

การใช้ botulinum toxin ในการรักษา myofascial pain syndrome

ณัฐเศรษฐ มนินนากร, ปรีดา อารยวิชานนท์
ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

The use of Botulinum Toxin in Treating Myofascial Pain Syndrome

Nuttaset Manimmanakorn, Preeda Arrayawichanon
Department of Rehabilitation Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

บทนำ

Myofascial pain syndrome เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากความผิดปกติของกล้ามเนื้อและพังผืด สาเหตุมักเกิดจากการใช้งานกล้ามเนื้อนั้นมากเกินไป เช่น นั่งทำงานหน้าจคอมพิวเตอร์นาน อยู่ในท่าที่ไม่เหมาะสม อาการแสดงที่สำคัญคือ จะคลำได้เป็นก้อนเล็ก (taut band) และมีจุดกดเจ็บไวต่อความรู้สึก เรียกว่า trigger point ซึ่งจะมีอาการปวดร้าวไปตามส่วนต่างๆ นอกจากนี้อาจพบอาการอ่อนแรงเล็กน้อย เคลื่อนไหวข้อไม่สะดวก ซา อาจมีอาการของระบบประสาทอัตโนมัติ เช่น น้ำตาไหล ขนลุก ในการรักษา myofascial pain syndrome ทำได้โดยการพัก ลดการใช้งาน ลดสิ่งที่มากระตุ้น การรับประทานยาแก้ปวด การออกกำลังกายยืดกล้ามเนื้อ การใช้ความร้อน เช่น ultrasound หรือ shortwave diathermy การฉีดยาหรือการฝังเข็ม อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งแม้ว่าจะรักษาด้วยวิธีต่างๆ ดังกล่าวก็ไม่หาย จึงได้มีการนำ botulinum toxin มาใช้รักษาผู้ป่วยเหล่านั้น

ผลของ botulinum toxin ในการลดอาการเกร็งของกล้ามเนื้อ

Botulinum toxin ถูกค้นพบในปี ค.ศ. 1897 พบในอาหารกระป๋อง ทำให้เกิดโรค botulism เป็นสาเหตุของความตายได้โดยทั่วไป botulinum toxin ถูกนำมาใช้รักษา ภาวะ dystonia และ spasticity ต่อมามีผู้นำมาใช้รักษาอาการปวดในโรคต่างๆ เช่น myofascial pain syndrome, migraine, chronic low back pain, headache

Botulinum toxin ถูกสร้างจากเชื้อแบคทีเรีย *Clostridium botulinum* มีทั้งหมด 7 serotypes ได้แก่ A, B, C, D, E, F และ G ที่นำมาใช้บ่อย ได้แก่ butulinum toxin ซึ่งเป็นสารประเภท

polypeptide มีโครงสร้างประกอบด้วย light chain และ heavy chain ถูกเชื่อมกันด้วย disulfide bridge เมื่อ botulinum toxin ถูกนำเข้าไปในเซลล์ประสาท light chain จะถูกแยก ออกไปเข้าไปใน cytoplasm ซึ่ง light chain จะไปทำลาย SNARE protein ได้แก่ synaptobrevin, SNAP-25 และ syntaxin ซึ่งเป็นโปรตีนที่ช่วยให้ acetyl choline vesicle รวมกับ cell membrane เพื่อปล่อย acetyl choline ออกมา เมื่อ SNARE protein ถูกทำลาย acetyl choline ก็ไม่สามารถปล่อยออกมาได้ ตำแหน่งในการทำลาย SNARE protein ขึ้นกับชนิด botulinum toxin type A จะทำลาย SNAP-25 ขณะที่ botulinum toxin type B จะทำลายที่ synaptobrevin¹ ผลในการลด spasticity นั้นอาศัยการลดการทำงานของทั้ง gamma และ alpha motor neuron² ซึ่ง gamma motor neuron ควบคุม intrafusal fiber และ alpha motor neuron extrafusal fiber ทำงานภายใต้จิตใจ นอกจากนี้ยังยับยั้งการส่งผ่านกระแสประสาทจาก muscle spindle เข้าสู่ไขสันหลัง (Ia afferent) ทำให้ alpha motor neuron ถูกกระตุ้นลดลง การลดของการหดตัวของกล้ามเนื้ออาจมีผลให้ลดอาการปวดได้

ผลของการใช้ botulinum toxin ในการลดปวด

การใช้ botulinum toxin เคยคิดกันว่าสามารถลดปวดจาก myofascial pain ได้จากการลดการหดตัวของกล้ามเนื้อ ทำให้กล้ามเนื้ออ่อนคลาย โดยยับยั้งการปลดปล่อยของ neurotransmitter ได้แก่ acetyl choline (ACH) ที่ neuromuscular junction ต่อมาพบว่าอาการปวดเกิดขึ้นก่อนที่ botulinum toxin จะมีผลต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อ เป็นไปได้ว่า botulinum toxin อาจมีผลลดอาการปวดได้โดยตรง

