

ประสิทธิภาพการรักษาโรคใบหน้ากระตุกครึ่งซีกและตากระพริบค้าง ด้วยโบทูลินัมทอกซินชนิดเอในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

สุวรรณา เศรษฐวิชรานิช¹
ชอนกลิ่น โอวาทพารพร²

Effective treatment of hemifacial spasm and blepharospasm with botulinum toxin type A
in Songklanagarind Hospital

Sethhawatcharawanich S, Ovarlanporn S.

Division of Neurology, Department of Internal Medicine,

Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand

Songkla Med J 2007;25(3):191-199

Abstract:

Background: Hemifacial spasm (HFS) and blepharospasm (BS) are commonly found in abnormal craniofacial movements in Thailand. Botulinum toxin type A is a well-known established treatment of choice for these two conditions. Very few reports of its efficacy from various parts of Thailand have been published. Further, no extant reports have been published in the south of Thailand.

Objective: To describe efficacy and side effects in the long term treatment of hemifacial spasm and blepharospasm with botulinum toxin type A.

¹พ.บ., วว. (อายุรศาสตร์), วว. (ประสาทวิทยา) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ²ศ.บ. (สุขศึกษา) หน่วยประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110
รับต้นฉบับวันที่ 31 สิงหาคม 2549 รับลงตีพิมพ์วันที่ 24 พฤศจิกายน 2549

Design: Retrospective and descriptive study.

Materials and methods: All patients with hemifacial spasm and blepharospasm injected with botulinum toxin type A (Botox^R) for at least one year or at least three injections were included. The efficacy was assessed and reported in terms of peak improvement (0–100%), a 6–point disability score and duration of response. Side effects were recorded in all treatments.

Results: A total of 521 and 289 treatments were injected in 45 patients with HFS and 20 patients with BS respectively. Peak improvement and duration of response of HFS and BS were 92% and 17.3 weeks, and 91% and 16.1 weeks, respectively. Compared with the baseline score, the disability score indicated a significant improvement for the HFS and BS patients. All patients responded to the treatment in this study. Side effects occurred in only 5.4% and 2.1% of all treatments for HFS and BS, respectively. The most common side effect was facial paresis (5%) for HFS and ptosis (1%) for BS. All side effects were mild and transient, lasting from 1–4 weeks after injection.

Conclusion: Botulinum toxin type A is an effective treatment for all patients with hemifacial spasm and blepharospasm in the long term. Side effects are lower when compared to other studies in Thailand.

Key words: hemifacial spasm, blepharospasm, botulinum toxin type A

บทคัดย่อ:

บทนำ: ไบโตนักระตุกครึ่งซีกและตากระพริบค้าง เป็นโรคการเคลื่อนไหวผิดปกติที่พบบ่อยในประเทศไทย โบทูลินัมท็อกซินชนิดเอ เป็นทางเลือกหนึ่งของการรักษาโรคทั้งสองที่รู้จักกันดี มีรายงานจำนวนน้อยที่แสดงถึงประสิทธิภาพของยานี้จากภาคต่างๆ ของประเทศไทย ในจำนวนนี้ไม่มีรายงานจากภาคใต้เลย

วัตถุประสงค์: เพื่อแสดงประสิทธิภาพและผลข้างเคียงในระยะยาวของการรักษาไบโตนักระตุกครึ่งซีกและตากระพริบค้างด้วยโบทูลินัมท็อกซินชนิดเอ

แบบวิจัย: การศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนา

วัสดุและวิธีการ: ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยโรคไบโตนักระตุกครึ่งซีกและตากระพริบค้าง และได้รับการรักษาโดยการฉีดโบทูลินัมท็อกซินชนิดเออย่างน้อย 1 ปีหรือฉีดอย่างน้อย 3 ครั้ง ประสิทธิภาพการรักษาประเมินเป็นอาการดีที่สุด (ร้อยละ 0–100) การรบกวนต่อกิจกรรมต่างๆ ในชีวิตประจำวัน 6 ระดับ และระยะเวลาตอบสนองต่อการรักษา เก็บข้อมูลผลข้างเคียงทุกครั้งที่มีผู้ป่วยมารับการรักษา

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยไบโตนักระตุกครึ่งซีก 45 ราย ตากระพริบค้าง 20 ราย ได้รับการรักษา 521 และ 289 ครั้ง ตามลำดับ พบว่าอาการดีที่สุด และระยะเวลาตอบสนองต่อการรักษา สำหรับไบโตนักระตุกครึ่งซีก และตากระพริบค้าง คิดเป็นร้อยละ 92, 17.3 สัปดาห์ และร้อยละ 91, 16.1 สัปดาห์ ตามลำดับ เมื่อวัดการรบกวนต่อกิจกรรมต่างๆ ในชีวิตประจำวันเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา สำหรับโรคทั้งสอง พบว่าดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยทุกรายตอบสนองต่อการรักษา ส่วนผลข้างเคียงพบเพียงร้อยละ 5.4 และร้อยละ 2.1 ของการรักษาไบโตนักระตุกครึ่งซีกและตากระพริบค้าง ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ ไบโตนักระตุกครึ่งซีก (ร้อยละ 5) สำหรับไบโตนักระตุกครึ่งซีก และหนังตาตก (ร้อยละ 1) สำหรับตากระพริบค้าง ผลข้างเคียงที่พบมีความรุนแรงเพียงเล็กน้อยและเป็นชั่วคราวเกิดขึ้นนาน 1–4 สัปดาห์หลังการฉีดยา

สรุป: โบทูลินัมท็อกซิน ชนิดเอ เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยไบโตนักระตุกครึ่งซีกและตากระพริบค้างในระยะยาว ผลข้างเคียงจากการรักษาพบน้อยกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาอื่น

