

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بررسی اثر کمتر شناخته شده ی توکسین بوتولینیوم

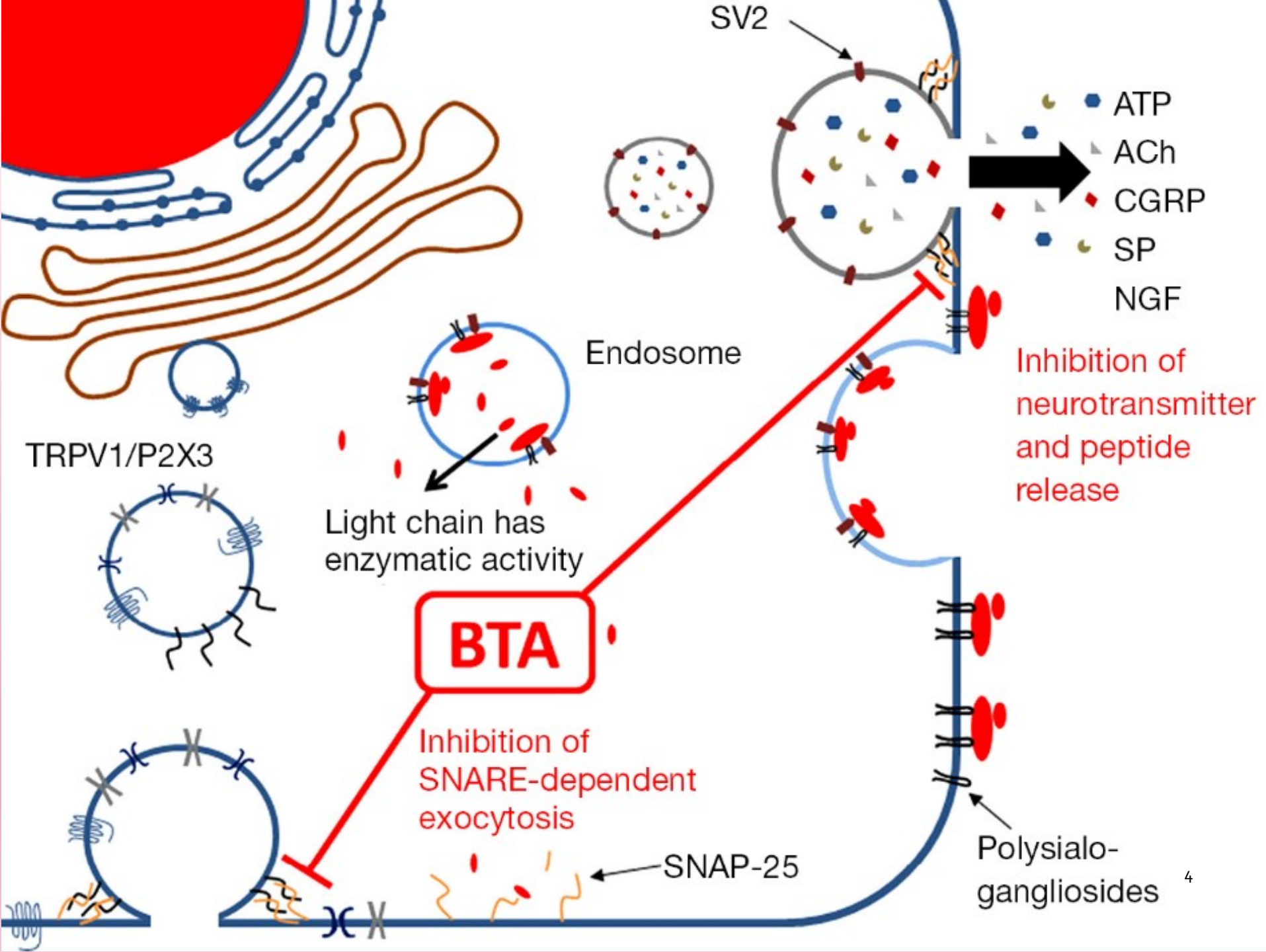
اثر ضد درد و التهاب

دکتر احسان عنایتی

متخصص طب فیزیکی و توان بخشی

توکسین بوتولینوم

- ۱۸۱۷ شناسایی
- FDA ۱۹۸۹
- استرابیسم ، دیستونی گردنی و اسپاستیسیتی ، میگرن ، هیپرهیدروز ، زیبایی ، ...
- ۷ ساب تایپ
- مهار آزاد سازی نوروترانسمیتر ها (Ach, SP, Glutamate, CGRP, ...)
- اثرات Antinociceptive



جدول متغیرها (Variables) و تعریف واژه ها

ردیف	عنوان متغیر	نوع متغیر		کمی		کیفی		تعریف علمی - عملی	نحوه اندازه گیری
		مستقل	وابسته	پیوسته	گسسته	اسمی	رتبه‌ای		
1	سن	■		■				تعداد سال های سپری شده از عمر	تعداد سال های سپری شده از عمر
2	جنس	■				■		فنوتیپ	زن/مرد
3	BMI	■		■				وزن به کیلوگرم تقسیم بر قد به متر به توان دو	Kg/m2
4	درجه استئوآرتریت	■			■			Kellegren-lawerence grade بر اساس score	درجه 1 تا 4
5	درد	■			■			بر اساس پرسشنامه WOMAC و VAS	تغییرات امتیاز پرسشنامه WOMAC و VAS
6	خشکی مفصل	■			■			بر اساس پرسشنامه WOMAC	تغییرات امتیاز پرسشنامه WOMAC
7 ₅	عملکرد بیمار	■			■			بر اساس پرسشنامه WOMAC	تغییرات امتیاز پرسشنامه WOMAC