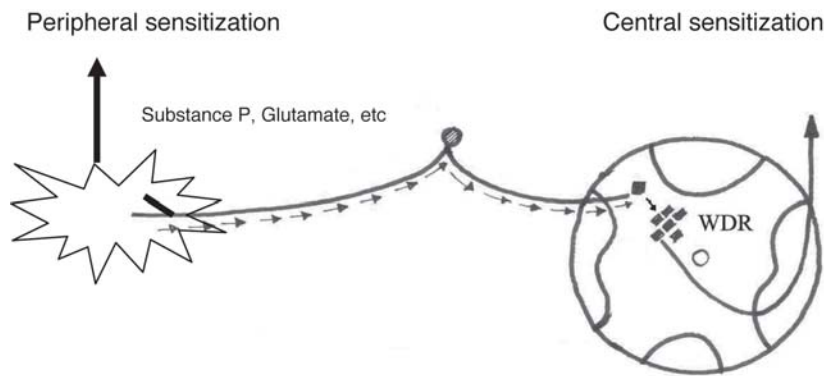
กลไกในการลดอาการปวดอธิบายได้จากการลดลงของ peripheral sensitization และ central sensitization³ โดยที่ peripheral sensitization เกิดจากการที่ปลายประสาทได้รับบาดเจ็บ มีการอักเสบ หรือถูกกระตุ้นและมีการปล่อยสาร neuropeptide และ inflammatory mediators เช่น glutamate, substance P, calcitonin gene related peptide, noradrenaline, nerve growth factor, bradykinin, prostaglandins, histamine, serotonin, nitric oxide ทำให้มีการส่งกระแสประสาทไปตาม C-fiber เข้าไปในไซสันหลังผ่าน wide dynamic range neuron และไปกระตุ้นให้รับรู้ความรู้สึกเจ็บปวดที่สมองส่วนกลางที่เรียกว่า central sensitization (รูปที่ 1) botulinum toxin จะไปยับยั้งการปล่อยสาร neurotransmitter ที่กระตุ้นให้เกิดอาการปวดทั้งในระดับปลายประสาท และประสาทส่วนกลาง (รูปที่ 2)

นอกจากนี้ ผลของ botulinum toxin ยังช่วยลด neurogenic inflammation ซึ่งเป็นผลจากปลายประสาทถูกกระตุ้นเป็นผลให้ปลายประสาทปล่อยสาร polypeptide ทำให้เกิดอาการอักเสบ ปวด บวม แดง ร้อนได้

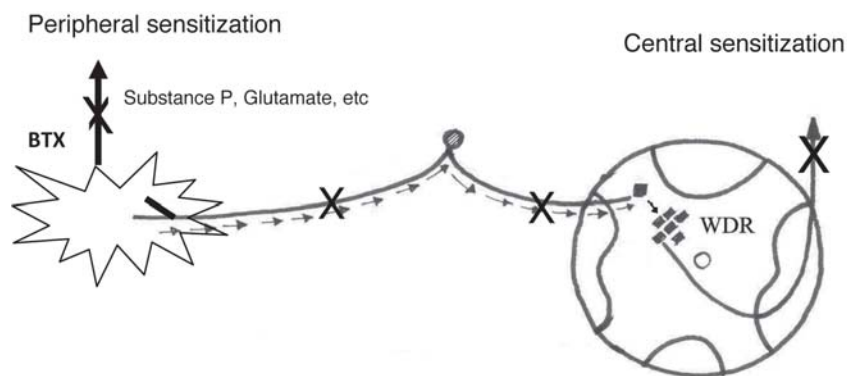
การศึกษา botulinum toxin เพื่อลดอาการปวดจาก myofascial pain ในทางคลินิก มีดังนี้

ปี ค.ศ. 1998 Wheeler⁴ ทำการศึกษาแบบ randomised controlled trial, double blind โดยใช้ botulinum toxin type A รักษาผู้ป่วย myofascial pain ในกล้ามเนื้อ cervicothoracic paraspinal จำนวน 33 คน แบ่งการรักษาเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่หนึ่งใช้ขนาดรักษา 50 u ต่อจุด กลุ่มที่สองใช้ 100 u ต่อจุด กลุ่มที่สามใช้ normal saline วัดผลที่ 4 เดือน พบว่าคะแนน neck pain and disability visual analog scale ลดลง และเพิ่ม pain pressure threshold อย่างไรก็ดีไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ปี ค.ศ. 1999 Porta⁵ ทำการศึกษาแบบ randomised controlled trial โดยใช้ botulinum toxin type A เปรียบเทียบกับ methyl prednisolone หลังจากฉีดยาก็จะให้ทำกายภาพบำบัดต่อเนื่อง ศึกษาในคนไข้ chronic myofascial pain 40 คน ที่กล้ามเนื้อ piriformis, iliopsoas, scalenus anterior ทำการวัดผลการรักษาใน 30 และ 60 วัน พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ



