

# توکسین بوتولینوم: از سم تا دارو

دکتر ناهید نبات دوست

داروساز

خون می‌گردد و از آنجا به همه قسمت‌های بدن به جز سیستم عصبی مرکزی گسترش می‌یابد. تنها نقاطی از بدن که تمایل قابل توجهی به توکسین دارند، پایانه‌های کولینرژیک اعصاب محیطی می‌باشند. توکسین ابتدا به رسپتورهای سطح سلولی اعصاب پیش سیناپسی اتصال یافته و سپس به داخل سلول برده می‌شود. به نظر می‌رسد این فرایند وابسته به انرژی، اما مستقل از غلظت کلسیم یا تحریک عصب باشد. توکسین بر سنتز یا ذخیره استیل کولین (ACh) اثری ندارد اما در داخل سلول عصبی با شکافتن پلی‌پپتیدهای ضروری برای رهایی Ach ذخیره شده در وزیکول، مانع رهایی آن گردیده و در نتیجه وقفه حاصل در رهاسدن Ach فلج شلی ایجاد می‌کند که ویژگی مسمومیت با کلستریدیوم بوتولینوم می‌باشد (شکل ۱). تهدید کننده‌ترین اثر آن مربوط به وقفه تنفسی از طریق قطع انتقال عصبی در عضلات بین دنده‌ای و دیافراگم است (۱، ۲).

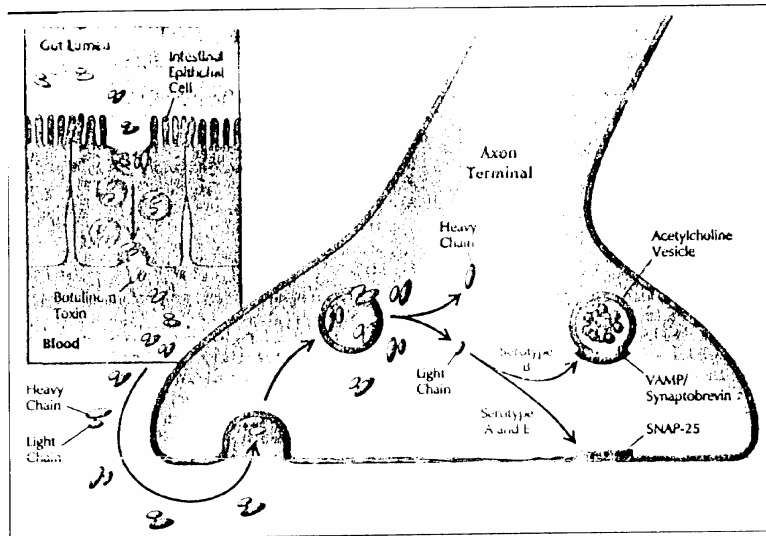
از نقطه نظر درمانی دو خاصیت توکسین بوتولینوم بیشتر مورد توجه می‌باشد:  
۱- قدرت آن در عبور از روده به جریان عمومی خون این امکان را فراهم می‌کند که احتمالاً بتواند به عنوان حاملی برای داروهای خوراکی عمل کند.

توکسین بوتولینوم، عامل ایجاد بوتولسم، به عنوان یکی از قوی‌ترین سم‌های شناخته شده است. مطالعه‌های قبلی بر روی پیش‌گیری و مبارزه با اثرات تاخیری آن متمرکز شده بود ولی در حال حاضر اطلاعات ارزشمندی درباره ساختار ملکولی، خواص جذب، توزیع، اثر و از همه مهم‌تر، سودمندی آن به عنوان یک ماده درمانی حاصل گردیده است (۱).

