 392-402.

2. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Heinskou TB, Hodaie M, Leal PRL, Nurmikko T, et al. Advances in diagnosis, classification, pathophysiology, and management of trigeminal neuralgia. *Lancet Neurol* 2020; 19(9):784-796.

3. Araya EI, Claudino RF, Piovesan EJ, Chichorro JG. Trigeminal Neuralgia: Basic and Clinical Aspects. *Curr Neuropharmacol* 2020; 18 (2): 109-119.

4. Maarbjerg S, Di Stefano G, Bendtsen L, Cruccu G. Trigeminal neuralgia - diagnosis and treatment. *Cephalalgia* 2017; 37(7): 648-657.

5. Di Stefano G, Truini A, Cruccu G. Current and Innovative Pharmacological Options to Treat Typical and Atypical Trigeminal Neuralgia. *Drugs* 2018; 78(14): 1433-1442.

6. Obermann M. Recent advances in understanding/managing trigeminal neuralgia. *F1000Res* 2019; 17(8): 505-513.

7. Kim SY, Kim YK, Yun PY, Bae JH. Treatment of non-odontogenic orofacial pain using botulinum toxin-A: a retrospective case series study. *Maxillofac Plast Reconstr Surg* 2018; 40 (1): 21.

8. Devriese PP. On the discovery of Clostridium botulinum. *J Hist Neurosci* 1999; 8(1): 43-50.

9. Brooks VB. The action of botulinum toxin on motor-nerve filaments. *J Physiol* 1954; 123(3): 501-515.

10. Scott AB, Schantz E. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980; 87: 1044-9.

11. Micheli F, Scorticati MC, Raina G. Beneficial effects of botulinum toxin type a for patients with painful tic convulsif. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 260-262.

12. Sandrini G, Icco R, Tassorelli, Smania N, Tamburin S. Botulinum neurotoxin type A for the treatment of pain: not just in migraine and trigeminal neuralgia. *J Headache Pain* 2017; 18 (1): 38.
13. Park J, Chung ME. Botulinum Toxin for Central Neuropathic Pain. *Toxins (Basel)* 2018; 10(6): 224.
14. Chávez-Pérez V, Felipe-Spada N, Roldán-Cubero J, Freire-Nieto P, Tomàs-Aliberas J. Current status of the application of botulinum toxin as a treatment option for trigeminal neuralgia. *Cranio* 2021; 39(1): 1-3.
15. Verma G. Role of Botulinum Toxin Type-A (BTX-A) in the Management of Trigeminal Neuralgia. *Pain Res Treat* 2013; 3(10): 94-100.
16. Muñoz Lora VRM, Del Bel Cury AA, Jabbari B, Lacković Z. Botulinum Toxin Type A in Dental Medicine. *J Dent Res* 2019; 98(13): 1450-1457.
17. Li S, Lian YJ, Chen Y, Zhang HF, Ma YQ, He CH, et al. Therapeutic effect of botulinum toxin-A in 88 patients with trigeminal neuralgia with 14-month follow-up. *J Headache Pain* 2014; 15-43.
18. Turk U, Duman A, Boluk C, CoşkunDuman S, Taşdemir M. Botulinum toxin in the treatment of trigeminal neuralgia: 6-Month follow-up. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(39): 8133.
19. Zhang H, Lian Y, Xie N, Cheng X, Chen C, Xu H, et al. Factors affecting the therapeutic effect of botulinum toxin A on trigeminal neuralgia: A follow-up retrospective study of 152 patients. *Exp Ther Med* 2019; 18(5): 3375-3382.
20. Shehata HS, El-Tamawy MS, Shalaby NM, Ramzy G. Botulinum toxin-type A: could it be an effective treatment option in intractable trigeminal neuralgia?. *J Headache Pain* 2013; 14 (1): 92.
21. Caldera MC, Senanayake SJ, Perera SP, Perera NN, Gamage R, Gooneratne IK. Efficacy of Botulinum Toxin Type A in Trigeminal Neuralgia in a South Asian Cohort. *J Neurosci Rural Pract* 2018; 9(1): 100-105.
22. Wu CJ, Lian YJ, Zheng YK, Zhang HF, Chen Y, Xie NC, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 2012; 32(6): 443–450.
23. Meng F, Peng K, Yang JP, Ji FH, Xia F, Meng XW. Botulinum toxin-A for the treatment of neuralgia: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Res* 2018; 11: 2343-2351.
24. Hu Y, Guan X, Fan L, Li M, Liao Y, Nie Z, et al. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia: a systematic review. *J Headache Pain* 2013; 14(1): 72.
25. De la Torre Canales G, Poluha RL, Lora VM, Araújo Oliveira Ferreira DM, Stuginski-Barbosa J, Bonjardim LR, et al. Botulinum toxin type A applications for masticatory myofascial pain and trigeminal neuralgia: what is the evidence regarding adverse effects?. *Clin Oral Investig* 2019; 23(9): 3411-3421.
26. Zhang H, Lian Y, Ma Y, Chen Y, He C, Xie N, et al. Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: observation of therapeutic effect from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Headache Pain* 2014; 15(1): 65.
27. Rubis A, Juodzbaly G. The Use of Botulinum Toxin A in the Management of Trigeminal Neuralgia: a Systematic Literature Review. *J Oral Maxillofac Res* 2020; 11(2): 2-16.

