

## اثرات درمانی توکسین بوتولینوم

دکتر ماریا توکلی<sup>۱</sup>، سارا دبیریان<sup>۲</sup>

۱. گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲. دانشجوی داروسازی

توکسین‌های بوتولینوم برای درمان مواردی از فلج عضله اسکلتی یا صاف که مربوط به فعالیت بیش از حد اعصاب کولینرژیک می‌باشد، مورد استفاده قرار گرفته‌اند. با این وجود، بیشتر موارد استفاده از توکسین‌های بوتولینوم برای اندیکاسیون‌هایی است که توسط FDA تایید نشده است. کاربردهای تایید شده توسط FDA در جدول [۱] بیان گردیده‌اند.

### □ فارماکولوژی

برای آزادسازی استیل کولین در محل اتصال عصب به عضله نیاز به یک سری پروتئین‌هایی است که این پروتئین‌ها، فیوژن بخش سیتوپلاسمی غشاء سلول عصبی را با غشای وزیکول حاوی استیل کولین تسهیل می‌کنند. فیوژن این دو غشا

توکسین‌های بوتولینوم عوامل فلج کننده عصبی قویی هستند که به‌طور طبیعی توسط گونه‌های مختلف باکتری بی‌هوازی اجباری و اسپوردار با نام کلسترییدیوم بوتولینوم سنتز می‌شوند. اگزوتوکسین این باکتری بر اساس خصوصیات ایمونولوژیک توکسین، به گروه‌های مختلف A تا G تقسیم می‌شود. وقتی این توکسین‌ها به عضله تزریق می‌گردند، مانع از آزادسازی استیل کولین در محل اتصال عصب به عضله و در نتیجه، موجب فلج موضعی می‌شوند. اثرات بالینی توکسین‌های بوتولینوم وابسته به دوز و گذرا هستند و معمولاً این اثرات چند ماه پس از ترمیم و تولید پایانه‌های عصبی جدید در ناحیه درمان شده، کاهش می‌یابند.

جدول ۱ - کاربردهای تایید شده توکسین بوتولینوم توسط FDA

موارد استفاده	توکسین بوتولینوم A (Btox)	توکسین بوتولینوم A (Botox cosmetic)	توکسین بوتولینوم B (Myobloc)
اسپاسم عضله حلقوی پلک‌های چشم وابسته به دیستونی در افراد بالغ و کودکان بزرگتر از ۱۲ سال	بله	خیر	خیر
لوچی وابسته به دیستونی در افراد بالغ و کودکان بزرگتر از ۱۲ سال	بله	خیر	خیر
تعریق بیش از حد اولیه در ناحیه زیر بغل	بله	خیر	خیر
کاهش خطوط بین ابروها در افراد بالغ با سن کمتر از ۶۵ سال	بله	بله	خیر
دیستونی گردن رحم در افراد بالغ	بله	خیر	بله

سازندگان سموم بوتولینوم اظهار کرده‌اند که به نظر نمی‌رسد، تزریق‌های داخل عضلانی این سموم به غلظت‌های قابل ملاحظه‌ای در سرم برسد.

□ موارد استفاده تایید نشده

استفاده از توکسین‌های بوتولینوم، خصوصاً تیپ A، برای درمان اختلالات متعددی مورد ارزیابی قرار گرفته است. این اختلالات شامل آسلازی، anismus، درد کمر، هیپرپلازی خوش خیم پروستات، فلج مغزی، فیشر مزمن مقعدی، تخلیه تاخیری معده، اختلال در تکلم (دیسفونی)، تشنج، اشک ریزش (epiphora)، esotropia (انحراف محور یک چشم به طرف داخل در حالی که چشم دیگر ثابت است)، لرزش اولیه (ایدیوپاتیک)، بالا کشیدن چشم (eye lift)، لرزش دیرپای عضلات صورت (facial myokemia)، درد و سفتی منتشر شونده عضلات و مفاصل (fibromyalgia)،

با یکدیگر، منجر به آزادسازی استیل کولین در فضای سیناپسی شده، که با اتصال استیل کولین به رسپتورهای موجود بر روی عضله، در نهایت انقباض عضلانی ایجاد می‌گردد.

سروتاپ‌های مختلف بوتولینوم (A تا G) انواع مختلفی از این پروتئین‌ها را تخریب می‌کنند. به‌عنوان مثال، توکسین بوتولینوم A، پروتئین SNAP-25 را تخریب می‌کند. تخریب این پروتئین‌ها مانع از اتصال غشای وزیکول حاوی استیل کولین به غشای سلول عصبی شده که به دنبال آن آزادسازی استیل کولین صورت نمی‌گیرد و فلج موقتی رخ می‌دهد. توکسین‌های بوتولینوم ممکن است از طریق مهار سیگنال‌های عصبی (که ماده P و گلوتامات می‌باشد) نیز عمل کنند. مطالعات فارماکوکینتیک رسمی در ارتباط با توکسین‌های بوتولینوم صورت نگرفته است، ولی

گر گرفتگی، سندرم خاکستری (Grey)، سردرد، تعریق بیش از حد، چروک‌های ایجاد شده در گوشه چشم (پنجه کلاغی)، سندرم‌های مربوط به درد عضلانی - اسکلتی، التهاب پانکراس، بیماری پارکینسون، فلج‌های ایجاد شده به دنبال سکته مغزی، سندرم عضله عانه‌ای - راست روده‌ای (نامی که به بخشی از عضله بالا کشنده مقعد نهاده‌اند؛ کمک به پشتیبانی از احشای لگنی و افزایش مقاومت در برابر فشار درون شکمی)، رینیت، زیاد شدن بزاق، دیسکینزی تاخیری، آرنج تنیس‌بازان (التهاب کیسه مفصلی آرنج در تنیس‌بازان)، سندرم تورت [ناهماهنگی حرکتی همراه با اکولالی (تکرار خود به خود کلمات و عباراتی که به بیمار گفته می‌شود) و کوپرولالی (به کار بردن سخنان زشت)]، بی‌اختیاری ادراری، اسپاسم دردناک واژن و کرامپ نویسندگان (اسپاسم و درد انگشتان دست و ساعد به علت زیاد نوشتن) می‌باشند. هفت مورد استفاده که بیشترین تعداد آزمایش‌های بالینی را به خود اختصاص داده‌اند و اثربخشی و ایمنی توکسین‌های بوتولینوم برای آن‌ها بررسی شده است، عبارتند از: آشلازی ازوفازیتال، لرزش ایدیوپاتیک، تعریق بیش از حد کف دست، سردرد، فیشرهای مزمن مقعد، فلج مغزی کودکان و فلج اندام‌های فوقانی و تحتانی به دنبال سکته مغزی در افراد بالغ.

#### □ آشلازی ازوفازیتال

آشلازی ازوفازیتال یک اختلال حرکتی می‌باشد که در آن، انبساط ناقص اسفنکتر تحتانی مری [Lower esophageal sphincter (LES)] و فقدان حرکات دودی شکل مری منجر به اختلال در بلع، برگرداندن غذا از معده به طرف دهان، درد

قفسه سینه و در موارد شدید منجر به بزرگ شدن مری (megaesophagus) می‌شود. آشلازی ایدیوپاتیک به علت فقدان گسترده نوروها می‌باشد. آشلازی ثانویه ممکن است به دنبال بیماری شاگاس (نوعی تریپانوزومیاز که انسان را آلوده می‌کند)، بیماری پارکینسون و بدخیمی‌ها بروز کند. درمان‌های تهاجمی از جمله انبساط با بالن ریوی و برش بافت عضلانی موثر هستند، اما احتمال آسیب‌های شدید مری را به دنبال دارند (نظیر سوراخ شدن تا تنگی مری). درمان‌های فارماکولوژیک شامل استفاده از مسددهای کانال‌های کلسیمی و نیترات‌های طولانی اثر می‌باشند که تنها برای مدت زمان کوتاهی موثر هستند و ممکن است عوارض سوء ناخواسته به همراه داشته باشند. توکسین‌های بوتولینوم فشار در حال استراحت LES را با مهار آزادسازی استیل کولین از پایانه‌های عصبی کاهش می‌دهد.

در یک مطالعه دوسوکور و کنترل شده با دارونما، ۲۱ بیمار به‌طور تصادفی، یک بار توکسین‌های بوتولینوم A یک بار دارونما دریافت کردند. یک هفته پس از تزریق، گروه تحت درمان در مقایسه با گروه دارونما، یک کاهش متوسط قابل توجهی را در شدت علائم، یک کاهش بیشتری را در فشار LES (۳۳- درصد در مقابل ۱۲- درصد) و یک افزایش بارزی را در میزان باز شدن قطر LES (۲۰۴ درصد در مقابل ۱۴- درصد) نشان دادند (برای هر دو مقادیر،  $p=0/02$ ). به منظور گسترش مطالعه، بیماران پاسخ نداده به دارونما ( $n=10$ ) تحت درمان با توکسین بوتولینوم A قرار گرفتند. میزان پاسخ کلی در عرض ۱ هفته، ۹۰ درصد (۱۹ بیمار) بود.

قرار گرفتند. در سال اول، اکثر بیماران درمان شده با روش pneumatic dilation (۱۴ بیمار از ۲۰ بیمار) از نظر شدت علائم در مقایسه با گروه تحت درمان با توکسین (۷ بیمار از ۲۲ بیمار) در وضعیت بهتری بودند. اگرچه هر دو نوع درمان میزان علائم را کاهش داد، تنها بیماران تحت درمان با روش pneumatic dilation بهبودی بارزی را در فشار LES، زمان تخلیه مری و قطر مری نسبت به حالت پایه، پس از گذشت ۱۲ ماه نشان دادند. سوراخ شدن مری در ۲ بیمار تحت درمان با روش pneumatic dilation ایجاد گردید. نتایج مشابهی از مطالعه دیگری بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به آشالازی که با ۲۰۰ واحد توکسین بوتولینوم A یا با روش pneumatic dilation درمان شده بودند، به دست آمد. در عرض یک سال پس از درمان، میزان بهبودی در بیماران درمان شده با روش pneumatic dilation در مقایسه با بیماران تحت درمان با توکسین بوتولینوم، بیشتر بود (۱۰۰ درصد در مقابل ۶۰ درصد). هیچ گونه عارضه جانبی قابل توجهی در هیچ یک از گروه‌ها دیده نشد. در مطالعه کوچک دیگری (n=۱۶)، در عرض یک ماه، در هر دو گروه pneumatic dilation و توکسین بوتولینوم A کاهش مشابهی در فشار LES و بهبودی در زمان احتباس مری (retention time) ایجاد شد. با این وجود، هفت بیمار از هشت بیمار تحت درمان با توکسین بوتولینوم A به علت دیسفاژی عود کننده در مدت زمان یک سال، نیاز به درمان مجدد داشتند.

یک مطالعه طولانی مدت تصادفی، اثربخشی یکسانی را بین روش درمانی توکسین بوتولینوم

پس از گذشت ۶ ماه، ۱۴ بیمار (۷۴ درصد) هنوز در حالت بهبودی بودند. در عرض ۲ ماه پس از تزریق اولیه، ۳ بیمار عود علائم را داشتند و دوباره تحت درمان قرار گرفتند. عوارض جانبی گزارش شده شامل درد خفیف و گذرای قفسه سینه و سوزش سر دل بود.