## مکانیسم اثر

ملکول توکسین، بوتولینوم در هشت سروتیپ مختلف و به نام‌های A، B، C<sub>1</sub>، C<sub>2</sub>، D، E و F شناسایی شده‌اند که هر کدام توسط یک سوبه متفاوت کلستریدیوم بوتولینوم تولید می‌شوند. از این میان سروتیپ‌های A، B و E بیشتر از بقیه با بیماری‌های انسان ارتباط دارند. بوتولسم یا به طور مستقیم به واسطه خوردن غذای حاوی توکسین یا غذای آلوده به باکتری تولید می‌شود و یا از طریق اسپورهایی که در روده تکثیر یافته و توکسین را در آنجا آزاد می‌کنند، ایجاد می‌گردد. بزرگی اندازه ملکول توکسین مانع عبور آن به روش انتشار از سد اپی‌تلیال روده می‌شود، بنابراین به روش انتقال فعال به واسطه رسپتور وارد جریان عمومی





شکل ۱- انتقال غشایی با واسطه رسپتور وابسته به زنجیره سنگین و فعالیت سمی وابسته به زنجیره سبک ملکول توکسین است. سروتیپ‌های مختلف سوبستراهای متفاوتی دارند. سروتیپ B پلی پپتید مربوط به وزیکول‌های ذخیره Ach یعنی VAMP - سیناپتوبروین و سروتیپ A و E یک جز مربوط به غشای عصبی یعنی SNAP-25 را می‌شکافند. هر دو پلی پپتید برای اگزوسیتوز Ach ضروری هستند.

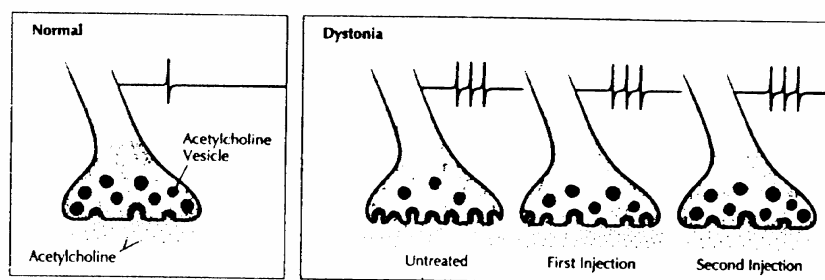
اما هنوز به مرحله عمل نرسیده است ولی کاربرد آن در درمان اختلالات کولینرژیک بیش از یک دهه است که به واقعیت پیوسته و در حال پیشرفت‌های چشمگیری می‌باشد.

#### کاربردهای درمانی

اولین مطالعات روی توکسین بوتولینوم (BTX) به عنوان یک ماده دارویی در ارتباط با بیماران مبتلا به دیستونی عضله خارج چشمی بوده است. این اختلال نیز هم چون سایر اشکالات دیستونی با رهایی بیش از حد Ach و فعالیت نامتناسب و غیر ارادی عضله مشخص می‌شود. بنابراین، با این انتظار که توکسین باعث

۲- قدرت آن در اتصال با میل شدید به پایانه‌های عصبی کولینرژیک و وقفه در رهایی Ach حاکی از آن است که می‌تواند در درمان اختلالات انتقال کولینرژیک سودمند باشد.

در مورد هدف اول لازم است که برخی خصوصیات توکسین مثل قدرت سمی آن اصلاح شده و برخی نظیر قدرت آن در عبور از سد های غشایی محفوظ بماند اما در مورد هدف دوم عکس مسأله صادق می‌باشد یعنی باید قدرت سمی آن حفظ شده و قدرت گسترش آن از طریق جریان خون به حداقل برسد و یا از بین برود. مطالعه‌های اولیه برای به‌کارگیری آن به عنوان حاملی برای داروهای خوراکی امیدبخش بوده



شکل ۲- توکسین ایمپالس‌های عصبی را کاهش نمی‌دهد اما با کاهش مقدار Ach رها شده انتقال آنها را به حداقل می‌رساند.

