

## بررسی تأثیر سم بوتولینیم در کاهش درد در نورالژی بعد از زونا

دکتر محمد رضا عماد<sup>۱</sup>، دکتر مریم عماد<sup>۲</sup>، دکتر پریسا طاهری<sup>۳</sup>

### چکیده

**مقدمه:** شایع‌ترین عارضه‌ی زونا، دردهای عصبی بعد از آن (Postherpetic Neuralgia یا PHN) می‌باشد که طی آن فرد مبتلا هفته‌ها یا حتی سال‌ها بعد از ابتلا به بیماری از درد ناراحت‌کننده‌ای رنج می‌برد. از درمان‌های دارویی مختلفی برای تسکین این درد استفاده شده است اما چون افراد مبتلا اغلب بالاتر از ۶۰ سال سن دارند و به بیماری‌های متعددی نیز مبتلا هستند، دچار عوارض دارویی می‌گردند. تزریق زیر جلدی سم بوتولینوم از جمله‌ی درمان‌های جدیدی است که به تازگی برای کنترل درد این بیماران مطرح شده، عوارض آن نیز کم می‌باشد. از آن جایی که مطالعات در این باره بیشتر به صورت گزارش موردی است، در این مطالعه بر آن شدیم تا اثر تزریق زیر جلدی سم بوتولینوم را بر روی تعدادی از بیماران مبتلا به دردهای عصبی بعد از زونا بررسی کنیم.

**روش‌ها:** این مطالعه به صورت مداخله‌ای با نمونه‌گیری آسان بر روی ۱۵ بیمار مبتلا به نورالژی بعد از زونا انجام شد. بعد از گرفتن رضایت‌نامه، اطلاعاتی شامل سن، جنس، تعیین محل ضایعه و درماتوم درگیر، تعیین مدت زمان ابتلا و تعیین شدت درد بر اساس VAS در فرمی ثبت شد. سپس سم بوتولینوم به صورت زیر جلدی به میزان ۱۵ واحد به ازای هر ۱۰ سانتی‌متر مربع درگیری تزریق گردید. در روز دوم، هفته‌ی دوم و هفته‌ی چهارم پس از تزریق بیماران پی‌گیری شدند و درد آن‌ها بر اساس معیار (VAS) Visual analog score اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون Repeated measure ANOVA در نرم‌افزار SPSS<sup>۱۶</sup> تجزیه و تحلیل گردید.

**یافته‌ها:** از ۱۵ بیمار بررسی شده، ۶ نفر مرد و ۹ نفر زن بودند. میانگین سنی آنان  $4/5 \pm 60$  سال و میانگین مدت درگیری ۶/۵ ماه بود. میانگین VAS در روز دوم ۶/۴ در هفته‌ی دوم ۷/۲ و در هفته‌ی چهارم ۷/۶ بود. به طور کلی، درد بیماران در هفته‌ی چهارم بعد از تزریق کاهش نشان داد ولی از نظر آماری این کاهش معنی‌دار نبود ( $P = 0/06$ ).

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد که تزریق زیر جلدی سم بوتولینوم درد بیماران مبتلا به دردهای عصبی بعد از زونا را کاهش می‌دهد. اگرچه این کاهش درد در هفته‌های بعدی تزریق کم می‌شود ولی باز هم نسبت به قبل از تزریق، درد را برای بیماران قابل تحمل‌تر می‌سازد. امکان دارد تکرار تزریق در کنترل درد بیشتر مؤثر باشد.

**واژگان کلیدی:** درد پس از زونا، درد، سم بوتولینوم، زونا

### مقدمه

سال ۶/۹ درصد و در افراد بالای ۷۰ سال حدود ۱۸/۵ درصد گزارش شده است (۳). این نورالژی بیشتر اعصاب سینه‌ای، گردنی و عصب تری‌ژمینال را گرفتار می‌کند (۴)؛ درد ناشی از این عارضه به صورت درد مداوم با کیفیت سوزشی و یا به صورت آلودینیای (Allodynia) متناوب و تیر کشنده است (۵). ۹۰ درصد بیماران مبتلا به دردهای

شیوع بیماری زونا در افراد سالم زیر ۲۰ سال حدود ۱ در ۱۰۰۰ و در افراد بالای ۸۰ سال ۱۰-۵ برابر بیشتر است (۱). شایع‌ترین عارضه‌ی زونا، نورالژی به دنبال آن (Postherpetic neuralgia یا PHN) می‌باشد که در افراد پیر شایع و در کودکان نادر است. فراوانی این عارضه در افراد زیر ۶۰ سال ۲ درصد (۲)، در ۶۹-۶۰