در دیگر مطالعه تحت کنترل با دارونما بر روی ۲۴ بیمار مبتلا به آشالازی ثانویه به علت بیماری شاگاس، با تزریق ۱۰۰ واحد توکسین بوتولینوم A به اسفنکتر تحتانی مری (LES)، پس از گذشت ۱۸۰ روز از زمان تزریق، درجه دیسفاژی به طور بارزی کاهش یافت ( $12/5 \pm 3/2$ ) قبل از درمان در مقابل  $6/2 \pm 4/7$  پس از درمان ( $p=0/03$ ). درجه دیسفاژی بر اساس تواتر و شدت علائم تعیین می‌شود. هرچه درجه دیسفاژی بزرگ‌تر باشد، شدت علائم بیشتر است. در گروه تحت درمان، فشار پایه LES و زمان تخلیه مری بهبود پیدا کرد، اما این تفاوت‌ها از لحاظ آماری فاقد ارزش بود. هفت بیمار از ۱۲ بیمار تحت درمان (۵۸ درصد) بهبود خود را برای مدت زمان ۶ ماه حفظ کردند. تنها یک مورد درد قفسه سینه به صوت گذرا و خفیف، به عنوان عارضه جانبی درمان گزارش شده بود.

مطالعات مختلفی توکسین بوتولینوم A را با روش pneumatic dilation برای درمان آشالازی مقایسه کرده‌اند. در یک مطالعه ۴۲ بیمار به طور تصادفی، یا ۱۰۰ واحد توکسین بوتولینوم A دریافت کردند یا تحت درمان با روش pneumatic dilation قرار گرفتند. بیمارانی که پس از گذشت یک ماه به درمان پاسخ ندادند، تحت درمان مجدد

در یک مطالعه تصادفی بر روی ۸۰ بیمار، توکسین بوتولینوم A با روش جراحی برای درمان آشالازی مقایسه شده است. کاردیومیوتومی لاپاراسکوپی منجر به کاهش بیشتری در شدت علائم شد و احتمال بهبودی طولانی مدت علائم آشالازی را افزایش داد (در مقایسه با درمان آشالازی با توکسین بوتولینوم A). پس از ۶ ماه، هم توکسین بوتولینوم A (دو تزریق ۸ و ۱۰۰ واحدی با فاصله زمانی ۱ ماه در LES) و هم کاردیومیوتومی لاپاراسکوپی، کاهش بارزی را نسبت به حالت پایه در علائم دیسفاژی نشان دادند، اما گروهی که تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند در مقایسه با گروه درمان شده با توکسین بوتولینوم A، کاهش بیشتری را نشان دادند (به ترتیب ۸۲ درصد در مقابل ۶۶ درصد کاهش) ( $p < 0.05$ ). گروه توکسین بوتولینوم A در مقایسه با گروهی که تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، بیشتر مستعد عود علائم پس از یک سال (به ترتیب ۴۰ درصد در مقابل ۱۳ درصد) و پس از دو سال (به ترتیب ۶۶ درصد در مقابل ۱۲/۵ درصد) بودند ( $p < 0.05$ ).

مطالعات مربوط به توکسین بوتولینوم A در درمان آشالازی بر روی نمونه‌های کوچکی (به‌طور متوسط ۳۴ بیمار در هر مطالعه) صورت گرفته است و از نظر مدت زمان پیگیری بیمار (۶ ماه تا ۲ سال)، دوز، فرمولاسیون مورد استفاده و روش‌های بررسی نتایج متفاوت هستند. با این وجود، نتایج نشان می‌دهد که توکسین بوتولینوم A بیشتر از دارونما برای درمان آشالازی موثر است اما در مقایسه با روش pneumatic dilation یا کاردیومیوتومی، مدت زمان بهبودی کوتاه‌تری را ایجاد می‌کند.

A و pneumatic dilation نشان داده است. در این مطالعه، ۳۱ بیمار به‌طور تصادفی یا تک دوز توکسین بوتولینوم A (۸۰ واحد) را دریافت کردند یا تحت عمل pneumatic dilation قرار گرفتند. اگرچه در عرض ۴ ماه پس از درمان، درصد بیشتری از بیماران درمان شده با روش pneumatic dilation در مقایسه با بیماران درمان شده با توکسین بوتولینوم A، بدون علامت بودند (۸۹ درصد در مقابل ۳۶ درصد)، اما پس از گذشت یک سال بین این دو گروه، تفاوت بارزی از نظر میزان علائم یا کاهش فشار LES وجود نداشت. بیماران پاسخ داده به توکسین بوتولینوم A پاسخ خود را به‌طور میانگین برای ۱۴/۸ ماه (بین ۲ تا ۲۴ ماه) حفظ کردند.

در یک مطالعه بر روی ۲۴ بیمار، تجویز ۴۰۰ واحد توکسین بوتولینوم A قبل از انجام عمل pneumatic dilation، در مقایسه با روش درمانی pneumatic dilation به تنهایی، منجر به طولانی‌تر شدن زمان بهبودی شد (۲۵/۶ ماه در مقابل ۱۲/۶ ماه) ( $p < 0.01$ ). مدت زمان بهبودی را می‌توان به صورت کاهش بیشتر از ۵۰ درصد در میزان علائم نسبت به حالت پایه، تعریف کرد. پس از یک ماه، هر دو گروه درمان شده کاهش بارزی را در میزان علائم نسبت به حالت پایه نشان دادند، اما میزان این کاهش در گروهی که تحت ترکیب درمانی قرار گرفته بود در مقایسه با گروهی که تنها با روش pneumatic dilation درمان شده، بیشتر بود [به ترتیب ۷۶ درصد (با  $p$  کوچک‌تر از ۰/۰۱) در مقابل ۵۳ درصد (با  $p$  کوچک‌تر از ۰/۰۱) کاهش نسبت به حالت پایه].

لرزش وضعیتی نسبت به حالت اولیه نشان دادند ( $0/8 \pm 1/8$ ) برای گروه توکسین در مقابل ( $0/6 \pm 2/2$  برای گروه دارونما) ( $p=0/0001$ ). همچنین در هفته‌های ۶، ۱۲ و ۱۶، در بین افراد دریافت کننده توکسین بوتولینوم A یک کاهش وابسته به دوز در قدرت گرفتن اشیاء نسبت به حالت پایه وجود داشت. هیچ یک از گروه‌ها بهبودی بارزی را در توانایی انجام مهارت‌های دستی (نظیر نوشتن) یا فعالیت‌های روزانه (نظیر غذا خوردن، نوشیدن، رعایت بهداشت و لباس پوشیدن) نشان ندادند. عوارض جانبی شامل درد در محل تزریق، پارستزی و ضعف عضلانی وابسته به دوز (۳۰ درصد در گروه کمترین دوز و ۷۰ درصد در گروه بیشترین دوز) می‌باشد.

در یک مطالعه دوسوکور بر روی ۲۵ بیمار با علائم متوسط تا شدید، توکسین بوتولینوم A در مقایسه با دارونما پس از ۱۶ هفته، در کاهش شدت لرزش ایدیوپاتیک دست موثرتر بود. به عضله خم کننده و باز کننده مچ دست بیماران به‌طور تصادفی ۵۰ واحد توکسین بوتولینوم A یا دارونما تزریق شد. شدت لرزشی که بر روی فعالیت فرد تاثیر گذار بود با درجات صفر (بهترین) تا ۴ (بدترین) ارزیابی شد تا فعالیت‌هایی نظیر غذا خوردن، نوشیدن، لباس پوشیدن و نوشتن، کار کردن و حرکات ظریف دست بررسی شود. یک ماه پس از تزریق، درصد بیشتری از بیماران تحت درمان با توکسین در مقایسه با گروه دارونما، بهبودی خفیف تا متوسطی را در لرزش دست نشان دادند (به ترتیب ۷۵ درصد در مقابل ۲۷ درصد) ( $p<0/05$ ). با این وجود در هیچ یک از گروه‌ها بهبودی بارزی در توانایی انجام

بنابراین، توکسین بوتولینوم A ممکن است به‌عنوان یک درمان جایگزین برای بیمارانی باشد که مایل به انجام روش pneumatic dilation یا جراحی نیستند. با این وجود به مطالعات بیشتری نیاز است تا خصوصیات پاسخ‌دهندگان بالقوه به توکسین بوتولینوم A، موثرترین دوز و نقش کلی این توکسین در درمان آسلازی تعیین شود.

#### □ ترمور ایدیوپاتیک

ترمور ایدیوپاتیک یک اختلال حرکتی - عصبی اتوزومال غالب می‌باشد که باعث لرزش‌های غیر قابل کنترل در بخش‌های مختلف بدن می‌شود و در بیشتر موارد دست‌ها، سر و صدای فرد را تحت تاثیر قرار می‌دهد. درمان‌های آن شامل داروهای خوراکی نظیر پریمیدون، مسددهای بتا و بنزودیازپین‌ها (که عوارض جانبی سیستمیک را به دنبال دارند و اغلب اوقات بی‌اثر هستند) و جراحی نظیر برداشتن تالاموس و تحریک عمیق تالاموس (که احتمال عوارض عصبی و مرگ را به دنبال دارد) می‌باشند. توکسین بوتولینوم A به‌عنوان یک درمان جایگزین برای درمان ترمور ایدیوپاتیک می‌باشد.

در یک مطالعه دوسوکور، توکسین بوتولینوم A (۵۰ یا ۱۰۰ واحد) یا دارونما به داخل عضله خم کننده و باز کننده مچ دست ۱۳۳ بیمار مبتلا به لرزش ایدیوپاتیک متوسط تا شدید، تزریق شد. شدت لرزش و ناتوانی به درجات ۰ تا ۴ تقسیم شده بود (۰ = بدون لرزش، ۱ = خفیف، ۲ = متوسط، ۳ = آشکار و ۴ = شدید). ۶ هفته پس از تزریق، دریافت کنندگان توکسین بوتولینوم A در میزان لرزش حرکتی بهبودی نشان دادند. پس از ۱۶ هفته، هر دو گروه درمان شده بهبودی بارزی را در میزان

دوز اپتیمم و تعیین محل مناسب تزریق نیاز است. به نظر نمی‌رسد که توکسین بوتولینوم A ترمور سر را کاهش دهد اما برای بررسی نقش بالقوه این توکسین در درمان این بیماری نیاز به مطالعات بیشتری می‌باشد.

#### □ تعریق بیش از حد کف دست

تعریق بیش از حد اولیه به تعریق شدید مزمن و ایدیوپاتیکی گفته می‌شود که به طور معمول ناحیه زیر بغل، کف دست، کف پا و صورت را درگیر می‌کند. تعریق بیش از حد اولیه معمولاً بین گروه سنی ۲۵ تا ۶۴ سالگی اتفاق می‌افتد و تقریباً ۳ درصد از کل جمعیت را درگیر می‌کند. این اختلال به شدت کیفیت عاطفی، اجتماعی و حرفه‌ای زندگی بیماران را تحت تاثیر قرار می‌دهد. اگرچه دلیل اصلی تعریق بیش از حد اولیه ناشناخته است، درمان‌های مرسوم شامل استفاده از ضد عرق‌های حاوی فلز، یونوفورز، آنتی کولینرژیک‌های خوراکی و برداشت غدد عرق از طریق جراحی و قطع اعصاب سمپاتیک می‌باشد. درمان‌های غیر جراحی تنها بهبودی موقت (۲ تا ۴ روز) ایجاد می‌کنند و ممکن است باعث تحریک پوستی شوند. استفاده از آنتی کولینرژیک‌ها به دلیل عوارض جانبی نظیر خشکی دهان و تاری دید محدود شده است. توکسین بوتولینوم A به صورت تجویز داخل پوستی [Intradermal (ID)] در بیماران مبتلا به تعریق بیش از حد، که در آن‌ها انتقال عصب کولینرژیک به غدد عرق به طور موقت بسته شده، مورد استفاده قرار گرفته است. اگرچه توکسین بوتولینوم A تایید FDA را تنها برای درمان تعریق بیش از حد ناحیه زیر بغل دارا می‌باشد، اما آزمایش‌های متعددی

فعالیت‌ها دیده نشد. در هفته چهارم، ضعف خفیف تا متوسط انگشتان معمول‌ترین عارضه جانبی بود که درصد بیشتری از بیماران تحت درمان با توکسین در مقایسه با گروه دارونما، به آن مبتلا شدند (۹۲ درصد در مقابل صفر درصد). میزان این عارضه جانبی پس از ۱۲ هفته به ۴۲ درصد کاهش یافت.

