

Botulino toksinas urologijoje

Botulinum toxin in urology

Aušra Černiauskiene

Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos Gastroenterologijos, nefrologijos, urologijos ir abdominalinės chirurgijos klinika, Nefrologijos ir urologijos centras, I nefrourologijos skyrius, Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
El. paštas: ausra.cerniauskiene@santa.lt

Centre of Nephrology and Urology, Vilnius University Hospital „Santariškių klinikos“, Santariškių str. 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania

E-mail: ausra.cerniauskiene@santa.lt

Įvadas/tikslas

Botulino toksinas – tai neurotoksinas, išskiriamas anaerobinės bakterijos *Clostridium botulinum*. Klinikinėje praktikoje vartojamas botulino toksinas A (Dysport®). Šio gydymo tikslas – paralyžuoti šlapimo pūslės raumenį arba rauką, kad sumažėtų šlapimo pūslės hiperaktyvumas arba palengvėtų šlapinimasis. Straipsnio tikslas – supažindinti su literatūroje aprašomo botulino toksino veikimo mechanizmu ir pritaikymu minėtiems šlapinimosi sutrikimams gydyti.

Metodai

Straipsnyje apžvelgiama naujausia literatūra apie botulino toksino vartojimą, gydant urologines ligas, skelbta MEDLINE, urologijos žurnaluose, 21 mokslinėje studijoje, ir praktinio BTX taikymo Prancūzijos Rouen urologijos skyriuje, 2004 metais patirtis.

Rezultatai

Suleidus BTX į rauko sritį, pagerėjimo efektas trunka 3–6 mėnesius, suleidus į šlapimo pūslės raumenį – 4–9 mėnesius. Geri rezultatai, įvairių atliktų tyrimų duomenimis, sudaro nuo 58% iki 88% gydant šlapimo pūslės rauko disinerģiją, nuo 24% iki 28% – hiperaktyvią šlapimo pūslę, 44–79% – intersticinį cistitą ir 50–85% – nepiktybinę prostatos hiperplaziją.

Išvados

Naujas, minimaliai invazinis gydymo botulino toksinu A metodus sėkmingai naudojamas neurogeniniams šlapinimosi sutrikimams, hiperaktyviai šlapimo pūslėi, intersticiniam cistitui ir nepiktybinei prostatos hiperplazijai gydyti. Daugybė atliktų tyrimų patvirtina gerus šio gydymo rezultatus. Botulino toksino injekcijos – įdomi chirurginio gydymo alternatyva.

Reikšminiai žodžiai: botulino toksinas, neurogeninė šlapimo pūslė, hiperaktyvi šlapimo pūslė, detrusoriaus – sfinkterio disinerģija, gėrybinė prostatos hiperplazija.

Background / objective

Botulinum toxin (BTX), the neurotoxin of the anaerobic bacterium *Clostridium botulium*, specifically inhibits acetylcholine release at motor and vegetative nerve endings. Botulinum toxin-A is available for clinical use (Dysport®). It evokes paresis of the musculature. This paper reviews evidence-based practices in the use of BTX in common urologic conditions.

Methods

New literature data published in the MEDLINE, urologic journals, 21 studies on the current use of BTX in the treatment of urologic diseases as well as observations on practical application of BTX in the Rouen urologic division, France, in 2004 are reviewed in the article.

Results

Typically the beneficial effects of external sphincter injections last 3–6 months, while smooth bladder injections tend to persist even longer (4–9 months). Studies give good results in 58–88% (patients with detrusor sphincter dyssynergia), 24–28% patients with overactive bladder, 44–79% with interstitial cystitis, 50–85% with BPH.

Conclusion

BTX-A has been used with clinical success in urology in the treatment of bladder neurogenic, bladder non-neurogenic, interstitial cystitis and BPH. The studies published so far have demonstrated almost exclusively good results. Various parameters have been evaluated for the assessment of the results, mostly clinical data, residual urine and urodynamic examination. BTX injections are a minimally invasive treatment.

Keywords: botulinum toxin, neurogenic bladder, overactive bladder, detrusor-sphincter dyssynergia, benign prostatic hyperplasia.