<sup>۱</sup> دانشیار، گروه طب فیزیکی و توان‌بخشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

<sup>۲</sup> استادیار، گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

<sup>۳</sup> دستیار، گروه طب فیزیکی و توان‌بخشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر پریسا طاهری

یا شروع درد در محل ابتلا به زونا حداقل پس از یک ماه از شروع ضایعات جلدی، عدم استفاده‌ی قبلی از سم بوتولینوم در درمان درد مربوط، نداشتن اختلالات انعقادی، نداشتن عفونت موضعی و بوتولینوم، نداشتن سابقه‌ی آلرژی به مواد بی‌حس‌کننده‌ی موضعی، عدم وجود تومور در ناحیه، نداشتن سپتی‌سمی، عدم حاملگی و شیردهی و نداشتن بیماری‌های روانی و عقب‌ماندگی ذهنی، عدم مصرف آمینوگلیکوزید، نداشتن سابقه‌ی بیماری میاستنی گراویس (Myasthenia gravis) و یا ایتون لامبرت (Lambert-Eaton) می‌باشد.

قبل از شروع مطالعه، موضوع و روش اجرای مطالعه در کمیته‌ی اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی شیراز مطرح و جهت انجام آن اجازه کسب شد و کد مربوط اخذ گردید.

پس از انتخاب هر بیمار، در مورد مشخصات دارو و روش تزریق، عوارض احتمالی تزریق و احتمال تأثیر تزریق بر روی درد توضیحات مختصری داده شد؛ در صورت تمایل بیمار و اخذ رضایت‌نامه‌ی کتبی، فرم جمع‌آوری اطلاعات متشکل از نام و نام خانوادگی، سن، جنس، آدرس، شماره‌ی تلفن، شکایت اولیه، تعیین محل ضایعه و درماتوم درگیر، تعیین مدت زمان ابتلا به دردهای عصبی بعد از زونا و تعیین شدت علائم بر اساس Visual analog scale (VAS)، که یک معیار استاندارد جهت برآورد شدت درد بر اساس گزارش بیمار از میزان درد احساس شده است، تکمیل گردید. VAS نزاری است که از صفر تا ده تقسیم بندی شده است؛ صفر نشان دهنده‌ی این است که بیمار هیچ دردی را گزارش نمی‌دهد و ده وقتی است که بدترین دردی که تا کنون تجربه کرده است را گزارش می‌دهد (۱۲). نمونه‌ها شامل بیمارانی بودند که

عصبی بعد از زونا دچار آلودینیا می‌شوند که با محرک‌های معمولی غیر دردناک، مانند نور و تماس، دچار درد می‌گردند (۶).

درد و ناراحتی در نورالژی بعد از زونا ممکن است آن قدر شدید باشد که فشار حاصل از آن بتواند بیمار را دچار مشکلات روانی نظیر اختلال خواب، کاهش اشتها و کاهش میل جنسی کند (۴) و یا حتی به علت شدت و تداوم درد باعث خودکشی بیمار شود.

یکی از روش‌های جدید برای درمان نورالژی‌ها، از جمله دردهای عصبی بعد از زونا، استفاده از سم بوتولینوم است (۷-۸). مطالعات در این باره نشان داده است که تزریق زیر جلدی بوتولینوم می‌تواند برای بیماران اثر ضد درد طولانی مدت با کمترین عوارض جانبی، نظیر اختلالات شناختی، ایجاد کند (۹-۱۱).

از آن جایی که بیشتر مطالعات در مورد نتایج درمانی دردهای عصبی بعد از زونا توسط سم بوتولینوم بسیار محدود و به صورت گزارش‌های موردی بود، نیاز به مطالعات بیشتر در زمینه‌ی میزان غیر فلجی سم بوتولینوم، به خصوص در تزریق زیر پوستی، در درمان دردهای استحال‌های عصبی در زونا محسوس بود. در این مطالعه بر آن شدیم تا اثر سم بوتولینوم A را بر روی درمان دردهای عصبی بعد از زونا بررسی نماییم تا در صورت اثر مثبت، بیماران بتوانند جهت بهبود کیفیت زندگی و رفع درد خود با عوارض کمتر دارویی از آن بهره‌برند.