تاثیر توکسین بوتولینوم A در درمان لرزش افقی (مدل نخیر - نخیر) سر، بر روی ۱۰ بیمار که به طور تصادفی ۲۰۰ واحد توکسین بوتولینوم A یا دارونما در عضلات سر و گردن آن‌ها تزریق شده بود، مورد بررسی قرار گرفت. پس از آن که شدت لرزش به حالت پایه برگشت جای گروه توکسین بوتولینوم A با گروه دارونما تعویض شد. فاصله بین درمان‌ها از ۸ هفته تا ۲۴ هفته متغیر بود. بیشتر بیماران به لرزش دست، صدا، تنه و پا نیز مبتلا بودند. مصرف داروهای ضد ترمور که قبل از مطالعه توسط بیماران مورد استفاده قرار می‌گرفتند، در طول مطالعه نیز ادامه داشت. ۴ هفته پس از تزریق، شدت لرزش در بین گروه‌ها مشابه بود. عوارض جانبی که به دنبال درمان با توکسین بوتولینوم A بروز کرد شامل ضعف یا سوزش گردن، سردرد، اختلال در بلع و گیجی بود. اطلاعات کمی برای اثبات برتری توکسین بوتولینوم A نسبت به دارونما در کاهش شدت لرزش دست وجود دارد. علاوه بر این، داده‌ها نشان می‌دهد که درمان با توکسین بوتولینوم A، احتمال بروز ضعف عضلانی دست را افزایش می‌دهد و تاثیر کمی بر روی توانایی انجام کارها دارد. به منظور کاهش ترمور و به حداقل رساندن عوارض جانبی، به مطالعات بیشتری برای تعیین

در یک مطالعه کنترل شده با دارونما بر روی ۲۰ بیمار، اثربخشی توکسین بوتولینوم B در درمان تعریق شدید کف دست مورد ارزیابی قرار گرفت. به هر دو کف دست‌های ۱۵ بیمار توکسین بوتولینوم B (۵۰۰۰ واحد در هر کف دست) و به کف دست‌های ۵ بیمار دارونما به صورت ID تزریق شد. پس از ۳۰ روز بهبودی علایم در بیماران دریافت کننده توکسین در مقایسه با گروه دارونما بیشتر بود ( $p=0/002$ ). مدت زمان متوسط برای برگشتن به سطوح پایه تعریق ۱۱۳ روز (بین ۶۹ تا ۱۴۱ روز) بود. عوارض جانبی معمول شامل خشکی دهان (۹۰ درصد)، سوزش سر دل (۶۰ درصد)، ضعف عضلانی (۶۰ درصد) و کاهش قدرت گرفتن (۵۰ درصد) بود.

نتایج به دست آمده از مطالعات مربوط به توکسین بوتولینوم برای درمان تعریق بیش از حد کف دست، به ۳ مطالعه کوچک که روی هم ۵۰ بیمار را پوشش می‌دهد، محدود می‌شود و استفاده از توکسین بوتولینوم A را تایید می‌کند. نتایج مربوط به مطالعه استفاده از توکسین بوتولینوم B، به دلیل توزیع نابرابر بیماران در ۲ گروه، کمتر قانع کننده است. به منظور تعیین مدت زمان اثر ضد تعریقی توکسین، دوز اپتیمم، روش تزریق، میزان پذیرش بیمار و تعیین اثرات طولانی مدت ناشی از تزریقات مکرر خصوصاً بر روی تونیسیتیته عضلات، به آزمایشات گسترده‌تری نیاز می‌باشد. درمان با توکسین چندان موثر به نظر نمی‌رسد، اما به‌عنوان یک درمان جایگزین برای درمان‌های مرسوم پیشنهاد می‌شود. مطالعاتی که توکسین بوتولینوم A را با درمان‌های مرسوم مقایسه می‌کنند، مقرون

اثربخشی آن را در درمان تعریق بیش از حد کف دست به اثبات می‌رساند.

در یک مطالعه کوچک دوسوکور درون گروهی، به‌طور تصادفی به ۶ نقطه از یک کف دست یازده بیمار ۱۲۰ واحد توکسین بوتولینوم A به صورت زیر جلدی [Subcutaneous (SC)] و به ۶ نقطه از کف دست دیگرشان دارونما تزریق شد. کف دست‌های درمان شده با توکسین بوتولینوم A، در هفته‌های ۳، ۸ و ۱۳، کاهش قابل توجهی را در تولید متوسط عرق نسبت به حالت پایه نشان دادند (به ترتیب ۲۶، ۲۶ و ۳۱ درصد) ( $p<0/001$ ). تغییرات بارزی در کف دست‌های دریافت کننده دارونما دیده نشد. کاهش قدرت دست در گرفتن اشیاء در دست‌های درمان شده با توکسین، در ۳ بیمار به مدت ۲ تا ۵ هفته پس از تزریق ادامه داشت.

در مطالعه کوچک درون گروهی دیگری، به ۱۵ نقطه از یک کف دست ۱۹ بیمار ۱۰۰ واحد توکسین بوتولینوم A به صورت ID و به ۱۵ نقطه از کف دست دیگرشان دارونما تزریق شد. ۲۸ روز پس از تزریق، میزان متوسط کاهش در تولید عرق نسبت به حالت اولیه، در کف دست‌های درمان شده با توکسین بوتولینوم A به‌طور بارزی بیشتر از کف دست‌های دریافت کننده دارونما بود ( $p=0/0037$ ). سرعت تولید عرق در کف دست‌های درمان شده با توکسین بوتولینوم A در مقایسه با کف دست‌های دریافت کننده دارونما، به‌طور آشکاری کمتر بود ( $p<0/001$ ). تفاوت بارزی در قدرت گرفتن اشیاء بین دست‌های یک بیمار وجود نداشت، با این وجود یکی از بیماران ضعف خفیف شست و انگشتان را گزارش داد، که پس از ۲ هفته برطرف شد.



به صرفه بودن روش درمانی توکسین بوتولینوم A را در درمان تعریق شدید کف دست، نشان خواهند داد.

#### □ سردرد

سردرد میگرنی عموماً ناتوان کننده‌ترین نوع سردرد اولیه است، که ویژگی آن درد مبهم و یک طرفه یا دو طرفه می‌باشد که به تدریج به صورت درد ضربان دار تشدید می‌شود که می‌تواند تا ۷۲ ساعت ادامه پیدا کند. یک Aura از علائم عصبی (نظیر حساسیت به نور یا صدا) قبل از سردردهای میگرنی در بیشتر از ۳۰ درصد بیماران رخ می‌دهد. علائم دیگری نظری درد گردن و تنش عضلانی نیز ممکن است در ارتباط با سردرد میگرنی باشد. داروهای پروفیلاکتیک مرسوم عبارتند از: پروپرانولول، تیمولول، سدیم دی‌والپرواکس، وراپامیل و آمی‌تریپتیلین. به نظر می‌رسد که نقش بالقوه توکسین بوتولینوم در درمان علائم سردرد میگرنی، ناشی از عمل ضد دردی و شل‌کنندگی عضلانی آن باشد.

دو مطالعه از سه مطالعه تصادفی کنترل شده با دارونما بر روی توکسین بوتولینوم A برای درمان پروفیلاکتیک میگرن نشان می‌دهد که این توکسین ممکن است در درمان افراد مبتلا به میگرن موثر باشد. در مطالعه اول به ۱۲۳ بیمار با سابقه حداقل ۲ سردرد میگرنی متوسط تا شدید در هر ماه، به‌طور تصادفی به نقاط متعددی از عضله پیشانی توکسین بوتولینوم A (۲۵ واحد یا ۷۵ واحد) یا دارونما تزریق شد. شدت میگرن با مقیاس صفر تا ۳ درجه‌بندی شد که درجه بیشتر بیانگر شدت بیشتر می‌باشد. ۳ ماه پس از تزریق تنها دوز کمتر

توکسین، به کاهش در تعداد سردردهای میگرنی در هر ماه نسبت به حالت پایه، درجه میگرنی کمتر نسبت به حالت پایه و کاهش دفعات تهوع ناشی از میگرن منجر شد. میزان عوارض جانبی که شامل پایین افتادگی پلک بالایی چشم، دوبینی و ضعف در محل تزریق بود، در گروه درمان شده با دوز کمتر مشابه با گروه دارونما (۲۴ درصد) و در گروه درمان شده با دوز بالاتر بیشتر از گروه دارونما (۵۰ درصد) بود ( $p=0/017$ ). در مطالعه دوم به ۶۰ بیمار که ۴۶ نفر از آن‌ها مبتلا به سردرد مزمن نوع تنشی و ۱۴ نفر از آن‌ها مبتلا به سردرد میگرنی به میزان حداقل ۱۵ روز در ماه بودند، به‌طور تصادفی توکسین بوتولینوم A (۲۰۰ واحد که بین نقاط متعدد تقسیم شد) یا دارونما تزریق شد. در عرض ۱۲ هفته، تعداد روزهای بدن سردرد در گروه توکسین بوتولینوم A در مقایسه با گروه دارونما کاهش یافت (به ترتیب  $23 \pm 33$  روز در مقابل  $16 \pm 24$  روز) ( $p<0/07$ ). این تفاوت‌ها در هفته‌های ۸ و ۱۲ پس از تزریق، به شدت آشکار بود ( $p<0/05$ ). عوارض جانبی که شامل افتادگی خفیف پلک چشم در یک بیمار بود، در بین گروه‌ها متفاوت نبود.

در مغایرت با دو مطالعه قبلی، سومین مطالعه بر روی ۶۰ بیمار که به‌طور متوسط در ماه به ۲ تا ۸ حمله میگرنی همراه یا بدون علائم اورا دچار می‌شدند، نشان داد که توکسین بوتولینوم A روی دفعات حمله میگرنی موثر نیست. در این مطالعه به‌طور تصادفی، یا ۱۰۰ واحد توکسین بوتولینوم A به عضلات پیشانی و گردن بیماران یا ۱۶ واحد از توکسین به عضلات پیشانی آن‌ها یا دارونما به آن‌ها تزریق شد. ۳ ماه پس از تزریق، تفاوت بارزی بین

بارزی را نسبت به حالت پایه در میانگین درجات درد نشان دادند؛ درجه درد قبل از تزریق توکسین ۶/۵ بود که پس از تزریق به ۳/۵ کاهش یافت (p<۰/۰۱). میزان دامنه حرکت در گروه توکسین بوتولینوم A، از ۳۱۲° قبل از تزریق به ۳۴۳° پس از تزریق افزایش یافت (p<۰/۰۱). هیچ گونه عارضه جانبی گزارش نشد. ۵ بیمار از ۱۲ بیمار (۴۲ درصد) گروه دارونما نیز یک پاسخ مناسب را در هفته دوم نشان دادند که البته در هفته چهارم درجات درد آن‌ها به میزان اولیه برگشت.