Contents lists available at ScienceDirect

Toxicon

journal homepage: www.elsevier.com/locate/toxicon



بررسی متون

CME

Intra-articular Botulinum Toxin Type A: A new approach to treat arthritis joint pain

Maren Lawson Mahowald^{a,*}, Hollis E. Krug^a, Jasvinder A. Singh^a, Dennis Dykstra^b

^a Rheumatology Section, Minneapolis VA Medical Center, Univ of Minnesota, MN 55417, USA
^b Dept of Physical Medicine & Rehabilitation, Univ of Minnesota, Minneapolis, MN 55417, USA

Original Research

Efficacy of Intra-Articular Botulinum Toxin Type A in Painful Knee Osteoarthritis: A Pilot Study

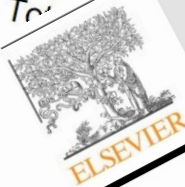
J. Boon, MD, Jay Smith, MD, Diane L. Dahm, MD, Eric J. Sorenson, MD,
on, MS, Patrick D. Fitz-Gibbon, BS, Dennis D. Dykstra, MD, PhD,
h, MD, MPH

The Journal of Rheumatology

The Journal of Rheumatology

Intraarticular Botulinum Toxin A for Refractory Painful To Randomized Controlled Trial

Rheumatol 2011;38;1534
<http://www.jrheum.org/content/38/7/1534.1>



Contents lists available at ScienceDirect

The Veterinary Journal

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tvj



Intra-articular botulinum toxin A for the treatment of osteoarthritic joint pain in dogs: A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial

H.M. Heikkilä^{a,*}, A.K. Hielt-Björkman^a, M. Morelius^a, S. Larsen^b, J. Honkavaara^a, J.F. Innes^{c,1},
O.M. Laitinen-Vapaavuori^a

^a Department of Equine and Small Animal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, P.O. Box 57, 00014 University of Helsinki, Finland
^b Centre for Epidemiology and Biostatistics, Norwegian School of Veterinary Science, P.O. Box 8146 Dep, 00333 Oslo, Norway
^c Department of Musculoskeletal Biology, Institute of Aging and Chronic Disease and School of Veterinary Science, University of Liverpool, Chester High Road, Neston

Young 2013	28 بیمار درد شانه با کپسولیت چسبنده در فاز دردناک مقاوم به درمان دوگروه: Dysport 200 U تریامسینولون 20 mg	سابقه تروما به مفصل در 6 ماه اخیر شکستگی استخوانی آسیب عصبی بارداری یا شیردهی آلرژی یا حساسیت اختلالات روانی	NRS ROM	بهبود درد و ROM در هر دو گروه میانگین کاهش NRS به میزان 3 الی 5.3 دو گروه اختلاف معنی داری نداشتند بهبودی ابداعشن در گروه دیسپورت بیشتر بود
Singh Jasvinder 2014	11 بیمار میانگین 68 سال 12 زانو 2 شانه درد مقاوم بعد ارتروپلاستی Botox 300-100	Exc: عفونت شل شدن پروتز	TST Womac SPADI shoulder pain) (and disability NRS	کاهش معنی دار 2 واحد در شدت درد یکماه بعد 100 واحد تزریق کاهش 50 درصد تا 3-4 ماه و 5-9 ماه اثرات antinociceptive
Andrea Boon 2010 American academy of PM&R 7	60 نفر بالای 40 سال زانو استروئید Low dose BTA High dose BTA Botox 40< سال -2-3 VAS>6/10	1،4 التهابی – نقرس یا نقرس کاذب سابقه جراحی ترمیمی BMI>35 بیماریهای نوروماسکولار نوروپاتی محیطی شدید بیماری قلبی ریوی مخل فعالیت بارداری اختلال روانی تزریق استروئید یا هیال در 3 ماه اخیر	VAS Womac 6 m	درد و بهبود عملکرد کاهش VAS در هر سه گروه بعد 8 هفته ولی معنی دار در گروه low dose Womac در هر سه بعد 12 هفته کاهش vas در low-high بعد 26 هفته کاهش vas در low