## روش‌ها

در این مطالعه‌ی مداخله‌ای، ۱۵ بیمار مبتلا به دردهای عصبی بعد از زونا به روش نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند. معیارهای ورود بیماران به مطالعه شامل سن بیشتر از ۱۸ سال، ابتلا به نورالژی بعد از زونا با تداوم

VAS در جلسات اولیه، تعیین درماتوم درگیر، تعیین VAS، تزریق سم بوتولینوم و انجام پی‌گیری توسط یک نفر انجام گردید. در صورتی که بیمار به این روش درمانی پاسخ نمی‌داد، تحت درمان با روش‌های معمول قرار می‌گرفت.

کلیه اطلاعات وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) گردید. از آماره‌های توصیفی میانگین، انحراف معیار و دامنه‌ی تغییرات برای توصیف داده‌ها و برای بررسی تأثیر دارو از مدل آماری Repeated measure ANOVA استفاده گردید. در این مدل، متغیر وابسته VAS اندازه‌گیری شده قبل از تزریق و متغیرهای عامل، VAS اندازه‌گیری شده در دفعات بعدی بود. سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

از ۱۵ بیمار تحت بررسی ۶ نفر مرد و ۹ نفر زن بودند؛ کمترین سن ۵۰ و بیشترین سن ۶۷ سال با میانگین  $4/5 \pm 60$  سال بود. کمترین مدت درگیری ۱ و بیشترین آن ۳۶ ماه با میانگین و انحراف معیار  $8/4 \pm 6/4$  ماه بود. تعداد درماتوم درگیر از ۲ تا ۷ متغیر و به طور متوسط،  $1/3 \pm 4$  درماتوم بود.

میانگین VAS قبل از تزریق ۱۰، VAS در روز دوم حداقل صفر و حداکثر ۱۰ با میانگین و انحراف معیار  $4/4 \pm 6/4$ ، VAS هفته‌ی دوم حداقل صفر و حداکثر ۱۰ با میانگین و انحراف معیار  $4/2 \pm 7/2$  و VAS هفته‌ی چهارم حداقل صفر و حداکثر ۱۰ با میانگین و انحراف معیار  $3/7 \pm 7/6$  بود.

نمودار ۱، تغییرات VAS را بعد از تزریق بوتولینوم در روز دوم، هفته‌ی دوم و ماه اول در بیماران نشان

حداقل یک ماه سابقه‌ی ابتلا به زونا داشته، دچار دردهای عصبی بعد از زونا شده بودند، به درمان‌های معمول پاسخ نداده و به درمانگاه‌های پوست و توان‌بخشی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز در مدت یک سال مراجعه کرده بودند. در این مدت فقط ۱۵ بیمار با داشتن شرایط ورود به مطالعه رضایت دادند تا در مطالعه‌ی حاضر شرکت کنند. شدت درد بر اساس VAS قبل از تزریق بوتولینوم در همه‌ی بیماران اندازه‌گیری شد. ابتدا قبل از تزریق در محل ضایعه، ژل لیدوکائین ۲ درصد استعمال گردید؛ سپس بر اساس الگوی انتخابی ما برای هر بیمار، ۱۵ واحد سم بوتولینوم Dysport رقیق شده با لیدوکائین ۲ درصد به ازای هر  $10 \text{ cm}^2$  از مساحت دردناک به صورت داخل‌جلدی با استفاده از سوزن انسولین تزریق گردید. وزن و فعالیت سم بوتولینوم A بسته به کارخانه‌ی سازنده متفاوت است. ۱ ویال محصول ساخت کارخانه‌های آمریکا تحت عنوان بوتوکس A حاوی ۱۰۰ واحد است؛ در حالی که ۱ ویال محصول ساخت کارخانه‌های انگلستان تحت عنوان Dysport حاوی ۵۰۰ واحد می‌باشد. از نظر میزان عملکرد، هر واحد بوتوکس ۳ برابر Dysport است. برای بیماران، هر ویال بوتولینوم Dysport با ۴ سی‌سی لیدوکائین ۲ درصد رقیق شد و مورد استفاده قرار گرفت. تعداد و مقدار تزریق‌ها بر اساس وسعت منطقه‌ی دردناک، برای هر بیمار متفاوت بود.