Įvadas

Botulino toksinas – tai neurotoksinas, kurį išskiria anaerobinės bakterijos *Clostridium botulinum*. Bakteriją rado Van Emergenas 1897 metais [1]. Šių bakterijų štamai gamina septynis skirtingus serotipus. Žmonėms farmakologiškai aktyvūs yra A, B, E, F, G, serotipai neaktyvūs – C ir D. 1920 metais pasirodė pirmieji darbai apie botulino toksiną A. Šiuo metu gydymo tikslams plačiai vartojamas serotipas A (Dysport), rečiau – B [2].

Botulino toksinas A buvo kristalizuotas Amerikos ir Anglijos armijų laboratorijose 1946 metais. 1970 metais Danielis Drachmanas pritaikė botulino toksiną A hiperaktyviems raumenims gydyti [3]. 1977 metais Amerikos oftalmologas Alanas Scottas juo ėmė gydyti žvairumą [4].

Šiuo metu botulino toksinas vartojamas ne tik neurologijoje, oftalmologijoje, bet ir otolaringologijoje, gastroenterologijoje, urologijoje, plastinėje chirurgijoje ir dermatologijoje. 1988 metais botulino toksi-

nas pradėtas vartoti urologijoje hiperaktyviai šlapimo pūslėi ir vezikosfinkteriniams sutrikimams gydyti [5, 6]. Taip pat jis skiriamas nepiktybinei prostatos hiperplazijai ir intersticiniam cistitui gydyti [7–9].

Hiperaktyvi šlapimo pūslė – tai yra neslopinama šlapimo pūslės raumens susitraukimai, kuriems būdinga padažnėjęs, primygtinis ar pasunkėjęs šlapinimasis, liekamasis šlapimas, šlapimo nelaikymas arba šių simptomų derinys [7, 8]. Šlapimo pūslės raumens hiperaktyvumą literatūroje aiškina dvi teorijos – mio-geninė ir neurogeninė.

Dėl neurologinių pažeidimų aktyvinami postgangliniai neuronai. Tai lemia šlapimo pūslės lygiųjų raumenų savybių pasikeitimus ir nevalingus jos susitraukimus. Smegenų kamieno ir stuburo pažeidimai sergant neurologinėmis ligomis sukelia ydingą šlapimo pūslės rauko relaksacijos nebuvimą arba sustiprėjusį rauko susitraukimą, kai susitraukia šlapimo pūslės raumu. Vezikosfinkterinės koordinacijos sutrikimas lemia funkcinę šlapimo ištekėjimo kliūtį. Dėl to šla-

pimo pūslė išsytuština ne iki galo (dizurija, liekamasis šlapimas, vezikorenalinis refluksas), kyla šlapimo takų infekcija ir pažeidžiami inkstai. Tai ypač būdinga sergant išsėtine skleroze ir esant paraplegijai [8–11].

Hiperaktyvią šlapimo pūslę turi 19% gyventojų. Ši patologija veikia gyvenimo kokybę: apriboja fizinę ir socialinę veiklą, sutrikdo darbą ir poilsį, lytinį aktyvumą. Hiperaktyvios šlapimo pūslės gydymui Europoje planuojama išleisti 300 mln. eurų (apie 1 mlrd. litų).

Šiam sutrikimui gydyti vartojami vaistai (anticholinerginiai ir spazmolitikai – *Driptan*, alfa-blokatoriai), taikoma fizioterapija (išorinė ir ertminė elektrostimuliacija, kryžmens srities neuromoduliacija), chirurginis gydymas (endouretriniai protezai, sfinkterotomija, šlapimo pūslės denervacija, kryžkaulio nervų blokados, neurostimuliatorių implantavimas, šlapimo pūslės padidėjimas). Naudojama protarpinė kateterizacija arba savikateterizacija. Botulino toksino injekcijos yra įdomi chirurginio gydymo alternatyva [12–14]. Jų tikslas – paralyžiuoti šlapimo pūslės raumenį arba sfinkterį, kad sumažėtų šlapimo pūslės hiperaktyvumas arba palengvėtų šlapinimasis.

Botulino toksino veikimo mechanizmas

Botulino toksinas veikia taip (1 pav.):

- selektyviai blokuoja acetilcholino atsipalaidavimą iš nervinių galūnėlių nervų ir raumenų jungtyje;
- blokuoja nervinio impulso perdavimą iš nervų galūnėlių į raumens skaidulas;
- sukelia raumens paralyžių (maždaug 9 mėnesius).

Vėliau gimsta naujos sinapsės su gretimų raumenų skaidulomis ir formuojasi naujos nervų ir raumenų jungtys [2, 9, 14, 15].