سردرد تنشی رایج‌ترین نوع سردرد است. درد معمولاً مبهم، منتشر، مداوم و با شدت خفیف تا متوسط است. شروع آن دوطرفه و به صورت نواری به دور سر انتشار می‌یابد، اما ممکن است به نقاط دیگر نظیر گردن و شانه‌ها نیز منتقل شود. کشیدگی عضلانی در قسمت بالایی پشت، سر و گردن ممکن است در بروز سردرد مزمن تنشی نقش داشته باشد، که حداقل ۱۵ روز در ماه برای حداقل ۶ ماه ادامه دارد. تقریباً ۳ درصد از کل جمعیت مبتلا به سردرد مزمن تنشی می‌باشند. آزمایش‌های دوسوکور کنترل شده با دارونما بر روی توکسین بوتولینوم A به منظور پیشگیری از سردرد مزمن تنشی نتایج متضادی را نشان داده است. ۶ مطالعه کنترل شده با دارونما که روی هم شامل ۲۷۶ بیمار مبتلا به سردرد مزمن تنشی بودند، نشان داد که تزریق توکسین بوتولینوم A به عضلات ضریع استخوانی جمجمه (pericraniAl muscles)، در کاهش تعداد روزهای همراه با سردرد، کاهش تعداد روزهایی که فرد ضد درد مصرف می‌کند و بهبود مدت زمان خواب از تزریق دارونما، موثرتر

گروه‌های درمان شده از نقطه نظر تعداد بیمارانی که در آن‌ها تعداد دفعات حملات میگرنی نسبت به حالت پایه حداقل ۵۰ درصد کاهش یافته باشد، وجود نداشت. علاوه بر این ۳ ماه پس از تزریق، تفاوت بارزی بین گروه‌ها از لحاظ مدت زمان و شدت سردرد، تعداد داروهای مورد نیاز برای درمان سردرد در موقع حمله و درجات افسردگی یا درجات ناتوانی ناشی از سردرد نسبت به حالت پایه وجود نداشت.

توکسین بوتولینوم A همچنین برای درمان و پیشگیری از سردردهای ناشی از درد گردن استفاده شده است. ویژگی این گونه از سردردها، درد مزمن سر و گردن است که ناشی از اختلال عضلانی - اسکلتی در مهره‌های گردنی می‌باشد. فیزیوتراپی، انسداد عصبی، تزریق نخاعی ضد دردها و خوردن ضد اسپاسم‌ها و ضد دردها برای بهبود علایم استفاده شده‌اند. جراحی ممکن است در موارد شدید دیسک یا آسیب مفاصل مورد نیاز باشد.

در یک مطالعه دوسوکور کنترل شده با دارونما، اثربخشی توکسین بوتولینوم A (۱۰۰ واحد) با تزریق آن به داخل عضلات گردن ۲۶ بیمار که مبتلا به سردرد مزمن ناشی از جابجایی مهره‌های گردنی بودند، مورد ارزیابی قرار گرفت. شدت درد بر اساس یک مقیاس از صفر (بدون درد) تا ۱۰ (بیشترین درد) درجه‌بندی شده بود. علاوه بر این، درد در بیماران بر اساس دامنه حرکت گردن مورد ارزیابی قرار گرفت. یک ماه پس از تزریق، درجه متوسط درد در گروه توکسین بوتولینوم A در مقایسه با گروه دارونما کمتر بود (به ترتیب ۳/۵ در مقابل ۴/۵). تنها گروه توکسین بوتولینوم A بهبودی

به سردرد مزمن یا اپی‌زودیک تنشی، نشان داد که توکسین بوتولینوم A به اندازه متیل‌پردنیزولون موثر است، اما مدت زمان عملکرد آن طولانی‌تر است. عارضه جانبی خاصی گزارش نشد.

شواهد نشان می‌دهد که توکسین بوتولینوم A برای کاهش شدت درد و کاهش تعداد دفعات حملات میگرنی برای حداکثر ۳ ماه پس از درمان، از دارونما موثرتر است. البته در یکی از این مطالعات که بر روی بیماران مبتلا به سردرد مزمن تنشی صورت گرفته بود، از دوز بالاتر توکسین بوتولینوم در مقایسه با سایر مطالعات استفاده شده بود. علاوه بر این، مطالعه‌ای که در آن تفاوتی بین توکسین بوتولینوم A با دارونما دیده نشد، در مقایسه با ۲ مطالعه دیگر به‌طور دقیق‌تری پاسخ درمانی بیماران به توکسین را نشان می‌دهد. برای اثبات اثربخشی توکسین بوتولینوم A در سردرد میگرنی به مطالعات بیشتری نیاز است. همچنین به نظر می‌رسد که توکسین بوتولینوم A در مقایسه با دارونما برای درمان سردرد ناشی از درد گردن موثرتر است. البته باید توجه داشت که این نتیجه تنها از یک مطالعه کوچک به دست آمده است. بیشتر نتایج به دست آمده از مطالعات کنترل شده با دارونما، استفاده از توکسین بوتولینوم A را برای درمان سردرد مزمن تنشی تایید نمی‌کنند. این احتمال می‌رود که دوزهای توکسین بوتولینوم A که در این مطالعات استفاده شده‌اند، خیلی کم بوده‌اند، خصوصاً با مشاهده نتیجه مطالعه‌ای که در آن، استفاده از دوز ۲۰۰ واحدی توکسین، منجر به افزایش تعداد روزهای بدون سردرد در بین بیماران مبتلا به سردرد میگرنی یا سردرد

نمی‌باشد. در گسترده‌ترین مطالعه، به عضلات ضریع جمجمه ۱۰۷ بیمار توکسین بوتولینوم A (۵۰۰ واحد) یا دارونما تزریق شد. در هفته ۱۲، تفاوت بارزی بین گروه‌ها از نظر مدت زمان سردرد و شدت درد در هر اپی‌زود سردرد وجود نداشت. علاوه بر این، بین گروه‌ها تفاوت بارزی در میزان مصرف ضد دردها، تعداد روزهای بدون سردرد و مدت زمان خواب وجود نداشت.

۲ مطالعه کوچک‌تر، اثربخشی توکسین بوتولینوم A را در درمان بیماران مبتلا به سردرد مزمن تنشی تایید کردند. در یک مطالعه متقاطع و دوسوکور کنترل شده با دارونما، به چندین نقطه از عضلات ضریع جمجمه ۱۶ بیمار، توکسین بوتولینوم A (۴۰ تا ۹۵ واحد) تزریق شد. پس از ۸ هفته، درصد بیشتری از بیماران در گروه دارونما (۵۶ درصد) در مقایسه با گروه توکسین بوتولینوم A (۰ درصد) از درد شدید شکایت کردند. ۳۷ درصد از بیماران درمان شده با توکسین بوتولینوم A، بدون درد بودند. در مطالعه کنترل شده با دارونما دیگری بر روی ۳۷ بیمار، تزریق توکسین بوتولینوم A (۱۰۰ واحد) به عضله گردن یا گیجگاه آن‌ها، شدت درد را پس از ۳ ماه بهبود بخشید. ۱۳ بیمار از ۲۲ بیمار (۵۹ درصد) تحت درمان با توکسین پس از ۳ ماه، حداقل ۲۵ درصد بهبودی را در میزان سردرد نشان دادند، در حالی که تنها ۲ بیمار از ۱۵ بیمار (۱۳ درصد) گروه دارونما این وضع را داشتند.

در یک مطالعه مقایسه‌ای، تزریق توکسین بوتولینوم A (۱۵ - ۵ واحد) و متیل‌پردنیزولون (۴۰ mg) به همراه لیدوکائین به صورت جداگانه به نقاط دردناک در حین سردرد ۲۰ بیمار مبتلا

مطالعات کنترل شده با دارونما روی توکسین بوتولینوم A برای درمان فیشر مزمن مقعدی، نتایج متفاوتی را به همراه داشته است. در یک مطالعه دوسوکور، به طور تصادفی به اسفنکتر داخلی آنال ۳۰ بیمار مبتلا به فیشر مزمن مقعدی علامت دار، توکسین بوتولینوم A (۲۰ واحد) یا نرمال سالین تزریق شد. ۲ ماه پس از تزریق، فیشر در درصد بیشتری از بیماران تحت درمان با توکسین بوتولینوم A در مقایسه با گروه دارونما، التیام یافت (به ترتیب ۷۳ درصد در مقابل ۱۳ درصد) ( $p=0/003$ ). پس از ۴ ماه، فیشر در تمام بیماران تحت درمان با توکسین بوتولینوم A بهبود یافت و پس از گذشت ۱۶ ماه، عد مجدد آن دیده نشد. ۴ نفر از این بیماران در ماه اول نیاز به تزریق مجدد (۲۵ واحد) داشتند.

یک مطالعه تصادفی بر روی ۴۴ بیمار، پس از گذشت ۴ هفته از زمان تزریق به داخل اسفنکتر داخلی مقعد، هیچ تفاوتی را از لحاظ میزان درد پس از دفع یا میزان مصرف ضد دردها، بین گروه دریافت کننده تک دوز توکسین بوتولینوم A (۱۰۰ واحد) و گروه دریافت کننده سدیم کلراید ۰/۹ درصد، نشان نداد. میزان عود فیشر نیز در این ۲ گروه مشابه بود.

در یک مطالعه تصادفی بر روی ۵۰ بیمار مبتلا به فیشر مزمن مقعد، بیماران به طور تصادفی تزریق توکسین بوتولینوم A (۲۰ واحد) یا پماد موضعی ۰/۲ درصد نیتروگلیسیرین را ۲ بار در روز به مدت ۶ هفته دریافت کردند. در ماه دوم، گروه تحت درمان با توکسین بوتولینوم A در مقایسه با بیماران دریافت کننده نیتروگلیسیرین موضعی، میزان بالاتری از بهبودی را نشان دادند (به ترتیب ۹۶ درصد در مقابل

مزمین تنشی شده بود. به علت عدم وجود گروه دارونما یا گروه کنترل در مطالعه مقایسه‌ای بین توکسین بوتولینوم A و متیل پردنیزولون، تفسیر نتایج مربوط به این مطالعه مشکل است. اختلاف در اندازه نمونه‌ها، دوزهای مصرفی و محل‌های تزریق، تفسیر کلی نتایج را محدود می‌کند. با این وجود، ممکن است توکسین بوتولینوم A به عنوان یک درمان مناسب، جایگزین درمان‌های متداول در بیمارانی باشد که سردردهای آن‌ها غیر قابل تحمل است یا علائم‌شان با درمان‌های مرسوم بهبود نمی‌یابد.

#### □ فیشر مزمن مقعدی

فیشر مزمن مقعدی زخمی است در نیمه پایینی کانال مقعدی، که در نتیجه انقباضات اسفنکتر داخلی تداوم می‌یابد. فیشرهای مقعدی هم حین دفع و هم پس از آن باعث درد می‌شوند که این درد تنها با کاهش اسپاسم بهبود می‌یابد. برش قسمت جانبی اسفنکتر داخلی (LIS) که به طور دائمی اسفنکتر مقعد را شل می‌کند، معمول‌ترین روش برای برطرف کردن اسپاسم است. اما به دنبال این عمل، احتمال نقص دائمی مقعد و بی‌اختیاری وجود دارد. هدف درمان‌هایی غیر از جراحی، مثل پماد نیتروگلیسیرین و تزریق توکسین بوتولینوم A، این است که اسفنکتر مقعد، برای مدت زمان کافی شل باشد تا فیشر التیام یابد. با وجود این که، نیتروگلیسیرین موضعی باعث شل شدن اسفنکتر و بهبودی در ۳۰ تا ۷۷ درصد بیماران می‌شود، مصرف طولانی مدت آن به دلیل عوارض جانبی نظیر سوزش مقعد، سردرد، افت فشار خون و تاکی فیلاکسی محدود شده است.

