

Botulinum toxin A điều trị đau thần kinh

Botulinum toxin A for the treatment of neuropathic pain

Nguyễn Phương Thảo*,
Nguyễn Hữu Minh**

**Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh,*
***Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh*

Tóm tắt

Botulinum toxin A (BoNT-A) sau gần 3 đến 4 thập kỷ lãng quên vì được xem là độc tố chết người. Đến năm 1980, một bác sĩ nhãn khoa, Alan B Scott người đầu tiên đã sử dụng độc tố trị lé (lác) mắt cho bệnh nhân [1, 2, 3, 4, 5]. Gần 10 năm sau, tháng 12/1989, Cơ quan Thuốc và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê chuẩn onabotulinumtoxin A (Botox®) điều trị, lác (strabismus), co thắt mí mắt (blepharospasm), co thắt nửa mặt (hemifacial spasm) ở trẻ dưới 12 tuổi. Năm 2000, điều trị rối loạn co thắt không tự ý cơ cổ (cervical dystonia) [6, 7, 8, 9]. Một thời gian dài tác dụng giảm đau của BoNT-A được xem là do giãn cơ [1, 10, 11]. Tuy nhiên, gần đây các nghiên cứu cơ chế đau thần kinh nhận thấy tác dụng giảm đau BoNT-A hoàn toàn độc lập với giãn cơ [11, 12, 13, 14, 15, 16]. Trong bài này, chúng tôi xin tóm lược các y văn khảo sát cơ chế tác dụng của BoNT-A trên các cơn đau khó trị do thần kinh như: Đau thần kinh sau nhiễm vi rút Herpes, đau thần kinh do đái tháo đường, hội chứng đau phức hợp vùng (complex regional pain syndrome), đau dây thần kinh tam thoa, đau tận cùng mồm cụt thần kinh như đau chi ma (phantom limb pain), đau sau thương tổn tủy sống, và đau sau đột quỵ

Từ khóa: Độc tố botulinum A (BoNT-A), đau do thần kinh, điều trị đau do thần kinh.

Summary

Botulinum toxin A (BoN-A) took three to four decades until the deadly toxin could be used therapeutically. It was utilized in humans only in 1980, by the ophthalmologist Alan B Scott, to treat strabismus [1, 2, 3, 4, 5]. Almost 10 years later, in December of 1989, the US Food and Drug Administration (FDA) approved onabotulinumtoxin A (Botox®) for treatment of strabismus, blepharospasm, and hemifacial spasm in children younger than age 12 years. In 2000, FDA approved its use for cervical dystonia [6, 7, 8, 9]. For a long time, the analgesic effect of BoNT-A was considered to be due to the effect of muscle relaxation [1, 10, 11]. However, recent studies using BoNT-A in neuropathic pain models have demonstrated that it has an analgesic effect independent of muscle relaxation by demonstrating dissociation of the duration of muscle relaxation and duration of pain relief [11, 12, 13, 14, 15, 16]. In this paper, we review of literatures to investigate the mechanism of BoNT in neuropathic pain by examining the effects of the drug for intractable neuropathic pains, such as postherpetic neuralgia, diabetic neuropathy, complex

Ngày nhận bài: 26/5/2022, ngày chấp nhận đăng: 6/8/2022

Người phản hồi: Nguyễn Phương Thảo, Email: thao.pensilia@gmail.com - Bệnh viện Da liễu Thành Phố Hồ Chí Minh

regional pain syndrome, trigeminal neuralgia, phantom limb pain, spinal cord injury-induced neuropathic pain, and central poststroke pain.

Keywords: Botulinum toxin A (BoNT-A), neuropathic pain, neuropathic pain treatment.

1. Đặt vấn đề

Vài thập niên qua, BoNT-A được dùng điều trị đau do rối loạn tăng động thần kinh cơ cụ thể như co thắt cơ hay rối loạn trương lực các cơ vùng cổ, trước đây tác dụng giảm đau này được suy luận do thuốc ức chế bài tiết acetylcholine làm giãn cơ, tác động gián tiếp giãn cơ thắt mạch máu tăng cung lượng tuần hoàn làm cơn đau được ức chế. Tuy nhiên, quan sát vài trường hợp cơn đau được cắt sau tiêm trên bệnh nhân không có một dấu chứng tăng động cơ thắt cơ [17], Aoki [12] nhận thấy trên lâm sàng cơn đau được giảm trước khi cơ giãn. Freund B và Schwartz M [11], [17] thấy rằng cơn đau vẫn tồn tại sau khi tác dụng giãn cơ đã biến mất bằng biện pháp đo lực cản trên 35 trường hợp tiêm BoTX-A vào cơ thái dương và cơ cắn điều trị rối loạn cơ vùng thái dương hàm. Relja và Klepac [18] nhận thấy đau giảm sau tiêm BoTX-A 1 tuần, trong khi giãn cơ cơ thắt vùng cổ có tác dụng sau 2 tuần, với liều thấp 50 đơn vị đủ làm giảm đau, để đạt hiệu quả giãn cơ cần một liều từ 100 đến 150 đơn vị. Trong bài này, chúng tôi xin tóm lược các y văn khảo sát cơ chế tác dụng của BoNT-A trên các cơn đau khó trị do thần kinh trên các đường dẫn truyền ngoại vi và trung ương thần kinh.