คำสำคัญ: ไบโตนักระตุกครึ่งซีก, ตากระพริบค้าง, โบทูลินัมท็อกซิน ชนิดเอ

บทนำ

โบทูลินัมท็อกซิน ชนิดเอ (BTX-A) สร้างขึ้นจากเชื้อ *Clostridium botulinum* โดยทำให้ท็อกซินบริสุทธิ์ สารนี้ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการหลั่ง acetylcholine ที่บริเวณปลายประสาท รอยต่อกล้ามเนื้อ ทำให้กล้ามเนื้อไม่สามารถหดตัวได้ มีลักษณะอัมพาต BTX-A ถูกนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีการหดตัวของกล้ามเนื้อจากผิดปกติ ได้แก่ คอปิดเกร็ง ไบหน้ากระตุกครึ่งซีก และตากระพริบค้ำง¹

โรคไบหน้ากระตุกครึ่งซีก (hemifacial spasm, HFS) คือโรคที่มีการกระตุกของกล้ามเนื้อไบหน้าครึ่งซีกตามการกระจายของเส้นประสาทสมองคู่ที่ 7 ผู้ป่วยจะมีอาการเรื้อรังค่อยเป็นค่อยไป อาการกระตุกมากขึ้นได้เมื่อผู้ป่วยพูด, เคี้ยวอาหาร หรือตื่นตื่น โรคนี้ส่วนมากไม่พบสาเหตุ ผู้ป่วยน้อยกว่าร้อยละ 1 พบสาเหตุ เช่น เนื้องอก หลอดเลือดโป่งพอง เป็นต้น การกระตุกของไบหน้าส่วนมากอธิบายจากเส้นประสาทสมองคู่ที่ 7 ถูกกระตุ้นจากการเต้นของหลอดเลือดขนาดเล็กที่อยู่แนบชิด หรือกดทับบริเวณทางออกของเส้นประสาทสมองคู่ที่ 7 (root exit zone)²⁻³ การรักษาด้วยยาปรับประทุนพบว่าได้ผลไม่ดี² การรักษาโดยการผ่าตัดด้วยวิธี microvascular decompression ได้ผลดีร้อยละ 80-90⁴⁻⁵ แต่มีโอกาสกลับเป็นซ้ำหลังการผ่าตัด 2 ปี มากถึงร้อยละ 25⁶ และมีภาวะแทรกซ้อนได้ร้อยละ 3-8 โดยเฉพาะอย่างยิ่งหูหนวก⁴⁻⁵ ผู้ป่วยมักปฏิเสธการผ่าตัดเนื่องจากเป็นโรคเรื้อรัง ไม่รุนแรง กลัวภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการผ่าตัด อย่างไรก็ตาม แม้โรคจะไม่รุนแรงถึงแก่ชีวิต แต่ก็ส่งผลกระทบต่อชีวิตผู้ป่วยทั้งในกิจวัตรประจำวัน การทำงาน และจิตใจผู้ป่วย⁷ ปัจจุบันมีรายงานถึงการให้ BTX-A ในการรักษาโรคนี้ในต่างประเทศพบว่าได้ผลดีร้อยละ 75-100⁸⁻¹⁰ ระยะเวลาตอบสนองนาน 11-16 สัปดาห์^{8, 10} โดยมีผลข้างเคียงที่พบบ่อยๆ ได้แก่ ไบหน้าเบี้ยวมุมปากกร้อยละ 9.1-19.8¹¹⁻¹² หนังตากร้อยละ 2.9-22.1¹¹⁻¹⁴ ตาแห้งร้อยละ 19.8¹² ภาพซ้อนร้อยละ 2-10^{12, 15} น้ำตาไหลร้อยละ 0.6-1.1^{11, 13}

โรคตากระพริบค้ำง (blepharospasm, BS) เป็นโรคเรื้อรังมีอาการค่อยเป็นค่อยไปเช่นเดียวกับ HFS มีลักษณะที่สำคัญคือ การหดตัวซ้ำๆ ของกล้ามเนื้อ orbicularis oculi รอบตา ทำให้ตากระพริบบ่อยๆ หรือตาหรี่เล็กลง บางครั้งถึงกับเปิดตาไม่ได้ชั่วขณะ การหดตัวของกล้ามเนื้อรอบตาจะมากขึ้นเมื่อเจอแสงจ้าๆ ตื่นตื่น เหนื่อย หรือเครียด โรคนี้ส่วนมากไม่พบสาเหตุ มีรายงานพบความสัมพันธ์กับโรคพาร์กินสันร้อยละ 7 และการใช้ยากลุ่ม neuroleptic ร้อยละ 5¹⁶ โรคนี้มีผลกระทบต่อชีวิตผู้ป่วยเช่นเดียวกับ HFS การรักษาด้วยยาปรับประทุนมักได้ผลไม่ดี¹⁶

ปัจจุบันการใช้ BTX-A พบว่าได้ผลดีในการรักษาร้อยละ 78-99 จากรายงานต่างประเทศ¹⁶⁻¹⁸ ระยะเวลาตอบสนองนาน 12-16 สัปดาห์^{17, 19} และมีผลข้างเคียงที่พบบ่อยๆ ได้แก่ หนังตากร้อยละ 9.9-44.3^{12, 16, 19} ตาแห้งร้อยละ 27.3¹² ภาพซ้อนร้อยละ 1.1-11.3^{15-16, 19} น้ำตาไหลร้อยละ 1.1¹⁹

ประสิทธิภาพของ BTX-A ในการรักษา HFS และ BS ในประเทศไทยมีรายงานจากภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และภาคกลางพบว่าได้ผลดีร้อยละ 97-98 สำหรับไบหน้ากระตุกครึ่งซีก^{11, 13-14} และร้อยละ 88 สำหรับตากระพริบค้ำง¹⁹ แต่ยังไม่มียารายงานจากภาคใต้ ผู้วิจัยจึงนำเสนอรายงานประสิทธิภาพการรักษาผู้ป่วยโรคไบหน้ากระตุกครึ่งซีกและตากระพริบค้ำงด้วย BTX-A ในระยะยาวนาน 9 ปี