تحت درمان با توکسین در مقایسه با گروه تحت جراحی، در مدت زمان کمتری، به طور کامل به انجام فعالیت‌های روزانه خود برگشتند.

در یک مطالعه تصادفی دیگر، ۸۰ بیمار مبتلا به فیشر مزمن مقعدی به طور تصادفی، یا ۲۵ واحد توکسین بوتولینوم A دریافت کردند یا تحت عمل جراحی LIS قرار گرفتند. پس از یک سال، بهبودی کامل در ۳۷ بیمار از گروه LIS (۹۳ درصد) و ۱۸ بیمار از گروه توکسین بوتولینوم A (۵۴ درصد) ایجاد شد ( $p < 0/001$ ). همچنین در سال اول، فیشر مقاوم یا عود کننده در ۳ بیمار از گروه LIS (۸ درصد) و ۲۲ بیمار از گروه توکسین بوتولینوم A (۵۵ درصد) ایجاد شد ( $p < 0/001$ ). ۳ سال پس از درمان، با وجود این که هر ۲ درمان منجر به کاهش بارزی در فشار در حال استراحت آنال نسبت به حالت پایه شدند، اما درصد کاهش در گروه LIS نسبت به گروه توکسین بوتولینوم A بیشتر بود (به ترتیب ۳۳ درصد در مقابل ۲۰ درصد) ( $p < 0/001$ ). بیماران گروه LIS در مقایسه با گروه توکسین بوتولینوم A، به میزان بیشتری به بی‌اختیاری در دفع، در ماه دوم (۸ درصد در مقابل ۵ درصد)، ماه ششم (۵ درصد در مقابل ۰ درصد) و ۱ تا ۳ سال پس از درمان (۵ درصد در مقابل ۰ درصد) دچار شدند. در یک مطالعه کوچک‌تر ( $n=21$ )، هم توکسین بوتولینوم A تزریق شده به قسمت داخلی اسفنکتر مقعد و هم LIS، به طور قابل توجهی حداکثر فشار در حال استراحت و حداکثر فشار در حال دفع را نسبت به مقادیر پایه کاهش دادند. در عرض ۲ ماه، فیشر در ۷ بیمار از گروه توکسین بوتولینوم A (۷۰ درصد) و ۹ بیمار از گروه LIS (۸۲ درصد) بهبود یافت

۶۰ درصد) ( $p=0/005$ ) و میزان کاهش در فشار در حالت استراحت آنال (نسبت به حالت پایه) نیز در این گروه بیشتر بود (به ترتیب ۲۹ درصد در مقابل ۱۴ درصد) ( $p=0/04$ ). در پیگیری ۱۵ ماهه بیماران، عود بیماری در هیچ یک از گروه‌ها دیده نشد. ۵ بیمار تحت درمان با نیتروگلیسرین (۲۰ درصد) از سردردهای متوسط تا شدید شکایت کردند، در حالی که در هیچ یک از بیماران تحت درمان با توکسین بوتولینوم A، عارضه‌ای دیده نشد.

در ۳ مطالعه تصادفی، LIS در مقایسه با تزریق توکسین بوتولینوم A، میزان بالاتری در بهبود فیشر به همراه داشت. در بزرگ‌ترین مطالعه، ۱۱۱ بیمار مبتلا به فیشر مزمن مقعدی، یا توکسین بوتولینوم A را دریافت کردند یا تحت عمل جراحی LIS قرار گرفتند. در گروه تحت درمان با توکسین بوتولینوم A، در صورت عدم بهبودی کامل در عرض ۲ ماه پس از تزریق اول، مجدداً ۲۰ تا ۳۰ واحد توکسین به داخل اسفنکتر داخلی آن‌ها تزریق شد. ۲ ماه پس از درمان، میزان بهبودی در گروه LIS به طور بارزی از گروه تحت درمان با توکسین بوتولینوم A بیشتر بود (به ترتیب ۹۸ درصد در مقابل ۷۳/۸ درصد) ( $p < 0/0001$ ). با این وجود پس از ۶ ماه، میزان بهبودی کلی در هر ۲ گروه مشابه بود (به ترتیب ۹۴ درصد در مقابل ۸۶/۹ درصد) ( $p=0/212$ ). پس از ۱ سال، میزان موفقیت درمانی در گروه LIS ثابت بود، ولی در گروه توکسین بوتولینوم A کاهش یافت (۹۴ درصد در مقابل ۷۵/۴ درصد) ( $p=0/008$ ). ۸ بیمار در گروه LIS دچار بی‌اختیاری مقعدی شدند، در حالی که عارضه‌ای در گروه تحت درمان با توکسین بوتولینوم A دیده نشد. بیماران

درمان‌های خوراکی به دلیل عوارض جانبی آن‌ها که شامل ضعف عمومی، خواب‌آلودگی و ایجاد تحمل می‌باشد، محدود شده است. تزریق موضعی اتانول ۵۰ درصد یا فنول ۵ درصد به عضلات هیپرتونیک (پرکشش) اگرچه ممکن است منجر به انسداد موقت نوروماسکولار شود، اما نکروز بافتی، از دست دادن دایمی حس، واکنش‌های عروقی و درد شدید در هنگام تزریق را به همراه دارد. بیشتر کودکان در نهایت برای برطرف کردن نواقص و بهبود عملکردهای حرکتی نیاز به جراحی دارند.

روش‌های سنجش متعددی برای ارزیابی بیماران مبتلا به اسپاسم اندام‌های تحتانی مورد استفاده قرار گرفته است. آنالیزهای مربوط به راه رفتن می‌تواند شامل سنجش میزان دامنه حرکت [ROM] (Range of Motion) لگن‌ها، زانوها و قوزک پا باشد. ROM مفصلی فعال به میزان حرکتی گفته می‌شود که بیمار بدون کمک قادر به انجام آن می‌باشد، ولی ROM مفصلی غیر فعال، میزان حرکتی است که بیمار با کمک قادر به انجام آن است. شاخص‌های ردیابی که مربوط به آنالیسه بعدی راه رفتن می‌باشند، به منظور بررسی تغییرات در حرکات مفاصل بر روی اندام‌های تحتانی بیمار قرار می‌گیرند.

بیشتر مطالعات دوسوکور کنترل شده با دارونما بر روی توکسین بوتولینوم A، در مورد فلج‌های مغزی می‌باشند که منجر به اسپاسم اندام‌های تحتانی خصوصاً TALipes equines شده‌اند. TALipes equines یک نقص مادرزادی است که در آن کشش قوی عضله پشت ساق پا (عضله دوقلو)، پا را می‌کشد. تعریف دیگری از TALipes equines،

(p>۰/۰۵). در پیگیری ۱۴ ماهه بیماران، هیچ‌گونه عود و عارضه جانبی گزارش نشد.

مطالعات کنترل شده با دارونما بر روی توکسین بوتولینوم A، اگرچه در اندازه نمونه‌ها و مدت زمان پیگیری بیماران با یکدیگر تفاوت دارند، اما در مقدار دوز استفاده شده و روش‌های بررسی نتایج با یکدیگر نسبتاً هماهنگ هستند. به نظر می‌رسد که توکسین بوتولینوم A یک روش درمانی بی‌خطر و موثر کوتاه مدت در درمان فیشر مزمن مقعدی است و میزان بهبودی با آن در عرض ۲ تا ۴ ماه، ۷۰ درصد تا ۹۸ درصد می‌باشد. توکسین بوتولینوم A در القا و حفظ بهبودی فیشر، در مقایسه با نیتروگلیسیرین موضعی موثرتر است، ولی اثر آن در مقایسه با روش جراحی کمتر است. قبل از نتیجه‌گیری قطعی در زمینه نقش توکسین بوتولینوم A در درمان فیشر مزمن مقعدی، نیاز به مطالعات بیشتری برای تفسیر پاسخ‌ها و بررسی مقرون به صرفه بودن این توکسین نسبت به روش‌های درمانی متداول می‌باشد.

#### □ فلج مغزی در کودکان

فلج مغزی اختلالی است در کنترل حرکتی و وضعیتی که ناشی از آسیب غیر پیشرونده به مغز قبل از تولد یا در لحظه تولید یا بلافاصله بعد از آن، می‌باشد و منجر به اسپاسم عضلات، اختلالات حرکتی، ضعف و سفتی عضلانی می‌شود. درمان‌های مرسوم شامل فیزیوتراپی (مثل حرکت کششی، وضعیتی و تقویت کننده عضلانی)، گچ گرفتن و کمربند ارتوپدی قوزک پا (آتل)، وسایل کمکی برای حرکت و شل کننده‌های خوراکی مثل باکلوپن، دیازپام و دانتروپن می‌باشند. استفاده از

بین ۲ گروه دیده نشد. بروز عوارض جانبی که شامل ضعف پا، درد پا یا درد عضله پشت پا و افتادن بود، حداقل ۲ درصد در گروه تحت درمان بیشتر بود. مطالعه‌ای پیش از این مطالعه بر روی ۱۲ کودک همی‌پلژیک و دی‌پلژیک (۴ تا ۱۱ ساله) مبتلا به TALipes equines دینامیک صورت گرفته بود که در آن دوز کمتری از توکسین بوتولینوم A (۱U/Kg) به پای آسیب دیده کودکان تزریق شده بود. میانگین PRS پس از ۲ هفته در مقایسه با گروه دارونما بهبودی بیشتری نشان داد (به ترتیب ۳/۱ در مقابل ۲/۳). علاوه بر این در درصد بیشتری از دریافت کنندگان توکسین بوتولینوم A در مقایسه با گروه دارونما، وضعیت راه رفتن بهتر شده بود (به ترتیب ۸۳ درصد و ۲۳ درصد). به دلیل کوچکی اندازه نمونه، امکان بررسی آماری وجود نداشت. در مطالعه دیگر کنترل شده با دارونما، به عضلات آسیب دیده ۲۰ کودک (۱۲/۵ - ۲/۴ ساله) مبتلا به TALipes equines دینامیک، توکسین بوتولینوم A (دوز کامل ۴U/Kg) تزریق شد و ۴ هفته پس از تزریق، حداکثر خمیدگی قوزک پا در حالت ایستاده و در حال حرکت، نسبت به گروه دارونما بهبودی پیدا کرد. میانگین بهبودی در میزان خمیدگی قوزک پا در حالت ایستاده در گروه درمان شده ۱۲/۵ درجه (-۶ تا ۴۵ درجه) بود. میزان خمیدگی قوزک پا در گروه دارونما، ۳/۶- درجه (بین ۱۰° تا ۱۷°-) بود. میانگین بهبودی در میزان خمیدگی قوزک پا در حال حرکت در گروه درمان شده ۶/۲ درجه (بین ۱۷° تا ۰°) و در گروه دارونما ۳/۸- درجه (بین ۱۸° تا ۱°-) بود (p=۰/۰۰۶). در هفته هشتم، هیچ یک از گروه‌ها بهبودی قابل توجهی را در طول قدم‌ها،