2. Sơ lược độc tố botulinum toxin

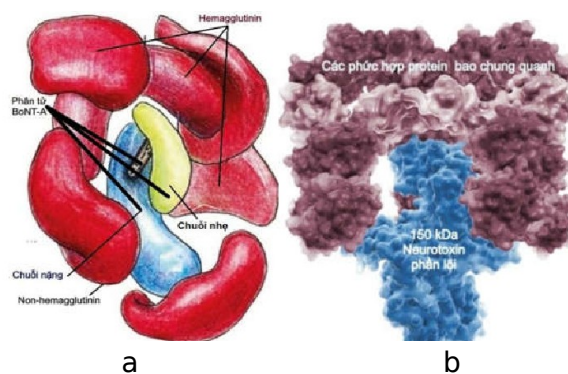
2.1. Các huyết thanh botulinum toxin

Edward Schantz nuôi cấy *Clostridium botulinum* thành công và phân lập 7 nhóm huyết thanh *Botulinum toxin* gồm A, B, C, D, E, F, G dựa vào tính miễn nhiễm của độc tố, hiệu lực tác động, thời gian tác dụng, tế bào đích mà độc tố tấn công. Trên người

nhóm A, B, E tác động mạnh trong khi nhóm F hiếm khi tác dụng trên tế bào dẫn truyền thần kinh người. Nhóm C, D, G có tác động trên các tế bào động vật khác. Khả năng tiềm lực độc tố nhóm A gây liệt cơ mạnh nhất và kéo dài lâu hơn gấp 100 lần cùng liều khi so với nhóm B nếu muốn cùng đạt một hiệu quả như nhau [1, 6, 8, 10, 19, 20], nhóm B thường được sử dụng khi cần thời gian tác dụng ngắn, hay có chống chỉ định khi sử dụng nhóm A. Nhóm E, F thường sử dụng khi nhóm A, B không thể sử dụng khi có sự phản vệ của kháng thể.

2.2. Cấu trúc phân tử của botulinum toxin A

Phân tử botulinum toxin A (BoNT-A) có trọng lượng 150kDa (kilodalton) gồm chuỗi protein nặng (heavy chain) 100kDa, chuỗi protein nhẹ (light chain) 50kDa chuỗi được kết qua các cầu nối bisulfite [4, 10, 19] (Hình 1).



Hình 1.

(a): Minh họa cấu trúc của BoNT-A có trọng lượng 900kDa. Phần lõi nặng 150kDa gồm chuỗi nhẹ và chuỗi nặng. Phần còn lại là các protein bao bọc quanh gồm Hemagglutinin và protein không độc Non-Hemagglutinin để làm lớp bảo vệ cho lõi độc tố.

(b): 3 chiều của một phân tử BoNT-A (Nguồn [19]).

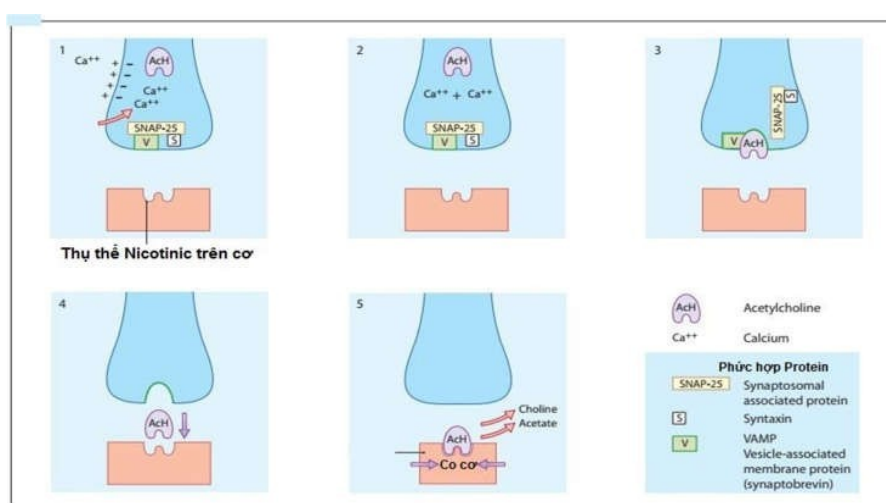
Chuỗi phân tử nặng đóng một vai trò quan trọng đưa độc tố nối kết đầu tận cùng nơi dẫn truyền của sợi trục thần kinh, chuỗi phân tử nhẹ có nhiệm vụ làm tê liệt các thụ thể nơi màng tận cùng trục thần kinh ngăn chặn các vi bóng acetylcholine vào các thụ thể màng tế bào thần kinh nơi các synapses tận cùng. Mỗi đơn vị phân tử BoNT-A dù chỉ nặng 150kDa nhưng luôn phủ chung quanh bởi một lớp phức hợp protein kết hợp với độc tố thần kinh (neurotoxin-associated proteins) gồm có Hemagglutinin và Non-hemagglutinin. Hemagglutinin có 4 loại trong khi Non-hemagglutinin đơn thuần duy nhất một loại protein luôn kết hợp với độc tố. Từ cấu trúc này trọng lượng phân tử BoNT-A thay đổi:

300kDa, 500kDa hay 900kDa tùy thuộc vào trọng lượng kết hợp protein [4, 10, 19].

