

# TOKSINA BOTULINIKE NE TRAJTIMIN E DHIMBJES

EVA TROJA, ANRI TROJA\*

## Summary

### BOTULINUM TOXIN PAIN MANAGEMENT

Diagnosis and treatment of painful muscle syndromes can be a difficult and frustrating task for any clinician. Reports have described the purported effectiveness of using a biologic neuromuscular blocking agent, botulinum toxin, in the treatment of painful conditions associated with skeletal muscle. While incompletely understood and at times controversial, use of botulinum toxin in the treatment of conditions associated with involuntary muscle contraction, such as focal dystonia and spasticity, is supported by prospective, randomized clinical research. Moreover, not all such reports have demonstrated clear efficacy of the use of botulinum toxin under all circumstances. This article provides general direction and practical details for the clinician considering botulinum toxin for treatment of pain. Anatomic drawings for injection localization and dosing information are intended only as general guidelines; therapy with botulinum toxin always must be individualized, accounting for the patient's needs and the clinician's expertise.

#### Farmakologjia e Toksinës Botulinike

Toksina botulinike prodhohet nga bakteri anaerob *Clostridium botulinum*, një mikro-organizëm gram-pozitiv i gjetur në ujë dhe tokë. Toksina botulinike e tipit A (BoNT-A apo BTX-A) i përket familjes së neurotoksinave (të klasifikuara si tipi A, B, C1, C2, D, E, F, dhe G) me veti të njëjta. BoNT-A shkakton paraliza flakside (më shumë sesa rigide ose tetanike) nga bllokimi i çlirimit të acetilkolinës te ndermjetësuar nga futja e joneve të kalciumit [1], e kërkuar për kontraktimin muskular [2,3]. Epërsia terapeutike vjen nga përdorimi i kujdesshëm regjional i neurotoksinës së purifikuar. Toksinat botulinike të aprovuara nga FDA kanë potencia individuale të ndryshme. Produktet dhe indikacionet e aprovuara përfshijnë:

1. OnabotulinumtoxinA (botox, botox në kozmetikë)

- Botox – distonia cervikale, hiperhidroza aksilare primare e rëndë, strabizmus, blefarospazma

- Botox në kozmetikë – vijat glabelare të moderuara deri në të rënda

2. AbobotulinumtoxinA (dysport) – distonia cervikale, vijat glabelare të moderuara deri në të rënda

- Incobotulinumtoxin A (xeomin) - distonia cervikale, blefarospazma

3. Rimabotulinumtoxin B (myobloc) - distonia cervikale

Suksesi i supozuar i toksinës botulinike në trajtimin e dhimbjes i përket aftesisë së saj për të bllokuar çlirimin e acetilkolinës në sinaps. Neurotoksina mendohet se vepron vetëm në mbaresat nervore motore duke anashkaluar fibrat nervore sensore. Megjithatë, efektet e saj në neuronet e ndjeshmërisë janë paraqitur në studimet paraklinike [4,5,6,7]. Ka të ngjarë të ndodhin efekte analgjike, të cilat nuk vijnë nga bllokimi i fibrave aferente në vendin e injeksionit, por nga efektet dytësore që mund të jenë rezultat i paralizes muskulare, përmirësimit të fluksit të gjakut, çlirimit të fibrave nervore nën shtypjen nga kontraktimi jonormal muskular, dhe ndoshta më e rëndësishmja, nga efektet e toksinës mbi neuronet e ndjeshmërisë.

#### Doza letale mesatare (LD50)

Doza mesatare letale (LD50) është afërsisht 3000 njësi për një të rritur 70 kg. Dozat tipike për grupet e

mëdha të muskujve janë nga 60-400 njësi totale në një trajtim të vetëm, megjithatë në praktikë doza relative maksimale prej 360 njësi jepet jo më herët se 12 javë nga doza e kaluar.

#### **Efektet anësore**

Meqënëse mekanizmi i veprimit të BoNT-A është shumë specifik, efektet anësore janë të pazakonta, kurse efektet sistemike janë të rralla. Janë raportuar efekte të tjera anësore, por ato nuk vijnë nga trajtimi me BoNT-A. Ato përfshijnë dhimbjen muskulore, dhimbjen e kokës, ethe, të dridhura, hipertension, dobësi, diarre dhe dhimbje abdominale. Dobësia muskulare, efekti predominues i injeksionit të toksinës botulinike mund të konsiderohet efekt anësor kur ndodh në një zonë të padëshiruar. Pas injektimit afër laringut mund të ketë vështirësi në gëlltitje.