قسمت‌های فوقانی یا تحتانی صورت و دیسکنزی متعاقب فلج بل (Bell) صورت را با استفاده از BTXA با موفقیت درمان کرده‌اند. آنها اخیراً اثر رضایت بخش BTXA را در درمان خطوط هیپرفونکسیونل صورت نشان داده‌اند. در این بیماران که مشکل زیبایی ناشی از خطوط صورت در قسمت‌های مختلف داشتند، تزریق موضعی با استفاده از تکنیک هدایت شونده با EMG برای افزایش دقت تزریق با دوزهای ۲۵-۵ واحد در پیشانی، ۲۰-۵ واحد در فاصله بین ابروها، ۱۵-۵ واحد در خطوط گوشه چشم، ۵-۲/۵ واحد در ناحیه لب و بینی و ۲۰-۱۰ واحد در ناحیه عضله گردن صورت گرفت و در ۹۵ درصد بیماران برطرف شدن خطوط هیپرفونکسیونل مشاهده شد. اثرات درمانی که به طور معمول ۷۲-۲۴ ساعت پس از تزریق ظاهر شده بود، ۶-۳ ماه طول کشید. تنها عارضه جانبی گزارش شده مربوط به ضعف خفیف و گذرای سایر عضلات مجاور محل تزریق بوده است. اثربخشی BTXA در برطرف نمودن چین و چروک صورت از سوی محققان دیگری نیز گزارش شده و کاربردهای آرایشی آن در حال گسترش است (۲).

وقفه رهایی Ach شود، تزریق به طور مستقیم در عضلات خارج چشمی صورت گرفت تا گسترش توکسین به سایر عضلات نیز به حداقل برسد. این درمان موفقیت‌آمیز باعث شد توکسین به دنبال آن برای انواع دیگری از اختلالات نورولوژیک مورد آزمایش قرار گیرد (۱).

توکسین بوتولینوم نوع A (BTXA) در دسامبر ۱۹۸۹ توسط FDA به عنوان دارویی سالم و موثر در درمان بلفاروسپاسم اسپاسم عضله مدور پلک، استرابیسم (لوجی) و اسپاسم همی فاسیال (نیمه صورت) مورد تایید قرار گرفت. هم‌چنین در ۱۹۹۰ کنفرانس عمومی انستیتوی ملی بهداشت کاربرد آن را در درمان دیسفونی اسپاسمودیک حنجره، دیستونی دهانی-آرواره‌ای و دیستونی گردن پذیرفت (۱، ۲، ۳، ۴) (شکل ۲).

گسترش مصرف BTX به حدی بوده است که Blitzler و همکاران اظهار می‌دارند از سال ۱۹۸۴ بیش از ۱۵۰۰ بیمار مبتلا به دیستونی موضعی از جمله بلفاروسپاسم، دیستونی دهانی-آرواره‌ای، دیستونی گردن، حنجره، زبان، دست و پا، اسپاسم همی فاسیال، سندرم Meige<sup>۱</sup> با گرفتاری

با توجه به مکانیسم اثر BTX، از آن در درمان گرفتگی و اسپاسم‌های عضلانی استفاده شده است. کرامپ یا گرفتگی عضلانی یک انقباض دردناک، غیر ارادی و حمله‌ای در یک قسمت یا تمامی عضله می‌باشد. کرامپ‌های عضلانی می‌تواند علامت چند نوع بیماری عصبی، متابولیک یا اندوکرینولوژیک باشد و در شرایط فیزیولوژیک مختلفی چون حاملگی، خستگی و کهولت سن نیز شایع می‌باشد اما «کرامپ - فاسیکولاسیون» مشخصه‌ای از یک سندرم نادر خوش خیم است که گاهی به صورت یک صفت اتوزومال غالب به ارث می‌رسد. کرامپ‌های مکرر عضلانی اغلب اوقات مزاحم و ناتوان کننده هستند و به طور معمول به وسیله داروهایی مثل کینین، کاربامازپین، فنی‌توین یا دیازپام درمان می‌شوند و متأسفانه به علت عوارض جانبی سیستمیک، سمیت بالقوه، نیاز به تجویز روزانه و عدم ایجاد تسکین کافی زیاد مورد پذیرش واقع نمی‌شوند. نتیجه یک مطالعه در مورد تزریق BTX در عضلات ماهیچه ساق پا و عضلات فلکسور کوچک پا در بیماران مبتلا به سندرم مادرزادی خوش خیم کرامپ - فاسیکولاسیون حاکی از سودمندی این درمان بوده که بهبودی حاصل از آن ۳ ماه دوام داشته است. از آنجا که کرامپ - فاسیکولاسیون در عضلات کوراریزه مشاهده نمی‌گردد، بنابراین، BTXA اثر خود را احتمالاً با وقفه پیش سیناپسی کولینرژیک ایجاد شده در صفحه انتهایی حرکتی اعمال نموده و در نتیجه Ach را در فضای خارج سلولی عضله کاهش می‌دهد (۳).