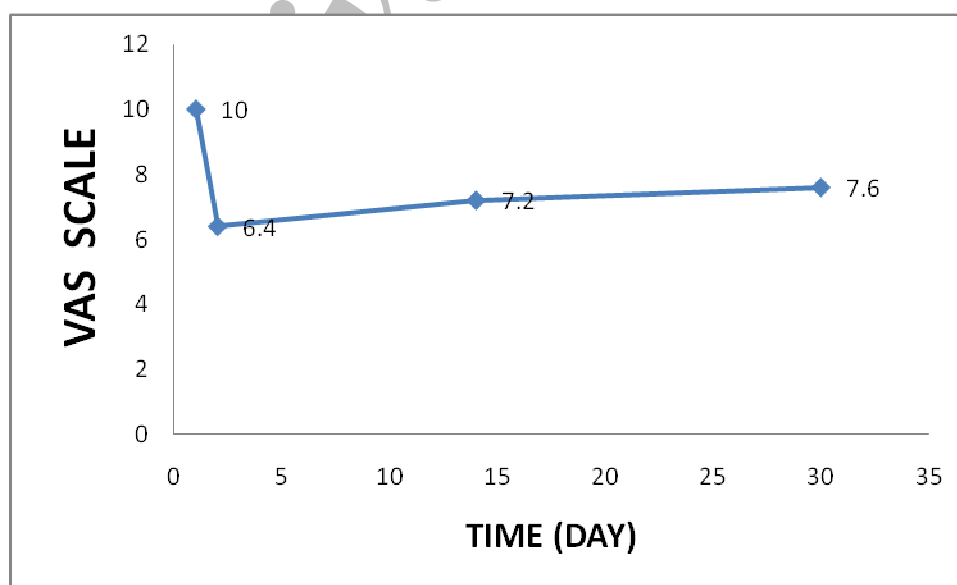
برای هر بیمار یک نوبت تزریق انجام گردید؛ سپس همه‌ی بیماران در روز دوم، هفته‌ی دوم و یک ماه بعد از تزریق پی‌گیری و ویزیت شدند و برای آن‌ها در طی این سه جلسه VAS، جهت تعیین شدت درد باقی‌مانده، تکمیل شد. تمام مراحل از معاینه‌ی

نورالژی تحت حاد که بعد از بهبودی بشورات ادامه می‌یابد ولی در کمتر از ۴ ماه برطرف می‌شود و نورالژی بعد از زونا یا PHN که بیشتر از ۴ ماه از شروع بشورات ادامه می‌یابد (۱۳). یکی از دلایل تداوم درد در ماه‌های بعد از زونا، افزایش فیبرهای عصبی کوچک حاوی ماده‌ی P و کاهش فیبرهای عصبی بزرگ، که اثر مهارى در انتقال درد دارند، می‌باشد (۱۴). درد بعد از زونا مکانیسم پیچیده‌ای دارد؛ از این رو، درمان‌های مختلفی برای دردهای عصبی بعد از زونا توصیه شده است که شامل مسکن‌های معمولی، ضد افسردگی سه حلقه‌ای، کاربامازین، گاباپنتین، پرفنازین، هالوپریدول، فنوفنارین، آسپرین، مخدر، تکنیک‌های شناختی مثل Relaxation، هیپوتیزم و بیوفیدبک و روش‌های تهاجمی مانند بلوک عصبی منطقه‌ای و تحریک ستون خلفی نخاع می‌باشد (۱۷-۱۵).

می‌دهد. به طور کلی درد بیماران نسبت به قبل از تزریق کاهش نشان داد؛ ولی این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P = 0/06$ ). درد در روز دوم ( $P = 0/007$ )، هفته‌ی دوم ( $P = 0/02$ ) و ماه اول ( $P = 0/03$ ) نسبت به قبل از تزریق کاهش معنی‌داری نشان داد. درد در هفته‌ی دوم نسبت به روز دوم افزایش داشت ولی این افزایش معنی‌دار نبود ( $P = 0/16$ ). در هفته‌ی چهارم نیز نسبت به روز دوم افزایش درد در بیماران به وجود آمد ولی این افزایش نیز معنی‌دار نبود ( $P = 0/06$ )؛ افزایش درد در هفته‌ی چهارم نسبت به هفته‌ی دوم نیز معنی‌دار نبود ( $P = 0/13$ ). هیچ عارضه‌ای بعد از تزریق بوتولینوم مشاهده نشد.

### بحث

نورالژی بعد از زونا شامل سه دسته است: نورالژی حاد که در ۳۰ روز ابتدای بیماری ایجاد می‌شود،



نمودار ۱. تغییرات درد بر اساس معیار VAS در قبل از تزریق بوتولینوم و روز دوم، هفته‌ی دوم و ماه اول بعد از تزریق

نورون‌های پاراسمپاتیک، گانگلیون‌های پیش‌سیناپسی سمپاتیک و نورون‌های پس‌گانگلیون پاراسمپاتیک با مکانیسم‌های مختلف می‌باشد (۳۵). مهار ترشح استیل کولین به وسیله‌ی از بین بردن پروتئین ۲۵ (Pro-25)، که در ساختمان کمپلکس N-Soluble ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor به کار می‌رود، صورت می‌گیرد. این ترکیب برای اتصال وزیکول‌های استیل کولین به غشای پره‌سیناپتیک و آزاد سازی آن لازم است (۳۶-۳۷).