28. Piovesan EJ, Teive HG, Kowacs PA, Della Coletta MV, Werneck LC, Silberstein SD. et al. An open study of botulinum-A toxin treatment of trigeminal neuralgia. *Neurology* 2005; 65(8): 1306-8.

29. Liu J, Xu YY, Zhang QL, Luo WF. Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A in Treating Patients of Advanced Age with Idiopathic Trigeminal Neuralgia. *Pain Res Manag* 2018; 1-5.

30. Ostrowski H, Roszak J, Komisarek O. Botulinum toxin type A as an alternative way to treat trigeminal neuralgia: a systematic review. *Neurol Neurochir Pol* 2019; 53(5): 327-334.

31. Pearl C, Moxley B, Perry A, Demian N, Dallaire-Giroux C. Management of Trigeminal Neuralgia with Botulinum Toxin Type A: Report of Two Cases. *Dent J (Basel)* 2022; 10(11): 207.

32. Crespi J, Bratbak D, Dodick DW, Matharu M, Jamtøy KA, Tronvik E. Pilot Study of Injection of Onabotulinum toxin A Toward the Sphenopalatine Ganglion for the Treatment of Classical Trigeminal Neuralgia. *Headache* 2019; 59(8): 1229-1239.

33. Wu S, Lian Y, Zhang H, Chen Y, Wu C, Li S, et al. Botulinum Toxin Type A for refractory trigeminal neuralgia in older patients: a better therapeutic effect. *J Pain Res* 2019; 12: 2177-2186.

34. Zhang H, Lian Y, Xie N, Chen C, Zheng Y. Single-dose botulinum toxin type a compared with repeated-dose for treatment of trigeminal neuralgia: a pilot study. *J Headache Pain* 2017; 18(1): 81.

35. Bohluli B, Motamedi MH, Bagheri SC, Bayat M, Lassemi E, Navi F, et al. Use of botulinum toxin A for drug-refractory trigeminal neuralgia: preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 111(1): 47-50.

36. Turk U, Ilhan S, Alp R. Botulinum toxin and intractable trigeminal neuralgia. *Clin Neuropharmacol* 2005; 14: 161-162.

37. Burmeister J, Holle D, Bock E, Ose C, Diener HC, Obermann M. Botulinum neurotoxin type A in the treatment of classical Trigeminal Neuralgia (BoTN): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16: 550.

38. Serrera - Figallo MA, Ruiz-de-León-Hernández G, Torres-Lagares D, Castro-Araya A, Torres-Ferreros O, Hernández-Pacheco E, et al. Use of Botulinum Toxin in Orofacial Clinical Practice. *Toxins (Basel)* 2020; 12(2): 112.

39. Wei J, Zhu X, Yang G, Shen J, Xie P, Zuo X, et al. The efficacy and safety of botulinum toxin type A in treatment of trigeminal neuralgia and peripheral neuropathic pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Brain Behav* 2019; 9(10): 9-14.

40. Blitzer A, Binder WJ. Current practices in the use of botulinum toxin A in the management of facial lines and wrinkles. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2001; 9(3): 395-404.

41. Kayani AMA, Silva MS, Jayasinghe M, Singhal M, Karnakoti S, Jain S, et al. Therapeutic Efficacy of Botulinum Toxin in Trigeminal Neuralgia. *Cureus* 2022; 14(7): 256-268.

42. Wong HT, Khalil M, Ahmed F. Onabotulinumtoxin A for chronic migraine during pregnancy: a real world experience on 45 patients. *J Headache Pain* 2020; 21(1): 129.

43. Jankovic J, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. *The New England Journal of Medicine* 1991; 324(17): 1186-1194.

44. Yang DB, Wang ZM, Jiang DY, Chen HC. The efficacy and safety of microvascular decompression for idiopathic trigeminal neuralgia in patients older than 65 years. *J Craniofac Surg* 2014; 25(4): 1393-6.

45. Jorns TP, leamsuwantada T , Puttakun P , Tiamkao S , Kitkhuandee A , Noisombut R. Single-Dose Botulinum Toxin as Adjunctive Treatment for Trigeminal Neuralgia: A Pilot Study. J Med Assoc Thai 2019; 102(4): 68.

46. Laorpipat S, Fuangtharnthip P, Yuma S, Tantipoj C. Attitude of Thai Dental Practitioners towards the Use of Botulinum Toxin in Dentistry. Int J Environ Res Public Health 2022; 19 (3): 1878.

47. Emad M.R., Emad M., Taheri P. The Efficacy of Intradermal Injection of Botulinum Toxin in Patients with Post-Herpetic Neuralgia. Iran Red Crescent Med. J 2011; 13: 323–327.

48. Breuer B, Sperber K, Wallenstein S, Kiproviski K, Calapa A, Snow B, et al. Clinically significant placebo analgesic response in a pilot trial of botulinum B in patients with hand pain and carpal tunnel syndrome. Pain Med 2006; 7 (1): 16-24.

49. Xia JH, He CH, Zhang HF, Lian YJ, Chen Y, Wu CJ, et al. Botulinum toxin A in the treatment of trigeminal neuralgia. Int J Neurosci 2016; 126(4): 348-53.