

## درمان اسپاستیسیته در کودکان مبتلا به فلج مغزی با استفاده از توکسین بوتولینوم (دیسپورت)

دکتر وحیده توپچی زاده: استادیار گروه طب فیزیکی و توانبخشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: Toopchi@tbzmed.ac.ir

دکتر محمد برزگر: دانشیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
فریبا قادری: مربی گروه فیزیوتراپی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۴/۶/۵، پذیرش: ۸۴/۱۰/۱۹

### چکیده

**زمینه و اهداف:** فلج مغزی یکی از علل شایع ناتوانی در کودکان بوده و ۷۵٪ این بیماران از نوع اسپاستیک می باشند. در این نوع، اسپاستیسیته بزرگترین مشکل عملکردی محسوب می شود. روشهای درمانی مختلفی برای کاهش اسپاستیسیته پیشنهاد شده که یکی از آنها تزریق سم بوتولینوم می باشد. با توجه به اهمیت کاهش اسپاسم در کودکان مبتلا به فلج مغزی، بر آن شدیم که تاثیر تزریق دارو بر فعالیتهای بیمار و بهبود مراقبت روزمره و عوارض آن را بررسی کنیم.

**روش بررسی:** استفاده از توکسین بوتولینوم (دیسپورت) در ۲۴ بیمار با تشخیص فلج مغزی اسپاستیک تحت درمان توانبخشی جهت بررسی اثر درمانی و عوارض آن با ۱۱ بیمار با همین تشخیص و تحت درمان توانبخشی مقایسه شد. تمام بیماران در برنامه توانبخشی مشابهی درمان شدند. نتایج حاصله بعد از ۷۲ ساعت و ماهانه تا ۵ ماه از نظر تغییر در شدت اسپاستیسیته، دامنه حرکتی و عملکرد بررسی شد.

**یافته ها:** اثر تزریق طی ۷۲ ساعت ظاهر و بمدت ۴-۳ ماه ادامه یافت. کاهش شدت اسپاستیسیته و بهبود دامنه حرکتی در گروه تزریق اختلاف معنی دار با گروه دوم نشان داد ( $P < 0/001$ ). بهبود فعالیت حرکتی در گروه تزریق دیده شد، بدین ترتیب که ۵ کودک از گروه تزریق که قادر به راه رفتن نبودند توانستند با کمک راه بروند و در ۵ کودک نیز الگوی راه رفتن بهتر شد ( $P = 0/014$ ). در دو مورد از بیماران ضعف ژنرالیزه بعد از تزریق دیده شد.

**نتیجه گیری:** بر اساس این مقاله میتوان نتیجه گرفت توکسین بوتولینوم، (دیسپورت) می تواند در کاهش اسپاستیسیته و بهبود نسبی عملکرد کودکان فلج مغزی بعنوان یک روش درمانی بکار رود.

**کلید واژه ها:** فلج مغزی، اسپاستیسیته، بوتولینوم توکسین

### مقدمه

توکسین بوتولینوم A علاوه بر اینکه کم عارضه می باشد باعث کاهش اسپاسم نیز می شود. این توکسین با کاهش اسپاسم در عضلات باعث بهبود در وضعیت اندامها و مراقبتهای بهداشتی، بهبود در تحرک و در عملکرد اندام مبتلا، کاهش دفورمیتی و تاخیر در نیاز به جراحی و بهبود و تقویت اثرات فیزیوتراپی می شود. علاوه بر آن تزریق این دارو به سادگی و بدون نیاز به بیهوشی انجام شده و همراه با عوارض نمی باشد (۱،۲).

توکسین بوتولینوم A باعث بلوک قابل برگشت نوروماسکولار جانکشن می شود که در درمان دیستونی هایی مثل بلغارواسپاسم، همی فاسیال اسپاسم، دیستونی سرویکال و استرابیسم به کار می رود. اولین گزارش موفقیت آمیز از استفاده از این توکسین در بیماران فلج مغزی در سال ۱۹۹۳ توسط Komaj انجام گرفته است (۲).