Botulino toksino vartojimo urologijoje indikacijos

Botulino toksinas yra skiriamas nustačius neurogeninę arba hiperrefleksinę šlapimo pūslę su vezikosfinkteriniais sutrikimais (dėl stuburo virškryžminės, kryžminės dalies arba smegenų kamieno pažeidimo arba neurologinių ligų – išsėtinės sklerozės, Parkinsono

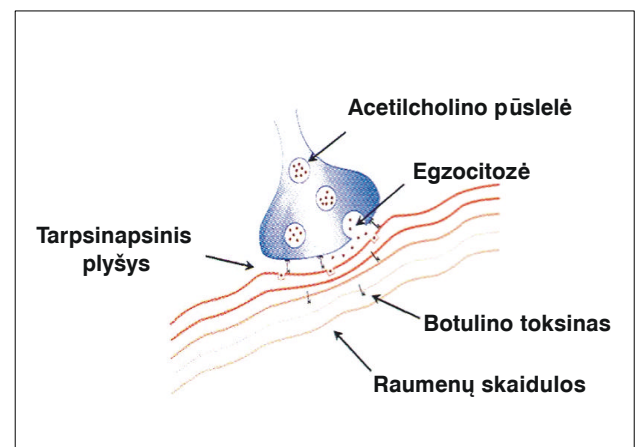
no ligos, mielito). Tai tokie ligoniai, kuriems nepadedą gydymas vaistais, kurie kateterizuojasi patys arba yra kateterizuojami. Taip pat gydoma hiperaktyvi šlapimo pūslė, kuriai būdinga poliakiurija ir primygtinis šlapinimasis, jei paskirti anticholinerginiai vaistai ir elektrostimuliacija nepadėjo [2, 9, 16–18].

Suleidus botulino toksino, blokuojama neuro-raumeninė šlapimo pūslės arba rauko jungtis, kad sumažėtų šlapimo pūslės hiperaktyvumas arba palengvėtų šlapinimasis. Po šios procedūros padidėja šlapimo pūslės talpa, neišteka šlapimas (suleidus į šlapimo pūslės raumenį). Sušvirktus botulino toksino į rauką, ligonis gali lengviau šlapintis pats arba Valsalvos mėginio būdu [2, 19–22].

Naujausioje literatūroje aprašoma, kad botulino toksiną A urologai skiria nepiktybiniam prostatos hiperplazijai ir intersticiniam cistitui gydyti [9].

Ligonio ištyrimas

Ligoniai prieš gydymą botulino toksinu turi būti nuodugnai ištirti. Atliekamas urologinis ištyrimas (apžiūra, šlapimo tyrimas, šlapimo pasėlis, biocheminis kraujo tyrimas, prostatos tyrimas *per rectum*, inkstų, šlapimo pūslės echoskopija, liekamojo šlapimo tyrimas). Esant indikacijų papildomai atliekamos intraveninės urogramos, cistoskopija. Diagnozei nustatyti ypač svarbūs urodinaminiai tyrimai [10, 11]. Registruojamas



1 pav. Botulino toksino veikimo mechanizmas [2]

ir įvertinamas intraabdominalinis spaudimas, šlapimo pūslės ir šlaplės spaudimas, elektromiografijos duomenys (2 pav.). Jei šlapinimosi ciklas normalus, pildant šlapimo pūslę, spaudimas joje pamažu didėja iki šlapinimosi, šlaplėje išlieka aukštas spaudimas tol, kol atsidaro sfinkteris. Šlapinantis didėja spaudimas šlapimo pūslėje, krinta spaudimas šlaplėje, atsipalaiduoja skersaruožis raukas [2, 8].

Dėl vezikosfinkterinių sutrikimų nėra šlapimo pūslės ir rauko suderintos tarpusavio veiklos. Urodinaminiais tyrimais nustatoma funkcinė obstrukcija (3 pav.). Būdinga, kad šlapinantis neatsipalaiduoja skersaruožis raukas, vėluoja jo atsidarymas, šlapinimosi kreivėse atsiranda papildomos smailės [10, 11].

Taip pat svarbus neurologinis ištyrimas. Esant indikacijų, atliekamas chirurginis (pilvo) ir ginekologinis (dubens) ištyrimas.