รูปที่ 1 แสดงกลไกการเกิด peripheral sensitization และ central sensitization



รูปที่ 2 แสดงกลไกการยับยั้ง peripheral sensitization และ central sensitization โดย botulinum toxin (WDR: wide dynamic range neuron, BTX: botulinum toxin)

botulinum toxin อาการปวดลดลงได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ methyl prednisolone อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ปี ค.ศ. 2005 Kamanli⁶ ทำการศึกษาแบบ randomised controlled trial, single blind ใน 87 trigger points บริเวณ cervical และ periscapular region เปรียบเทียบการรักษา 3 วิธี ได้แก่ ฉีด botulinum toxin ที่ 10-20 u ต่อจุด, lidocaine และทำ dry needling วัดผลที่ 4 เดือน พบว่า botulinum toxin และ lidocaine ได้ผลดีกว่า dry needling การใช้ botulinum toxin และ lidocaine ทำให้ pain score ลดลงและ quality of life score ดีขึ้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คะแนน depression and anxiety score ดีขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ botulinum toxin กลุ่มเดียว มีคำแนะนำว่าควรใช้ผู้ป่วยที่รักษาด้วยวิธีอื่นไม่ได้ผล เนื่องจาก มีราคาสูง

ปี ค.ศ. 2005 Graboski⁷ ทำการศึกษาแบบ randomised controlled trial, double blind, cross over design ในคนไข้ 18 ราย ศึกษาเปรียบเทียบ botulinum toxin type A ขนาด 25 u ต่อจุดกับ bupivacaine 0.5 ml โดยดูอาการปวด และความพึงพอใจที่ 2 สัปดาห์หลังฉีดยา พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสองวิธี

ปี ค.ศ. 2006 Ojala⁸ ทำการศึกษาแบบ randomised controlled trial, double blind, cross over design ในคนไข้ 31 ราย ที่มีปัญหาปวดคอ และปวดไหล่ ศึกษาเปรียบเทียบ botulinum toxin type A ขนาด 15-35 u ต่อจุดกับ normal saline วัดผลการลดอาการปวด และ pain pressure threshold ที่ 4 สัปดาห์ พบว่า ทั้งสองวิธีไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ปี ค.ศ. 2006 Qerama⁹ ทำการศึกษาแบบ randomised controlled trial, double blind ในคนไข้ 30 ราย ที่มี trigger point บริเวณ กล้ามเนื้อ infraspinatus ศึกษาเปรียบเทียบ botulinum toxin type A ขนาด 50 u ต่อจุดกับ normal saline วัดผลการลดอาการปวดและ pain pressure threshold ที่ 28 วัน พบว่า ทั้งสองวิธีไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ปี ค.ศ. 2005 Ferrante¹⁰ ทำการศึกษาแบบ randomised controlled trial, double blind ในคนไข้ 132 ราย ที่มีปัญหาปวดคอและปวดไหล่มากกว่า 6 เดือน เปรียบเทียบ botulinum toxin type A ขนาด 10, 25 และ 50 u ต่อจุดกับ normal saline ติดตามผลการรักษาใน 1, 2, 4, 6, 8, 12 สัปดาห์ วัดผลการลดอาการปวด pain pressure threshold และคะแนนคุณภาพชีวิต จาก SF-36 พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสองวิธี

ปี ค.ศ. 2006 Gobel¹¹ ทำการศึกษาแบบ randomised controlled trial, double blind เป็นการศึกษาที่ใหญ่ที่สุดในคนไข้

145 ราย ที่มีอาการปวดคอ และหัวไหล่ปานกลางถึงระดับมาก มีตำแหน่ง trigger point มากกว่า 10 จุดขึ้นไป ระยะเวลาที่เป็น 6-24 เดือน ขนาดที่ใช้ 40 u ต่อจุด พบว่าอาการปวดจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 5-12 พบอาการ muscle soreness ในผู้ป่วยที่ได้รับ botulinum toxin มากกว่า คือพบได้ร้อยละ 59 ในผู้ได้รับ botulinum toxin และร้อยละ 37 ในผู้ได้รับ normal saline