فلج مغزی شایعترین علت ناتوانی در کودکان محسوب می شود (۳-۲ مورد در ۱۰۰۰ تولد) و ۷۵ درصد این بیماران از نوع اسپاستیک می باشند. در این گروه اسپاستیسیته بزرگترین مشکل عملکردی محسوب می شود. اسپاستیسیته از نظر تعریف افزایش مقاومت به حرکت پاسیو ثانویه به هیپرفلکسی است که بعد از ضایعات نرون محرکه فوقانی دیده می شود. در کودکان مبتلا به فلج مغزی اسپاستیسیته منجر به اختلال در حرکت، اختلال در فعالیتهای روزمره و در طول زمان باعث کوتاهی عضلات می شود (۱،۲،۳). روشهای متعددی در درمان اسپاستیسیته پیشنهاد شده از جمله دارو درمانی (شامل دیازپام، بکلوفن، دانترولن)، درمان توانبخشی، بلوک عصب با تزریق فنل و الکل و در نهایت جراحی، که هیچکدام از این روشها در کاهش اسپاسم تاثیر چشمگیری نداشته و از طرفی بعضی از آنها مثل جراحی بدون عوارض نیستند. در مطالعات اخیر نشان داده شده تزریق داخل عضلانی

اسپاستیسیته یکی از عضلات هامسترینگ، گاستروکنمیوس یا اداکتور بود. تزریق با استفاده از سوزن  $2\text{ ml}-23\text{ G}-0.7\times 32\text{ mm}$  در محل تقریبی موتورپوینت انجام شد. محل تقریبی موتورپوینت در عضلات با تاندون دراز در حد فاصل  $1/3$  پروگزیمال و  $2/3$  دیستال می باشد(۴).

بعد از تزریق آموزش ورزشهای کششی و اسپلینت شبانه توصیه شد. گروه کنترل تحت درمانهای رایج فیزیوتراپی که مشابه گروه مورد بود ماه اول ۳ روز در هفته و سپس ۲ روز در هفته تا ۵ ماه، قرار گرفتند. اثرات درمان با بررسی شدت اسپاستیسیته، دامنه حرکتی و نحوه راه رفتن و میزان رضایت والدین قبل از شروع درمان، ۷۲ ساعت بعد و سپس همراه تا ۵ ماه بررسی شد. نحوه راه رفتن بر اساس وضعیت زانو و مچ پا و سرعت راه رفتن بصورت کیفی و دامنه حرکتی توسط گونیومتر در مفصل درگیر و شدت اسپاستیسیته با معیار Ashworth بررسی شد. برای مقایسه درصد بهبودی راه رفتن در دو گروه از آزمون دقیق فیشر، برای مقایسه دامنه حرکتی قبل و بعد از درمان در هر گروه از آزمون T زوج، برای مقایسه اختلاف دامنه حرکتی قبل و بعد درمان در دو گروه از آزمون تی مستقل و برای مقایسه شدت اسپاستیسیته قبل و بعد از درمان در هر دو گروه از آزمون ویل کاکسون استفاده شد.

### یافته ها

توکسین بوتولینوم A به همراه درمانهای توانبخشی در کاهش اسپاستیسیته موثر است و اثرات دارو ۷۲-۲۴ ساعت پس از تزریق شروع می شود. در موارد بررسی شده در گروه تزریق اثر توکسین طی ۷۲-۲۴ ساعت بعد از تزریق شروع شده و تا ۴-۳ ماه ادامه یافت و بهبود تون عضلانی در این دوره واضح بوده است، ۴-۳ هفته بعد از شروع درمان بهبود فعالیت های فانکشنال در ۱۰ نفر از گروه تزریق (۴۱٪) دیده شد. بطوریکه وضعیت راه رفتن در ۵ مورد از کودکان گروه تزریق که قادر به راه رفتن نبودند بهتر شد و در ۵ مورد کیفیت راه رفتن از لحاظ وضعیت مفاصل هیپ زانو و مچ پا و سرعت راه رفتن بهتر شد ( $P = 0.014$ ). در حالیکه در گروه کنترل طی این مدت بهبود فانکشنال واضحی نداشتیم.