تزریق زیر جلدی بوتولینوم از راه ایجاد اثر مهارتی بر گیرنده‌های Nociceptive عضلات باعث کاهش درد در بیماران می‌شود؛ اثر مهارتی بر گیرنده‌های Nociceptive از طریق مهار آزاد سازی Formalin- Calcitonin gene induced glutamate ماده‌ی P و related peptide صورت می‌گیرد (۳۸، ۸). گلوتامات باعث ایجاد و نگهداری حساسیت گیرنده‌های بعد از سیناپسی مرکزی درد می‌شود و از این رو، بوتولینوم با مهار اثر گلوتامات از درد جلوگیری می‌کند (۳۹).

به طور کلی اثر ضد درد نوروپاتیک بوتولینوم بر روی دردهای عصبی بعد از زونا مربوط به اثر مستقیم روی نورون‌های حسی و اثر غیر مستقیم بر روی سیستم عصبی مرکزی می‌باشد (۴۰).

این مطالعه نشان داد که تزریق زیر جلدی بوتولینوم دردهای عصبی بعد از زونا را کاهش می‌دهد ولی کم‌کم این تأثیر در روزهای بعدی کم می‌شود؛ به طوری که در هفته‌ی دوم نسبت به روز دوم و ماه اول نسبت به هفته‌ی دوم بعد از تزریق بوتولینوم، بیمار درد بیشتری احساس می‌کند. ولی به طور کلی، در ماه اول بعد از تزریق بوتولینوم نسبت به قبل از تزریق، بیمار درد کمتری احساس می‌کند.

استفاده از سم بوتولینوم جهت درمان دردهای عصبی روش نوینی است که برای درمان درد در میگرن (۲۲-۱۸)، سردرد تنشی (۲۷-۲۳)، درد کمر و درد Myofacial به کار رفته است (۲۹-۲۸). این ترکیب می‌تواند دردهای Neuropathic و Nociceptive را در نورالژی‌های مختلف کاهش دهد (۸).

زونا بعد از فعال شدن مجدد در بدن، ایجاد التهاب در ریشه‌ی گانگلیون پشتی به همراه تغییراتی در راه‌های Nociceptive می‌کند و با Discharge‌های خود به خود و کاهش آستانه‌ی فعالیت استحال‌های عصبی باعث به وجود آمدن درد نوروپاتیک می‌شود. از طرف دیگر، سیستم عصبی کنترل کننده درد و دما بسیار حساس شده، با محرک‌های بسیار ضعیف تحریک می‌شود و درد بسیار شدید آلودینیا ایجاد می‌کند (۳۲-۳۰، ۵). درد آلودینیا ممکن است مربوط به ارتباطات عصبی، که درد را به سیستم اعصاب مرکزی انتقال می‌دهد، باشد. فعالیت بیش از اندازه‌ی فیبرهای آوران A-B بعد از یک آسیب عصبی، باعث ایجاد درد تماسی و فعالیت پیش‌سیناپسی پایانه‌های آوران C باعث ایجاد دردهای خود به خودی می‌شود؛ ولی مکانیسم دردهای آلودینیا به خوبی مشخص نیست (۳۳).

تزریق زیر جلدی بوتولینوم برای کاهش دردهای سوزشی مرکزی و آلودینیا با گرفتاری نخاع به کار رفته است. این دارو دردهای نوروپاتیک را از طریق مکانیسم‌های محیطی، و شاید کاهش حساسیت‌های مرکزی، کاهش می‌دهد (۳۴).

اثر فارماکولوژیک ضد درد تزریق زیر جلدی بوتولینوم مربوط به مهار آزاد سازی نوروترانسمیتر استیل کولین از انتهای اکسون‌های نورون‌های حرکتی،

۸ به ۲ برساند. در هفته‌ی دهم نیز درد نسبت به هفته‌ی دوم افزایش داشت ولی قابل تحمل‌تر بود. این مطالعه بیان کرد که اثر ضد درد تزریق بوتولینوم، به آهستگی از ۷۲ ساعت بعد از تزریق شروع شده، در هفته‌ی هفتم به بیشترین مقدار خود می‌رسد و به طور متوسط، تا ۶۴ روز بعد از تزریق باقی خواهد ماند و بعد از آن دوباره درد ظاهر می‌شود؛ البته در این زمان نیز درد نسبت به سطح ابتدایی آرام‌تر و قابل تحمل‌تر است (۴۳).