วัตถุประสงค์การศึกษา

เพื่อประเมินประสิทธิภาพของ BTX-A ในการรักษา HFS และ BS ตลอดจนผลข้างเคียงในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

ชนิดของการศึกษา

การศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนา

วัสดุและวิธีการ

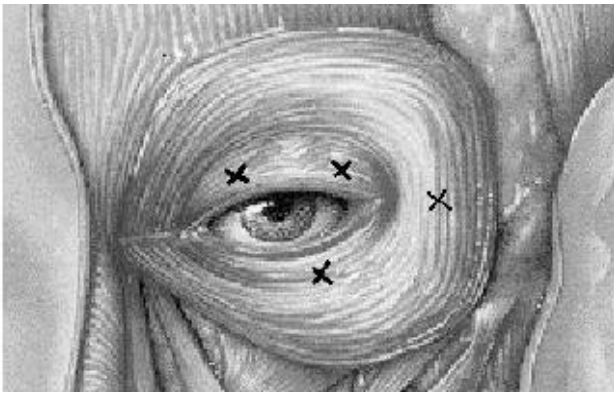
ผู้ป่วยผู้ใหญ่อายุมากกว่า 15 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัย HFS และ BS และได้รับการฉีด BTX-A ที่คลินิกอายุรกรรมโบท็อกซ์ ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ อย่างน้อย 1 ปี หรือน้อยกว่า 3 ครั้ง ตั้งแต่พฤษภาคม พ.ศ. 2535 ถึง สิงหาคม พ.ศ. 2548 ผู้ป่วยทุกรายได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกายเพื่อแยกสาเหตุของโรคออก

ยาที่ใช้ในการศึกษา

โบทูลินัมท็อกซิน ชนิดเอ (Botox^R, 100 ยูนิตต่อขวด, ของบริษัท Allergan) ผสมด้วยน้ำกลั่นได้ขนาด 100 ยูนิตต่อซีซี

ตำแหน่งที่ฉีดยาและวิธีฉีดยา

ผู้ป่วย HFS จะได้รับการฉีด BTX-A เข้าที่ชั้นเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง (subcutaneous) ของกล้ามเนื้อไบหน้าด้านที่มีการหดเกร็งด้วยเข็มเบอร์ 27 ที่บริเวณ pretarsal ของกล้ามเนื้อ orbicularis oculi ด้านในและนอกของเปลือกตาบน 2 แห่ง เปลือกตาล่าง 1 แห่ง และบริเวณด้านข้างต่อ lateral canthus ของกล้ามเนื้อ orbicularis oculi อีก 1 แห่ง (รูปที่ 1) และรอบปาก (orbicularis oris) ด้านบนและล่าง ด้านละ 1 แห่ง ผู้ป่วยทุกราย จะได้รับการฉีดในบริเวณดังกล่าว ส่วนขนาดยาที่ฉีดในแต่ละตำแหน่งจะปรับตามความรุนแรงของกล้ามเนื้อที่หดเกร็ง



รูปที่ 1 แสดงตำแหน่งที่ฉีดยา

ผู้ป่วย BS จะได้รับการฉีด BTX-A เข้าที่ชั้นเนื้อเยื่อใต้ผิวหนังด้วยเข็มเบอร์ 27 ที่บริเวณต่างๆ ของกล้ามเนื้อ orbicularis oculi เช่นเดียวกับ HFS แต่จะไม่ได้รับการฉีดยาบริเวณรอบปาก ยกเว้นในรายที่ได้รับการวินิจฉัย Meige's syndrome ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการฉีดยาในบริเวณดังกล่าว ผู้ป่วยบางรายจะได้รับการฉีดที่กล้ามเนื้อ corrugator ขึ้นกับความรุนแรงของกล้ามเนื้อที่หดเกร็ง ขนาดของยาที่ฉีดในแต่ละตำแหน่งจะปรับตามความรุนแรงของกล้ามเนื้อที่หดเกร็ง

การประเมินผลการรักษา

แพทย์นัดหมายผู้ป่วยที่ 4 สัปดาห์หลังการฉีดยาครั้งแรก เพื่อประเมินประสิทธิภาพ และผลข้างเคียง ในการประเมินประสิทธิภาพนั้นจะประเมินสามวิธีคือ อาการที่ดีที่สุด (peak improvement) การรบกวนต่อกิจกรรมต่างๆ ในชีวิตประจำวัน (disability scale) และระยะเวลาตอบสนองต่อการรักษา โดยให้ผู้ป่วยประเมินอาการที่ดีที่สุดเป็นเปอร์เซ็นต์ (ร้อยละ 0-100) เปรียบเทียบกับก่อนการรักษา ผู้ป่วยที่มีอาการที่ดีที่สุดน้อยกว่าร้อยละ 20 ถือว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษา ประเมินการรบกวนต่อกิจกรรมต่างๆ ในชีวิตประจำวัน โดยแบ่งเป็น 6 ระดับ (0=ปกติ, 1=รำคาญหรือมีปัญหาเล็กน้อย, 2=รำคาญหรือมีปัญหาเล็กน้อยถึงปานกลาง, 3=รำคาญหรือมีปัญหาปานกลาง, 4=รำคาญหรือมีปัญหาปานกลางถึงมาก, 5=รำคาญหรือมีปัญหามาก, 6=มีปัญหามากจนแทบช่วยเหลือตัวเองไม่ได้) เปรียบเทียบกับก่อนการรักษาเช่นกัน และประเมินระยะเวลาตอบสนองต่อการรักษาคิดเป็นสัปดาห์ โดยนับเวลาจากหลังฉีดยาจนถึงเวลาที่มารับการฉีดยาในครั้งถัดไป ส่วนผลข้างเคียงจะประเมินจากการตรวจร่างกายและการซักถามผู้ป่วย หลังจากนั้นแพทย์จะประเมินทุกครั้ง que ผู้ป่วยมารับการรักษาในครั้งต่อไป ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการฉีดยาเป็นระยะๆ โดยแพทย์เป็นผู้นัดหมายตามความต้องการของผู้ป่วยแต่จะไม่เร็วกว่า 2 เดือน หลังการนัดหมายผู้ป่วยสามารถ