هدف این مقاله بررسی قابلیت تحمل و اثر این توکسین در کودکان مبتلا به فلج مغزی اسپاستیک در بهبود فعالیت حرکتی و مراقبت روز مره، و نیز مدت دوام اثر این دارو می باشد. لازم به ذکر است بررسی های انجام شده روی توکسین بوتولینوم با استفاده از بوتوکس و با هدایت سوزن الکترومیوگرافی بوده، در این مطالعه ما از دیسپورت که فرم در دسترس این دارو و ضعیفتر از بوتوکس می باشد استفاده کردیم. نحوه تزریق نیز بدون هدایت الکترومیوگرافیک که نیاز به سوزنهای مخصوص دارد، می باشد.

### مواد و روش ها

جامعه مورد مطالعه کودکان مبتلا به فلج مغزی مراجعه کننده به درمانگاه اعصاب بیمارستان کودکان تبریز با حداقل اسپاستیسیته ۲ در معیار Ashworth و بدون دفورمیتی های ثابت و سابقه جراحی که عقب ماندگی ذهنی شدید نداشتند بود که به روش نمونه گیری ساده غیر احتمالی انتخاب شده و به بصورت تصادفی و یک در میان در دو گروه قرار گرفتند. نوع مطالعه تجربی حقیقی از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی (RCT) بوده است. ۳۵ کودک در محدوده سنی ۱۲-۱/۵ سال انتخاب شدند. این بیماران در دو گروه تحت درمان قرار گرفتند یک گروه کنترل ۱۱ نفری در محدوده سنی ۴/۵-۱/۵ سال تحت درمان فیزیوتراپی قرار گرفتند و در گروه مورد ۲۴ بیمار در گروه سنی ۱۲-۱/۵ سال تحت تزریق توام با درمان فیزیوتراپی قرار گرفتند جهت بررسی اثرات تزریق در گروه سنی ۱۲-۵ سال که بر اساس اطلاعات موجود اثرات تزریق در این گروه کمتر می باشد تعدادی از بیماران در این گروه سنی به گروه تزریق اضافه شد. معیارهای مورد بررسی شامل شدت اسپاستیسیته بر اساس معیار Ashworth (جدول) و دامنه حرکتی مفاصل درگیر بود (بمنظور عدم اختلال در آنالیز آماری درجه ۱ و +۱ در هم ادغام گردید). در تمام بیماران در شروع درمان معیار Ashworth ۲ یا بیش از ۲ بود هیچکدام مشکل سیستمیک، سابقه جراحی یا سابقه تزریق قبلی توکسین و عقب ماندگی ذهنی شدید نداشتند. در گروه مورد توکسین بوتولینوم A از نوع دیسپوررت با دوز  $15\text{ unit/Kg}$  رقیق شده با ۴ س سی سرم سالیین نرمال به عضله اسپاستیک مورد نظر تزریق شد. این عضله با توجه به شدت

جدول: درجه بندی اسپاستیسیته براساس معیار Ashworth

توصیف	شدت اسپاستیسیته
بدون افزایش تون عضلانی	۰
افزایش جزئی تون عضلانی، مقاومت جزئی در انتهای دامنه حرکتی	۱
افزایش جزئی تون عضلانی، مقاومت در کمتر از نصف دامنه حرکتی	+ ۱
افزایش مشخص تون عضلانی در سراسر دامنه حرکتی با حفظ کامل دامنه حرکتی	۲
افزایش قابل توجه تون عضلانی با محدود شدن دامنه حرکتی	۳
اندام درگیر درحالت فلکسیون یا اکستنسیون بوده و حرکت پاسیو مقدور نیست	۴

