

داروشناسی و ملاحظات بالینی در مورد توکسین بوتولونیوم

*دکتر سید رامین زرگرباشی

«دانشگاه علوم پزشکی تهران»

خلاصه

توکسین بوتولونیوم توسط باکتری بی‌هوای کلاستریدیوم بوتولونیوم تولید می‌شود. این باکتری هفت نوع توکسین مختلف تولید می‌کند که بعضی از آنها در انسان از لحاظ فارماکولوژیک فعال هستند.

توکسین بوتولونیوم همیشه به یک پروتئین غیرفعال متصل می‌شود. فرم فعال، از دو زنجیره تشکیل شده است که هر کدام ویژگی‌های خاص خود را دارند. مکانیسم اثر، مهار کردن انتشار استیل کولین در سیناپس است.

در این مقاله ما اصول کلی داروشناسی و نکات بالینی جهت استفاده از این توکسین را مد نظر قرار می‌دهیم و ملاحظات در زمینه‌های خاص هدف این مجال نیست.

واژه‌های کلیدی: سم‌های بوتولینیوم، کلاستریدیوم بوتولینیوم، تزریقات عضلانی، اسپاسم عضلانی، اعصاب محیطی

دریافت مقاله: ۴ ماه قبل از چاپ؛ مراحل اصلاح و بازنگری: ۲ بار؛ پذیرش مقاله: ۲۰ روز قبل از چاپ

Botulinum Toxin Pharmacology and Practical Medical Consideration

*S Ramin Zargarbashi, MD

Abstract:

Botulinum toxin is produced by clostridium botulinum bacteria, and has seven serotypes, some of which are pharmacologically active in human.

An inactive protein is bound to this toxin, as toxin contains two distinct chains, each one with a specific characteristic. The mechanism of action is acetyl choline inhibition at the synapses.

The general pharmacological and practical points for the use of this toxin will be discussed in this article without emphasis on its use in any specific field.

Keywords: Botulinum Toxins, Clostridium botulinum, Intramuscular Injections, Muscle Spasticity, Peripheral Nerves

Received: 4 months before printing; **Accepted:** 20 days before printing

مقدمه

کلستریدیوم بوتولونیوم یک باکتری بی هوازی است که سم (توکسین) بوتولونیوم را تولید می‌کند. این باکتری در انسان عمدتاً از طریق گوارشی باعث ایجاد بیماری بوتولیسم می‌شود. این باکتری ۷ نوع توکسین مختلف تولید می‌کند. این توکسین‌ها در دو گروه دسته‌بندی می‌شوند گروه اول در انسان فعال است که عبارتند از E, B, A و F و گروه دوم در انسان غیرفعال است که عبارتند از C و D و G^(۱). از بین این سروتیپ‌ها فقط سروتیپ A و B اثر درمانی دارند.

ساختمان شیمیایی

توکسین بوتولونیوم همیشه با یک پروتئین غیرسمی و غیرفعال به نام هماگلوپتین ترکیب می‌شود و این پروتئین، توکسین را در محیط روده محافظت می‌کند و به توکسین اجازه جذب سیستمیک می‌دهد^(۲).

توکسین به صورت فرم غیرفعال Proto Toxin است که توسط پروتئاز به فرم فعال تبدیل می‌شود.

فرم فعال از دو زنجیره تشکیل شده است:

الف) زنجیره سنگین که اختصاصیت (Specificity) توکسین مربوط به این زنجیره است.

ب) زنجیره سبک که خواص فارماکولوژیک توکسین مربوط به این زنجیره است.

یعنی فقط این دو زنجیره سنگین و سبک توسط یک باند دی‌سولفید به هم متصل می‌شوند و گرما می‌تواند این باند دی‌سولفید را از بین ببرد و این فرم فعال را غیرفعال کند.

مکانیسم اثر

توکسین در سیستم اعصاب محیطی فعالیت می‌کند و انتشار استیل کولین را در اتصال عصبی عضلانی (neuromuscular-junction) مهار می‌کند.