#### **Përdorimi i toksinës botulinike në erregullimet neuromuskulare të dhimbshme**

Studime të mëparshme të rasteve me kontraktime muskulare të pavullnetshme kanë siguruar disa fakte të tërthorta të efekteve analgjezike të toksinës botulinike. Kërkimi i MEDLINE – it nga viti 1966 deri në 2005 në më shumë se 40 studime klinike nxorri në përfundim se toksina botulinike trajtonte disa raste dhimbjesh si p.sh., bërryli i tenisit, fisura kronike, dhimbja e kokës (përfshirë migrenën), sindromi piriformis, dhimbja miofasciale dhe faciale, sindromi i artikulacionit temporomandibular, dhimbjet e fundshpinës, dhimbja kronike prostatike [8,9,10,11,12,13,14,15, 16,17,18,19,20,21]. Disa pacientë të trajtuar për kontraktime muskulare të pavullnetshme (p.sh. distoni) raportuan pakësim të dhimbjes.

Studime të tjera u bënë nga Nënkomiteti i Vlerësimit të Teknologjisë dhe Terapeutikës së Akademisë Amerikane të Neurologjisë [22]. Sipas raportit të nënkomitetit, faktet treguan që toksina botulinike mund të jetë e dobishme në trajtimin e dhimbjeve të fundshpinës, por nuk është efektive kundër migrenës episodike dhe dhimbjes kronike tensive të kokës.

Një raport gjerman shqyrtoi efikasitetin e toksinës botuline kundër dhimbjes tensive të kokës [23] dhe pacientët që morën injeksione BoNT-A patën një pakësim të dukshëm në zgjatjen e dhimbjes në krahasim me grupin placebo.

#### **Toksina botulinike dhe dhimbja miofasciale**

Shumë terapi janë të vlefshme në pacientët që kanë sindromin e dhimbjes miofasciale. Dallimet në format

e trajtimit (dhe të diagnozës) së këtij çrregullimi ndoshta vijnë nga ndryshimet në kulturë, në trajnim dhe në njohjen e sindromit. Etiologjia e sindromit të dhimbjes miofasciale e lidhur me zonat dhimbje-nxitëse është e paqartë. Disa klinikistë besojnë se ajo rezulton ose nga një episod akut i mbingarkesës së muskulit, ose nga lodhja kronike e përsëritur. Vetëm në pak studime prospektive injeksioni në muskul me toksinën botulinike ka treguar efikasitet për dhimbjen miofasciale me origjinë nga pikat dhimbje-nxitëse. Megjithatë efikasiteti i provave në shumë qendra është në mungesë [8].

#### **Përfundime klinike**

##### **Toksina botulinike dhe muskujt e kolonës**

BoNT-A frenon çlirimin e neurotransmetuesve që perfishihen në përcimin e dhimbjes, si glutamati dhe substanca P në minj. Një model dhimbje i nxitur nga formalina në minj tregoi që injeksioni lokal periferik i BoNT-A mund të reduktojë çlirimin e glutamatit, shënjat e dhimbjes dhe edemat lokale pa shfaqur dobësi muskulare. Këto vëzhgime paraklinike tashmë janë vërtetuar edhe në njerëz; ato mbështesin përdorimin e BoNT-A në kushtet e dhimbjes kronike, përfshirë edhe sindromën miofasciale kronike.

##### **Kur duhet konsideruar toksina botulinike**

Indikacionet e trajtimit nuk janë plotësisht të qarta për pacientët me sindromën e dhimbjes miofasciale. Këta pacientë mund të jenë kandidatë për trajtim:

- nëse nuk janë përgjigjur ndaj trajtimit tradicional,
- kane patur një problem kronik për 3 muaj ose më gjatë,
- ka bindje se janë përjashtuar shkaqet e tjera jomuskulare,
- kanë pika të njohura dhimbje-nxitëse.

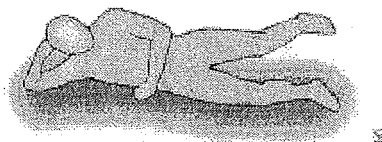
Klinikisti duhet të jetë i kujdesshëm në përdorim e toksinës botulinike për dhimbjen miofasciale. Përdorimi i BoNT-A –së është miratuar në SHBA vetëm për dhimbjen që lidhet me distoninë cervikale. Faktorët që favorizojnë qetësimin e dhimbjes në sindromin miofascial janë hipertrofia muskulore, shtypja neurogjene ose vaskulare dhe vendndodhja anatomike e izoluar e muskulit nga strukturat e tjera. Një nga kushtet që plotëson këto kritere është sindromi i muskulit piriform.