ปรับเปลี่ยนเวลาการมารับบริการได้ตามต้องการ แต่จะต้องมีอาการที่แพทย์ตรวจพบได้เมื่อมารับบริการในครั้งต่อไป

สถิติที่ใช้

สถิติเชิงพรรณนา และ Wilcoxon Signed Ranks Test โดยถือว่ามีความสำคัญทางสถิติเมื่อ $p < 0.05$

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไป

ผู้ป่วย HFS 45 ราย ได้รับการฉีดยา 521 ครั้ง ผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดยามากกว่าหรือเท่ากับ 10 ครั้ง คิดเป็น 22/45 (ร้อยละ 48) ผู้ป่วย BS 20 ราย ได้รับการฉีดยา 289 ครั้ง ผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดยามากกว่าหรือเท่ากับ 10 ครั้ง คิดเป็น 15/20 (ร้อยละ 75) ระยะเวลาที่ติดตามนานที่สุดสำหรับทั้งสองโรคคือ 9 ปี (102 เดือนทั้งสองโรค) ผู้ป่วยที่ไม่มาติดตามการรักษาต่อเนื่อง (loss to follow up) มากกว่าหรือเท่ากับ 1 ปี พบ 9 ราย (ร้อยละ 20) และ 1 ราย (ร้อยละ 5) สำหรับ HFS และ BS ตามลำดับ ลักษณะของผู้ป่วยทั้งสองโรคแสดงดังตารางที่ 1

ผู้ป่วย HFS 45 ราย ประกอบด้วย ชาย 13 ราย (ร้อยละ 29) และหญิง 32 ราย (ร้อยละ 71) มีอายุเฉลี่ย 56.4 ± 14.2 ปี ตำแหน่งที่เป็นด้านซ้าย 24 ราย (ร้อยละ 52) ด้านขวา 20 ราย (ร้อยละ 44) ทั้งสองด้าน 1 ราย (ร้อยละ 3) ระยะเวลาที่มีอาการก่อนการรักษาเฉลี่ย 5.4 ± 5.2 ปี ภาวะที่พบร่วม ได้แก่ เบาหวาน 3 ราย (ร้อยละ 6.7) ความดันโลหิตสูง 7 ราย (ร้อยละ 15.6) อุบัติเหตุทางสมอง 1 ราย (ร้อยละ 2.2) ประวัติในครอบครัว 1 ราย (ร้อยละ 2.2) ประวัติหัวใจ 8 ราย (ร้อยละ 17.8) ผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 6.7) มีประวัติเคยได้รับการผ่าตัดมาก่อน ในจำนวนนี้มี 1 ราย ได้รับการผ่าตัด 2 ครั้ง ผู้ป่วย 29 ราย (ร้อยละ 64.4) รับประทานยาร่วมด้วย ได้แก่ clonazepam 24 ราย (ร้อยละ 53.3), trihexyphenedyl 1 ราย (ร้อยละ 2.2), nortriptyline 1 ราย (ร้อยละ 2.2), clorazepate 1 ราย (ร้อยละ 2.2), ยา 2 ชนิดร่วมกัน 2 ราย (ร้อยละ 4.4)

ผู้ป่วย BS 20 ราย ประกอบด้วย ชาย 5 ราย (ร้อยละ 25) หญิง 15 ราย (ร้อยละ 75) มีอายุเฉลี่ย 65.8 ± 9 ปี ระยะเวลาที่มีอาการก่อนการรักษา 3.9 ± 3.9 ปี ภาวะที่พบร่วม ได้แก่ เบาหวาน 2 ราย (ร้อยละ 10) ความดันโลหิตสูง 3 ราย (ร้อยละ 15) และอุบัติเหตุทางสมอง 1 ราย (ร้อยละ 5) ผู้ป่วย 12 ราย (ร้อยละ 60) รับประทานยาร่วมด้วย ได้แก่ clonazepam 10 ราย (ร้อยละ 50), nortriptyline 1 ราย (ร้อยละ 5), ยาสองชนิดร่วมกัน 1 ราย (ร้อยละ 5)

ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย HFS และ BS

	HFS	BS
จำนวนผู้ป่วย (ราย)	45	20
อายุเฉลี่ย (ปี)	56.4 (±14.2)	65.8 (±9)
เพศ		
ชาย	13 (28.9%)	5 (25%)
หญิง	32 (71.1%)	15 (75%)
ใบหน้าด้านที่มีอาการ		
ซ้าย	24 (53.3%)	-
ขวา	20 (44.4%)	-
สองด้าน	1 (0.3%)	-
ระยะเวลาที่มีอาการก่อนรักษา (ปี)	5.4 (±5.2)	3.9 (±3.9)
ระยะเวลาที่ติดตามการรักษา (ปี)	3.9 (1-9)	4.5 (1-9)
โรคที่พบร่วม (ราย)		
เบาหวาน	3 (6.7%)	2 (10%)
ความดันโลหิตสูง	7 (15.6%)	3 (15%)
อุบัติเหตุทางสมอง	1 (2.2%)	1 (5%)
ประวัติอดีต (ราย)		
ประวัติหูด	8 (17.8%)	-
ประวัติในครอบครัว	1 (2.2%)	-
ประวัติการผ่าตัดชนิด	3 (6.7%)	-
Microvascular decompression		
การใช้ยาอื่นร่วม (ราย)	24 (64.4%)	12 (60%)
Clonazepam	24 (53.3%)	10 (50%)
Trihexyphenedyl	1 (2.2%)	-
Nortriptyline	1 (2.2%)	1 (5%)
Tranxene	1 (2.2%)	-
Combined	2 (4.4%)	1 (5%)