خمیدگی قوزک پا به سمت عقب می‌باشد، به گونه‌ای که باعث شود پا به سمت عقب حرکت کند و انگشتان پا به سمت بالا اشاره کنند. در یک مطالعه کنترل شده با دارونما، به عضله آسیب دیده ۱۱۴ کودک (۲ تا ۱۶ ساله) مبتلا به فلج مغزی دوطرفه یا یک طرفه و TALipes equines دینامیک، به‌طور تصادفی توکسین بوتولینوم A (با دوز ۱۴U/Kg) یا دارونما تزریق شد. در بیماران دی‌پلژیک دوز کامل به‌طور مساوی بین ۲ یا تقسیم شد، در حالی که در بیماران همی‌پلژیک، دوز کامل به یک پای آن‌ها تزریق شد. روش‌های بررسی نتایج شامل [Physician rating (PRS) scale] مرکب و ROM فعال و غیر فعال قوزک پا بود. PRS در واقع ارزیابی ۶ بعد عملکردی (شکل راه رفتن، وضعیت قوزک پا، وضعیت پای عقبی، وضعیت زانو، میزان قوز کردن و سرعت راه رفتن) در چرخه راه رفتن می‌باشد که در حین راه رفتن با پای برهنه مشاهده می‌شود. امتیاز بالاتر بیانگر بهتر بودن وضعیت راه رفتن است. در هفته‌های ۲، ۴، ۸ و ۱۲ پس از درمان، درصد بیشتری از کودکان تحت درمان با توکسین بوتولینوم A نسبت به گروه دارونما، در امتیاز PRS مرکب نسبت به حالت پایه بهبودی نشان دادند (p<۰/۰۰۵)، هرچند که گروه درمان قبل از شروع درمان امتیاز کمتری در مقایسه با گروه دارونما داشت (به ترتیب ۶/۱۶ در مقابل ۶/۷۷). در هفته‌های ۴ و ۱۲ پس از درمان، میزان متوسط ROM فعال قوزک پا نسبت به حالت پایه، در گروه درمان از ۳ درجه به ۷ درجه رسید که به‌طور قابل توجهی از گروه دارونما بهتر بود (p<۰/۰۰۵). تفاوت قابل توجهی در ROM غیر فعال قوزک پا

طول گام‌های بلند و سرعت راه رفتن نشان ندادند. هیچ گونه عارضه جانبی گزارش نشد.

در یک مطالعه دوسوکور با محدوده دوز درمانی، به عضله دوقلوی هر ۲ پای ۱۲۵ کودک دی‌پلژیک (۲ تا ۹ ساله) مبتلا به *Talipes equines* دینامیک، به‌طور تصادفی توکسین بوتولینوم A (۳۰U/Kg و ۲۰، ۱۰) یا دارونما تزریق شد. در هفته چهارم، طی یک تمرین راه رفتن ۵ ثانیه‌ای، تمام دوزهای درمانی در مقایسه با دارونما به‌طور بارزی طول عضله را نسبت به حالت پایه کاهش دادند ( $p < 0.05$ ). در هفته ۱۶، تنها گروه دریافت‌کننده دوز ۲۰U/Kg در مقایسه با گروه دارونما، بهبودی خود را حفظ کردند (به ترتیب  $1/77 \pm 1/2$  - درصد در مقابل  $1/38 \pm 0/24$  - درصد) ( $p < 0.001$ ). در هفته چهارم، تنها گروه دریافت‌کننده دوز ۳۰U/Kg در مقایسه با گروه دارونما، بهبودی قابل توجهی را در ROM غیر فعال قوزک پا (زانو در حالت خم شده قرار داشت) نسبت به حالت پایه نشان دادند (به ترتیب  $14/4^\circ \pm 2/6^\circ$  در مقابل  $13/5^\circ \pm 0/6^\circ$ ) ( $p < 0.05$ ). در هیچ یک از گروه‌ها بهبودی بارزی در عملکرد حرکتی دیده نشد. عوارض جانبی که شامل درد عضله پشت پا و افتادن‌های مکرر بود، در بیشتر از ۲ درصد بیماران درمان شده با توکسین بوتولینوم A بروز کرد.

اثر تزریق توکسین بوتولینوم A هم‌زمان با سایر روش‌های درمانی در درمان فلج مغزی مورد مطالعه قرار گرفته است. در یک مطالعه متقاطع بر روی ۴۹ بیمار (۲۲ تا ۸۰ ماهه)، مصرف هم‌زمان توکسین بوتولینوم A و فیزیوتراپی با استفاده از فیزیوتراپی به تنهایی، در بهبود عملکردهای حرکتی (نظیر

نشستن، ایستادن، توالی رفتن و لباس پوشیدن) مقایسه شده است. میزان دوز تجویز شده و تعداد محل‌های تزریق، با توجه به معاینات بالینی و خصوصیات بیمار از جمله وزن کودک، متفاوت بود. ۶ ماه پس از تزریق، تفاوت قابل توجهی در عملکردهای حرکتی بین گروه‌ها دیده نشد.

در یک مطالعه یک سوکور، به ۴۰ کودک (۲/۸ تا ۱۳/۹ ساله) مبتلا به فلج مغزی دی‌پلژیک یا همی‌پلژیک، به‌طور تصادفی توکسین بوتولینوم A (۱۵U/Kg برای همی‌پلژیک‌ها و ۲۵U/Kg برای دی‌پلژیک‌ها) یا دارونما تزریق شد. در هفته ششم، درصد بیشتری از کودکان دریافت‌کننده توکسین بوتولینوم A در مقایسه با گروه دارونما، از نظر راه رفتن بهبودی نشان دادند (به ترتیب ۴۸ در مقابل ۱۷ درصد) ( $p = 0.002$ ), اما در میزان خمیدگی غیر فعال قوزک پا و عملکردهای حرکتی تفاوتی دیده نشد.

در ۲ مطالعه تصادفی با تعداد کلی ۳۸ کودک (۲ تا ۹ ساله) مبتلا به *Talipes equines* ناشی از فلج مغزی، توکسین بوتولینوم A با آتل ثابت مقایسه شد. در یکی از این مطالعه‌ها، ۱۸ کودک به‌طور تصادفی، یا تزریق توکسین بوتولینوم A (۸U/Kg - ۴) را به داخل عضله پشت پای آسیب دیده‌شان دریافت کردند یا پای آسیب دیده‌شان گچ گرفته شد. پس از ۲ ماه روش‌های درمانی دیگر (نظیر آتل قوزک پا) در صورت نیاز مورد استفاده قرار گرفت. پس از ۱۲ ماه، تفاوت بارزی بین گروه‌ها، از لحاظ تونیسیتیته عضلات، PRS، ROM و عملکردهای حرکتی دیده نشد. این مساله که بیماران، در مطالعه، از چه روش‌های درمانی دیگری



فعال دینامیک و کاهش اسپاسم نشان دادند. در ماه‌های ۶، ۹ و ۱۲، بیشتر دریافت کنندگان توکسین بوتولینوم A، عود علایم (بدتر شدن خمیدگی و اسپاسم) را که احتمالاً به دلیل بهبود عصبی عضلات درمان شده بود، نشان دادند.

یک مطالعه، اثربخشی توکسین بوتولینوم A را در درمان اسپاسم اندام‌های فوقانی ناشی از فلج مغزی به اثبات رساند. به عضله آسیب دیده ۱۴ بچه (۴ تا ۱۹ ساله) به‌طور تصادفی توکسین بوتولینوم A یا دارونما تزریق شد. روش‌های بررسی نتایج شامل میزان حرکت و تونیسیتیه شست، میچ و آرنج، توانایی باز کردن دست برای گرفتن و رها کردن اشیاء کوچک و توانایی باز و بسته کردن و هماهنگ کردن حرکات انگشتان و شست برای منتقل کردن سکه‌ها از یک کاسه به کاسه دیگر بود. پس از ۱۲ هفته، گروه تحت درمان در مقایسه با گروه دارونما، بهبودی قابل توجهی را در تونیسیتیه میچ دست و عمل گرفتن و رها کردن اشیاء نشان داد ( $p=0/01$ ). تفاوت بارزی در کشیدگی میچ یا بازو، تونیسیتیه بازو یا شست یا توانایی در جابجایی سکه‌ها، بین گروه‌ها دیده نشد.

با وجود عدم هماهنگی بین فرمولاسیون‌ها، دوزهای استفاده شده، روش‌های بررسی نتایج و ناحیه درگیر (فلج یک طرفه و فلج دوطرفه)، نتایج به دست آمده از مطالعات نشان می‌دهد که توکسین بوتولینوم A نسبت به دارونما، در کاهش تونیسیتیه عضلات و بهبود چرخه راه رفتن و ROM قوزک پا موثر است. در تعداد کمی از مطالعات، بیماران دی‌پلژیک و همی‌پلژیک دوز یکسانی از توکسین بوتولینوم A دریافت کردند که این مساله نشان

(در صورت کاربرد) استفاده کرده‌اند، نامشخص است. در مطالعه دیگر که شامل ۲۰ بیمار مبتلا به فلج مغزی بود، تک دوز توکسین بوتولینوم A با گچ گرفتن عضو آسیب دیده مقایسه شد. دو هفته پس از درمان، هر دو گروه تحت درمان، بهبودی قابل توجهی را در میزان خمیدگی قوزک و تونیسیتیه عضله ساق پا نسبت به حالت پایه نشان دادند، که البته تفاوت بارزی بین این ۲ گروه دیده نشد. پس از ۱۲ هفته، بهبودی در میزان خمیدگی قوزک پا در گروه توکسین بوتولینوم A ادامه داشت، اما در گروه گچ گرفته، افت کرد. همچنین در هفته دوازدهم، کاهش ایجاد شده در تونیسیتیه عضلات در هر دو گروه افت کرد، که میزان این افت در گروه گچ گرفته بیشتر بود ( $p=0/03$ ). تفاوت بارزی در فراسنج‌های راه رفتن بین ۲ گروه دیده نشد. بهبودی در ۲ کودک که تک دوز توکسین بوتولینوم A را دریافت کرده بودند، برای ۱۸ و ۲۴ ماه باقی ماند. درد عضله ساق در یک کودک دریافت کننده توکسین بوتولینوم A گزارش شد.

نتایج یک آزمایش بر روی ۲۳ کودک (۴/۳ تا ۱۳/۸ ساله) مبتلا به کف پای خمیده یا TALipes equines و اسپاسم دینامیک ناشی از فلج مغزی، نشان داد که استفاده هم‌زمان از توکسین بوتولینوم A به همراه گچ گرفتن ممکن است باعث عود سریع‌تر اسپاسم، انقباض و TALipes equines شود. در این مطالعه، کودکان به‌طور تصادفی به منظور گچ گرفتن به تنهایی یا گچ گرفتن به دنبال ۱ تا ۳ هفته پس از تزریق توکسین بوتولینوم A ( $AU/Kg$ )، انتخاب شدند. در ماه سوم، هر ۲ گروه بهبودی قابل توجهی را در میزان خمیدگی غیر

الکتريکی، گچ گرفتن (cAsting)، تزریق موضعی فنول یا الکل و جراحی می‌باشد. مزیت استفاده از توکسین بوتولینوم در این بیماران این است که عضلات آسیب دیده به‌طور اختصاصی مورد هدف قرار می‌گیرند، بدون آن که منجر به عوارض جانبی سیستمیک یا ضعف عضلات سالم شود.

اسپاسم اندام‌های فوقانی در افراد بالغ به‌طور مکرر در انجام فعالیت‌های روزانه نظیر لباس پوشیدن و رعایت بهداشت، ایجاد اشکال می‌کند و ممکن است با درد یا ناراحتی همراه باشد. بزرگ‌ترین مطالعه تصادفی کنترل شده که به تاثیر توکسین بوتولینوم A بر روی اسپاسم اندام‌های فوقانی ناشی از سکته پرداخته است، شامل ۱۲۶ بیمار مبتلا به اسپاسم متوسط مچ دست و انگشتان می‌باشد. به ۴ عضله مچ دست و انگشتان این بیماران تک دوز توکسین بوتولینوم A (۲۴۰ - ۲۰۰ واحد) یا دارونما تزریق شد. بیماران دریافت کننده توکسین بوتولینوم A (دوز متوسط  $۱۸/۸ \pm ۲۲۱/۳$  واحد) نسبت به گروه دارونما، در هفته‌های ۱، ۴، ۸ و ۱۲ پس از تزریق، کاهش بارزی در تونیسیتة عضله خم کننده مچ دست و انگشتان نشان دادند ( $p < ۰/۰۰۰۱$ ). در هفته ششم، ۶۲ درصد از بیماران دریافت کننده توکسین بوتولینوم A و ۲۷ درصد از دریافت کنندگان دارونما، بهبودی نشان دادند ( $p < ۰/۰۰۱$ ).