شروع کاهش درد در عرض 2 هفته ادامه 1-9 ماه بیشترین اثر 4-12 هفته کاهش درد شانه 71% زانو 55% بهبود عملکرد تکرار تزریق 42-100% کاهش درد به مدت یک سال	VAS TST (timed stand test) 1y	Botox 25-100 U 11 patient 15 joint 9 shoulder 3 knee 3 ankle	Maren Hollis 2009 PM&R dep of U of minnesota
بهبود 43% در gait بعد تزریق BTB بهبود 49.5% در درد هیچ بهبودی در گروه کنترل مشاهده نشد	Pain behaviour measure Visual gait analysis Evoked pain response score	تزریق کلاژناز به داخل مفصل زانوی موش و ایجاد ارتريت مزمن و تزریق داخل مفصلی (Myoblock)BTB گروه کنترل با سالیन 40 موش 6-8 هفته	Stephanier Hollis 2010 Journal of pain U of Minnesota
کاهش دو واحد VAS دو ماه 71% کاهش درد	VAS Womac TST TUG Active flex/ext	54 بیمار 60 مفصل ارتروپلاستی متوسط 67 سال Botox متوسط دوره درد 4.5 سال	Singh Mahowald 2010 Journal of rheumatology Triple-blind
بوتاکس باعث تاخیر پیشرفت OA در مراحل اولیه می شود.	هیستوپاتولوژی	20 rabbit قطع ACL تحت بی هوشی ، دو زانو BT زانوی راست یک هفته بعد سالین زانوی چپ	Namazi 2006 8

Evidence and recommendations for use of intra-articular injections for knee osteoarthritis

Christelle Nguyen^{a,b,*}, Marie-Martine Lefèvre-Colau^{a,c}, Serge Poiraudau^{a,c}, François Rannou^{a,b}Table 2
Ongoing registered studies on intra-articular injections for knee osteoarthritis.

Registration	Date	Phase	RCT	Study population	Intervention	Outcomes	Status	Location
NCT01518257	2012	I/II	Yes	Painful OA	A single 200-U dose of IA BTA	AFs up to 8 weeks	Not recruiting	Vung Tau Wu
NCT00279903	2005	I	Yes	Painful OA	Single IA injection of RT	Pain at 8 weeks	Completed	Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute
NCT07139319	2014	I	Yes	Knee OA	1 or 2 IA injections of BTA	Pain at 3 weeks, 1, 2 and 6 months	Completed	Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias
NCT02300556	2014	II	Yes	Painful OA	Single IA injection of PRP	WOMAC and Lequesne at 6 months	Completed	University of Science Ho Chi Minh City
NCT02300530	2014	III	Yes	Painful OA	Single IA injection of PRP	AFs up to 8 months	Completed	Universidad Autónoma de Nuevo León
NCT01381081	2011	III	Yes	Painful OA	One cycle of 3 IA injections of PRGF every 15 days	WOMAC at 3 and 6 weeks, and 3, 6, 9 and 12 months	Recruiting	Assistance Publique Hôpital de Marseille
NCT02039531	2013	III	Yes	Painful OA	IA injection of autologous serum	WOMAC at 12 months	Ongoing	Hunter Holmes McGuire Veterans Affairs Medical Center
NCT02142842	2014	I/II	No	Knee OA	Triple IA injections of PRP with an interval of 2 weeks	Biochemical molecular outcomes at 10 days	Not recruiting	Meir Medical Center
NCT02370420	2015	III	Yes	Knee OA	Single IA injection of PRP	Pain, function, quality of life and activity level at 1 and 2 years	Completed	Kush University Medical Center
NCT01607433	2013	II	Yes	Knee OA	Single IA injection of PRGF	IKDC at 6 weeks, 6 months and 1 year	Completed	Clinica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra
NCT02468492	2015	0	Yes	Knee OA	Single IA injection of PRGF	Pain and KOOS at 1, 3, 6 and 12 months	Recruiting	
NCT01270412	2010	II/III	Yes	Painful knee OA	3 weekly IA injections of PRP	Single IA injection of HA	Completed	Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud
NCT02365142	2014	II	Yes	Knee OA	3 IA injections of PRP	Single IA injection of HA	Completed	Hospital Universitario Dr. Jose E. González
NCT02365142	2014	II	Yes	Knee OA	3 IA injections of PRP	Single IA injection of HA	Completed	Royan Institute
NCT07448407	2015	III	Yes	Painful OA	3 IA injections of PRP	Acetaminophen (500 mg/8 h)	Unknown	King Hamad University Hospital, Bahrain
NCT01782885	2013	III	Yes	Knee OA	Single IA injection of PRP	Single IA injection of saline	Completed	Samsung Medical Center
NCT01926327	2013	III	Yes	Painful OA	Single IA injection of PRP	Single IA injection of HA	Completed	Arifia K Aggarwal
NCT01926327	2013	III	Yes	Painful OA	Single IA injection of PRP	Single IA injection of HA	Completed	Biotechnology Institute IMASD
NCT02211521	2014	III	Yes	Painful OA	Single IA injection of PRP	Single IA injection of HA	Completed	The Catholic University of Korea
NCT01985633	2013	I/II	Yes	Painful OA	Single IA injection of PRP	Single IA injection of HA	Completed	Instituto Ortopédico Rizzoli
NCT00782197	2008	IV	Yes	Painful OA	Single IA injection of PRP	Single IA injection of HA	Completed	Sherry-Kim Research Foundation
NCT01747018	2012	III	No	Early OA and degenerative chondropathy	Single IA injection of PRP	Single IA injection of HA	Completed	
NCT01678578	2013	IV	Yes	Knee OA	Single IA injection of PRP	Single IA injection of HA	Completed	
NCT02135367	2014	IV	Yes	Painful knee degenerative cartilage lesions (Grade 1-3)	Single IA injection of PRP	Single IA injection of HA	Completed	

Table 1
Articles included in the review.