##### **Përdorimi i toksinës botulinike në sindromin e muskulit piriformis (SMP)**

Diagnoza e sigurt është e diskutueshme. SMP prezantohet me simptoma që duken të çuditshme. Pacientët janë tipikisht femra, kanë histori traumash/

kontuzionesh të pelvisit (zakonisht nga rrëzime), ankohen për dhimbje të thellë në muskujt e pasëm pelvikë dhe kokse, që rrezatohet në kofshë ose edhe në këmbë. Këto shenja mund të vijnë kur shtypet nervi iskiadik nga kontraktimi i muskulit piriform. Në ekzaminimin klinik, duke shtypur në pikën midis sakrumit dhe trokanterit të madh pacienti ndien dhimbje. Palpimi i pikave dhimbje-nxitëse në kupolën posterolaterale të rektumit bën që dhimbja të ndihet edhe në kofshë apo më poshtë në këmbë.

Manovra Beatty (shiko figurën më poshtë) është metodë klinike e dobishme që kontraktin muskulin piriformis dhe riprodhon dhimbjen në regjionin gluteal [24]. Megjithatë duke ditur se sindroma SPM shkakton shtypjen e nervit iskiadik në nivelin koksofemoral, duhen përjashtuar shkaqe të tjera të shtypjes (p.sh. hernia e diskut lumbar).



Manovra Beatty

Në sindromën piriforme, EMG është pothuajse gjithmonë normale. Në qoftë se ka shtypje të nervit iskiadik që sjell dëmtim të aksonit, çrregullimet duhet të jenë distalisht muskulit piriform. Një provë e veçantë e përqueshmërisë nervore, refleksi H, raportoi se në SMP ka anomali përçimi, sepse gjatë abduksionit, rrotullimit intern dhe fleksionit të kofshës shtypet nervi iskiadik.

Në disa pacientë, nëse trajtimi konservativ në SMP dështon, duhet të konsiderohen injektme lokale me anestetikë dhe/ose steroidë. Disa pacientë mund të kenë përfitime të shkurtra në kohë kur këto injektme bëhen në pikat dhimbje-nxitëse. Ky nëngrup mund të ketë gjithashtu përfitim nga trajtimi me BoNT-A.

#### Metodat e injeksionit

Terapia me toksinën botulinike duhet të individualizohet për pacientin dhe klinikistin. Kërkesat për mjete duhet të përcaktohen sipas nevojave të pacientit, trajnimit të klinikistit dhe vendit anatomik të injeksionit. Për shembull, në trajtimet për blefarospazëm zakonisht bëhen disa injeksione të thjeshta rreth syrit pa kërkesen e mjeteve të veçanta; megjithatë injeksionet në kompartimente të thella të fundshpinës, si p.sh., në muskulin psoas major, mund të kërkojnë përdorimin e teknikave të veçanta. Një

shiringë 1 ml e tipit tuberkulinë me age 5/8-inch 25-G është e përshtashme për muskujt sipërfaqësorë. Për muskujt e vegjël (p.sh., facialë), një age 1-inch 30-G është e mjaftueshme. Për muskujt më të mëdhenj (si ata të pasëm të kofshës) mjafton një age 1-inch ose 1.5-inch 25-G.

Për shumicën e muskujve të gjymtyrëve, rekomandohet përdorimi i elektromiografisë (EMG) ose nxitjes së pikës motore për të identifikuar muskujt, veçanërisht muskujt e vegjël të parakrahut. Për shembull, injektimi në muskulin flexor digitorum sublimis është gati i pamundur të kryhet pa përdorur paraprakisht EMG.

Pasi pacienti vendoset në pozicionin që muskuli i dëshiruar të jetë i relaksuar, duhet lokalizuar pika motore. Toksina botulinike duhet dhënë pas aspirimit me shiringë për të parandaluar injektimin intravaskular. Në qoftë se përdoret alkooli për dezinfektimin e lëkures, ajo duhet të jetë e thatë sepse ndodh çaktivizimi i toksinës. Përdorimi i dhomave të veçanta apo sterile nuk i nevojshëm në rastet e injektimeve intramuskulare që përdorin age me kalibër të vogël.