Spasticity (حالت سفتی و اسپاسم) که به صورت تشدید فعالیت وابسته به سرعت

رفلکس‌های کششی ناشی از بیماری عصب حرکتی تعریف می‌شود یک علت عمده ناتوانی در بین بیماران مبتلا به آسیب شدید ناشی از ضربه مغزی (TBI) است که در ۸۵ درصد موارد شدید و TBI رخ می‌دهد که با محدودیت‌هایی در کار و حرکت و فعالیت‌های روزمره همراه است.

داروهای مرسوم مورد استفاده در کنترل Spasticity شامل باکلوفن، دیازپام و دانترولین می‌باشد که هیچ کدام نیز به طور کامل رضایت بخش نبوده‌اند. تجویز داخل نخاعی باکلوفن و هم‌چنین روش‌های غیر دارویی نظیر تحریک طناب نخاعی و ریزوتومی (Rhizotomy) ممکن است در موارد شدید و مقاوم به درمان به کار رود ولی در کل هزینه‌های درمانی قابل توجه است. در این راستا Yoblon و همکاران اثرات BTXA را در بیماران مبتلا به آسیب ناشی از ضربه مغزی و Spasticity شدید و مقاوم به درمان‌های رایج در مچ و انگشتان دست مطالعه کردند.

داروی تزریقی با رقیق نمودن توکسین لیوفیلیزه<sup>R</sup> (Botox) به وسیله سالین ۰/۹ درصد تا غلظت ۱۰۰ واحد در میلی لیتر تهیه گردید و با توجه به شدت Spasticity و تعداد عضلات درگیر، با دوز ۴۰-۲۰ واحد به کمک سوزن هدایت EMG در عضلات فلکسور مچ و انگشتان دست تزریق شد. دوز تمام به ازای هر اندام انتهایی ۲۰۰-۱۰۰ واحد و تا حداکثر ۳۰۰ واحد متغیر بود. هر چند مطالعات مقایسه‌ای بیشتری مورد نیاز است، در کل این روش در مقایسه با سایر روش‌های درمانی مرسوم بهبودی قابل توجه و عوارض جانبی کمتری را نشان داد (۵).

بیماری دیگری که سودمندی BTX در روند درمانی آن از ۱۹۹۴ مطرح بوده، (۲) «آشالازی»

است (۳، ۶). هر چند فواید درمانی درازمدت روش‌های رایجی چون «دیلاسیون تنفسی» و «ازوفاگومیوتومی» در کنترل «آشالازی» به خوبی شناخته شده است، اخیراً در یک مطالعه مقایسه‌ای نشان داده شد تزریق BTX (که در صورت نیاز تکرار می‌گردد)، می‌تواند تقریباً فواید یک دیلاسیون تنفسی را برای ۲ سال یا بیشتر در بر داشته باشد. از بین فراسنج‌های بالینی، دیسفاژی مایعات در انتخاب بیمارانی که در درازمدت و با عوارض کمتری به BTX پاسخ می‌دهند، مفید شناخته شد (۶).