Authors	Study design/duration	Indication	Age (mean $\pm$ SD)	Patients (n/sex)	Primary evaluation criterion	Results/Efficacy	Jadad/Oxford Quality score
Andreas J. Boon et al. [26]	RCT double blind 6 months	Knee OA III/III	62 years	n = 60 (35 F/25 M) 100 U BTX-A (n = 20) 200 U BTX-A (n = 20) 40 mg MPA (n = 20)	VAS pain score at 4 and 8 weeks	P ¹ : significant decreases in the WOMAC total score and pain subscore in all three groups P ² : significant decrease in the WOMAC pain subscore at 3 months P ³ : significant decrease in the WOMAC stiffness	4/5
Chen-Liang et al. [27]	Open-label clinical trial 6 months	Knee OA III/IV	73.38 $\pm$ 11.13 years	n = 34 (13 M/21 F) 100 U BTX-A	WOMAC		0/5
Kalunian et al. [28]	RCT double blind 16 weeks	Knee OA I/II/III	62.3 years	n = 121 (62 F/59 M)	Me...		
Singh JA et al. [29]	RCT						
Hichem Khenioui ^{a,b,c,*} , Eric Houvenagel ^{b,c,d} , Jean François Catanzariti ^{a,b,d,e} , Marc Alexandre Guyot ^{a,b,d} , Olivier Agnani ^{a,b,d} , Cécile Donze ^{a,b,d}							
[34]	RCT double blind 1 month	Glenohumeral OA/RA	72 years 70 years	n = 28 (17 M/11 F) 200 U BTX-A (n = 15) TA (n = 13)	VAS pain score at 2, 4, and 8 weeks	P ¹ : significant pain relief in both groups at 8 weeks P ² : significant improvement in abduction in the BTX-A group P ³ : significantly greater pain relief in the BTX-A group at 1 month P ⁴ : at 1 month, significantly greater improvements in the MoGIII Pain Questionnaire total score and pain sensory dimension subscore in the BTX-A group	2/5 3/5
Mahowald ML et al. [35,36]	Retrospective 12 months	Refractory joint pain Multiple sites	62 years	n = 36 (35 M/1 F) 43 shoulders 100 U BTX-A (n = 21 shoulders) Placebo (n = 22 shoulders)	VAS pain score at 1 month	P ¹ : significantly greater pain relief in the BTX-A group at 1 month P ² : significantly greater improvements in the MoGIII Pain Questionnaire total score and pain sensory dimension subscore in the BTX-A group P ³ : significant pain relief at 3 and 12 months for the ankle/knee P ⁴ : significant decrease in pain and increase in motion range at the shoulder at 71% of patients	5/5 0/5

RCT: randomized controlled trial; OA: osteoarthritis; TKA: total knee arthroplasty; RA: rheumatoid arthritis; F: female; M: male; MPA: methylprednisolone acetate; TA: triamcinolone acetate; VAS: visual analogue scale; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Index; AOS: ankle osteoarthritis index; NS: nonsignificant.

* P < 0.05.

Intra-articular injections of botulinum toxin a for refractory joint pain: a systematic review and meta-analysis

Tao Wu^{1*}, Hai-xin Song^{1*}, Yan Dong²,
Ye Ye¹ and Jian-hua Li¹

Study	Population	Intervention	Control	n	Median age (years)	Duration	Design	Outcomes
Singh 2009 ¹³	Chronic refractory moderate/severe shoulder arthritis pain failed prior corticosteroid injection.	Botulinum toxin A (Botox, 100 units) + lidocaine	saline + lidocaine	78	Median 73, range, 48–81 (years)	3 months	RCTs	NRS, McGill score, WOMAC score
Maren Lawson 2009 ¹⁴	Refractory shoulder or knee pain (arthritis) and not responded adequately to corticosteroids injection.	Botulinum toxin A (Botox, 100 units) vs placebo (saline)		49	Mean 67, SD 10.8 (years)	4 months	RCTs	VAS, McGill score, WOMAC score
Singh 2010 ¹⁵	Patients with refractory, chronic total knee arthroplasty pain.	Botulinum toxin A (Botox 100 or 200 units) vs corticosteroid injection		60	Mean 61.9, SD 11 (years)	6 months	RCTs	VAS, WOMAC score, 40-m walk time, SF score
Andrea 2010 ¹⁶	Patients with moderate knee osteoarthritis.	Botulinum toxin A (Dysport, 200u) vs corticosteroid injection		28	Mean 54.5, SD 11.5 (years)	8 weeks	RCTs	NRS, ROM
Young-Jin Joo 2013 ¹⁷	Patients with severe adhesive capsulitis shoulder pain	Botulinum toxin A (Botox 100) vs 2 ml Sodium hyaluronate		75	Mean 50, SD 10.6 (years)	6 months	RCTs	VAS
Fen Sun 2018	Patients with refractory ankle OA.							

➤ نوع مطالعه:

- مطالعه مداخله ای (interventional) و یا کارآزمایی بالینی (clinical trial)

➤ جمعیت هدف:

- بیماران مراجعه کننده به درمانگاه شهید مدرس با استئوآرتрит زانو مقاوم به درمان.