توکسین به وسیله زنجیره سنگین در ناحیه پره‌سیناپتیک به منطقه بدون میلین (Amyelinic) سیناپس می‌چسبد و وارد فضای سیناپسی می‌شود و در فضای سیناپسی زنجیره سبک مانع

اتصال وزیکول‌های سیناپسی به غشای پره‌سیناپتیک می‌شود و در نتیجه مانع آزادسازی استیل کولین در فضای سیناپسی می‌شود.

مهار استیل کولین باعث ضعف موضعی در عضلات بیش فعال (Hyper active) می‌شود و همچنین باعث فعالیت نادرست (dysfunction) در سیستم اتونوم پاراسمپاتیک می‌شود.

بوتاکس از سد مغزی - خونی (blood-brain barrier) رد نمی‌شود و اثری در سیستم عصبی مرکزی (CNS)^۱ ندارد در نتیجه تعریق و بزاق کمتر می‌شود.

هرچقدر عضله بیش فعال تر باشد و تونیسیتیه بیشتری داشته باشد اثربخشی بوتاکس بیشتر خواهد بود، لذا اثربخشی بوتاکس در اولین تزریق در بیماران فلج مغزی (CP)^۲ بیشتر است و در دفعات بعدی تزریق، این اثربخشی کمتر خواهد بود.

یکی از مکانسیم‌های اثربخشی بوتاکس، انتشار دوردست (distant diffusion) است، لذا علاوه بر این که بوتاکس در عضله تزریق شده اثر دارد در گروه عضلات اطراف آن هم اثربخشی دارد.

برگشت پذیری اثر بوتاکس

اگرچه بوتاکس باعث مهار انتشار استیل کولین می‌شود ولی پایانه‌های سیناپسی را از بین نمی‌برد.

مطالعات نشان می‌دهد جوانه زدن‌های آکسون (Axon budding) در طی دو روز آغاز می‌شود و طی ۵ تا ۱۰ هفته این جوانه‌های آکسونی به حداکثر میزان خود می‌رسند.

از طرف دیگر عضلات غیرفعال هم گیرنده‌های (رستپور) کولینرژیک جدید ایجاد می‌کنند.

مسمومیت با بوتاکس و دیسپورت

دو نوع دارو به نام های بوتاکس و دیسپورت در دسترس است. مسمومیت‌ها به دو دسته مسمومیت‌های حاد و درازمدت تقسیم می‌شوند:

1. CNS: Central Nervous System

2. CP: Cerebral Palsy

۱. مسمومیت حاد

دوز مسمومیت حاد در بوتاکس A (BTX-A) بین ۳۰۰۰ تا ۳۰,۰۰۰ میلی واحد (mu) از بوتاکس یا ۹۰۰۰ تا ۹۰,۰۰۰ میلی واحد (mu) از دیسپورت است^(۳).

در مطالعات حیوانی LD50 (دوزی که ۵۰٪ کشندگی دارد) برای مصرف عضلانی (IM)، ۳۰ تا ۴۰ میلی واحد بوتاکس برای هر کیلوگرم (mu/kg) است که این دوز در دیسپورت ۳ برابر می‌شود^(۴).

لذا ماکزیمم دوز عضلانی (IM) در هر جلسه در انسان ۳۰۰mu در بوتاکس و ۱۰۰۰mu در دیسپورت است. در مورد توکسین تیپ B (نوروبلاک یا میوبلاک) دوز کشنده تزریق عضلانی در نوروبلاک ۱۳۰۰۰۰mu است.

دوز معمول استفاده نوروبلاک در توریتیکولی اسپاسمودیک تقریباً ۱۰۰۰۰mu می‌باشد و حداکثر دوز بی‌خطر ۱۵۰۰۰mu در هر جلسه است.

۲. مسمومیت درازمدت

اثرات درازمدت بوتاکس مربوط به مصرف ۱۰ ساله بوتاکس است و اثرات بیش از ۱۰ سال هنوز نامعلوم است. هنوز اثراتی از فیروز عضلانی، کانتراکچر دائمی یا بی‌عصب شدن غیرقابل برگشت عضلانی یا آتروفی عضلانی گزارش نشده است. همچنین گزارشی از مرگ یا شوک آنافیلاکسی نداشته‌ایم.