2.3. Vị trí tác động trên cơ của botulinum toxin A

Sơ lược về sinh lý học cơ cơ

Một tín hiệu lan truyền xuống từ sợi thần kinh cholinergic, ion calcium đi vào tế bào tạo phân cực màng tiền tiếp hợp thần kinh (1), ion calcium tiếp tục kích hoạt sự nối kết các vi bóng phân tử acetylcholine với các phức hợp protein (2) trên màng tiếp hợp gồm: vesicle-associated membrane protein (VAMP; synaptobrevin), synaptosomal-associated protein (SNAP)-25 và syntaxin (3). Chính 3 loại protein phức hợp này giúp Acetylcholine xuyên qua màng (4) đến khe tiếp hợp thần kinh cơ, kích hoạt thụ thể nicotinic trên cơ tạo ra sự co cơ sau đó phóng thích ra choline và acetate (5) (Hình 2) [4, 19].

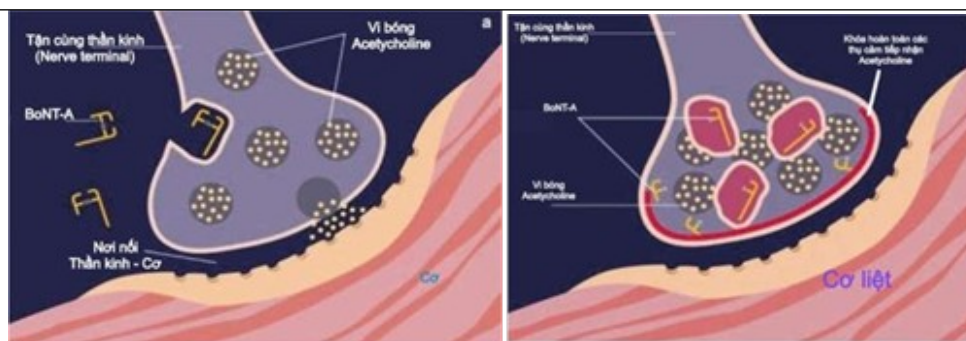


Hình 2. Sơ lược sinh lý học cơ cơ (Nguồn [4])

Tác động BoNT-A trên khe tiếp hợp tận cùng thần kinh cơ

Năm 1949, nhóm nghiên cứu Burgen [7] đã phát hiện ra tác động của độc tố này vào hệ dẫn truyền thần kinh cơ. Sau này, khi đi sâu vào sinh học phân tử, tại nơi nối dẫn truyền này, BoNT-A ức chế các vi bóng

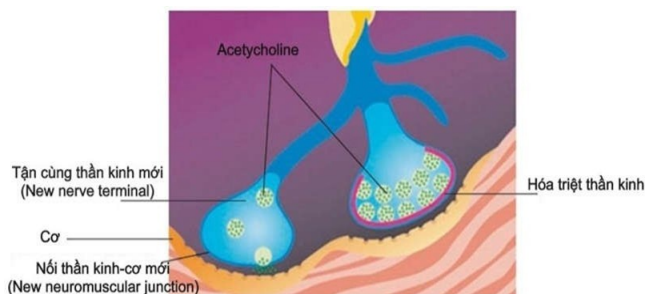
chứa acetylcholine đến các thụ cảm màng tế bào cơ tiếp nhận bằng cách khóa hoàn toàn các thụ cảm tiếp nhận acetylcholine (Hình 3). Việc BoNT-A khóa hoàn toàn vi bóng acetylcholine đến các thụ cảm cholinergic gây liệt cơ được gọi là hóa liệt thần kinh "chemodenervation".



Hình 3. Cơ chế hoạt động của BoNT-A (Nguồn [19])

(a) Bình thường nơi nối thần kinh cơ acetylcholine được phóng thích cơ cơ. (b) BoNT-A khóa hoàn toàn các thụ cảm tiếp nhận Acetylcholine cơ liệt hoàn toàn. Cơ chế phục hồi của cơ khi BoNT-A hết tác dụng.

Hiện tượng khóa triệt thần kinh không là mãi mãi, sự phục hồi dẫn truyền khoảng từ 1 đến 3 tháng do cơ chế, liều dùng và thời gian hằng định nội mô, các sợi trục thần kinh mới sẽ phát sinh, kết quả các thụ cảm sẽ tiếp nhận acetylcholine và cơ sẽ được kích hoạt cơ trở lại (Hình 4). Trung bình ở người, sự phục hồi này 50% sau 8 tuần. Do vậy, việc trị liệu cần phải đánh giá, cân nhắc xem cần thêm liều nhắc trị liệu với BoNT-A hay không?.