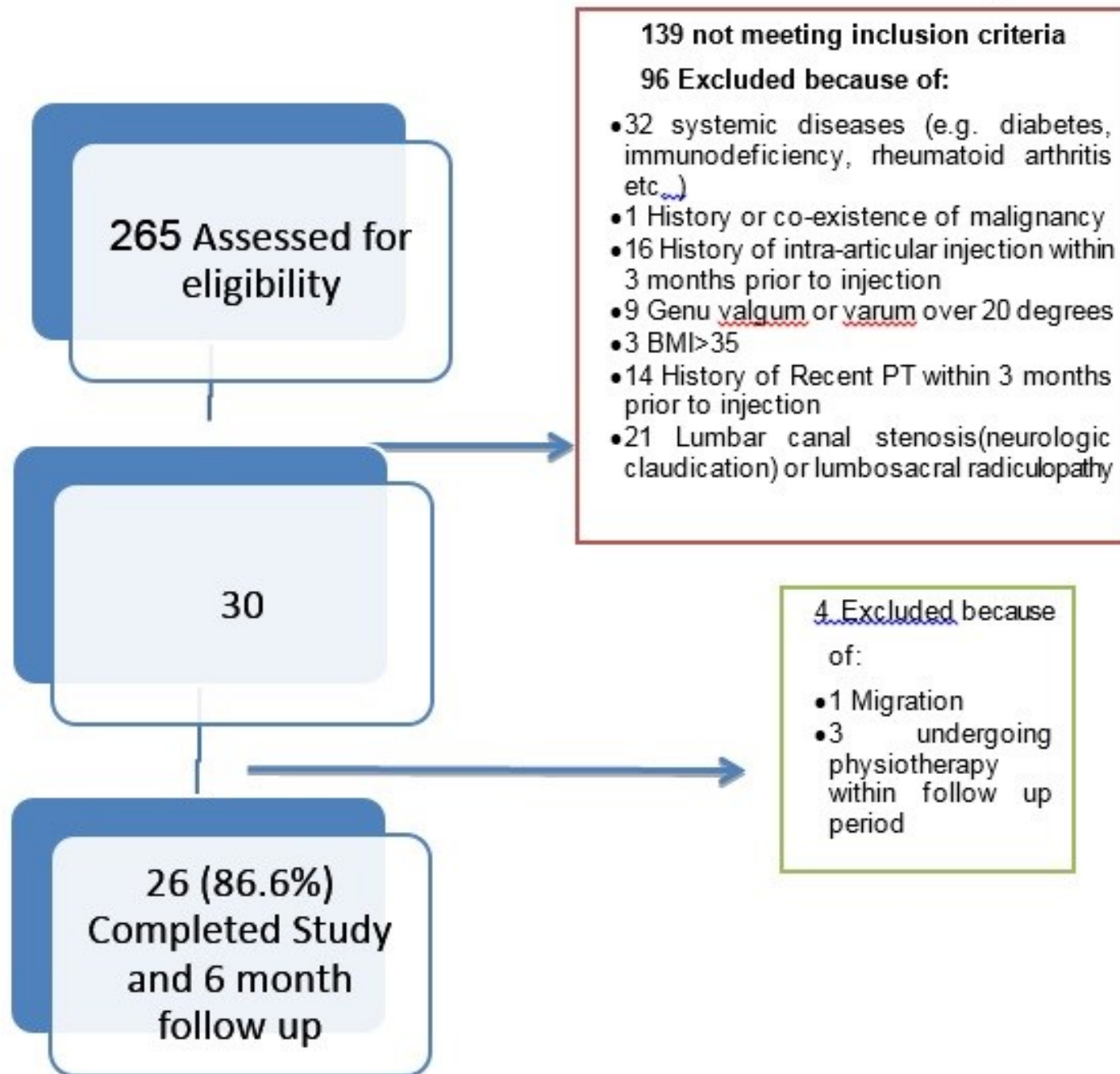
➤ معیارهای ورود به مطالعه:

- بیماران مبتلا به استئوآرتريت زانو
- رنج سنی ۴۰-۷۵ سال
- طول مدت علايم بیشتر از سه ماه

- گرافي ساده رخ weight bearing و نیمرخ (گرید ۲ و ۳)

➤ معیارهای خروج از مطالعه

- ۱- عفونت و زخم فعال زانو
- ۲- نقرس یا نقرس کاذب
- ۳- بیماری های نوروماسکولار
- ۴- بارداری یا شیردهی
- ۵- سابقه هرگونه تزریق داخل مفصلی در ۳ ماه اخیر
- ۶- ترومای حاد به زانو
- ۷- تنگی کانال نخاعی
- ۸- انجام فیزیوتراپی اخیر
- ۹- ژنووآروم یا والگوم بیشتر از ۲۰ درجه
- ۱۰- رادیکولوپاتی کمری
- ۱۱- BMI>35
- ۱۲- سابقه آلرژی قبلی به توکسین
- ۱۳- بیماری های سیستمیک کنترل نشده مثل دیابت، نقص ایمنی، و کلاژن واسکولار
- ۱۴- سابقه یا وجود کانسر یا ضایعات بدخیم
- ۱۵- سن کمتر از ۴۰ سال و بالای ۷۵ سال



اندازه گیری Outcome:

- **WOMAC**: پنج سوال میزان درد، دو سوال میزان خشکی مفصل و ۱۷ سوال محدودیت های عملکردی بیماران
- هر سوال از صفر تا چهار امتیاز داده می شود که جمع امتیاز کمتر به معنای درد کمتر و عملکرد بهتر می باشد.
- **VAS**: معیار دیداری با ۱۰ درجه شدت

- مارک تجاری Masport ساخت شرکت

- داروسازی مصون دارو به کد ملی ۰۰۰۱-

- ۲۶۷۷۵-۲۱۱۲۱۴۹ و دوزاژ ۵۰۰ واحدی

- ماده موثره آن توکسین بوتولینوم تایپ A

- و مواد نگه دارنده آن آلبومین و لاکتوز

- در یخچال در دمای ۲-۸ درجه سانتیگراد

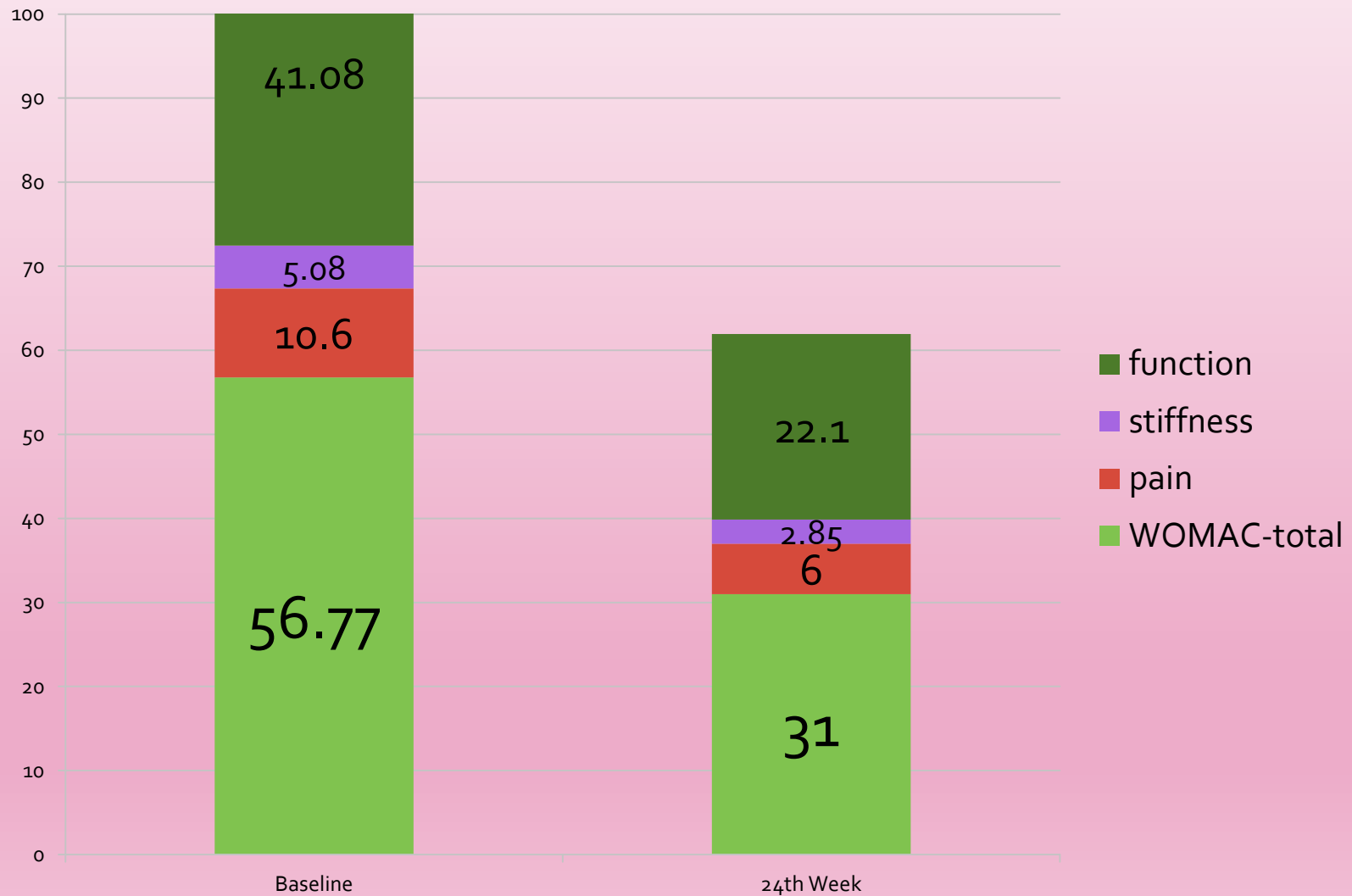




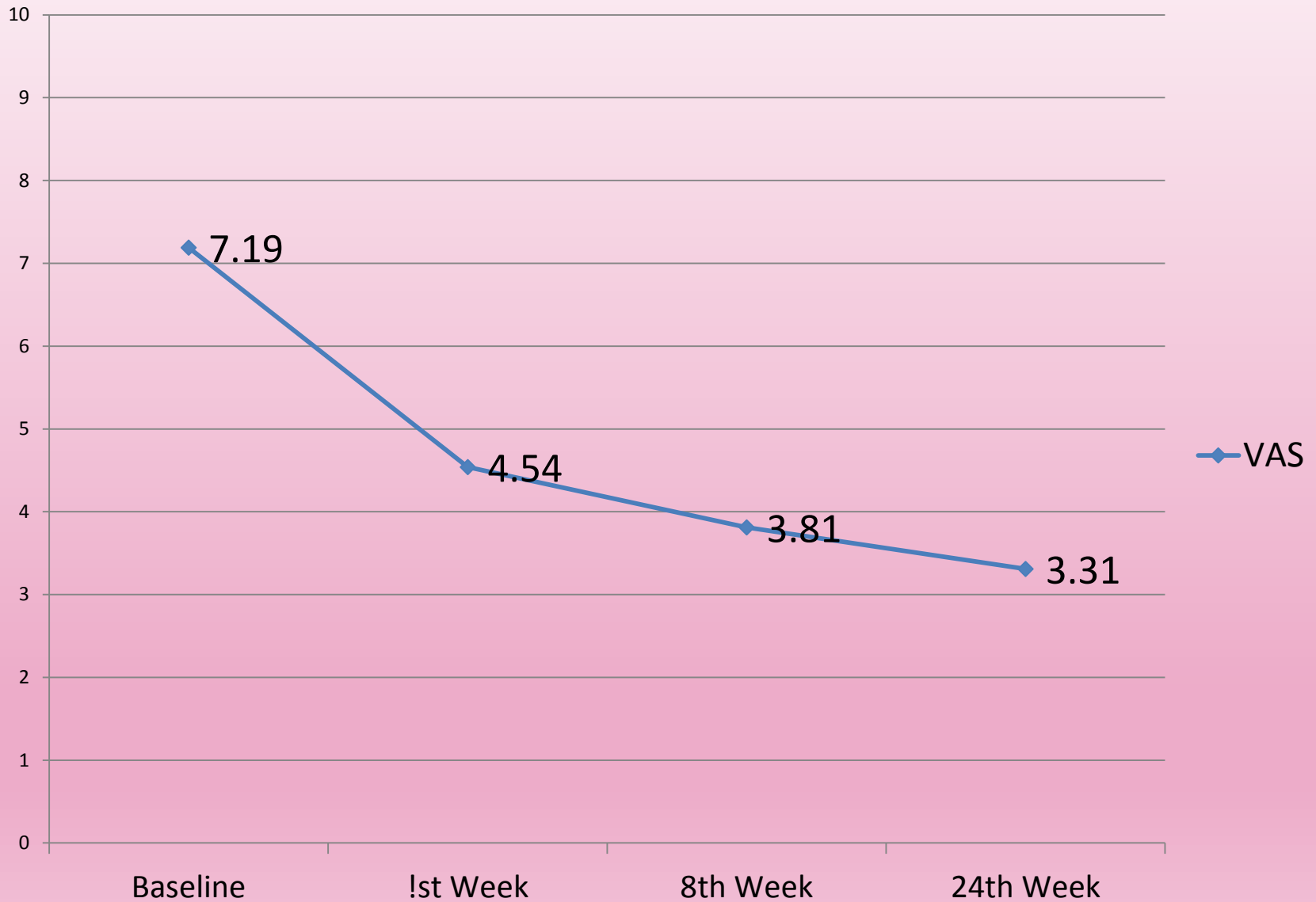
تغییرات معیار WOMAC

Measure	Before	After	Mean Diff (SD)	P value
WOMAC <u>Pain</u>	10.62 (3.31)	6.00 (1.78)	4.62 (2.35)	0.000
WOMAC <u>Stiffness</u>	5.08 (1.41)	2.85 (1.19)	2.23 (0.90)	0.000
WOMAC <u>Function</u>	41.08 (9.52)	22.15 (4.83)	18.92 (7.88)	0.000
WOMAC <u>Total</u>	56.77 (13.03)	31.00 (6.96)	25.7 (10.22)	0.000