عوارض کلی بوتاکس

عوارض به دو دسته کلی کوتاه مدت و بلند مدت تقسیم می‌شوند:

۱. عوارض کوتاه مدت

(الف) عوارض ناشی از انتشار به عضلات اطراف که باعث ضعف عضلات اطراف محل تزریق می‌شود.

(ب) عوارض ناشی از پاسخ بیش از حد (به خاطر مصرف دوز زیاد یا حساسیت زیاد بیمار به دارو) که باعث ضعف بیش از حد می‌شود.

(ج) اثرات سیستمیک شامل خستگی مفرط، اختلال در شبکه براهیکال و علایم شبیه آنفولانزا^(۵).

۲. عوارض دراز مدت

مهم‌ترین عارضه درازمدت بوتاکس، ایجاد مقاومت ایمنولوژیک به این دارو و تولید آنتی بادی anti-BTX است. در مواردی که anti-BTX-A در سرم ایجاد می‌شود، تزریق BTX-B مؤثر خواهد بود.

احتمال این حساسیت ایمنولوژیک ۳ تا ۱۰ درصد است و معیارهای خطر برای این حساسیت به شرح زیر است^(۶).

(الف) تزریق زیاد در هر جلسه (بیش از ۱۰۰mu بوتاکس یا ۳۰۰ دیسپورت)

(ب) تزریق با فواصل کمتر از ۳ ماه

(ج) تزریق بوستر

فعالیت داخلی توکسین (IA) intrinsic activity تعداد واحدهای توکسین در هر نانوگرم از پروتئین هماگلوتینین را intrinsic activity می‌گویند.

برای مثال IA در بوتاکس ۲۰/۸ mu/Ng و در دیسپورت ۴۰mu/Ng است. لذا در یک تزریق مساوی از هر دو توکسین، میزان پروتئین وارده شده در سرم، در حین تزریق دیسپورت کمتر خواهد بود و چون میزان ایمنونویستی وابسته به میزان پروتئین است لذا حساسیت‌زائی در دیسپورت کمتر از بوتاکس خواهد بود.

کنترا اندیکاسیون‌ها:

(الف) دو کنترا اندیکاسیون قطعی عبارتند از:

(۱) میاستنی گراویس

(۲) دوران شیردهی

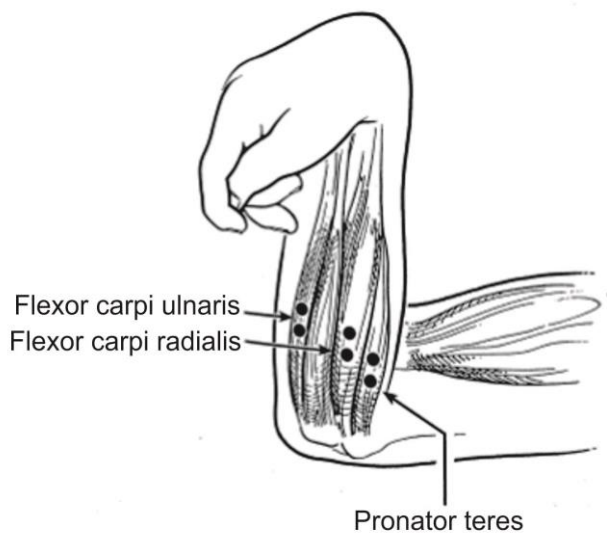
در موارد سندرم ایتون - لامبرت و بیماری ALS (Amyotrophic lateral sclerosis) این دارو باید با احتیاط مصرف شود.

(ب) مصرف در حاملگی

باتوجه به اینکه اثرات تراتولوژیک این دارو نامعلوم است مصرف این دارو در حاملگی ممنوع است.

(ج) در فلج عصب صورتی (Facial palsy) این دارو باید با $\frac{1}{4}$ دوز استاندارد مصرف شود.