Ruiz و همکار نیز نشان دادند که در یک مورد، تزریق بوتولینوم درد زن ۸۳ ساله‌ای را تسکین داد و عوارضی نیز از تزریق بوتولینوم در وی مشاهده نشد (۴۴).

با توجه به مطالعه‌ی حاضر و مطالعات محدود قبلی به نظر می‌رسد که تزریق موضعی سم بوتولینوم بتواند درد را در هفته‌ی اول در بیماران مبتلا به دردهای عصبی بعد از زونا کاهش دهد ولی اثر ضد درد در هفته‌های بعدی به تدریج کم خواهد شد؛ البته این تزریق، نسبت به سطح پایه درد را کمتر و برای بیمار قابل تحمل‌تر می‌سازد. این مسأله در تمام مطالعات انجام شده مشاهده شده است. باید توجه داشت که به دلیل تعداد کم بیماران در دسترس واجد شرایط، در این مطالعه گروه شاهد در نظر گرفته نشد. به نظر می‌رسد یک کارآزمایی بالینی تصادفی، که در آن از گروه شاهد با تزریق Placebo استفاده شود، لازم است تا بتوان اثر درمانی تزریق بوتولینوم در درمان دردهای عصبی بعد از زونا را به طور قطعی بررسی نمود. همچنین مطالعاتی برای بررسی تأثیر مدت درگیری تا تزریق بوتولینوم، مقدار تزریق و دفعات تزریق ضروری به نظر می‌رسد.

Schwartz و Freund در مطالعه‌ای بر روی ۷ بیمار مبتلا به دردهای عصبی بعد از زونا نشان دادند که تزریق بوتولینوم درد آن‌ها کاهش می‌دهد. این بیماران در ناحیه‌ی تری‌ژمینال، سینه‌ای و کمری درد داشتند. قبل از تزریق، میانگین VAS این افراد ۸ بود که بعد از درمان به ۵ رسید. در این مطالعه، بیمارانی که در ناحیه تری‌ژمینال درد داشتند، تأثیر بیشتری از درمان گرفتند (۴۱).

مطالعه‌ی موردی دیگر در یک مرد ۸۰ ساله گزارش شده است که دچار بیماری کرونروری و نارسایی قلبی بود و بعد از ابتلا به زونا از درد شدید دردهای عصبی بعد از زونا رنج می‌برد. داروهای خوراکی به علت ایجاد دلیریوم و اختلالات شناختی نتوانستند جهت کنترل درد به بیمار کمک کنند ولی تزریق بوتولینوم توانست درد بیمار را از VAS برابر ۱۰ به ۱ برساند و تا ۵۲ روز بعد از تزریق نیز اثر ضد درد باقی ماند (۴۲).

در درمان دردهای عصبی بعد از زونا، علاوه بر تأثیر ضد درد داروی مصرفی، می‌بایست عوارض جانبی آن کم بوده، بیمار را دچار اختلالات شناختی نکند (۹-۱۰)؛ چرا که اکثر افراد مبتلا به دردهای عصبی بعد از زونا افراد مسنی هستند که به بیماری‌های همراه نیز دچار می‌باشند و با کمترین مقدار داروهای خوراکی دچار عوارض دارویی می‌شوند. این از محاسن درمان درد عصبی بعد از زونا با بوتولینوم است که این دارو بر کنترل درد در زونا مؤثر، دارای اثر طولانی مدت و بدون عوارض شناختی است (۱۱).

مطالعه‌ی دیگری نیز بر روی ۳ بیمار مبتلا به دردهای عصبی بعد از زونا انجام شده است که تزریق بوتولینوم توانست VAS را در هفته‌ی دوم پی‌گیری از