ขนาดของยา BTX-A ที่ใช้ในผู้ป่วย HFS มีค่าเฉลี่ย 30.18 ±8.7 ยูนิต ระยะเวลาในการตอบสนองต่อการรักษาเฉลี่ย 17.3 ± 7.6 สัปดาห์ การตอบสนองต่อการรักษาเริ่มเมื่อ 6.8 ± 6.2 วัน การตอบสนองสูงสุดในเวลา 17.9 ± 13.7 วัน ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษามีอาการดีที่สุดคิดเป็นร้อยละ 92 (±9.5) ไม่มีผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเลย เมื่อประเมินจากการรบกวนต่อ กิจกรรมต่างๆ ในชีวิตประจำวันโดยแบ่งเป็นระดับพบว่า การตอบสนองดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.000) ตารางที่ 2

ผู้ป่วย BS ได้รับ BTX-A เฉลี่ย 44.9 ± 11.5 ยูนิต การตอบสนองต่อการรักษาเริ่มเมื่อ 6.7 ± 4.6 วัน การตอบสนองสูงสุดในเวลา 26.6 ± 12.9 วัน ระยะเวลาในการตอบสนองต่อการรักษาเฉลี่ย 16.1 ± 5.0 สัปดาห์ ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษามีอาการดีที่สุดคิดเป็นร้อยละ 91 (±8.8) ไม่มีผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนอง

ต่อการรักษาเลย เมื่อประเมินการรบกวนต่อกิจกรรมต่างๆ ในชีวิตประจำวันโดยแบ่งเป็นระดับพบว่า การตอบสนองดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.000) ตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ขนาดยา BTX-A และการตอบสนองต่อการรักษา ในผู้ป่วย HFS และ BS

	HFS	BS
จำนวนผู้ป่วย/จำนวนครั้งที่ฉีดยา	45/521	20/289
ขนาดยา BTX-A เฉลี่ย (ยูนิต)	30.2 (±8.7)	44.9 (±11.5)
เวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์ (วัน)	6.8 (±6.2)	6.7 (±4.6)
เวลาที่ยาออกฤทธิ์เต็มที่ (วัน)	17.8 (±13.7)	26.6 (±12.9)
ระยะเวลาตอบสนองต่อการรักษา (สัปดาห์)	17.3 (±7.6)	16.1 (±5.0)
อาการที่ดีที่สุดหลังการรักษาเฉลี่ย (ร้อยละ)	92 (±9.5)	91 (±8.8)
ระดับการรบกวนต่อกิจกรรม ก่อนการรักษาเฉลี่ย	4 (2-6)	5 (2-6)
ระดับการรบกวนต่อกิจกรรม หลังการรักษาเฉลี่ย	0 (0-1)*	0.5 (0-5)*

P=0.000

ตารางที่ 3 ผลข้างเคียงจากการฉีดยา BTX-A ในผู้ป่วย HFS และ BS

	HFS	BS
จำนวนครั้งที่เกิดผลข้างเคียง/จำนวนครั้งของการฉีดยา	28/521 (5.4%)	6/289(2.1%)
เวลาที่เริ่มมีอาการของผลข้างเคียง (วัน)	7.3 (±7.7)	7.2 (±3.3)
ระยะเวลาที่มีอาการข้างเคียง (วัน)	16.9 (±10)	10 (±6.5)
อาการของผลข้างเคียง		
ใบหน้าเบี้ยวมุมปากตก	26/521 (5%)	-
หนังตาตก	2/521 (0.4%)	3/289 (1%)
น้ำตาไหล	-	2/289 (0.7%)
ตาปิดไม่สนิท	-	1/289 (0.3%)

ผลข้างเคียงจากยาแสดงดังตารางที่ 3 พบว่าในผู้ป่วย HFS มีผลข้างเคียงเกิดขึ้น 28/521 ครั้ง (ร้อยละ 5.4) ของการฉีดยา ได้แก่ หนังตาตก 2 ราย (ร้อยละ 0.4) ใบหน้าเบี้ยว มุมปากตก 26 ราย (ร้อยละ 5) ผลข้างเคียงทั้งหมดมีความรุนแรงน้อย เริ่มมีอาการหลังฉีดยา 7.3 ± 7.7 วันและเกิดขึ้นชั่วคราวเฉลี่ย 16.9

± 10 วัน ขณะที่ BS มีผลข้างเคียงเกิดขึ้นเพียง 6/289 ครั้ง (ร้อยละ 2.1) ของการฉีดยา ได้แก่ หนังตาตก 3 ราย (ร้อยละ 1) น้ำตาไหล 2 ราย (ร้อยละ 0.7) และตาปิดไม่สนิท 1 ราย (ร้อยละ 0.3) ผลข้างเคียงทั้งหมดมีความรุนแรงน้อยเช่นกัน เริ่มมีอาการหลังฉีดยา 7.2 ± 5.3 วัน และเกิดขึ้นชั่วคราวนานเฉลี่ย 10 ± 6.5 วัน