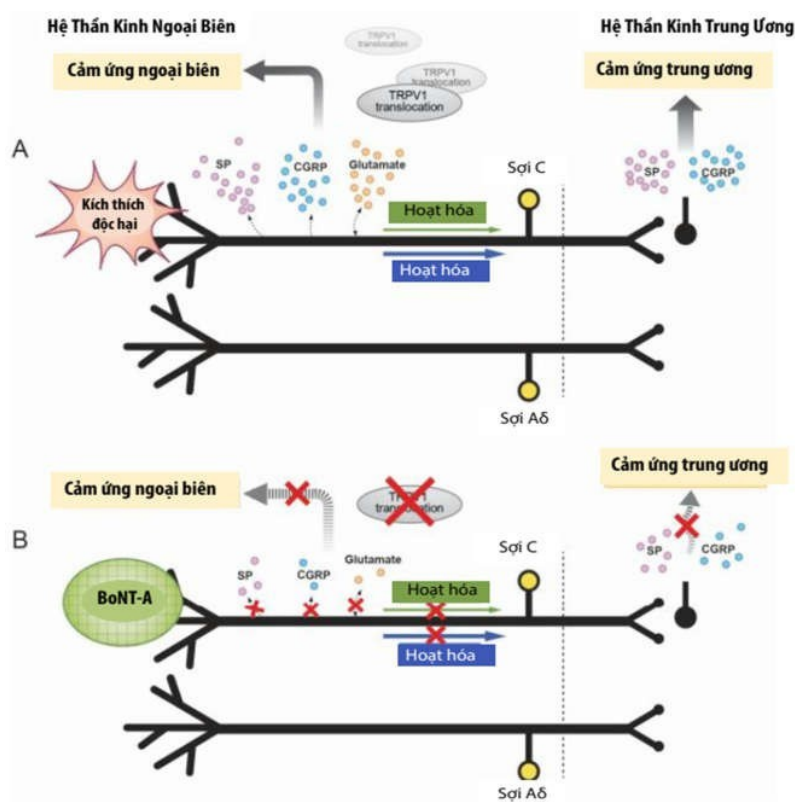
Hình 4. Tận cùng sợi trục thần kinh mới (Nguồn [19])

3.3. Cơ chế chống đau thần kinh BoNT-A

Đã có nhiều nghiên cứu tiền lâm sàng trên cơ thể sống (in vivo) cho kết quả BoNT-A ức chế chất dẫn truyền thần kinh làm giảm đau và kháng viêm [21, 22, 23] khi gây viêm trên chuột với formalin. Welch và cộng sự quan sát thấy BoNT-A ức chế giải phóng chất P từ tế bào thần kinh của rết sau hạch trên phôi chuột nuôi cấy,

độ nhạy ức chế dòng huyết thanh A của Botulinum Toxin có ái lực mạnh trên các thụ thể hơn các dòng khác, nhóm A phân cắt SNAP 25 sau 2 giờ, và chất P bị ức chế sau 4 giờ tiêm [24, 25]. Hiệu ứng của thuốc kéo dài đến 15 ngày khi tiêm các tế bào hạch thần kinh tam thoa chuột làm mất tác dụng peptid gây viêm thần kinh CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) theo Durham và cộng sự [26]. Các kích thích độc hại gây đau nguyên phát kích hoạt những thụ cảm của các sợi C hướng tâm từ những chất dẫn truyền thần kinh P và CGRP của tế bào rết sau hạch. BoNT-A tác động ức chế các chất dẫn truyền làm tê liệt đường cảm giác đau hướng tâm, kết quả này gián tiếp làm giảm cảm ứng ngoại biên cũng như cảm ứng trung ương [9, 13, 27, 28]. Hơn nữa, BoNT-A có khả năng làm suy giảm việc cung cấp thụ thể tiềm năng vanilloid 1 (TRPV1 - the transient receptor potential vanilloid 1) đến màng tế bào thần kinh. TRPV1 là thụ thể hướng ion (ionotropic receptor) làm tăng khả năng đáp ứng của cơ quan thụ cảm, phản ứng lại các kích thích độc hại như nhiệt hay các tiền chất gây đau (proalgesic agents) [24, 28, 29, 30]. Cuối cùng, BoNT-A cũng có hiệu quả trong việc ức chế sự bài tiết chất gây đau thần kinh glutamate ngay tại nơi các túi nối kết (synatosome) tận và đầu các tế bào thần kinh vỏ não khi so sánh với

tiêm nước muối được quan sát trên cơ thể sống (Hình 5).



Hình 5. Nguồn [24]

Minh họa cơ chế cảm ứng đau và tác dụng BoNT-A giảm đau hệ ngoại biên và trung ương.

Kích thích độc hại đưa đến cảm ứng ngoại biên và trung ương qua phóng thích các chất dẫn truyền thần kinh gồm chất P, CGRP, TRPV1, Glutamate đến các thụ cảm hoạt hóa dẫn truyền đau trên các sợi C và sợi Aδ.