## References

- Glynn C, Crockford G, Gavaghan D, Cardno P, Price D, Miller J. Epidemiology of shingles. *J R Soc Med* 1990; 83(10): 617-9.
- Helgason S, Petursson G, Gudmundsson S, Sigurdsson JA. Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up. *BMJ* 2000; 321(7264): 794-6.
- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352(22): 2271-84.
- Watson CP, Evans RJ, Watt VR, Birkett N. Postherpetic neuralgia: 208 cases. *Pain* 1988; 35(3): 289-97.
- Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia--pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med* 1996; 335(1): 32-42.
- Bowsher D. Pathophysiology of postherpetic neuralgia: towards a rational treatment. *Neurology* 1995; 45(12 Suppl 8): S56-S57.
- Argoff CE. The Use of Botulinum Toxins for Chronic Pain and Headaches. *Curr Treat Options Neurol* 2003; 5(6): 483-92.
- Argoff CE. A focused review on the use of botulinum toxins for neuropathic pain. *Clin J Pain* 2002; 18(6 Suppl): S177-81.
- Lindner MD, Bourin C, Chen P, McElroy JF, Leet JE, Hogan JB, et al. Adverse effects of gabapentin and lack of anti-allodynic efficacy of amitriptyline in the streptozotocin model of painful diabetic neuropathy. *Exp Clin Psychopharmacol* 2006; 14(1): 42-51.
- Shannon HE, Love PL. Effects of antiepileptic drugs on attention as assessed by a five-choice serial reaction time task in rats. *Epilepsy Behav* 2005; 7(4): 620-8.
- Murinson BB. Botulinum toxin type A treatment of painful focal neuropathies: new evidence for efference of afferents. *Ann Neurol* 2008; 64(3): 236-8.
- Aitken RC. Measurement of feelings using visual analogue scales. *Proc R Soc Med* 1969; 62(10): 989-93.
- Dworkin RH, Portenoy RK. Pain and its persistence in herpes zoster. *Pain* 1996; 67(2-3): 241-51.
- Ellison N, Loprinzi CL, Kugler J, Hatfield AK, Miser A, Sloan JA, et al. Phase III placebo-controlled trial of capsaicin cream in the management of surgical neuropathic pain in cancer patients. *J Clin Oncol* 1997; 15(8): 2974-80.
- Straus SE, Oxman MN. Varicella and herpes zoster. In: Freedberg IM, Eisen AZ, editors. *Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill Education, 1999. p. 2445-6.
- Gulick R. Herpes virus infections. In: Dover JS, editor. *Pocket Guide to Cutaneous Medicine and Surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1996: 1081.
- Watson CP. Postherpetic neuralgia. *Neurol Clin* 1989; 7(2): 231-48.
- Smuts JA, Barnard PW. Botulinum toxin type A in the treatment of headache syndromes: a clinical report on 79 patients. *Cephalgia* 2000; 20: 332.
- Binder WJ, Brin MF, Blitzer A, Schoenrock LD, Pogoda JM. Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine headaches: an open-label study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123(6): 669-76.
- Brin MF, Swope DM, O'Brien C, Abbasi S, Pogoda JM. BOTOX for migraine: double-blind, placebo-controlled, region-specific evaluation. *Cephalgia* 2000; 20: 421-2.
- Mauskop A, Basdeo R. Botulinum toxin A is an effective prophylactic therapy for migraines. *Cephalgia* 2000; 20(4): 422.
- Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache* 2000; 40(6): 445-50.
- de Ru JA, Buwalda J. Botulinum toxin A injection into corrugator muscle for frontally localised chronic daily headache or chronic tension-type headache. *J Laryngol Otol* 2009; 123(4): 412-7.
- Wheeler AH. Botulinum toxin A, adjunctive therapy for refractory headaches associated with pericranial muscle tension. *Headache* 1998; 38(6): 468-71.
- Carruthers A, Langtry JA, Carruthers J, Robinson G. Improvement of tension-type headache when treating wrinkles with botulinum toxin A injections. *Headache* 1999; 39(9): 662-5.
- Smuts JA, Baker MK, Smuts M, Stassen JM, Rossouw E, Barnard PW. Prophylactic treatment of chronic tension-type headache using botulinum toxin type A. *Eur J Neurol* 1999; 6(Suppl 4): S99-S102.
- Relja M. Treatment of tension-type headache by local injection of botulinum toxin. *Eur J Neurol* 1997; 4(Suppl 2): S71-3.
- Lew MF. Review of the FDA-approved uses of botulinum toxins, including data suggesting efficacy in pain reduction. *Clin J Pain* 2002; 18(Suppl 6): S142-S146.
- Snow BJ, Tsui JK, Bhatt MH, Varelas M, Hashimoto SA, Calne DB. Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study. *Ann Neurol* 1990; 28(4): 512-5.
- Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52(3): 259-85.