วิจารณ์

โบทูลินัมท็อกซิน ชนิดเอ เป็นยาที่นำมาใช้ในการรักษา การหดตัวมากผิดปกติของกล้ามเนื้อใบหน้า ข้อดีของยา คือ เป็นยาที่ได้ผลดีในการรักษาโรคต่างๆ ไม่มีผลข้างเคียงต่อระบบ อื่นๆ ของร่างกาย ขนาดของยาสามารถปรับตามความรุนแรง ของโรคหรือตามความต้องการของผู้ป่วยได้ มีความสะดวก ในการใช้ สามารถให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้ มีผลข้างเคียง เล็กน้อยและเป็นชั่วคราว¹ ส่วนข้อด้อยของยา คือ ยาออกฤทธิ์ ชั่วคราวได้ผลดีในการรักษาประมาณ 3-4 เดือน ผู้ป่วยจะต้อง ได้รับการฉีดยาเป็นระยะๆ นอกจากนี้อาจมีอาการอ่อนแรงของ กล้ามเนื้อที่ไม่ต้องการได้ อาจเกิดภูมิคุ้มกัน (antibody) และ ยามีราคาแพง จากการศึกษาที่ผู้วิจัยได้นำเสนอประสิทธิภาพ ของการรักษา HFS และ BS ด้วย BTX-A โดยประเมินจากการ วัดอาการที่ดีที่สุดหลังการฉีดยา คิดเป็นร้อยละ 92 (± 9.5) และ ร้อยละ 91 (± 8.8) ตามลำดับ และประเมินจากการรบกวนต่อ กิจกรรรมต่างๆ ในชีวิตประจำวันโดยแบ่งเป็นระดับ พบว่าดีขึ้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.000$) สำหรับ HFS และ BS การประเมินโดยการวัดอาการที่ดีที่สุดและการรบกวนต่อกิจกรรรม ต่างๆ ในชีวิตประจำวัน ในการศึกษาที่มีความสอดคล้องและ ไปในทิศทางเดียวกัน เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษากับ การศึกษาอื่น (ตารางที่ 4 และ 5) พบว่า ไม่ต่างกัน อย่างไรก็ตาม การเปรียบเทียบทำได้ยาก เนื่องจากวิธีการประเมินแตกต่างกัน ในประเทศไทย นิพนธ์ พวงวรินทร์ และคณะ¹¹ และอารีรัตน์ สุปุทธิธาดา และคณะ¹³ ประเมินผู้ป่วย HFS เป็นร้อยละของการ ฉีดยาที่ทำให้อาการที่ดีขึ้นมากกว่าร้อยละ 50-80 ส่วนการศึกษา ของสุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ และคณะ¹⁴ ประเมินเป็นร้อยละของ อาการที่ดีที่สุดเช่นเดียวกับการศึกษานี้ นิพนธ์ พวงวรินทร์ และ คณะ¹⁹ ประเมินผู้ป่วย BS เป็นร้อยละของคนที่มีอาการที่ขึ้นมากกว่า ร้อยละ 75 การศึกษานี้ไม่มีผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเลย ขณะที่รายงานจากการศึกษาในไทยพบร้อยละ 0.1-3.9 สำหรับ HFS^{11, 13-14} และร้อยละ 1.1 สำหรับ BS¹⁹ ส่วนรายงานจากต่างประเทศ พบร้อยละ 2.3¹⁸ สำหรับ HFS และร้อยละ 4.1-7.3^{16, 18} สำหรับ BS ความแตกต่างในการตอบสนองต่อการรักษานี้ อาจอธิบาย ได้จากความรุนแรงของโรค วิธีการ และขนาดยาที่ใช้แตกต่างกัน

การพบภาวะภูมิคุ้มกัน หรืออาจเกิดจากปัจจัยส่วนบุคคล เช่น อารมณ์ขณะประเมิน ความเข้าใจในวิธีการประเมิน เป็นต้น

ระยะเวลาตอบสนองต่อการรักษาสำหรับใบหน้ากระตุก ครั้งซึกในการศึกษานี้คือ 17.3 สัปดาห์ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษา ของนิพนธ์ พวงวรินทร์ และคณะ¹¹ และอารีรัตน์ สุปุทธิธาดา และ คณะ¹³ แต่ขนาดยาที่ใช้ในการศึกษานี้มากกว่าเล็กน้อย อย่างไรก็ตาม ขนาดยาที่ใช้ในการศึกษานี้ใกล้เคียงกับการศึกษาของสุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ และคณะ¹⁴ (ใช้ DYSPORT[®] ซึ่งเทียบเท่ากับ BOTOX[®] ได้ในอัตราส่วน 3-5 ต่อ 1) แต่มีระยะเวลาในการตอบสนองต่อ การรักษานานกว่า ผลที่แตกต่างเล็กน้อยนี้อาจอธิบายจาก ความรุนแรงของโรคต่างกัน ความแตกต่างในวิธีการฉีดยา ชนิด ของยาที่ใช้ และขนาดของยาที่ฉีดในแต่ละตำแหน่ง ส่วนระยะเวลา ในการตอบสนองต่อการรักษา สำหรับตากระพริบค้างในการศึกษานี้ คือ 16.1 สัปดาห์ ซึ่งนานกว่าการศึกษาของนิพนธ์ พวงวรินทร์ และคณะ¹⁹ โดยที่ขนาดยาไม่ต่างกันซึ่งอาจอธิบายได้ในทำนอง เดียวกัน ในการศึกษาที่ยังพบว่าระยะเวลาในการตอบสนองต่อ การรักษาสำหรับ HFS นานกว่าของ BS ซึ่งเป็นเช่นเดียวกับ การศึกษาของนิพนธ์ พวงวรินทร์^{11, 19} และ Dutton²⁰

การตอบสนองต่อการรักษาหลังจากฉีดยาเริ่มสูงสุดเมื่อ 17.9 ± 13.7 วันสำหรับ HFS และ 26.6 ± 12.9 วันสำหรับ BS ซึ่ง ค่อนข้างนานกว่าการศึกษาของ Park และคณะ¹² ความแตกต่างนี้ ยังไม่แน่ชัดว่าเกิดจากเหตุใด อาจเป็นจากวิธีการฉีดยาต่างกัน หรือ ความรุนแรงของโรคต่างกัน หรือเป็นความแตกต่างในตัวบุคคล เอง