Botulino toksino skyrimo būdai

Literatūroje aprašomi tokie botulino toksino vartojimo būdai [2, 9, 23]:

- Injekcija į šlapimo pūslės raumenį atliekama nustatčius neurogeninę, hiperaktyvią šlapimo pūslę arba intersticinę cistitą. Botulino toksinas suleidžiamas cistoskopijos metu specialia adata. Švirkščijama į penkias zonas, išskyrus trikampį (*tri-*

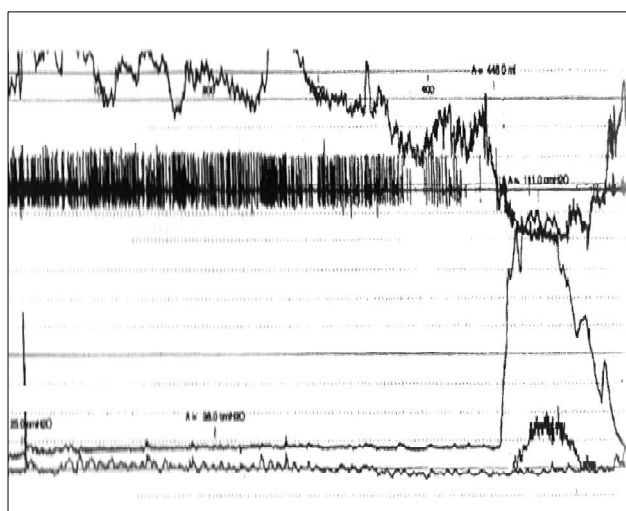
gonum), suleidžiama 100–300 vienetų *Dysport* (esant hiperaktyviai šlapimo pūslei arba intersticiniam cistitui). Neurogeninei šlapimo pūslės disfunkcijai gydyti suleidžiama 300–500 vienetų *Dysport* į 20 taškų [2, 9].

- Injekcija į rauko sritį atliekama nustatčius šlapimo pūslės raumens ir rauko disineriją. Botulino toksino galima suleisti dviem būdais. Per cistoskopą specialia adata į rauko vietą suleidžiama 150 vienetų *Dysport* į keturis taškus ties 3, 6, 9, 12 val. Kitas būdas – 250 vienetų botulino toksino suleidžiama per tarpvietę į rauko vietą (4 pav.). Rekomenduojama procedūrą kartoti tris kartus vieno mėnesio tarpu arba kas tris mėnesius, kol pasiekiamas efektas [2, 24].
- Sušvirkštus į prostatą, sukeliama selektyvi denervacija ir liaukos atrofija. Rekomenduojama į prostatą suleisti 200 vienetų *Dysport*.

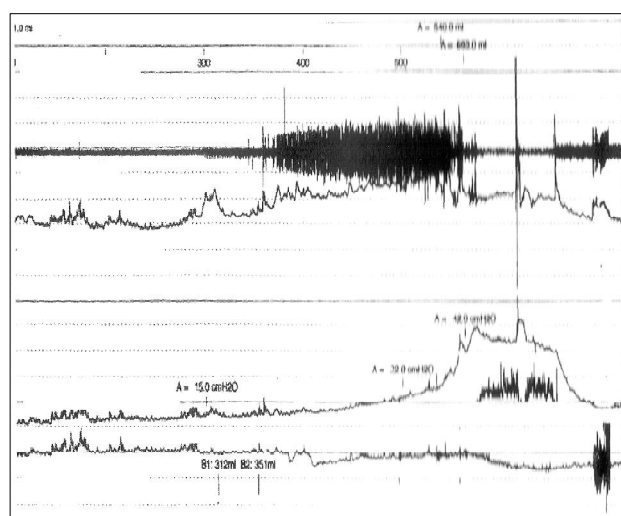
Klinikinis gydymo poveikis

Gydymo botulino toksino injekcijomis veiksmingumas vertinamas pagal šiuos kriterijus [2, 25–28]:

- ar sumažėja liekamojo šlapimo kiekis, susilpnėja poliakiurija, sumažėja hiperrefleksija, pagerėja urodinaminių tyrimų rodikliai;
- ar pagerėja paciento gyvenimo kokybė.