BoNT-A ức chế phóng thích các chất dẫn truyền thần kinh tác động ngoại vi và trung ương làm giảm đau

3.4. Thực chứng lâm sàng tác dụng chống đau BoNT-A

Đau thần kinh (neuropathic pain) do những thương tổn nguyên phát hoặc những rối loạn chức trong hệ thần kinh gây nên. Đau thần kinh gồm hai nhóm: (1) Đau thần kinh ngoại vi (peripheral neuropathic pain) do tổn thương các dây hoặc rễ thần kinh (Ví dụ: Đau sau nhiễm virus herpes, đau dây thần kinh tam thoa, bệnh đau thần kinh ngoại vi do đái tháo đường, đau thần kinh ngoại vi sau phẫu thuật, đau thần kinh ngoại vi sau chấn thương...); (2) Đau thần kinh trung ương (central neuropathic pain)

do tổn thương ở não hoặc tủy sống (ví dụ: Đau sau đột quy, u não, chèn ép tủy, chấn thương tủy...) [14, 15, 31, 32]. Nhiều kết quả nghiên cứu mù đôi, có đối chứng giả dược làm tăng yếu tố thực chứng hiệu quả giảm đau thần kinh khi sử dụng BoNT-A [1, 23, 24, 33, 34, 35, 36, 37] cấp cũng như mạn tính các loại hình đau thần kinh như: Sau herpes, đái tháo đường, chấn thương, u não, loạn cảm đau (allodynia) [15, 24, 28, 34, 35, 38, 39]. Các nghiên cứu thực chứng lâm sàng điều trị chống đau thần kinh BoNT-A được tóm lược trong bảng dưới đây.

Bảng tham khảo các nghiên cứu thực chứng lâm sàng BONT-A điều trị chống đau thần kinh

Tham khảo	Phân loại theo AAN	Thiết kế nghiên cứu	Số bệnh nhân	Chẩn đoán	BoNT-A Vị trí tiêm/liều tiêm	Kết quả
Xiao và cộng sự [42]	I	Ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng, giả dược	60	Đau sau Herpes	Dưới da/ 5 U mỗi điểm tiêm ≤100 U	VAS giảm, ngủ tốt hơn/ nhóm chứng
Apalla và cộng sự [43]	I	Ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng, giả dược	30	Đau sau Herpes	Dưới da/ 5 U mỗi điểm tiêm ≤100 U	VAS giảm 50%, ngủ tốt hơn/ nhóm chứng
Ranoux và cộng sự [44]	I	Ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng, giả dược	29 (4 sau Herpes)	Đau sau Herpes, sau chấn thương, sau phẫu thuật	Trong da, vào vùng đau. 20 - 190 U	VAS giảm, giảm cảm giác nóng rát, giảm cơn đau bùng phát, cải thiện cuộc sống.
Wu và cộng sự [45]	I	Ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng, giả dược, 2 nhóm chứng	42 (22 BoNT-A, 20 giả dược)	Đau dây thần kinh tam thoa	Dưới niêm mạc/ hoặc tiêm điểm bùng phát đau 75 U	VAS giảm >50%, 65% BoNT-X, 35% giả dược.
Bohluli và cộng sự [14]	IV	Hồi cứu, mở, loạt case	15	Đau dây thần kinh tam thoa	Tiêm nơi điểm bùng phát đau 50-100 U	100% giảm đau VAS giảm, cải thiện cuộc sống
Zhang và cộng sự [46]	IV	Ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng, giả dược	80	Đau dây thần kinh tam thoa	Trong da, dưới niêm mạc. 25 U (25 ca), 75 U (28 ca). Giả dược (27 ca)	VAS giảm so nhóm chứng, cải thiện cuộc sống. Không có sự khác nhau hiệu quả 25U và 75U.
Piovesan và cộng sự [47]	IV	Hồi cứu, Pilot mở	13	Đau dây thần kinh tam thoa	Dưới da, mô hình lưới vùng đau 3U mỗi điểm (tổng liều 6-9U dưới da, trong da hoặc dưới niêm mạc)	VAS giảm, cải thiện cuộc sống

Tham khảo	Phân loại theo AAN	Thiết kế nghiên cứu	Số bệnh nhân	Chẩn đoán	BoNT-A Vị trí tiêm/liều tiêm	Kết quả
Yuan và cộng sự [37]	II	Ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng, giả dược, bắt chéo	18	Đau thần kinh do đái tháo đường	Trong da, mô hình lưới vùng mu bàn chân 4U mỗi điểm (50U mỗi bên)	VAS giảm sau 1, 8 hoặc 12 tuần sau tiêm so sánh với nhóm chứng, cải thiện giấc ngủ
Ghasemi và cộng sự [38]	I	Ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng, giả dược	40	Đau thần kinh do đái tháo đường	Trong da, mô hình lưới 12 điểm vùng mu bàn chân đau (100 U tổng liều)	VAS giảm, DN4 kết quả tốt qua 4 câu hỏi, 30% bệnh hết đau hoặc hoàn toàn
Kharkar và cộng sự [34]	IV	Hồi cứu, độc lập không đối chứng	37	Hội chứng đau phức hợp vùng (Chronic Regional Pain Syndrome = CRPS)	Trong cơ, mô hình lưới nhóm có cổ, chi trên. 10-20U trên mỗi cơ, tổng liều 100U	97% bệnh nhân thấy giảm đau được 43%
Carroll và cộng sự [48]	IV	Ngẫu nhiên. Mù đôi. Đối chứng giả dược được, bắt chéo.	19 (9 BoNT-A, 10 giả dược)	Hội chứng đau phức hợp thần kinh	Block giao cảm vùng thắt lưng	VAS giảm, giảm loạn cảm đau, giảm dị cảm da, so sánh nhóm giả dược.
Wu và cộng sự [49]	III	Hồi cứu, ngẫu nhiên, mù đôi	14	Đau mồm cụt, đau chi ma	Tiêm trong cơ, trong da, dưới da nên những điểm tiêm 50U/ điểm. Tổng liều 250-300U	Giảm đau khi so sánh thống kê với nhóm Lidocaine/ Despomedol

VAS = Visual Analog Scale: Thang điểm đánh giá đau.