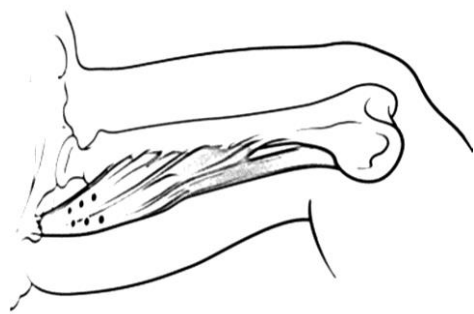
محل های معمول تزریق بوتاکس در ارتوپدی



محل های تزریق در ماهیچه های ساعد
(flexor carpi ulnaris, flexor carpi radialis, and pronator teres)



محل های تزریق در ماهیچه های بازو (biceps brachii)



محل های تزریق در ماهیچه داخل ران (adductors)



محل های تزریق در راست ماهیچه ران (rectus femoris)



محل های تزریق در ماهیچه پشت ران (hamstrings)

اثر بیولوژیک در بوتاکس سه برابر دیسپورت است به صورتی که ۱۰۰ میلی واحد بوتاکس معادل ۳۰۰ میلی واحد دیسپورت است.

تیپ BTX-B:

اثربخشی معادل در نوروبلاک در مقایسه با بوتاکس و دیسپورت به صورت زیر است:

$1 \text{ mu Botox} = 3 \text{ mu Dysport} = 50 \text{ mu Neuroblock}$

روش استفاده

برای استفاده از توکسین تیپ A باید نرمال سالین به توکسین اضافه شود ولی تیپ B، به صورت آماده مصرف در بازار عرضه می‌شود (ready to use).

موارد قابل توجه:

الف) محلول بوتاکس را محکم تکان ندهید.
ب) حباب هوا به داخل ویال توکسین وارد نکنید.
ج) محلول تهیه شده یا باید ظرف ۴ ساعت مصرف شود و یا در صورتی که لازم است بیش از ۴ ساعت نگهداری شود باید در دمای یخچال (۲-۸C) حفظ شود. این مطلب در مورد (ready to use BTX-B) هم صحیح است.

د) فریز کردن محلول باعث تغییر ماهیت و دنا توره شدن پروتئین و غیرفعال کردن توکسین می‌شود.

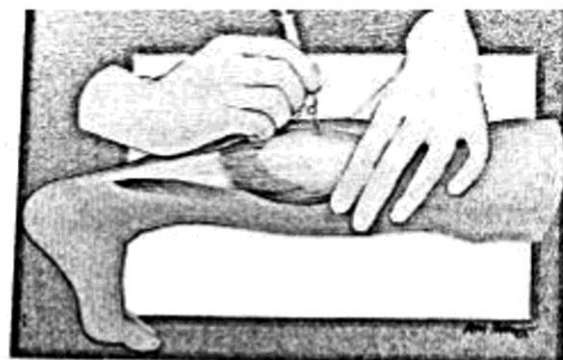
اگر تصادفاً آلودگی با توکسین رخ داد:

الف) در صورت آلودگی چشم، باید شستشو با آب و سپس با محلول شستشوی چشمی انجام شود.

ب) در صورت آلودگی پوست، باید شستشو با محلول هیپوکلریت سدیم انجام شود.

نحوه استفاده بالینی از توکسین:

به وسیله سرنگ ۵ یا ۱۰ میلی‌لیتر پس از رقیق کردن توکسین با نرمال سالین، ابتدا محل تزریق را با الکل یا بتادین تمیز می‌کنیم و سپس با / یا بدون کمک EMG تزریق صورت می‌گیرد. جهت تزریق حتماً نیاز به نوعی آنالژی و ضد درد داریم که ترجیحاً توسط متخصص بیهوشی صورت می‌گیرد.



محل‌های تزریق در ماهیچه‌های دوقلوی ساق پا (gastrocnemius)

تداخلات دارویی

۱) آمینوگلیکوزیدها: این داروها نیز مانند بوتاکس انتشار استیل کولین را مهار می‌کنند.

۲) کلروکین: این دارو با اتصال به بوتاکس و جلوگیری از ورود بوتاکس به داخل سیناپس، اثر بوتاکس را کاهش می‌دهد.

۳) سیکلوسپرین: با بلاک پره سیناپتیک اثرات شبیه بوتاکس را ایجاد می‌کند.

انواع داروهای موجود

تیپ BTX-A:

الف) بوتاکس: به صورت ۱۰۰ واحدی ارائه می‌شود

ب) دیسپورت: به صورت ۵۰۰ و یا ۳۰۰ واحدی ارائه می‌شود.