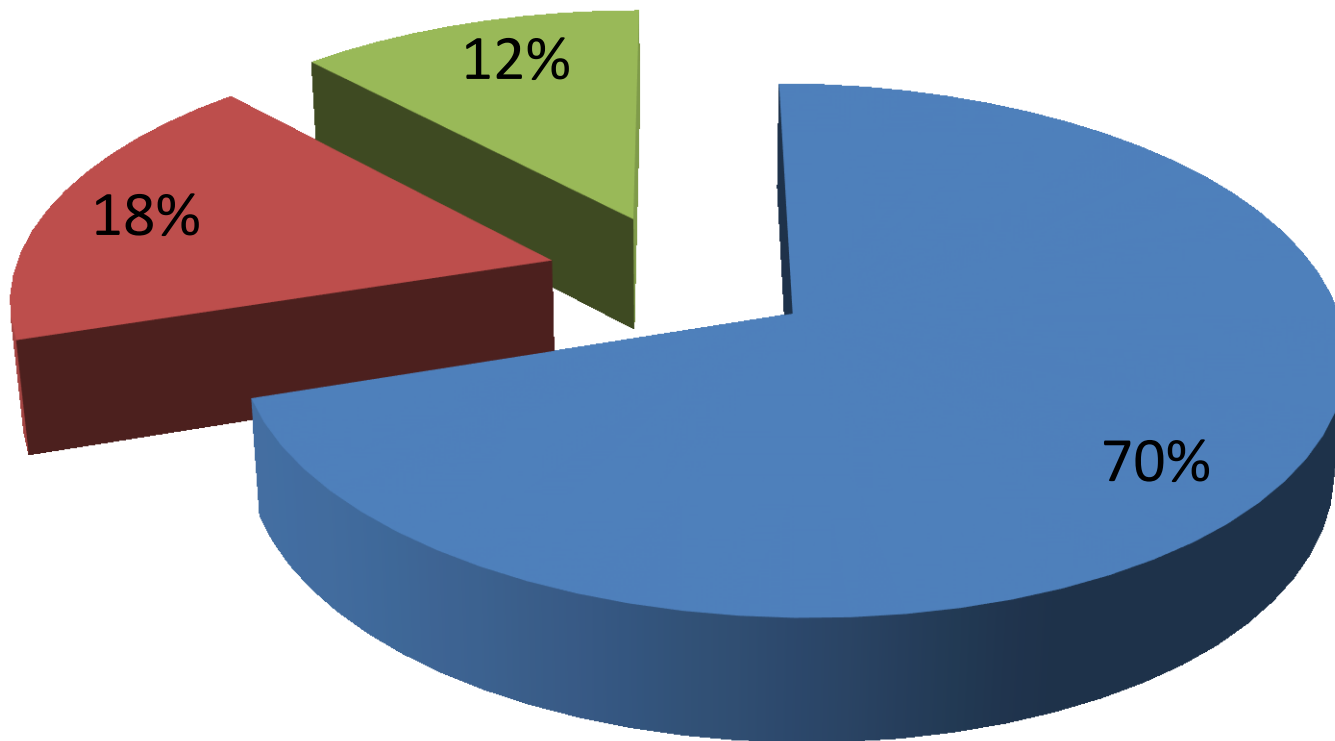
تغییرات معیار WOMAC



تغییرات معیار VAS



VAS improvement



- First week
- 8 weeks
- 24 weeks

میزان موفقیت VAS :

- میانگین آن قبل از تزریق 7.19 بود که شش ماه بعد تزریق به 3.31 رسید (53.9% بهبودی)
- حداکثر اثر ضد درد توکسین بر خلاف تاثیر آنتی اسپاستیسیته آن در همان یک هفته اول بعد تزریق بوده (70%) و تا هفته های 8 و 24 نیز بدون بازگشت علائم ادامه داشت.

با در نظر گرفتن درصد تغییرات ۳۰٪ به عنوان موفقیت:

- در یک هفته اول بعد از تزریق ۶۵٪ از بیماران درمان موفق را گزارش کرده بودند؛
- در طی هفته هشتم به ۸۱٪ رسید که بیشترین میزان پاسخدهی را نشان می داد
- تقریباً یک پنجم از افراد با اعمال تمامی تمهیدات درمانی و تزریق بوتولینیوم پاسخ مناسبی نشان ندادند.
- در نهایت در ماه ششم پیگیری این عدد با اندکی افت مجدداً به ۷۷٪ نزدیک شد که حاکی از بازگشت مختصری علائم در برخی بیماران بود.

- در کل تزریقات هیچگونه عارضه جانبی از قبیل واکنش افزایش حساسیتی یا پاسخ التهابی حاد بعد از تزریق و یا آرتریت سپتیک مشاهده نشد.

- توکسین بوتولینیوم A موجب کاهش معناداری در اندکس های اندازه گیری شده VAS و نیز ابزار WOMAC می شود
- میزان بهبود شاخص ها از حالت پایه:
 - VAS : 53.9 %
 - WOMAC : 43.5 %
- شروع اثر در هفته اول و ادامه تا هفته های ۸ و ۲۴ بدون بازگشت علائم
- اکثر بیماران پس از ۶ ماه از انجام تزریق داخل مفصلی راضی یا خیلی راضی بودند.

- نتایج ما و اکثر مطالعات:

- بهبود درد و عملکرد بیماران

- که این اثرات به مدت نسبتاً قابل قبولی ادامه داشته اند

- نه تنها پایداری اثرات، بلکه ادامه روند کاهش درد

- مهار آزاد سازی نوروترانسمیتر های درد و التهاب و کاهش تخریب مفصل

- اثر ضد درد شروع زودتر، قدرت بیشتر

- اثرات مثبت بر پاتوژنز بیماری

نتیجه گیری:

- کمودنرواسیون انتخابی فیبرهای عصبی مفصل با تزریق داخل مفصلی BT درمان جدیدی در دردهای مفصلی می باشد و باعث کاهش پاسخ درد و بهبود اختلالات عملکرد می گردد.
- در آینده نزدیک می توان به عنوان یک راه درمانی کم عارضه با تاثیرات بلند مدت به این توکسین امیدوار بود که در درمان های نوروماسکولواسکلتال از اثرات جامع آن در صورت هزینه اثر بخشی قابل قبول آن بهره مند شد.
- نیازمند انجام مطالعات بزرگتر و با کیفیت بالاتر در مورد میزان موثر توکسین در مفاصل مختلف و نیز مقایسه اثرات کوتاه و بلند مدت آن با سایر درمان های رایج و نیز اثرات ترکیبی آن در درمان اختلالات نوروماسکولواسکلتال می باشد.

بیا از حسن
نویسم