ผลข้างเคียงจากการใช้ BTX-A ในการศึกษาที่ต่ำกว่า การศึกษาอื่นมาก พบเพียงร้อยละ 5.4 ใน HFS และร้อยละ 2.1 ใน BS ซึ่งอาจอธิบายจากตำแหน่งที่ฉีดยาและขนาดยาในแต่ละ ตำแหน่งต่างกัน เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นของไทย (ตาราง ที่ 6) พบว่า ตำแหน่งที่ฉีดยามีความแตกต่างกัน กล่าวคือ ใน HFS นั้น การศึกษาของสุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ และคณะ¹⁴ พบผล ข้างเคียงชนิดหนังตาตกร้อยละ 27.2 จากการฉีดยาที่บริเวณ preseptal ของกล้ามเนื้อ orbicularis oculi ด้านนอกของเปลือกตา บน และหนังตาตกร้อยละ 9.7 จากการฉีดยาที่กล้ามเนื้อ orbicu- laris oculi บริเวณเหนือคิ้วด้านนอก โดยมีระยะเวลาตอบสนอง นาน 13.6 และ 13.2 สัปดาห์ ตามลำดับ ในการศึกษาที่ได้ฉีดยา ที่บริเวณ pretarsal ด้านในและด้านนอกของเปลือกตาบน พบ หนังตาตกเพียงร้อยละ 0.4 โดยมีระยะเวลาตอบสนองต่อการรักษา นาน 17.3 สัปดาห์ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Cakmur และคณะ²² ที่พบว่า การฉีดยาที่บริเวณ pretarsal มีผลข้างเคียง ชนิดหนังตาตกต่ำกว่า และมีระยะเวลาในการตอบสนองนานกว่า การฉีดที่บริเวณ preseptal อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม

การฉีดที่กล้ามเนื้อ orbicularis oculi บริเวณเหนือคิ้วจะมีผลข้างเคียงชนิดหนึ่งตาตกต่ำกว่าการฉีดที่บริเวณ pretarsal เล็กน้อย แต่มีระยะเวลาในการตอบสนองสั้นกว่า²³ การศึกษาของอารีรัตน์ สุพุทธิธาดา และคณะ¹³ ได้ฉีดยาที่กล้ามเนื้อ orbicularis oculi ด้านในของเปลือกตาบน 1 แห่งไม่ได้ระบุว่าเป็นบริเวณใด นิพนธ์ พวงวรินทร์ และคณะ¹¹ ฉีดที่บริเวณ pretarsal ด้านนอกของเปลือกตาบน 1 แห่ง การฉีด 1 ตำแหน่งอาจส่งผลต่อสัดส่วนของการตอบสนองต่อการรักษาที่ไม่ดีในผู้ป่วย (ตารางที่ 6) ส่วนผลข้างเคียงชนิดใบหน้าเบี้ยวมุมปากตกรุน การปรับลดขนาดยาที่บริเวณ กล้ามเนื้อ orbicularis oris ด้านบน และเพิ่มตำแหน่งฉีดยาที่บริเวณกล้ามเนื้อ zygomaticus อาจลดผลข้างเคียงนี้ได้ สำหรับ BS มีรายงานของนิพนธ์ พวงวรินทร์ และคณะ¹⁹ ได้ฉีดที่บริเวณ pretarsal ด้านในและด้านนอกเช่นเดียวกับการศึกษานี้

แต่มีผลข้างเคียงชนิดหนึ่งตาตกร้อยละ 9.9 ความแตกต่างนี้อาจอธิบายได้จากขนาดยาที่ฉีด และความรุนแรงของโรค ดังนั้นการฉีดยาที่บริเวณ pretarsal ด้านในและด้านนอกของเปลือกตาบน อาจเป็นตำแหน่งที่ดีที่สุดที่มีผลข้างเคียงชนิดหนึ่งตาตกต่ำ มีระยะเวลาตอบสนองต่อการรักษานาน และผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาดี อย่างไรก็ตาม ควรมีการศึกษาถึงขนาดที่เหมาะสมสำหรับการฉีดยา

การใช้ BTX-A ในการรักษาโรคใบหน้ากระตุกครึ่งซีก และตากระพริบค้างเป็นที่ยอมรับกันทั่วไปว่าได้ผลดี ช่วยให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยยังคงต้องมารับการฉีดยาเป็นระยะๆ ประกอบกับยามีราคาสูง ในอนาคตควรมีการศึกษาวิจัยถึงขนาดของยาที่น้อยที่สุดที่ได้ผล ตำแหน่งของการฉีดยาที่ได้ผลดีที่สุด ตลอดจนวิธีการที่จะทำให้ยาออกฤทธิ์ได้นานที่สุด

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษา HFS ด้วย BTX-A จากการศึกษาต่าง ๆ

Type of BTX-A	Author	Follow up (yr)	Patients (n)	No. of treatments	Mean dose (unit)	Response rate (%)	Duration of response to treatment (wk)	Side effect (%)
BOTOX ^R	Duton ²⁰	4	60	148	-	96.8	14.4	23
	Flanders ⁸	8	65	-	34	100	16.2	8
	Taylor ⁹	-	130	336	-	98	16.9	32
	Pongvarin ^{11*}	10	875	3061	25	98	16.2	24.4
	Suputtitida ^{13*}	8	112	874	25	98	18.7	8.13
	Setthawatcharawanich*	9	45	521	30.2	92	17.3	5.4
Dysport ^R	Elston ¹⁰	7	73	-	120-160	75	11.2-14	19-33
	Bergh ²¹	5	40	144	53	100	19.7	22
	Jitpimolmard ^{14*}	7	175	883	92	97	13.6	29

*รายงานการศึกษาในผู้ป่วยไทย

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษา BS ด้วย BTX-A จากการศึกษาต่าง ๆ

Type of BTX-A	Author	Follow up (yr)	Patients (n)	No. of treatments	Mean dose (unit)	Response rate (%)	Duration of response to treatment (wk)	Side effect (%)
BOTOX ^R	Ainsworth ¹⁷	9	20	-	83	99	16.5	35
	Hsiung ¹⁸	10	36	398	51.5	92	-	61
	Pongvarin ^{19*}	6	100	-	30-50	83	12	9.8
	Setthawatcharawanich*	9	20	289	45	91	16.1	2.1