#### Ndjekja pas injeksionit

Në rastin e shqetësimeve apo dhimbjeve gjatë 24-48 orëve pas injeksionit, mund të jepen miorelaksantë ose acetaminofen. Analgjezikët më të fortë zakonisht nuk janë të nevojshëm.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Martindale 35 ed., The complete drug reference 2007.
2. Melling J, Hambleton P, Shone CC. Clostridium botulinum toxins: nature and preparation for clinical use. *Eye*. 1988;2 ( Pt 1):16-23.
3. Sellin LC. The action of botulinum toxin at the neuromuscular junction. *Med Biol*. Feb 1981; 59(1):11-20.
4. Arezzo JC. Possible mechanisms for the effects of botulinum toxin on pain. *Clin J Pain*. Nov-Dec 2002;18(6 Suppl):S125-32.

5. **Blersch W, Schulte-Mattler WJ, Przywara S, et al.** Botulinum toxin A and the cutaneous nociception in humans: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Neurol Sci.* Dec 15 2002;205(1):59-63.
6. **Mense S.** Neurobiological basis for the use of botulinum toxin in pain therapy. *J Neurol.* Feb 2004;251 Suppl 1:11-7.
7. **Aoki KR.** Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache.* Jul-Aug 2003;43 Suppl 1:S9-15.
8. **Jeynes LC, Gauci CA.** Evidence for the use of botulinum toxin in the chronic pain setting—a review of the literature. *Pain Pract.* Jul-Aug 2008;8(4):269-76.
9. **Colak T, Ipek T, Kanik A, Aydin S.** A randomized trial of botulinum toxin vs lidocain pomade for chronic anal fissure. *Acta Gastroenterol Belg.* Oct-Dec 2002;65(4):187-90.
10. **Davies J, Duffy D, Boyt N, et al.** Botulinum toxin (botox) reduces pain after hemorrhoidectomy: results of a double-blind, randomized study. *Dis Colon Rectum.* Aug 2003; 46(8):1097-102.
11. **Freund B, Schwartz M, Symington JM.** Botulinum toxin: new treatment for temporomandibular disorders. *Br J Oral Maxillofac Surg.* Oct 2000;38(5):466-71.
12. **Freund BJ, Schwartz M.** Relief of tension-type headache symptoms in subjects with temporomandibular disorders treated with botulinum toxin-A. *Headache.* Nov-Dec 2002; 42(10):1033-7.
13. **Girdler NM.** Use of botulinum toxin to alleviate facial pain. *Br J Hosp Med.* Oct 5-18 1994; 52(7):363.
14. **Godevenos D, Pikoulis E, Pavlakis E, et al.** The treatment of chronic anal fissure with botulinum toxin. *Acta Chir Belg.* Oct 2004;104(5):577-80.
15. **Johnstone SJ, Adler CH.** Headache and facial pain responsive to botulinum toxin: an unusual presentation of blepharospasm. *Headache.* May 1998;38(5):366-8.
16. **Layeeque R, Hochberg J, Siegel E, et al.** Botulinum toxin infiltration for pain control after mastectomy and expander reconstruction. *Ann Surg.* Oct 2004;240(4):608-13; discussion 613-4.
17. **Minguez M, Melo F, Espi A, et al.** Therapeutic effects of different doses of botulinum toxin in chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum.* Aug 1999;42(8):1016-21.
18. **Nixdorf DR, Heo G, Major PW.** Randomized controlled trial of botulinum toxin A for chronic myogenous orofacial pain. *Pain.* Oct 2002;99(3):465-73.
19. **Von Lindern JJ.** Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with temporo-mandibular dysfunction. *Acta Neurol Belg.* Mar 2001;101(1):39-41.
20. **Von Lindern JJ, Niederhagen B, Bergé S, et al.** Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity. *J Oral Maxillofac Surg.* Jul 2003;61(7):774-8.
21. **Wollina U, Konrad H.** Botulinum toxin A in anal fissures: a modified technique. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Sep 2002;16(5):469-71.
22. **Naumann M, So Y, Argoff CE, et al.** Assessment: botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* May 6 2008;70(19):1707-14.
23. **Straube A, Empl M, Ceballos-Baumann A, et al.** Pericranial injection of botulinum toxin type A (Dysport) for tension-type headache - a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Neurol.* Mar 2008;15(3):205-13.
24. **Beatty RA.** The piriformis muscle syndrome: a simple diagnostic maneuver. *Neurosurgery.* Mar 1994;34(3):512-4; discussion 514.