AAN = American Academy of Neurology; Học viện thần kinh Hoa Kỳ.

DN4 = Douleur Neuropathique 4 questions: 4 câu hỏi đánh giá đau

Tham khảo	Phân loại	Thiết kế nghiên cứu	Số bệnh nhân	Chẩn đoán	BoNT-A Vị trí	Kết quả
-----------	-----------	---------------------	--------------	-----------	---------------	---------

	theo AAN	cứu			tiêm/liều tiêm	
Han và cộng sự [50]	IV	Ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược	40 (20 BoNT-A, 20 giả dược)	Đau sau thương tổn tủy sống	Dưới da 1 liều duy nhất vùng đau, 200U	VAS giảm, giảm cơn bùng phát đau so với nhóm giả dược
Shaw và cộng sự [51]	III	Ngẫu nhiên, mù đôi	333	Cơ cứng chi trên sau đột quỵ	Cơ vùng khủy, cổ tay, cơ gập ngón, 100-200U/tập vật lý liệu pháp	VAS giảm, giảm cơ cứng cải thiện cuộc sống
Lim và cộng sự [52]	II	Ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng	29 (16 BoNT-A, 13 Triamnicoln e)	Cơ cứng chi trên sau đột quỵ	Cơ dưới gai xương vai, ngực lớn, vào khớp vai. Tổng liều 100U	VAS giảm so với nhóm riamnicoln e
Marco và cộng sự [53]	III	Ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược	24 (14 BoNT-A, 10 giả dược)	Cơ thắt đau xệ vai sau đột quỵ	Trải đều vào cơ ngực lớn 500U	VAS giảm so với nhóm giả dược
Yelnik và cộng sự [54]	II	Ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng	20	Cơ thắt đau xệ vai sau đột quỵ	Cơ dưới bao khớp vai. Tổng liều 500U	VAS giảm, cải thiện cuộc sống
Layceque và cộng sự [41]	II	Hồi cứu	46 (22 BoNT-A, 24 giả dược)	Phẫu thuật và tái tạo vú do ung thư	100U tiêm trải đều cơ ngực lớn, cơ răng cửa và cơ thẳng bụng	VAS cải thiện sau hậu phẫu so với nhóm giả dược
Nam và cộng sự [39]	IV	Báo cáo ca (Case report)	1	Đau không đáp ứng thuốc sau xạ trị u góc cầu tiểu não phải	100U tiêm trải dưới da trên 16 điểm đau đùi trái	VAS giảm từ 6 xuống 2 sau 24 giờ tiêm. Sau 12 tuần VAS 0-1
Schuler và cộng sự [55]	IV	Báo cáo ca (Case report)	1	Đau không đáp ứng thuốc giảm đau sau phẫu K da	50U tiêm trải trong da vùng sẹo sau phẫu thuật	10% giảm đau sau 1 tuần, giảm đau 50% sau 4 tuần

VAS = Visual Analog Scale: Thang điểm đánh giá đau.

AAN: American Academy of Neurology: Học viện Thần kinh Hoa Kỳ.

5. Kết luận

Đau do thần kinh đã có nhiều nghiên cứu về cơ chế bệnh học, cũng như đáp ứng giảm đau khi sử dụng BoNT-A ức chế sự dẫn truyền các chất xúc tác SP, CGRP, Glutamate, TRPV1 đến các thụ cảm đau ngoại vi cũng như trung ương [1, 10, 12, 24, 25, 28, 29, 30, 32, 40, 56]. Từ đó, BoNT-A ứng dụng rộng rãi với các cơn đau thần kinh đến từ thương tổn tủy sống, đau do thần kinh trong đái tháo đường, đau dây thần kinh tam thoa, đau sau nhiễm herpes, đau sau điều trị ung thư, hội chứng đau phức hợp vùng, co cứng sau đột quỵ... đã có những kết quả khả quan mở ra một viễn cảnh mới trong điều trị đau. Gần 3 đến 4 thập kỷ lãng quên vì xem là độc tố chết người, tác chất tạo vũ khí sinh học [2, 3, 7, 8, 31]. Ngày nay botulinum toxin được sử dụng rộng rãi là một dược chất có nhiều lợi ích trong lĩnh vực thẩm mỹ cũng như điều trị bệnh học [6, 10, 19, 24, 28, 41]. Như nhận xét các bác sĩ ở Viện Paracelus (Thụy Sĩ) “Chất độc sẽ không còn độc với sự tinh chế và liều lượng thích hợp sẽ là một dược chất tuyệt vời trong điều trị bệnh học” và mệnh danh là chất độc huyền diệu (miracle toxin) [7].