الکترومیوگرافی می تواند در تعیین محل موتورپوینت جهت تزریق کمک کند. دوز موثر دارو بر اساس وزن بیمار، شدت اسپاستیسیته و توده عضلانی متغیر است. تزریق ۱-۴۰ واحد توکسین بوتولینوم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به سرمدیال و لترال عضله گاستروکنمیوس باعث بهبود قابل توجه در پترن راه رفتن بیمار شده است. همچنین کاهش اسپاستیسیته در عضلات اداکتور و هامسترینگ با تزریق این توکسین گزارش شده. با کاهش اسپاسم عضلات آگونیست، عملکرد عضلات آنتاگونیست ضعیف تسهیل می شود و باعث بهبود بالانس عضلانی می گردد. بدین ترتیب از کنتراکچر مفصلی که مشکلات بسیاری را در فانکشن بیمار بوجود خواهد آورد جلوگیری می شود (۹،۱۰،۱۱،۱۲). در این تحقیق تزریق در کنار درمان روتین فیزیوتراپی که شامل استفاده از مدالیته های گرمایی، ارتوز و روشهای تقویتی عضله آنتاگونیست و تمرینات کششی عضله آگونیست بود به کار رفت که به درمان موثر این گروه کمک کرد. فرق این مطالعه با سایر مطالعات انجام شده در این است که در اغلب مطالعات از نوع بوتوکس و با هدایت الکترومیوگرافی تزریق انجام شده، در این مطالعه از دیسپورت و با استفاده از سرنگ معمولی تزریق صورت گرفته است.

بعد از تزریق دارو بفاصله ۷۲-۲۴ ساعت کاهش تون عضله اسپاستیک و بهبود دامنه حرکتی در مفاصل درگیر دیده می شود که نتیجتاً منجر به بهبود پوزیشن و فعالیت حرکتی اندام و فانکشن بیمار می گردد.

در کودکان با سنین بالاتر با توجه به اینکه اسپاستیسیته با رشد طولی عضله مداخله کرده و کنتراکچردینامیک در طول زمان به کنتراکچر استاتیک تبدیل شده است، نتایج حاصل از تزریق توکسین کمتر است ولی تزریق این توکسین در سنین پایین تر از ایجاد کنتراکچرهای استاتیک جلوگیری می کند. ضمناً کاهش تون و ضعف عضله اسپاستیک در مدت اثر این دارو (۴-۳ ماه) فرصت تقویت عضله آنتاگونیست را ایجاد می کند که به بقای اثر کاهش اسپاستیسیته کمک می کند.

### نتیجه گیری

توکسین بوتولینوم A (Dysport) با دوز ۱۵ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در کنار درمانهای فیزیوتراپی سبب کاهش اسپاستیسیته، بهبود دامنه حرکتی و بهبود نسبی فعالیت حرکتی در کودکان مبتلا به فلج مغزی می شود. مدت اثر این دارو ۴-۳ ماه بوده و عارضه جدی ندارد.

میانگین شدت اسپاستیسیته در گروه تزریق قبل از درمان (۲/۷۵±۰/۴۴) و بعد از درمان (۱/۷۵±۰/۶۸) ( $P<۰/۰۰۱$ )، میانگین دامنه حرکتی مفاصل درگیر براساس گونیومتری در این گروه قبل از تزریق (۱۱۸/۷۵±۴۶/۶۱) درجه و بعد از تزریق (۱۵۲/۹۲±۵۰/۸۰) درجه بود ( $P<۰/۰۰۱$ ). در گروه کنترل میانگین شدت اسپاستیسیته قبل از شروع درمان (۲/۲۷±۰/۴۷) و بعد از درمان (۲/۱۸±۰/۴) ( $P=۰/۱۵۷$ ) و میانگین دامنه حرکتی در مفاصل درگیر قبل از درمان (۱۳۷/۲۷±۴۹/۵۷) درجه و بعد از درمان (۱۴۵/۹۱±۴۹/۸۹) درجه بود ( $P=۰/۰۰۱$ ).

هرچند بهبود دامنه حرکتی مفاصل در گروه تزریق و کنترل بعد از درمان معنی دار می باشد ولی میزان اصلاح دامنه حرکتی در گروه تزریق بیش از گروه کنترل بود و اختلاف بین دو گروه معنی دار می باشد ( $P<۰/۰۰۱$ ). در بررسی عوارض دارو به جز دو مورد شلی عمومی بعد از تزریق عارضه خاصی در این گروه دیده نشد.