31. Bennett GJ. Hypotheses on the pathogenesis of herpes zoster-associated pain. *Ann Neurol* 1994; 35(Suppl): S38-S41.
32. Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 1992; 355(6355): 75-8.
33. Cervero F, Laird JM. Mechanisms of touch-evoked pain (allodynia): a new model. *Pain* 1996; 68(1): 13-23.
34. Effectiveness of botulinum toxin A against the segmental burning pain of spinal cord origin. Poster Presented in the International Conference 2002: Basic and Therapeutic Aspects of Botulinum and Tetanus Toxins; 2002 Jun 8-12; Hannover, Germany; 2002.
35. Simpson LL. Identification of the characteristics that underlie botulinum toxin potency: implications for designing novel drugs. *Biochimie* 2000; 82(9-10): 943-53.
36. Blasi J, Chapman ER, Link E, Binz T, Yamasaki S, De Camilli P, et al. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature* 1993; 365(6442): 160-3.
37. Hay JC. SNARE complex structure and function. *Exp Cell Res* 2001; 271(1): 10-21.
38. Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki KR. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain* 2004; 107(1-2): 125-33.
39. Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg* 2003; 97(4): 1108-16.
40. Arezzo JC. Possible mechanisms for the effects of botulinum toxin on pain. *Clin J Pain* 2002; 18(6 Suppl): S125-32.
41. Freund B, Schwartz M. Subcutaneous BTX-A in the treatment of neuropathic pain: a pilot study. Proceedings of the 38th Interagency Botulism Research Coordinating Committee Meeting; 2001 Oct 17-19; Easton, MD; 2001.
42. Liu HT, Tsai SK, Kao MC, Hu JS. Botulinum toxin A relieved neuropathic pain in a case of postherpetic neuralgia. *Pain Med* 2006; 7(1): 89-91.
43. Sotiriou E, Apalla Z, Panagiotidou D, Ioannidis D. Severe postherpetic neuralgia successfully treated with botulinum toxin A: three case reports. *Acta Derm Venereol* 2009; 89(2): 214-5.
44. Ruiz HC, Bermejo PE. Botulinum toxin type A in the treatment of neuropathic pain in a case of postherpetic neuralgia. *Neurologia* 2008; 23(4): 259-62.



## Botulinum Toxin Reduction Pain in Postherpetic Neuralgia

Mohamad Reza Emad MD<sup>1</sup>, Maryam Emad MD<sup>2</sup>, Parisa Taheri MD<sup>3</sup>

### Abstract

**Background:** The most common complication of herpes zoster is postherpetic neuralgia (PHN), which can cause chronic and debilitating pain. In some patients, pain persists for weeks or even years after regression of the rash and many drugs and methods should be used to treat the pain. As many patients are elder and suffer from chronic diseases, they would be affected by drug complications. Recently, subcutaneous injection of botulinum toxin is used as a new method for controlling pain with little complications. There are a few case studies about effect of botulinum toxin injection to relieve pain. We assessed the effect of subcutaneous injection of botulinum toxin on relieving pain in postherpetic neuralgia.

**Methods:** In this intervention study, 15 patients suffer postherpetic neuralgia were enrolled by convincing sampling method. Information as age, sex, dermatome, place and duration of pain, and severity of pain were registered in patients. Then botulinum toxin injected 15 units per 10 cm<sup>2</sup> subcutaneously. Patients were followed in 2<sup>nd</sup> day, 2<sup>nd</sup> week, and 4<sup>th</sup> week after injection and pain was measured by visual analog score (VAS). Data were analyzed by Repeated Measure ANOVA test using SPSS16 software.

**Finding:** Six patients were male and 9 were female. The mean age was  $60 \pm 4.5$  year and duration of pain was 6.5 month. Mean of VAS in 2<sup>nd</sup> day, 2<sup>nd</sup> week, and 4<sup>th</sup> week were 6.4, 7.2, and 7.6 respectively. Patients' pain in 4<sup>th</sup> week were decreased compare with before injection but the difference was not statistically significant ( $P = 0.06$ ).

**Conclusion:** It seemed that subcutaneously injection of botulinum toxin can relieve pain in postherpetic neuralgia. Hence this decrease in duration of the time was observed to be lesser, repetition of injection could be more effective for controlling the pain.

**Key words:** Postherpetic neuralgia, Pain, Botulinum toxin, Herpes zoster.

<sup>1</sup> Associate Professor, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

<sup>2</sup> Assistant Professor, Department of Dermatology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

<sup>3</sup> Resident, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

**Corresponding Author:** Parisa Taheri MD, Email: parisa.taheri@yahoo.com