رفلکس stretching می‌شود، ب) بررسی شدت رفلکس‌ها

۲- بررسی ارتوپدی: شامل چند قسمت است الف) بررسی میزان حرکت (ROM) مفاصل، ب) بررسی پوزیشن بیمار حین خوابیدن، ج) بررسی پوزیشن بیمار حین ایستادن
۳- بررسی فلکسیبیلیتی عضلات

۴- بررسی عملکرد بیمار: تعیین و ارزیابی GMFS قبل و بعد از تزریق

۵- بررسی‌های Subjective: بررسی میزان پیشرفت از کار درمانگرها و والدین.

عوارض:

درد موضعی: شل شدن کلی عضلات که در چند روز اول بعد از تزریق توسط والدین گزارش می‌شود و اغلب خود بخود بهبود می‌یابد.

اندیکاسیون‌های استفاده از بوتاکس در بیماری CP:

در بیماری CP آسیب مغزی پایدار و غیرپیشرونده باعث ایجاد اسپاستیسیته و حرکات غیرارادی در فرد می‌شود. نتایج استفاده از توکسین بوتولونیوم در اندام تحتانی بهتر از اندام فوقانی است.

زمان استفاده از توکسین بوتولونیوم چه موقع است؟

بدون شک استفاده در سن پایین در کودکان اسپاستیک، ترجیحاً در سنین بین ۲ تا ۶ سالگی مفیدتر خواهد بود.

علل استفاده از توکسین بوتولونیوم:

۱- کاهش اسپاستیسیته به صورت موضعی: این اثر باعث بهبود عملکرد عضله آنتاگونیست هم می‌شود و میزان حرکت مفصلی را بهبود می‌بخشد.

۲- تأخیر در انجام جراحی‌های ضروری^(۹): باتوجه به بهبود اسپاستیسیته و بهبود عملکرد مفاصل می‌توان عملکرد بیمار را بهبود بخشید و جراحی‌های ضروری را تا سن مناسب به تأخیر انداخت.

۳- کاهش درد بیمار در شرایط اسپاستیسیته

۴- بهبود بهداشت در موارد سفتی عضلات اداکتور هیپ

جهت رقیق کردن دیسپورت در یک ویال ۵۰۰ واحدی، ۲/۵ سی سی نرمال سالین وارد می‌کنیم، در این صورت هر ۰/۱ سی سی (هر خط سرنگ) شامل ۲۰ واحد دیسپورت خواهد بود.

در مورد بوتاکس ویال با ۲ سی سی نرمال سالین رقیق می‌شود و در این صورت هر ۰/۱ سی سی، شامل ۵ واحد بوتاکس خواهد بود.

تزریق در گاستروکنمیوس: در چهار نقطه در یک سوم پروگزیمال گاستروکنمیوس تزریق می‌شود که در هر سر گاستروکنمیوس تزریق در دو نقطه صورت می‌گیرد.

ضد درد هنگام تزریق:

در خیلی از مراکز جهت تزریق از بیهوشی با ماسک حین تزریق استفاده می‌شود^(۷). بعد از انجام تزریق، کودک تا یک ساعت تحت نظر گرفته می‌شود. استفاده از بی‌حس‌کننده‌های موضعی (مانند کرم EMLA) رضایت بخش نیست^(۷).

دوز مورد استفاده:

دوز بوتاکس ۴ واحد بوتاکس به ازاء هر کیلوگرم وزن به ازاء هر عضله برای اطفال مناسب است^(۸) و دوز کلی ۱۶-۱۲ واحد به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن است.

حداکثر دوز در یک جلسه، تزریق ۳۰۰ واحد بوتاکس یا ۱۰۰۰ واحد دیسپورت است.

حداکثر دوز تزریقی در هر عضله ۵۰ واحد بوتاکس و در هر عضله ۰/۵ سی سی توکسین است. باتوجه به این که یک واحد بوتاکس معادل ۳ واحد دیسپورت است، حداکثر دوز تزریقی دیسپورت در هر عضله ۱۵۰ واحد دیسپورت و در هر عضله ۱ سی سی است.

فاصله دو تزریق

فاصله دو تزریق نباید کمتر از ۳ ماه باشد.