اثرات گسترده BTX در عضلات صاف (مثل آشالازی)، عضلات اسکلتی (مثل اسپاسم‌ها) و عضلات حلقوی (اسفنکتر)، انتظارات درمانی مختلفی را از این دارو در پی داشته است که در این رابطه می‌توان به مطالعات مقدماتی در مورد تزریق داخل اسفنکتری BTX در یبوست مداوم پس از جراحی در بیماری Hirschsprung<sup>۳</sup> اشاره نمود.

علت یبوست به عدم انبساط اسفنکتر داخلی برمی‌گردد و هر چند «میکتومی آنال» جهت رفع آن طرفدارانی دارد اما به علت آسیب دایمی اسفنکتر به صورت همگانی موثر نیست.

در این رابطه در ۴ کودک ۸-۴ ساله با یبوست مداوم پس از جراحی به خاطر بیماری Hirschsprung، توکسین با دوز تام ۱۵ واحد در اسفنکتر داخلی آنال تزریق شد، نتایج اولیه حاکی از آن است که BTX می‌تواند جایگزین کم‌تهاجمی‌تری برای «میکتومی آنال» در چنین بیمارانی باشد و در صورتی هم که میکتومی مورد نظر باشد، BTX می‌تواند به عنوان وسیله‌ای برای تشخیص کودکانی که نیاز به

جراحی دارند، عمل کند (۷). کارآیی BTX در درمان فیسورهای آنال نیز به اثبات رسیده است (۳، ۷).

گزارش دیگری از تحقیقات Laccourrey و همکاران در دانشگاه پاریس سودمندی BTX را به عنوان درمان خط اول در بیماران مبتلا به سندرم Frey<sup>۴</sup> نشان می‌دهد. تعداد بیماران تحت مطالعه ۲۶ نفر و دوز متوسط توکسین ۸۶ واحد بوده که به صورت تزریق زیر جلدی به کار رفته است. نتایج این تحقیق بیانگر اثر بخشی توکسین می‌باشد و با این‌که اثر فوری حاصل می‌شود اما موقتی است و اختلال می‌تواند ۶ ماه یا بیشتر پس از تزریق اولیه عود نماید.

از آنجایی که شدت اختلال راجعه همیشه کمتر از اختلال اولیه بوده و باز هم به تزریق توکسین پاسخ نشان می‌دهد و دیگر این‌که عوارض جانبی نادر و گذرا و محدود به درد در زمان تزریق می‌باشد و می‌توان با مصرف موضعی کرم لیدوکائین - پریلوکائین از آن پیش‌گیری کرد، این روش به عنوان دیدگاه درمانی خط اول در این بیماران مطرح می‌باشد (۸).

از سوی دیگر مصرف BTX در درمان هیپرهیدروز موضعی (ازدیاد تعریق) نیز پیشنهاد شده است. ضد تعریق‌های موضعی و یون درمانی تنها روش‌های درمانی رایج در موارد خفیف‌تر هستند. سمپاتکتومی نیز معمولاً درمان موثر و با دوامی می‌باشد ولی با خطرات جراحی، مشکلات آرایشی و هیپرهیدروز جبرانی همراه است. Schnider و همکاران در کلینیک نورولوژی و درماتولوژی دانشگاه وین بیماران مبتلا به ازدیاد تعریق کف دست را با موفقیت با BTX زیر جلدی درمان کرده‌اند. دوز

تمام مصرفی برای هر دو کف دست در یک جلسه درمان ۱/۸۸ میلی واحد و مدت متوسط دوام اثر ضد تعریق ۵/۶ ماه بوده است.

BTX از رهایی Ach اتصالات عصبی - عضلانی و هم چنین رشته‌های پس عقده‌ای کولینرژیک - سمپاتیک مربوط به غدد عرق جلوگیری می‌کند (۹).