Tài liệu tham khảo

1. Anthony W, Howard S (2013) *Botulinum toxins: Mechanisms of action, antinociception and clinical applications*. Toxicology 306: 124-146.
2. Arnon S, Schechter R et al (2001) *Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management*. JAMA 285(8): 1059-1070 (doi:10.1001/jama.285.8.1059).
3. Erbguth FJ (2007) *From poison to remedy: The chequered history of botulinum toxin*. J Neural Transm: 1-7.
4. Kate Coleman (2020) *Historical Background, botulinum toxin: mode of action and serotypes, clinical indications and use*. In: Kate Coleman (eds). *Botulinum Toxin in Facial Rejuvenation 2*: 1-14. Elsevier, Philadelphia PA: 19103-2899.
5. Siddharth A, Carol P, Joyce C et al (2019) *Botulinum toxin in strabismus*. Strabismus: 147-157. Springer Nature Singapore Pte Ltd. <https://doi.org/10.1007/978-981-13-1126-0>.
6. Anthony B, Michael P, Khalid A (2007) *Introduction to botulinum toxin in clinical practice, Cervical dystonia*. Clinical Uses of Botulinum Toxins: 58-102. Cambridge University Press, New York.
7. França K, Kumar A et al (2016) *The history of Botulinum toxin: from poison to beauty*. Wien Med Wochenschr: 1-3. doi. 10.1007/s10354-017-0553-7.
8. Foster KA (2014) *Overview and history of botulinum neurotoxin research*. In: Overview and History of Botulinum Neurotoxin Research. Molecular Aspects of Botulinum Neurotoxin, Springer New York 4: 1-8.
9. Mense S (2004) *Neurobiological basis for the use of botulinum toxin in pain therapy*. J. Neurol 251: 1-7.
10. Jabbari B, Rossetto O (2018) *Botulinum toxins: molecular structures and synaptic physiology*. Botulinum Toxin Treatment in Clinical Medicine, Springer International Publishing AG: 1-9.
11. Freund B, Schwartz M (2003) *Temporal relationship of muscle weakness and pain reduction in subjects treated with botulinum toxin A*. J. Pain 4: 159-165.
12. Aoki KR (2003) *Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management*. Headache 43: 9-15.

13. Argoff CE (2003) *The use of botulinum toxins for chronic pain and headaches*. Curr.Treat. Options Neurol 5: 483-492.
14. Bohluli B, Motamedi M et al (2011) *Use of botulinum toxin A for drug-refractory trigeminal neuralgia: Preliminary report*. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol, Endod 111: 47-50.
15. Francisco G, Tan H, Green M (2012) *Do botulinum toxins have a role in the management of neuropathic pain? A focused review*. Am. J. Phys.Med. Rehabil 91: 899-909.
16. Tsui J, Eisen A et al (1986) *Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis*. Lancet 2: 245-247.
17. Stell R, Thompson P, Marsden C (1988) *Botulinum toxin in spasmodic torticollis*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 51: 920-923.
18. Relja M, Klepac N (2002) *Different doses of botulinum toxin A and pain responsiveness in cervical dystonia*. Neurology 58: 474.
19. Kyle KS (2017) *Botoxology. Botulinum Toxin for Asians* (eds), Springer Science+Business Media Singapore: 1-27.
20. Verderio C, Grumelli C et al (2007) *Traffic of botulinum toxins A and E in excitatory and inhibitory neurons*. Traffic 8: 142-153.
21. Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki K (2004) *Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain*. Pain 107: 125-133.
22. Lee W, Shin T et al (2011) *Intrathecal administration of botulinum neurotoxin type A attenuates formalin-induced antinociceptive responses in mice*. Anesth. Analg 112: 228-235.
23. Matak I, Bölcskei K et al (2019) *Mechanisms of botulinum toxin type A action on pain*. Toxins 11: 459: 1-26 doi: 10.3390/toxins11080459.
24. Oh H, Chung M (2015) *Botulinum toxin for neuropathic pain: A review of the literature* toxins 7: 3127-3154. doi:10.3390/toxins7083127.
25. Welch M, Purkiss J, Foster K (2000) *Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia Neurons to Clostridium botulinum neurotoxins*. Toxicon 38: 245-258.
26. Durham P, Cady R (2004) *Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: Implications for migraine therapy*. Headache 44: 35-42.
27. Aoki KR (2005) *Review of a Proposed Mechanism for the Antinociceptive Action of Botulinum Toxin Type A*. Neurotoxicology 26: 785-793.
28. Park J, Chung M (2018) *Botulinum toxin for central neuropathic pain toxins*. Toxins (Basel). 10(6):224.10(224): 1-14 doi:10.3390/toxins10060224.
29. Cheng J, Liu W, Duffney L, Yan Z (2013) *SNARE proteins are essential in the potentiation of NMDA receptors by group II metabotropic glutamate receptors*. J. Physiol 591: 3935-3947.
30. Morenilla-Palao C, Planells-Cases R et al (2004) *Regulated exocytosis contributes to protein kinase c potentiation of vanilloid receptor activity*. The Journal of Biological Chemistry 279(24): 25665-25672.
31. Erbguth FJ (2004) *Historical notes on botulism, clostridium botulinum, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin*. Movement Disorders 19(8): 2-9 .
32. Jankovic J (2017) *An update on new and unique uses of botulinum toxin in movement disorders*. Toxicon 147:84-88. doi: 10.1016/j.toxicon. 2017. 09.003.
33. Jeynes L, Gauci C (2008) *Evidence for the use of botulinum toxin in the*