2 pav. Normalus šlapinimosi ciklas [2]



3 pav. Vezikosfinkterinė disinerģija: funkcinė obstrukcija [2]

Rezultatai

Daugelio tyrėjų [5, 9, 10, 13, 26, 31] duomenimis, suleidus botulino toksino į rauko vietą, pagerėjimas trunka 3–6 mėnesius, suleidus į šlapimo pūslės raumenį, – 4–9 mėnesius. Geri rezultatai, įvairių atliktų tyrimų duomenimis, sudaro 58–88% gydant šlapimo pūslės raumens ir rauko dissinergiją, iki 24–28% – hiperaktyvią šlapimo pūslę, 44–79% – intersticinį cistitą ir 50–85% – nepiktybinę prostatos hiperplaziją [2, 18, 26, 29–33]. Literatūroje autoriai pateikia įvairius savo atliktų tyrimų gydant botulino toksinu duomenis (žr. lentelę).

Botulino toksino dozės ir nepageidaujami poveikiai

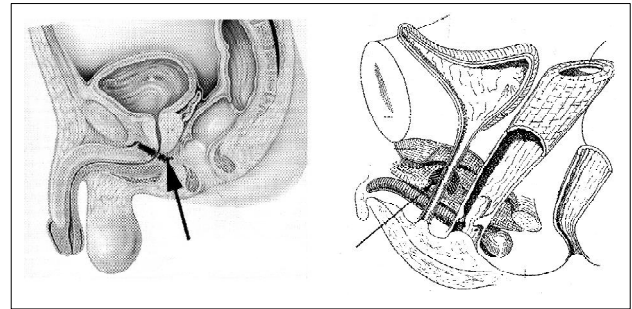
Literatūros duomenimis, mirtina *Dysport* dozė į raumenis – 6700–9000 vienetų, maksimali sušvirksčiama dozė – 1000 vienetų [2, 25]. Jei leidžiama daug kartų, kartais pasitaiko audinių fibrozė, kontraktūra, denervacija. Anafilaksijos arba šoko atvejų literatūroje nepašyta. Kartais nurodomas raumenų silpnumas, nuovargio jausmas [2, 5, 9]. Pavieniais atvejais būta hematomų, infekcijų, AKS pakitimų [18, 20, 26]. Botulino toksino negalima vartoti sergant miastenija, maitinančioms motinoms, nėščiosioms [2, 27]. Nepatartina vartoti kartu su aminorizidais, *curare*, aminochinolonais, ciklosporiniais [2, 28].

Išvados

1. Botulino toksinas A sėkmingai vartojamas neurogeniniams šlapinimosi sutrikimams, hiperaktyviai šlapimo pūslėi, intersticiniam cistitui ir nepiktybinei prostatos hiperplazijai gydyti.
2. Gydymo tikslas – paralyžiuoti šlapimo pūslės raumenį arba rauką, kad sumažėtų šlapimo pūslės hiperaktyvumas arba palengvėtų šlapinimasis.
3. Suleidus botulino toksino į šlapimo pūslės raumenį, padidėja šlapimo pūslės talpa, neišteka šlapimas.

LITERATŪRA

1. Ipsen Biotech. Dysport. Dossier scientifique. Paris, 2002.
2. Ranoux D, Gury Ch. Manuel d' utilisation pratique de la toxine botulique. Marseille: Solal, 2002.



4 pav. Botulino toksino sušvirksčimas į tarpvietės sritį [2]

Lentelė. Gydymo botulino toksinu rezultatai [29]

Autorius	Pacientų skaičius (n)	Dozė	Rezultatai
Schurch, 1996	24	250 V DYSPOORT	Pagerėjo 21–24 pacientams 3–9 mėn.
Petit, 1998	17	150 V DYSPOORT	Pagerėjo 10–17 pacientų 2–3 mėn.
Jost, 1999	31	20–40 V DYSPOORT	Gerai rezultatai 19, vidutiniai – 9 (58–88%), blogi – 3 pacientams

mas. Suleidus į rauką, ligonis gali lengviau šlapintis pats.

4. Po gydymo sumažėja liekamojo šlapimo kiekis, susilpnėja poliakiurija, sumažėja hiperrefleksija, pagerėja urodinaminių tyrimų rodikliai ir paciento gyvenimo kokybė.

5. Daugybė atliktų tyrimų patvirtina gerus šlapimo pūslės raumens bei rauko dissinergijos, intersticinio cistito, nepiktybinės prostatos hiperplazijos gydymo rezultatus.