علاوه بر موارد مذکور، کاربرد BTX در طیف وسیعی از سایر اختلالات از جمله تیک‌ها، ترمورها و واژینیسیم گسترش یافته و اثرات مثبت آن گزارش شده است (۳، ۱). هم چنین در مواردی از «آرترومیالژی صورت» که به درمان‌های استاندارد پاسخ نداده [۲۵۰ واحد (Dysport)<sup>R</sup> حل شده در ۱/۲۵ میلی لیتر سالین]، موثر تشخیص داده شده است (۹).

#### عوارض جانبی و محدودیت‌های درمان با BTX

اولین بار BTX توسط FDA مورد تایید قرار گرفت و در حال حاضر مصرف وسیعی دارد. سایر سروتیپ‌ها در مراحل مختلف تحقیقی می‌باشند و به نظر می‌رسد همه سروتیپ‌ها در صورتی که به دقت و در دوزهای سنجیده شده تجویز گردند، بی‌خطر خواهند بود (۱). در هیچ کدام از موارد مصرف بالینی BTX عوارض جانبی سیستمیک قابل توجهی گزارش نشده است. بیوپسی عضلانی بیماران پس از تزریقات مکرر نیز شواهدی مبنی بر دژنراسیون یا آتروفی دائمی نشان نداده است ولی در صورت مصرف دوزهای بالا (بیش از ۳۰۰ واحد) ممکن است آنتی‌بادی‌هایی در مقابل آن ظاهر شود که هر چند خطرناک نیستند اما بیماران را به

درمان‌های بعدی مقاوم می‌سازند که به منظور به حداقل رساندن دوز تزریقی و دقت عمل از روش هدایت EMG استفاده می‌گردد. بروز مقاومت پس از تزریقات مکرر نیز از محدودیت‌های روند درمانی است که به نظر می‌رسد در ارتباط با تحریک یک پاسخ ایمنی سیستمیک توسط توکسین باشد که در این صورت باید امکان جایگزینی با سروتیپ‌های مختلف را برای کاهش خطر بروز مقاومت از یک سو و کاهش دوز تام و هم چنین افزایش فواصل بین تزریق فراهم ساخت (۱۰، ۲، ۱).

BTXB و BTXF که توسط FDA تصویب شده‌اند به این منظور مورد استفاده قرار می‌گیرند، هر چند نتیجه یک برنامه درمانی طولانی مدت دیستونی مقاوم به BTXA نشان می‌دهد BTXF در دوزهای مساوی مدت اثر کوتاه‌تری نسبت به BTXA دارد و باید دوزهای بالاتری از آن تجویز شود (۱۰).

علاوه بر مسأله مقاومت، فقدان پاسخ و یا مدت محدود پاسخ در برخی بیماران نیز از مشکلاتی می‌باشد که دیده می‌شود (۱).

#### نگاهی به آینده: کاربرد توکسین بوتولینوم در ساخت واکسن‌ها

با توجه به نیاز به ایمن سازی همگانی در برخی شرایط، اقداماتی جهت تولید واکسن بوتولیسم صورت گرفته است. اولین روش رایج شده برای تولید واکسن شامل کشت سوبیه‌های توکسوژنیک کلستریدیوم بوتولینوم، جدا کردن توکسین خام و سپس غیر فعال نمودن آن به وسیله فرمالین یا یک ماده مشابه می‌باشد. روش‌های دیگری هم برای تولید واکسن سالم و

موثر وجود دارد اما در همه آنها روش مصرف واکسن تزریقی است.

یک دیدگاه جدید در زیست‌شناسی ملکولی، ریه واکسن خوراکی را نوید می‌دهد. تولید واکسن‌های خوراکی یکی از چالش‌های بزرگ در پزشکی نوین است که اگر به واقعیت بپیوندد، بسیاری از مشکلات بهداشتی قادر به حل می‌باشد، زیرا علاوه بر سهولت و قابلیت دسترسی، حداقل مزیت این نوع واکسن‌ها کاهش چشمگیر هزینه‌ها و کارکنان بهداشتی خواهد بود.