- chronic pain setting: A review of the literature.* Pain Pract 8: 269-276.
34. Kharkar S, Ambady P, Venkatesh Y, Schwartzman R (2014) *Intramuscular botulinum toxin in complex regional pain syndrome: Case series and literature review.* Pain Phys14: 419-424.
35. Meng J, Ovsepian et al, *Activation of TRPV1 mediates calcitonin gene-related peptide release, which excites trigeminal sensory neurons and is attenuated by a retargeted botulinum toxin with anti-nociceptive potential.* J. Neurosci 29: 4981-4992.
36. Safarpour Y, Jabbari B (2018) *Botulinum toxin treatment of pain syndromes an evidence based review.* Toxicol: 1-35.
37. Yuan R, Sheu J et al (2009) *Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: A randomized double-blind crossover trial.* Neurology 72: 1473-1478.
38. Ghasemi M, Ansari M, Basiri K, Shaigannejad V, *The effects of intradermal botulinum toxin type A injections on pain symptoms of patients with diabetic neuropathy.* J. Res. Med. Sci 19: 106-111.
39. Nam KE, Kim JS et al (2017) *Botulinum toxin type a injection for neuropathic pain in a patient with a brain tumor: A case report.* Ann Rehabil Med 41(6): 1088-1092.
40. Grumelli C, Corradini I, Matteoli M, Verderio C (2010) *Intrinsic calcium dynamics control botulinum toxin A susceptibility in distinct neuronal populations.* Cell Calcium 47: 419-424.
41. Layeeque R, Hochberg R et al (2004) *Botulinum toxin infiltration for pain control after mastectomy and expander reconstruction.* Ann Surg 240: 608-614.
42. Xiao L, Mackey S, Hui H, Xong D, Zhang Q, Zhang D (2010) *Subcutaneous injection of botulinum toxin A is beneficial in postherpetic neuralgia.* Pain Med 11: 1827-1833.
43. Apalla Z, Sotiriou E, Lallas A, Lazaridou E, Ioannides D (2013) *Botulinum toxin A in postherpetic neuralgia: A parallel, randomized, double-blind, single-dose, placebo- controlled trial.* Clin. J. Pain 29: 857-864.
44. Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D (2008) *Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain.* Ann. Neurol. 64: 274-283.
45. Wu J, Lian J et al (2012) *Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgias: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Cephalgia 32: 443-450.
46. Zhang H, Lian Y et al (2014) *Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: observation of therapeutic effect from a randomized, double- blind, placebo-controlled trial.* The Journal of Headache and Pain 15(65): 1-6.
47. Piovesan E, Teive G, Kowacs A, Della Coletta M, Werneck L, Silberstein D (2005) *An open study of botulinum-A toxin treatment of trigeminal neuralgia.* Neurology 65: 1306-1308.
48. Carroll I, Clark D, Mackey S (2009) *Sympathetic block with botulinum toxin to treat complex regional pain syndrome.* Ann. Neurol. 65: 348-351.
49. Wu H, Sultana R, Taylor KB, Szabo A (2012) *A prospective randomized double- blinded pilot study to examine the effect of botulinum toxin type A injection versus Lidocaine/Depomedrol injection on residual and phantom limb pain: Initial report.* Clin. J. Pain 28: 108-112.

50. Han A, Song H, Oh H, Chung M (2016) *Botulinum toxin type A for neuropathic pain in patients with spinal cord injury*. Ann Neurol 79: 569-578.
51. Shaw C, Price I, van Wijck M, Shackley P, Steen N, Barnes M, Ford G, Graham L, Rodgers H, Bo T (2011) *Botulinum Toxin for the Upper Limb after Stroke (BoTULS) Trial: Effect on impairment, activity limitation, and pain*. Stroke 42: 1371-1379.
52. Lim J, Koh J, Paik N (2008) *Intramuscular botulinum toxin-A reduces hemiplegic shoulder pain: A randomized, double-blind, comparative study versus intraarticular triamcinolone acetonide*. Stroke 39: 126-131.
53. Marco E, Duarte E, Vila J, Tejero M, Guillen A, Boza R, Escalada F, Espadaler J (2007) *Is botulinum toxin type A effective in the treatment of spastic shoulder pain in patients after stroke? A double-blind randomized clinical trial*. J. Rehabil. Med 39: 440-447.
54. Yelnik A, Colle F, Bonan I, Vicaut E (2007) *Treatment of shoulder pain in spastic hemiplegia by reducing spasticity of the subscapular muscle: A randomised, double blind, placebo controlled study of botulinum toxin A*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 78: 845-848.
55. Schuler A, Veenstra J et al (2019) *Battling Neuropathic Scar Pain with Botulinum Toxin*. Journal of Drug Dermatology 18(9): 937-938.
56. Jensen T (2011) *A new definition of neuropathic pain*. Commentary/PAIN 152: 2204-2205.