علاوه بر این، این بهبودی‌ها در هفته‌های ۴، ۸ و ۱۲ نیز قابل توجه بودند. بین گروه‌ها در میزان بروز عوارض جانبی تفاوت بارزی وجود نداشت.

در مطالعه کنترل شده با دارونما دیگری، به ۳۹ بیمار مبتلا به تونیسیتة افزایش یافته عضله خم کننده مچ دست و آرنج ناشی از سکته مغزی،

می‌دهد که میزان دریافت توکسین در عضله آسیب دیده کودکان همی‌پلژیک، دو برابر دوز مصرفی توکسین در کودکان دی‌پلژیک بوده است. در یک مطالعه، خصوصیات بیماران بدون توجه به شدت علائم، تنها بر پایه تفاوت در سن، جنس و نژاد تعیین شد که این مساله ممکن است منجر به پیش داوری و انحراف نتایج شود. در مقایسه با سایر روش‌های درمانی، توکسین بوتولینوم این مزیت را دارد که از پایانه‌های عصبی محافظت می‌کند و به نظر می‌رسد که به خوبی تحمل می‌شود. ترکیب درمانی توکسین بوتولینوم و فیزیوتراپی، نتایج منفی در پی داشت، که البته باید توجه داشت که دوره پیگیری بیماران در این مطالعه از مطالعات کنترل شده با دارونما بیشتر بود (به ترتیب ۶ ماه در مقابل ۱ تا ۳ ماه). به منظور تعیین سن بهینه برای شروع درمان، تعیین فواصل زمانی بین دوره‌های درمانی، تعیین اثر بر روی حرکت طولانی مدت، مقرون به صرفه بودن توکسین و تعیین عوارض جانبی دراز مدت ناشی از درمان‌های مکرر، به مطالعات بیشتری نیاز می‌باشد.

### ■ اسپاسم اندام‌های فوقانی و تحتانی ناشی از سکته مغزی

توکسین بوتولینوم A به منظور کاهش اسپاسم، بهبود وضعیت بدن و افزایش ROM در افراد بالغ مبتلا به سفتی اندام‌های فوقانی و تحتانی ناشی از سکته مغزی یا آسیب به مغز، مورد بررسی قرار گرفته است. درمان‌های مرسوم با توجه به شدت علائم و پاسخ بیمار، شامل شل کننده‌های خوراکی یا داخل نخاعی (اینترتکال)، فیزیوتراپی، تحریکات

فعال و مهارت‌هایی نظیر تمیز کردن دست، ناخن گرفتن و حرکت دست به داخل آستین لباس، بین ۲ گروه وجود نداشت. در ۲ مطالعه که روی هم شامل ۱۰۳ بیمار مبتلا به فلج یک طرفه با اسپاسم اندام‌های فوقانی می‌باشد، تاثیر ۳ دوز مختلف از توکسین بوتولینوم A (۵۰۰، ۱۰۰۰ و ۱۵۰۰ واحد) با دارونما مقایسه شده است. هر ۳ دوز به‌طور بارزی میزان تونیسیتة عضلات را در مچ دست، انگشتان و آرنج کاهش دادند و ROM غیر فعال را بهبود بخشیدند، اما بهبودی قابل توجهی در فعالیت‌های روزمره (نظیر لباس پوشیدن و حرکت دست به داخل آستین لباس) گزارش نشد.

تحریک الکتریکی ممکن است اثربخشی توکسین بوتولینوم A را در بیماران مبتلا به اسپاسم مزمن اندام‌های فوقانی افزایش دهد. در یک مطالعه، ۲۴ بیمار به‌طور تصادفی، توکسین بوتولینوم A (۱۰۰ واحد) همراه یا بدون تحریک الکتریکی یا تحریک الکتریکی به تنهایی یا دارونما دریافت کردند. تحریک الکتریکی عضلات شامل درمان با الکتروود سطحی در ۳ دوره نیم ساعته در هر روز برای ۳ روز متوالی پس از تزریق توکسین بوتولینوم A می‌باشد. بیمارانی که توکسین بوتولینوم A به همراه تحریک الکتریکی دریافت کردند، بیشترین بهبودی را در تمیز کردن دست، کاهش اسپاسم آرنج و توانایی حرکت دست به داخل آستین نشان دادند.

به نظر نمی‌رسد که توکسین بوتولینوم B به اندازه توکسین بوتولینوم A در بهبود اسپاسم اندام‌های فوقانی ناشی از سکتة مغزی موثر باشد. در یک مطالعه تصادفی کوچک (n=۱۵)، در هفته

به‌طور تصادفی تک دوز توکسین بوتولینوم A (۷۵، ۱۵۰ و ۳۰۰ واحد) یا دارونما تزریق شد. تک دوز تزریق شده، بین ۳ عضله (عضله دوسر بازو، عضله خم کننده زند زبرین مچ دست و عضله خم کننده زند زیرین مچ دست) تقسیم شد. در هفته‌های ۲، ۴ و ۶، تونیسیتة عضله خم کننده مچ دست و آرنج، در گروه تحت درمان با دوز ۳۰۰ واحد در مقایسه با گروه دارونما، به‌طور بارزی کاهش یافت (p=۰/۰۴۴ - ۰/۰۲۶). کمترین دوز مصرفی توکسین بوتولینوم A، تنها در هفته ششم، تونیسیتة عضله خم کننده مچ دست را به‌طور بارزی کاهش داد (p=۰/۰۳۰). دوز ۱۵۰ توکسین در هیچ زمانی تونیسیتة عضله را کاهش نداد. دوز ۷۵ توکسین در هفته‌های ۶ و ۱۶، میزان قدرت در گرفتن اشیاء را افزایش داد، اما دوزهای بالاتر تاثیری بر میزان قدرت گرفتن اشیاء نداشتند. در هفته ۱۶ میزان تونیسیتة تمام عضلات، به حول و حوش میزان تونیسیتة قبل از درمان برگشت. هر گروه تحت درمان شامل تنها ۹ بیمار بود.

در یک مطالعه دوسوکور بر روی ۵۸ بیمار مبتلا به اسپاسم شدید یا تقریباً شدی اندام‌های فوقانی ناشی از سکتة مغزی یک طرفه، تزریق توکسین بوتولینوم A (۱۰۰۰ واحد) به‌صورت داخل عضلانی به ۵ عضله دست آسیب دیده، در مقایسه با تزریق دارونما موثرتر بود. ۱۶ هفته پس از تزریق، دریافت کنندگان توکسین بوتولینوم در مقایسه با گروه دارونما، کاهش بارزی را در میزان تونیسیتة مفاصل مچ دست و انگشتان و بهبودی بیشتری را در ROM غیر فعال آرنج نشان دادند. با این وجود، تفاوت آشکاری در درد عضلانی، ROM

بیماران مبتلا به اسپاسم اندام‌های فوقانی، ۱۴۱ واحد (بین ۳۰ تا ۳۰۵ واحد) و برای بیماران مبتلا به اسپاسم اندام‌های تحتانی ۲۸۴ واحد (بین ۷۵ تا ۵۰۰ واحد) بود.

در یک مطالعه بر روی ۲۰ بیمار مبتلا به اسپاسم اندام‌های تحتانی، تزریق تک دوز توکسین بوتولینوم A (۴۰۰ واحد) به داخل عضله ساق پا با تزریق جلدی فنول ۵ درصد به منظور انسداد عصب تیپبلا مقایسه شد. در هفته‌های دوم و چهارم، توکسین بوتولینوم A به‌طور بارزی تونیسیتیه عضلات را در مقایسه با فنول کاهش داد ( $p < 0.05$ )، باید توجه داشت که اثرات توکسین در هفته‌های هشتم و دوازدهم نیز قابل مقایسه با اثرات ناشی از فنول بود. در هر ۲ گروه سرعت راه رفتن نسبت به حالت پایه بهبود پیدا کرد، اما این اثر تنها در گروه تحت درمان با توکسین بوتولینوم قابل توجه بود. بهبود متوسط در ROM فعال و غیر فعال در گروه تحت درمان با توکسین بوتولینوم بیشتر بود ( $20/2$  درجه برای ROM فعال و  $21/7$  درجه برای ROM غیر فعال در گروه تحت درمان با توکسین در مقایسه با به ترتیب ۱۷ درجه و  $18/2$  درجه در گروه دریافت کننده فنول). عوارض جانبی شامل ناراحتی خفیف در محل تزریق در گروه تحت درمان با توکسین بوتولینوم A و اختلال حسی (dysesthesia) دردناک اما موقت در گروه تحت درمان با فنول بود.

اگرچه داده‌های متضادی در زمینه اثربخشی توکسین بوتولینوم A در بهبود درد و بهبود فعالیت‌های روزانه وجود دارد، شواهد نشان می‌دهد که این توکسین، در کاهش تونیسیتیه عضلات

۱۶ پس از تزریق، توکسین بوتولینوم B (۱۰۰۰۰ واحد) تزریق شده به داخل فلکسور آرنج، مچ دست و انگشتان، در کاهش تونیسیتیه عضلات در مقایسه با دارونما اثربخشی بهتری نداشت.

تاثیر توکسین بوتولینوم A در اسپاسم اندام‌های تحتانی ناشی از سکتیه مغزی در افراد بالغ مورد مطالعه قرار گرفته است. در بزرگ‌ترین مطالعه بر روی بیماران مبتلا به اسپاسم اندام‌های تحتانی ناشی از سکتیه مغزی، ۲۳۴ بیمار به‌طور تصادفی توکسین بوتولینوم A (۵۰۰، ۱۰۰۰ و ۱۵۰۰ واحد) یا دارونما دریافت کردند. در هفته ۱۲ پس از تزریق، تفاوت بارزی بین ۲ گروه در مسافت‌های ۲ دقیقه‌ای راه رفتن، سرعت قدم زدن دیده نشد. با این وجود در گروه درمان شده در مقایسه با گروه دارونما، کاهش قابل توجهی هر چند کم در اسپاسم عضله ساق پا، درد پا و استفاده از وسایل کمکی در حین راه رفتن دیده شد و این کاهش در گروه دریافت کننده دوز ۱۵۰۰ واحد توکسین بیشتر بود ( $0.19/p = 0.02$ ). در یک مطالعه تصادفی دیگر بر روی ۵۲ بیمار مبتلا به هیپرتونیسیتیه اندام‌های فوقانی یا تحتانی، ۱۲ هفته پس از تزریق، توکسین بوتولینوم A در مقایسه با دارونما، منجر به کاهش تونیسیتیه عضلات، افزایش میزان ROM و کاهش میزان ناتوانی‌ها در انجام فعالیت‌ها شد. با این وجود، در هفته ۱۲، تفاوت بارزی بین گروه‌ها در عملکرد حرکتی اندام‌های فوقانی و راه رفتن ۱۰ دقیقه‌ای در بیماران مبتلا به اسپاسم اندام‌های تحتانی، دیده نشد. در این مطالعه با توجه به علایم بیماران، دوز تزریق شده توکسین بوتولینوم A متفاوت بود. در این مطالعه، دوز متوسط استفاده شده برای

است. معمول‌ترین عوارض جانبی شامل درد، حساس شدن، قرمزی و اکیموز (خون‌مردگی) در محل تزریق می‌باشد. انتشار موضعی توکسین در اطراف محل تزریق، ممکن است منجر به ضعف عضلانی شود، که اگرچه معمولاً موقت است، ولی می‌تواند برای ماه‌های متمادی باقی بماند. اخیراً یک بررسی جامع‌نگر بر روی ۳۶ آزمایش کنترل شده به صورت تصادفی، که روی هم شامل ۱۴۲۵ بیمار تحت درمان با توکسین بوتولینوم A بودند، نشان داد که ضعف موضعی تنها عارضه جانبی است که به طور بارزی در بیماران دریافت کننده توکسین در مقایسه با دریافت کنندگان دارونما با شدت بیشتری رخ می‌دهد، که نشان می‌دهد درمان با توکسین بی‌خطر است و به خوبی تحمل می‌شود.