بزرگترین و تنها اشکال عرضه واکسن‌های خوراکی یافتن راهی برای رسیدن ملکول‌های آنتی ژن به خارج از روده و به داخل جریان خون است که به نظر می‌رسد جهت رفع این و تولید واکسن‌های مختلف خوراکی می‌توان از توکسین بوتولینوم کمک گرفت. با توجه به این که در توکسین بوتولینوم عناصر ساختمانی مسئول انتقال در طول غشا، کاملاً متمایز از عناصر مسئول توکسیسیته عصبی هستند، می‌توان با جداسازی عناصر توکسیک از عناصر غیر توکسیک از BTX به عنوان حاملی برای انتقال واکسن‌ها از روده به جریان خون استفاده کرد.

این فرضیه تحت ارزیابی‌های دقیق تجربی است و آینده روشنی که BTX در پیش دارد، همانا تحولی است که در ساخت واکسن‌های خوراکی می‌تواند ایجاد کند (۱).

زیرنویس:

۱- Meige syndrome: دیستونی عضلات صورت و دهان - فک پایین همراه با بلفاروسپاسم، حرکات شکلک مانند

دهان و بیرون افتادن زبان.

۲- Achalasia: اسپاسم و انقباض عضله تنگ کننده بین مری و معده که منجر به اتساع مری می‌شود.

۳- Hirschsprung's disease: مگاکولون مادرزادی که در آن کولون طفل به طور مادرزادی گشاد می‌باشد که علت آن مربوط به اختلال در شبکه عصبی داخل کولون است که در اثر این اختلال محل اتصال کولون با روده راست اسپاسم پیدا کرده و در نتیجه قسمت قبل از آن گشاد می‌شود.

۴- Frey syndrome: ظهور ناحیه قرمز و تعریق در گونه در مواقعی مانند غذا خوردن که در ضایعات غده پاروتید و یا به خاطر برخی گرفتاری‌های عصب گوشه - گیجگاهی دیده می‌شود که تحت عناوین سندرم auriculotemporal و سندرم Gustatory sweating نیز نامیده می‌شود.

منابع:

1. Simpson LL. Botulinum toxin: Potent poison, potent medicine. Hosp Pract. 1999; 34: 87 - 91.
2. Blitzer A. The management of Hyperfunctional facial lines with botulinum toxin. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1997; 123: 389 - 392.
3. Brin MF, Vapnek JM. Treatment of vaginismus with botulinum toxin injections. Lancet. 1997; 349: 252.
4. Schnider P. Uses of botulinum toxin. Lancet. 1997; 349: 953.
5. Yoblon SA. Botulinum toxin in severe upper extremity spasticity among patients with traumatic brain injury. Neurology. 1996; 47: 939 - 944.
6. Prakash C. Botulinum toxin injections for achalasia symptoms can approximate the short term efficacy of a single pneumatic dilation: A survival analysis approach. Am Coll Gastroenterol. 1999; 94: 328 - 334.
7. Langer JC, Birnbaum E. Preliminary experience with intrasphincteric botulinum toxin for persistent constipation after pull-through for Hirschsprung's disease. J Pediatr Surg. 1997; 32: 1059 - 1062.
8. Laccourreye O. Recurrent gustatory sweating (Frey syndrome) after intracutanecus injection of botulinum toxin type A. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1999; 125: 283 - 286.
9. Bertolasi L. Botulinum toxin treatment of muscle cramps: A Clinical and neurophysiological study. Ann Neurol. 1997; 41: 181 - 186.
10. Chen R, Ilowsky B, Hallett M. Botulinum toxin type F for treatment of dystonia: Lony - term experience. Neurology. 1998; 51: 1494 - 1496.