ارزیابی اثربخشی تزریق:

۱- ارزیابی میزان اسپاستیسیته: بررسی اسپاستیسیته به چند طریق انجام می‌شود الف) بررسی زاویه‌ای که باعث ایجاد

اگر بیمار جهت بهبود به تزریق در بیش از ۴ گروه عضله نیاز داشته باشد، بهتر است به جای توکسین از راهکارهای دیگر درمانی جهت CP استفاده شود.

اندام فوقانی

در اندام فوقانی برخلاف اندام تحتانی، توکسین بوتولونیوم تا سنین بالاتری نسبت به اندام تحتانی مؤثر است؛ ولی نقش توکسین در اندام فوقانی، بیشتر نقش تشخیصی است تا نقش درمانی. به طور مثال اگر کودک CP دچار دفورمیتی پروناسیون باشد و ندانیم که عامل آن، عضله پروناتورکوادراتوس است یا پروناتورتس، با تزریق می‌توان بین این دو افتراق داد و پلان جراحی را تغییر داد.

نکته کاربردی:

گاهی که نیاز به تزریق توکسین به علت تعدد عضلات درگیر زیاد است (که این مطلب بیشتر در اندام فوقانی که گروه عضلات درگیر در آنجا بیشتر است نمود دارد) می‌توان در عضلات پروگزیمال برای مهار عصبی از الکل یا فنل استفاده کرد و توکسین را در عضلات دیستال به کاربرد.

در اندام فوقانی چون حرکات، پیچیده و کمپلکس است و یک حرکت خاص توسط عضلات متعددی انجام می‌شود لذا نقش توکسین در اندام فوقانی خیلی واضح نیست اما در اندام تحتانی چون حرکات ساده‌تر است و هر حرکت با یک عضله خاص انجام می‌شود، لذا نتیجه اثر توکسین قابل پیش‌بینی‌تر است.

اندام تحتانی:

مهم‌ترین عضلانی که توکسین در آنها به کار می‌رود، عبارتند از: عضله تری‌سپس سوره‌ای، هم‌استرینگ مدیال و اداکتورها و به صورت نادرتر، عضله ایلوپسواس و کوادریسپس، عضله تیبیالیس انتریور (در واروس پا)، حتی در افرادی که قادر به راه رفتن نیستند، تزریق بوتاکس می‌تواند باعث بهبود وضعیت نشستن، بهبود بهداشت فردی، کاهش ریسک دررفتگی هیپ و کاهش درد شود.

در افراد همی‌پلژیک و دی‌پلژیک بیشترین عضلات، تری‌سپس سوره‌ای و هم‌استرینگ داخلی هستند ولی در افراد کوادری‌پلژیک عضلات هم‌استرینگ و اداکتور، بیشترین عضلات هستند.

References

- 1- Brin MF, Blitzer A. Botulinum toxin: dangerous terminology error. *J Roy Soc Med.* 1993; 86 (8):493-494.
- 2- Hambleton P. Clostridium botulinum toxin: a general review of involvement in disease, structure, mode of action and preparation for clinical use. *J neurol.* 1992; 239:16-20.
- 3- Borodic GE, Ferrante E. Histological effects of repeated botulinum toxin over many year in human orbicularis oculi muscle. *J Clin Neuro-Ophthalmol.* 1992; 12:121-127.
- 4- Scott AB, Suzuki D. Systemic toxicity of botulinum toxin by intermuscular injection in the monkey. *Mov disord.* 1998; 3:333-335.
- 5- Erbguth F, Claus D, Engelhardt A, Dressler D. Systemic effect of local botulinum Injections unmarks subclinical Lambert-Eaton syndrome. *J neurol-neurosurg Psechatry.* 1993; 56: 1235-1236.
- 6- Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord.* 1991; 9: 213-217.
- 7- P Daniele Ranoux and Charles Gury. *Practical handbook on Botulinum toxin.* 2007; p-89.
- 8- Graham HK. Botulinum Toxin in the management of CP. *England east horstly. Surrey:CMB Public relation.* 1996.
- 9- Koman LA, Mooney JF III, Smith BP, Goodman A, Mulvaxyt T. Management of Spasticity CP with BTXA, report of a preliminary, randomized, double-blind trial. *J PediatrOrthop.* 1994;14:229-363.