ปี ค.ศ. 2008 Lew¹² ทำการศึกษาแบบ randomized controlled trial, double blind ในคนไข้ 45 ราย ที่มีอาการปวดคอ และหลังส่วนบน โดยการฉีด botulinum toxin เปรียบเทียบกับ normal saline วัดผลที่ 2 สัปดาห์ 1, 2, 3, 4, 6 เดือน วัดผลโดยการใช้ visual analog scale (VAS), neck disability index (NDI) และ SF-36 พบว่า คะแนน VAS และ NDI ดีขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ botulinum toxin แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับ SF-36 พบว่ากลุ่มที่ได้รับ botulinum toxin คะแนน body pain และ mental health ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ปี ค.ศ. 2007 Ho¹³ ได้ตีพิมพ์ qualitative systematic review ในการใช้ botulinum toxin รักษา myofascial pain สรุปว่า ยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนว่า botulinum toxin รักษา myofascial pain ได้ต้องการการศึกษาต่อไป อย่างไรก็ตาม การ review ครั้งนี้ไม่มีการศึกษาของ Gobel¹¹ ร่วมด้วย

สรุป

ขณะนี้ยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะสรุปว่า botulinum toxin สามารถรักษา myofascial pain ได้ ต้องรอการวิจัยต่อไป มีการดำเนินการ review และ ทำ meta-analysis โดย Cochrane review group แต่ยังไม่มีการตีพิมพ์ผลการ review อย่างไรก็ตาม เนื่องจาก botulinum toxin มีราคาแพง ผู้เขียนจะนำมาใช้ในผู้ป่วยที่รักษาโดยวิธีอื่นไม่ได้ผลแล้ว ในประสบการณ์ของผู้เขียนพบว่าผู้ป่วยบางรายตอบสนองต่อการฉีด botulinum toxin ซึ่งน่าจะเป็นทางเลือกอีกวิธีหนึ่งในการรักษาผู้ป่วย myofascial pain

เอกสารอ้างอิง

1. Dressler D, Saberi FA. Botulinum toxin: Mechanisms of action. *Eur Neurol* 2005; 53:3-9.
2. Aoki KR. Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. *J Neurol* 2001; 248 (suppl1): 3-10.
3. Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache* 2003; 43(suppl1): S9-S15.

4. Wheeler AH, Goolkasian P, Gretz SS. A randomized, double blind, prospective pilot study of botulinum toxin injection for refractory, unilateral, cervicothoracic, paraspinal, myofascial pain syndrome. *Spine* 1998; 23:1662-6.
5. Porta M, Loiero M, Gamba M, Luccarelli G, Fornari M. The use of botuline A toxin in the treatment of myofascial painful syndrome. *Riabilitazione* 1999; 32:49-55.
6. Kamanli A, Kaya A, Ardicoglu O, Ozgocmen S, Zengin FO, Bayik Y. Comparison of lidocaine injection, botulinum toxin injection, and dry needling to trigger points in myofascial pain syndrome. *Rheumatol Int* 2005; 25:604-11.
7. Graboski CL, Gray DS, Burnham RS. Botulinum toxin A versus bupivacaine trigger point injections for the treatment of myofascial pain syndrome: a randomised double blind cross over study. *Pain* 2005; 118:170-5.
8. Ojala T, Arokoski JP, Partanen J. The effect of small doses of botulinum toxin A on neck shoulder myofascial pain syndrome: a double-blind, randomised, and controlled crossover trial. *Clin J Pain* 2006; 22:90-6.
9. Qerama E, Fuglsang-Frederiken A, Kasch H, Bach FW, Jensen TS. A double-blind, controlled study of botulinum toxin A in chronic myofascial pain. *Neurology* 2006; 67:241-5.
10. Ferrante FM, Bearn L, Rothrock R, King L. Evidence against trigger point injection technique for treatment of cervicothoracic myofascial pain with botulinum toxin type A. *Anesthesiology* 2005; 103:377-83.
11. Gobel H, Heinze A, Reichel G, Hefter H, Benecke R. Efficacy and safety of a single botulinum toxin type A toxin complex treatment (Dysport) for the relief of upper back myofascial pain syndrome: Results from a randomized double blind placebo-controlled multicentre study. *Pain* 2006; 125:82-8.
12. Lew HL, Lee EH, Castaneda A, Klima R, Date E. Therapeutic use of botulinum toxin type A in treating neck and upper back pain of myofascial origin: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89:75-80.
13. Ho KY, Tan KH. Botulinum toxin A for myofascial trigger point injection: a qualitative systematic review. *European Journal of Pain* 2007; 11:519-27.