*รายงานการศึกษาในผู้ป่วยไทย

ตารางที่ 6 เปรียบเทียบผลข้างเคียงชนิดหนังตาตก ตำแหน่งการฉีดยาบริเวณเปลือกตา และร้อยละของการตอบสนองที่ไม่ดี (น้อยกว่าร้อยละ 60) ในผู้ป่วย HFS และ BS จากการศึกษาต่างๆ ของไทย

Author	Ptosis in HFS (%)	Site of injection in HFS	Poor to fair response (%)	Ptosis in BS (%)	Site of injection in BS	Poor to fair response (%)
Poungvarin ^{11, 19}	4.5	Upper: pretarsal- lateral Lower: pretarsal-middle	5.5	9.9	Upper: pretarsal-medial, lateral, lower: pretarsal middle	3.3
Suputtitida ¹³	2.9	Upper: medial Lower: middle, lateral	0.4			
Jitpimolmard ¹⁴	22.1	Upper: preseptal-lateral or eyebrow Lower: preseptal-medial, lateral	15			
Setthawatcharawanich	0.4	Upper: pretarsal-medial, lateral Lower: pretarsal-middle, lateral to lateral canthus	0	1	Same as HFS	0

สรุป

ผู้วิจัยได้รายงานการรักษาโรคใบหน้ากระตุกครึ่งซีก และตากระพริบค้างด้วยโบทูลินัมที่ตอกซิน ชนิดเอ ในระยะยาว พบว่าได้ผลดีทุกราย โดยมีผลข้างเคียงต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น

เอกสารอ้างอิง

- Mahant N, Clouston PD, Lorentz LT. The current use of botulinum toxin. *J Clin Neurosci* 2000;7:389-94.
- Elston JS. Idiopathic blepharospasm, hemifacial spasm and therapeutic ptosis induction. In: Moor P, editor. *Handbook of botulinum toxin treatment*. London: Blackwell Science; 1995;90-100.
- Digre K, Corbett JJ. Hemifacial spasm: differential diagnosis, mechanism, and treatment. *Adv Neurol* 1988; 49:151-76.
- Yuan Y, Wang Y, Zhang SX, Zhang L, Li R, Guo J. Microvascular decompression in patients with hemifacial spasm: report of 1200 cases. *Chin Med J* 2005;118: 833-6.
- Samii M, Gunther T, Iaconetta G, Muehling M, Vorkapic P, Samii A. Microvascular decompression to treat hemi-

facial spasm: long-term results for a consecutive series of 143 patients. *Neurosurgery* 2002;50:712-8.

- Piatt JK, Wilkins RH. Treatment of tic douloureux and hemifacial spasm by posterior fossa exploration: therapeutic implications of various neurovascular relationships. *Neurosurgery* 1994;14:462-71.
- Foocharoen C, Jitpimolmard S, Payakacht N, Jansoong K, Tiamkao S. Clinical features of patients with hemifacial spasm. *Neurology J Thai* 2003;3:70-6.
- Flanders M, Chin D, Boghen D. Botulinum toxin preferred treatment for hemifacial spasm. *Eur Neurol* 1993;33: 316-9.
- Taylor JDN, Kraft SP, Kazdan MS. Treatment of blepharospasm and hemifacial spasm with botulinum toxin A toxin: a conadian multicenter study. *Can J Ophthalmol* 1991;26:133-8.
- Elston JS. The management of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol* 1992;239:5-8.
- Poungvarin N, Nilanont Y, Prayoonwiwat N, Senanarong V. Hemifacial spasm treated with botulinum toxin injection: a ten-year experience at Siriraj Hospital. *Siriraj Hosp Gaz* 2001;53:1-7.

12. Park YC, Lim JK, Lee DK, Yi SD. Botulinum A toxin treatment of hemifacial spasm and blepharospasm. *J Korean Med Sci* 1993;8:334-40.
13. Suputtitada A, Phanthumchinda K, Locharernkul C, Suwanwela NC. Hemifacial spasm: results of treatment with low dose botulinum toxin injection. *J Med Assoc Thai* 2004;87:1205-11.
14. Jitpimolmard S, Tiamkao S, Laopaiboon M. Long term results of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of hemifacial spasm: a report of 175 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:751-7.
15. Snir M, Weinberger D, Bourla D, Kristal-Shalit O, Dotan G, Axer-Seigel R. Quantitative changes in botulinum toxin A treatment over time in patients with essential blepharospasm and idiopathic hemifacial spasm. *Am J Ophthalmol* 2003;136:99-105.
16. Grandas F, Elston J, Quinn N, Marsden CD. Blepharospasm: a review of 264 patients. *J Neurol Neurosurg Psychi* 1988;51:767-72.
17. Ainsworth JR, Kraft SP. Long-term changes in duration of relief with botulinum toxin treatment of essential blepharospasm and hemifacial spasm. *Ophthalmology* 1995;102:2036-40.
18. Hsiung GYR, Ranawaya R, Lafontaine AL, Suchowersky O. Long-term efficacy of botulinum toxin A in treatment of various movement disorders over a 10-year period. *Mov Disord* 2002;17:1288-93.
19. Pongvarin N, Devahastin V, Chaisevikul R, Prayoonwivat N, Viriyavejakul A. Botulinum A toxin treatment for blepharospasm and meige syndrome: report of 100 patients. *J Med Assoc Thai* 1997;80:1-8.
20. Dutton JJ, Buckley EG. Long term results and complications of botulinum A toxin in the treatment of blepharospasm. *Ophthalmology* 1988;95:1529-34.
21. Vanden Bergh P, Francart J, Mourin S. Five years experiences in the treatment of focal movement disorders with low-dose Dysport botulinum toxin. *Muscle Nerve* 1995;18:720-39.
22. Cakmur R, Ozturk V, Uzunel F, Donmez B, Idiman F. Comparison of preseptal and pretarsal injections of botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol* 2003;249:64-8.
23. Price J Farish S, Taylor H, O'Day J. Blepharospasm and hemifacial spasm: randomized trial to determine the most appropriate location for botulinum toxin injections. *Ophthalmology* 1997;104:865-8.