تزریق دقیق توکسین به عضله هدف، به حداقل رساندن حجم تزریق و کاهش سرعت تزریق ممکن است به کاهش عوارض جانبی موضعی نظیر فلج ناخواسته عضلات در محل تزریق، کمک کند. ممکن است از یخ و بی‌حس کننده‌های موضعی، به منظور کاهش اثرات موضعی در ناحیه تزریق استفاده شود.

تولید آنتی‌بادی بر علیه توکسین بوتولینوم که در حین درمان اختلال تونوس عضلات گردن با توکسین بوتولینوم A رخ می‌دهد، منجر به مقاومت بیماران نسبت به درمان با توکسین می‌شود. آنتی‌بادی بیشتر در نتیجه تزریق دوزهای بالای توکسین بوتولینوم به داخل عضلات بزرگ، تولید می‌شود. برای درمان اختلال تونوس عضلات گردن در بیمارانی که به توکسین بوتولینوم A مقاوم شده‌اند، مصرف توکسین بوتولینوم B

و انگشتان و بهبود ROM آرنج در بالغین مبتلا به اسپاسم اندام‌های فوقانی ناشی از سکته مغزی، در مقایسه با دارونما موثرتر است. نتایج به دست آمده از مطالعات مربوط به اسپاسم اندام‌های تحتانی متناقض است، به خصوص این که نتایج محدود به ۲ مطالعه کنترل شده با دارونما می‌باشد، که در آن‌ها از ۲ فرمولاسیون متفاوت و دوزهای مختلف توکسین بوتولینوم A استفاده شده است. تفسیر نتایج مربوط به مقایسه توکسین بوتولینوم A با فنول به دلیل فقدان گروه دارونما مشکل می‌باشد.

### ■ بررسی مطالعات بالینی

از ۷ موردی که در زمینه استفاده از توکسین بوتولینوم A مورد بررسی قرار گرفت، سردرد بیشترین تعداد مطالعات را در بر داشت (۱۴ مطالعه، ۶۱۸ بیمار)، این در حالی است که مطالعات مربوط به اسپاسم عضلانی ناشی از سکته مغزی در افراد بالغ دارای بیشترین تعداد بیمار (۶۷۱ نفر) بود. در مطالعات کنترل شده با دارونما، در بیشتر موارد، توکسین بوتولینوم A در مقایسه با دارونما موثرتر بود، به جز در سردردهای میگرنی و اسپاسم اندام‌های تحتانی ناشی از سکته مغزی در افراد بالغ، که دارای نتایج متضاد بود. تنها موردی که به نظر می‌رسد توکسین بوتولینوم A بی‌اثر است در سردرد مزمن تنشی است. در جدول [۲] نتایج مربوط به تمام مطالعات جمع‌بندی شده است.

### □ عوارض جانبی

عوارض جانبی ناشی از توکسین بوتولینوم A و B، از نظر نوع، شدت و تکرار، با توجه به نوع محصول مورد استفاده، دوز و مورد مصرف متفاوت

جدول ۲ - بررسی نتایج حاصل از مطالعه‌های گوناگون

منابع	اندیکاسیون	تعداد بیماران	نتایج (مربوط به توکسین بوتولینوم A)
۱۲ - ۱۹	آشالازی	۲۷۸	موثرتر از دارونما؛ اثربخشی کمتر در مقایسه با pneumatic dilation یا جراحی
۲۰ - ۲۲	ترمور اولیه	۱۶۸	موثرتر از دارونما برای لرزش دست؛ عدم تأثیر در لرزش سر
۲۸، ۲۷، ۲۵	تعریق بیش از حد کف دست	۵۰	موثرتر از دارونما اما باعث تضعیف قدرت دست می‌شود
۳۱ - ۳۳	سردرد میگرنی	۱۹۷	داده‌های متناقض؛ موثرتر از دارونما در کاهش فرکانس سردرد در ۲ مطالعه
۳۵	سردرد ناشی از درد گردن	۲۶	موثرتر از دارونما
۳۸ - ۴۶، ۳۳	سردرد تنشی	۳۹۵	داده‌های متناقض؛ عدم تأثیر در بیشتر مطالعات
۴۹ - ۵۴	فیشر مزمن مقعدی	۳۳۶	موثرتر از دارونما و نیتروگلیسیرین موضعی؛ اثربخش کمتر در مقایسه با جراحی
۵۷ - ۶۵	اسپاسم اندام‌های تحتانی در کودکان	۴۲۱	موثرتر از دارونما در بهبود ROM قوزک و طرز راه رفتن؛ تأثیر برابر با گچ گرفتن
۶۶	اسپاسم اندام‌های فوقانی در کودکان	۱۴	موثرتر از دارونما در بهبود تونسیته مچ دست
۷۵ - ۷۷	اسپاسم اندام‌های تحتانی در افراد بالغ	۳۰۶	داده‌های متناقض
۶۸ - ۷۴	اسپاسم اندام‌های فوقانی در افراد بالغ	۳۶۵	موثرتر از دارونما در کاهش تونسیته مچ دست و انگشتان؛ عدم تأثیر بر روی درد یا ROM؛ داده‌های متناقض در انجام فعالیت‌ها. توکسین بوتولینوم B موثر نمی‌باشد

بوتولینوم حساس تر بوده و احتمال بروز عوارض جانبی در آن‌ها بیشتر باشد. از آنجایی که بیماران مسن تر از ۶۵ سال ممکن است به عوارض جانبی توکسین حساس تر باشند، دوز انتخابی برای آن‌ها باید کمترین دوز ممکن باشد.

#### ■ نتیجه

اگرچه به مطالعات بیشتری برای اثبات اثربخشی توکسین‌های بوتولینوم در مقایسه با روش‌های درمانی متداول و ارزیابی پاسخ‌ها نیاز می‌باشد، مطالعات بالینی استفاده از این توکسین‌ها را در موارد معینی تایید می‌کند. توکسین‌های بوتولینوم عموماً به خوبی تحمل می‌شوند، اما قبل از تصمیم به استفاده از آن‌ها برای یک کاربرد تایید نشده، باید منافع و ریسک استفاده از آن‌ها در یک بیمار ارزیابی شود.

#### ■ خلاصه

در این مقاله، داده‌های مربوط به اثربخشی و بی‌خطری توکسین‌های بوتولینوم در موارد مصرف تایید نشده بررسی گردیده است و فارماکولوژی، عوارض جانبی توکسین‌های بوتولینومی که در دسترس می‌باشند، بیان شده است. بیشتر از ۳۰۰ مقاله در زمینه مصرف توکسین بوتولینوم خصوصاً توکسین بوتولینوم A برای درمان بیماری‌هایی که ناشی از اسپاسم شدید عضلات صاف و اسکلتی می‌باشند، منتشر گردیده است. توکسین‌های بوتولینوم توسط کلستریدیوم بوتولینوم سنتز و با ممانعت از ریلیز استیل کولین در فضای سیناپسی منجر به فلج موضعی و موقت عضلات می‌شوند.

به‌عنوان یک درمان فرعی پیشنهاد می‌شود، چرا که آنتی‌بادی‌های این دو نوع توکسین با یکدیگر واکنش متقاطع ندارند.

گزارش‌های معدودی از مرگ پس از درمان با توکسین بوتولینوم که ناشی از اختلال در بلع، پنومونی و موارد دیگر از ناتوانی یا آنافیلاکسی می‌باشد، وجود دارد. اپی‌نفرین و سایر درمان‌های حمایتی باید در زمان بروز واکنش‌های حساسیتی در دسترس باشند. یک آنتی‌توکسین برای موارد overdose یا تزریق اشتباه در دسترس می‌باشد، اما نمی‌تواند تمام اثرات ایجاد شده توسط توکسین را در لحظه تجویز آنتی‌توکسین برگرداند.

تجویز هم‌زمان توکسین بوتولینوم با آمینوگلیکوزیدها یا عوامل دیگری که در انتقال عصبی - عضلانی اختلال ایجاد می‌کنند (مثل ترکیبات شبه کورار)، ممکن است اثرات توکسین را تقویت کنند. بنابراین، بهتر است از تجویز هم‌زمان آن‌ها اجتناب کرد. اثر ناشی از تجویز سروتایپ‌های مختلف توکسین بوتولینوم در یک زمان یا در فاصله زمانی کمتر از ۴ ماه از یکدیگر، ناشناخته است، اما انتظار می‌رود که اثرات مربوط به فلج عصبی - عضلانی را تقویت کند.

پرهیز از مصرف توکسین بوتولینوم در بیمارانی که در محل تزریق مبتلا به عفونت می‌باشند یا سابقه حساسیت به هر یک از اجزای فرمولاسیون را دارند، ضروری می‌باشد. بیماران با سابقه اختلالات عصبی یا عصبی - عضلانی (مثل میاستنی گراو و سندرم لایبرت) یا نوروپاتی حرکتی محیطی (نظیر اسکروز آمیوتروفیک جانبی، نوروپاتی حرکتی)، ممکن است به اثرات ایجاد شده توسط توکسین

اگرچه فلج ناخواسته عضلات در محل تزریق توکسین ممکن است رخ دهد، اما معمول ترین عوارض جانبی این توکسین ها عبارتند از: درد و قرمزی در محل تزریق.

اگرچه به مطالعات بیشتری برای اثبات اثربخشی توکسین های بوتولینوم در مقایسه با روش های درمانی متداول و ارزیابی پاسخ ها نیاز می باشد، مطالعات بالینی استفاده از این توکسین ها را در موارد معینی تایید می کند. توکسین های بوتولینوم عموماً به خوبی تحمل می شوند، اما قبل از تصمیم به استفاده از آن ها برای یک مورد مصرف تایید نشده، باید منافع و ریسک استفاده از آن ها در یک بیمار ارزیابی شود.

اگرچه توکسین های بوتولینوم، تایید FDA را برای درمان تعداد معدودی از اختلالات ناشی از اسپاسم (نظیر دیس تونیای گردنی و اسپاسم عضله حلقوی پلک چشم) دارا می باشند، اما دارای بیشتر از ۵۰ مورد استفاده درمانی هستند، که در میان آن ها بیشترین کاربردهایی که مورد مطالعه قرار گرفته اند، عبارتند از:

- ۱ - آشالازی
- ۲ - ترمور اولیه
- ۳ - تعریق بیش از حد کف دست
- ۴ - فیشر مزمن مقعدی
- ۵ - پیشگیری از سردرد
- ۶ - اسپاسم عضلانی

منابع

1. Am J Health-Syst Pharm - Vol 63, Jan 15, 2006
2. Am J Health-Syst Pharm - Vol 63, Feb 1, 2006