6. Botulino toksino injekcijos – įdomi chirurginio gydymo alternatyva.

3. Das Gupta BR, Sujjyama H. A common sub-unit structure in *Clostridium botulinum* type A, B and E toxins. *Biochem Biophys Res Commun* 1972; 48: 108–12.

4. Scott AB, Suzuki D. Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. *Mov Disord* 1988; 3: 333–35.
5. Dykstra DD, Sidi AA. Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: A double-blind study. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71: 24–26.
6. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, et al. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol* 1988; 139: 912–922.
7. Perfecto EM, Moris LS. Agency for Health Care Policy and Research clinical practice guidelines. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 117–121.
8. Andersen JT, Bradley WC. The syndrome of detrusor sphincter dyssynergia. *J Urol* 1976; 116: 493–495.
9. Smith CP. Botulinum toxin in urology: evaluation using an evidence-based medicine approach. *Nat Clin Pract Urol* 2004; 1: 31–37.
10. Gallien P, Robineau S, et al. Vesico urethral dysfunction and urodynamic findings in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 255–257.
11. Kim YH, et al. Bladder leak point pressure: the measure for sphincterotomy success in spinal cord injured patients with external detrusor-sphincter dyssynergia. *J Urol* 1998; 159: 493–496.
12. Le Breton F. Traitement de la dyssynergie vesico-sphincterienne par la toxine botulique A. These de medecine, Bordeaux, 1997. 128 p.
13. Smith CP, Chancellor MB. Emerging role of botulinum toxin in the management of voiding dysfunction. *J Urol* 2004; 171: 2128–2137.
14. Mall V. Treatment of neurogenic bladder using botulinum toxin A in 1-year-old child with myelomeningocele. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1161–1162.
15. Paulain B. Mecanisme d'action moleculaire de la toxine tetanique et des toxines botuliques. *Path Biol* 1994; 42: 173–82.
16. Volknecht W. The synaptic vesicle and its targets. *Neurosc* 1995; 64: 277–300.
17. Hallet M. Mechanism of action of botulinum toxin. *Ann Neur* 1994; 36: 449.
18. Borodic GE, et al. Botulinum toxin therapy, immunologic resistance, and problems with available materials. *Neurol* 1996; 46: 26–29.
19. Costa P, et al. Dyssynergie vesico-sphincterienne strice. Paris: Masson, 1992; p. 142–148.
20. Gallien P, Nicolas B, Robineau S, et al. Influence of urinary management on urological complications in a cohort of spinal cord injury patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 1206–1209.
21. O'Riordan JC, et al. Do alpha blockers have a role in lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. *J Urol* 1995; 153: 1114–1116.
22. Juma S, Mostafavi M, et al. Sphincterotomy long term complications and warning signs. *Neuro-Urol Urodyn* 1995; 14: 33–41.
23. Riccabona M. Botulinum-A toxin injection into the detrusor: A safe alternative in the treatment of children with myelomeningocele with detrusor hyperreflexia. *J Urol* 2004; 171: 845–848.
24. Pistolesi, D et al. Botulinum toxin type B for type A resistant bladder spasticity. *J Urol* 2004; 171: 802–803.
25. Dykstra D, et al. Treatment of overactive bladder with botulinum toxin type B: a pilot study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003; 14: 424–426.
26. Phelan MW., Franks M, et al. L'injection de sphincter urethral par toxine botulique pour restaurer l'evacuation vesicale chez femmes et des hommes ayant des difficultes de mictions. *J Urol* 2001; 165: 1107–1110.
27. Chartier-Kastler E, Ayoub N, et al. Vessie neurogene: physiopathologie du trouble de compliance. *Prog Urol* 2004; 14: 472–478.
28. Schurch B, Reitz A. Botox in urology: a new treatment modality without limitations? *EAU Update Series* 2004; 2: 170–178.
29. Jost WH. Treatment of detrusor sphincter dyssynergia with botulinum toxin *J Neurol* 1999 in print.
30. First ER. Dose standardization of botulinum toxin. *Lancet* 1994; 343: 1035.
31. Schurch B. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs. Preliminary results. *J Urol* 2000; 64: 2–7.
32. Marion MH, et al. Dose standardisation of botulinum toxin. *J Neurol Neurosurg Psych* 1995; 59: 102–103.
33. Hambleton P, et al. Potency equivalence of botulinum toxin preparation. *J Roy Soc Med* 1994; 87: 719.

Gauta: 2005 09 20

Priimta spaudai: 2005 10 24