### بحث

تزریق توکسین بوتولینوم A دیسپورت توام با درمان توانبخشی در کاهش اسپاستیسیته در کودکان مبتلا به فلج مغزی اسپاستیک مفید است و در کاهش علائم و بهبود فانکشن و دامنه حرکتی این بیماران موثر می باشد.

توکسین بوتولینوم A به دو شکل موجود است. بوتوکس ۱۰۰IU/vial و دیسپورت ۵)500IU/vial. این دارو باعث مهار ریلیز استیل کولین در نوروموسکولر جانکشن می شود. این توکسین با اندوسیتوز وارد اکسون ترمینال می شود و با هدف قرار دادن پروتئین های ممبران باعث مهار آزاد شدن نوروترانسمیتر و آتروفی ناشی از دنرواسیون می شود. این ضعف و آتروفی به علت توانائی جوانه زدن و عصب دهی مجدد بعد از ۶-۲ ماه قابل برگشت است.

اثرات درمانی بعد از ۱ تا ۳ روز شروع شده و طی دو هفته به حداکثر می رسد (۶،۷،۸). میزان اثر دارو و تغییرات ایجاد شده به دوز دارو و نزدیک بودن به موتورپوینت بستگی دارد (۱،۲).

در تعدادی از بیماران (۳٪) با درمان طولانی مدت آنتی بادیهایی خنثی کننده تولید می شود. این مقاومت ایمنی یکی از دلایل مقاومت به درمان است.

برای کاستن این مقاومت باید: حداقل دوزیکار رود. فاصله تکرار جلسات درمانی حداقل ۳ ماه باشد. از تزریقات بوستر پرهیز شود. در بیمارانیکه مقاومت ایجاد شده از سایر انواع توکسین استفاده شود.

عوارض گزارش شده شامل: ضعف، خستگی، تهوع، سردرد است. عوارض نادر شامل مشکلات کیسه صفرا، پلکسوپاتی شبکه بازویی، بی اختیاری ادراری. تزریق این دارو در خانمهای حامله و شیرده و افراد با بیماری. نوروموسکولر ممنوع است (۱،۲)

## References

1. Katz RT, Dewald JPA, Schmit BD. Spasticity. In: Braddom RL, *Physical medicine & Rehabilitation*. 2<sup>nd</sup> ed, Philadelphia, WB, sunders, 2000; 592- 615.
2. Stempien LM, Gabler- spira D; Rehab of children & adults with cerebral palsy. In: Braddom RL, *physical medicine & Rehabilitation*. 2nd ed, Philadelphia, WB, sunders, 2000; 1191 – 1208.
3. Menkes JH, Sarnat HB, *Child Neurology*. 6 th edition, Philadelphia, Williams and wilkins, 2000; 444
4. Dumitru D, Amato A, Zwarts M. Never conduction studies. In: Dumitru D, *Electrodiagnostic Medicine*, 2<sup>nd</sup> ed, Philadelphia; Hanley and Belfus, 2000, p: 175
5. Suputtitada A. Managing spasticity in pediatric cerebral palsy using a very low dose of botulinum toxin Type A. *Am J phys Med Rehab*. 2000;**79**(4): 320-326
6. Mall V. Evaluation of BTA therapy in children with adductor spasm by gross motor function measure: *J- child neurol*. 2000. Ape; **15**(4): 214–7.
7. Yang TF. Treatment of Cp with botulinum toxin. *J Formos Med-Assoc*. 1999 Dec; **98**(12): 832-6.
8. Gorry- IS: Botulinum Toxin A in hamsting spasticity: *Gait posture*. 1999 Dec; **10**(3): 206-10.
9. Johnson-EA: Clostridial Toxins as therapeutic agents: Annu- ReV- Microbiol/1999; **53**:551-75.
10. Kedlaya D: Botulinum Toxin; *E Medicine Journal*, 2002; **3**(1); 1-11.
11. friedman A, Diamond M, Johnston MV, Daffner C: effects of botulinum toxin A on upper limb spasticity in children with cerebral palsy. *Am J phys Med Rehab*. 2000; (7): 53-59.
12. Wong V. use of bothlinum toxin injection in 17 children with spastic cerebral palsy. *pediatric. Neurol*. 1998; **18**: 124 – 131