

# Hiperaktyvios šlapimo pūslės gydymas botulino toksino (Dysport) injekcijomis

## A. Černiauskienė

Vilniaus universiteto ligoninės  
Santariškių klinikos,  
Gastroenterologijos, nefrologijos,  
urologijos ir abdominalinės  
chirurgijos klinika,  
Nefrologijos ir urologijos centras

**Santrauka.** Hiperaktyvi šlapimo pūslė – tai neslopinami šlapimo pūslės raumens susitraukimai, kuriems būdingas padažnėjęs, skubus ar pasunkėjęs šlapinimasis, liekamasis šlapimas, šlapimo nelaikymas arba šių simptomų derinys.

Smegenų kamieno ir nugaros smegenų pakenkimai, sergant neurologinėmis ligomis, sukelia ydingą šlapimo pūslės sfinkterio relaksacijos nebuvimą arba sustiprintą sfinkterio susitraukimą esant detrusoriaus susitraukimui. Tai sąlygoja ne visą šlapimo pūslės išsituštinimą (dizurija, liekamasis šlapimas, vezikorenaliniai refluksai) bei inkstų pakenkimus.

Hiperaktyvi šlapimo pūslė yra aktuali problema, apsunkinanti ligonių gyvenimą.

Diagnozė nustatoma iš anamnezės, klinikinio tyrimo, urodinaminių tyrimų.

Hiperaktyvi šlapimo pūslė gydoma medikamentais, fizioterapija, kateterizacija ir chirurginiais būdais.

Botulino toksinas – tai neurotoksinas, kuris naudojamas hiperaktyviai šlapimo pūslei bei vezikosfinkteriniams sutrikimams gydyti. Šio gydymo tikslas – paralyžuoti šlapimo pūslės raumenį arba sfinkterį, kad sumažėtų šlapimo pūslės hiperaktyvumas arba palengvėtų šlapinimasis.

Botulino toksinas suleidžiamas į šlapimo pūslės raumenį arba į sfinkterio vietą.

Botulino toksino injekcijos – įdomi alternatyva chirurginiam gydymui (geri rezultatai, literatūros duomenimis, yra 58–88% ligonių).

**Raktažodžiai:** botulino toksinas, neurologinė šlapimo pūslė, dizurija.

Neurologijos seminarai 2005; 9(23): 25–29

## BOTULINO TOKSINAS

Botulino toksinas – tai neurotoksinas, kurį išskiria anaerobinė bakterijos *Clostridium botulinum*.

Šią bakteriją nustatė Van Emergen 1897 metais [1].

Šių bakterijų štamai gamina septynis skirtingus serotipus. Žmonėms farmakologiškai aktyvūs yra serotipai A, B, E, F, G, neaktyvūs – C ir D. 1920 m. pasirodė pirmieji darbai apie botulino toksiną A. Šiuo metu gydymo tikslams plačiai naudojamas serotipas A (Dysport), rečiau – B [2].

Botulino toksinas A buvo kristalizuotas Amerikos ir Anglijos armijų laboratorijose 1946 metais. 1970 m. Daniel Drachman pritaikė botulino toksiną A hiperaktyviems raumenims gydyti [3]. 1977 m. Alan Scott (Amerikos oftalmologas) pritaikė jį žvairumui gydyti [4].

Šiuo metu botulino toksinas naudojamas ne tik neurologijoje, oftalmologijoje, bet ir otolaringologijoje, gastroenterologijoje, urologijoje, plastinėje chirurgijoje bei dermatologijoje.

### Adresas:

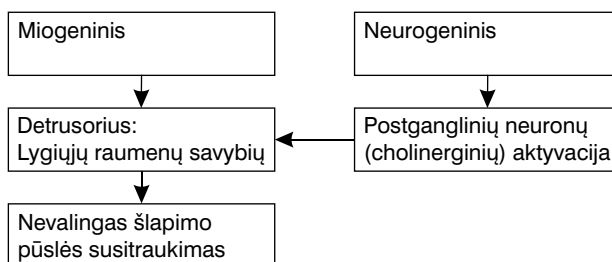
Aušra Černiauskienė  
Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos,  
Nefrologijos ir urologijos centras  
Santariškių g. 2, 08661 Vilnius  
Tel. (8-5) 2365284, faks. (8-5) 2365281  
El. paštas: ausra.cerniauskiene@santa.lt

1988 m. botulino toksinas pritaikytas urologijoje hiperaktyviai šlapimo pūslei ir vezikosfinkteriniams sutrikimams gydyti [5, 6]. Taip pat jis skiriamas chroniniam prostatitui, gėrybinės prostatos hiperplazijai bei intersticiniam cistitui gydyti [7, 8, 9].

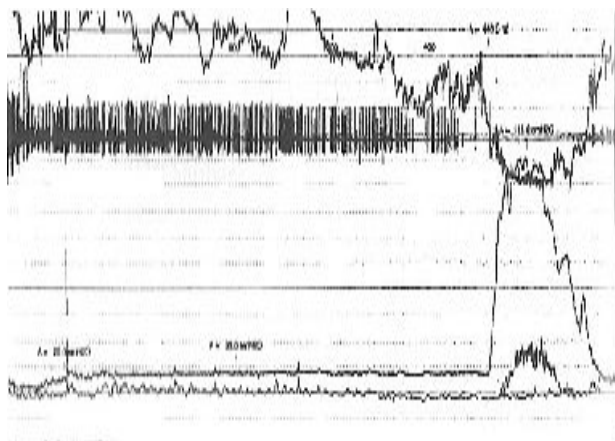
## HIPERAKTYVI ŠLAPIMO PŪSLĖ

Tai yra neslopinami šlapimo pūslės raumens susitraukimai, kuriems būdingas padažnėjęs, skubus ar pasunkėjęs šlapinimasis, liekamasis šlapimas, šlapimo nelaikymas arba šių simptomų derinys [7, 8]. Detrusoriaus hiperaktyvumą literatūroje paaiškina dvi teorijos – miogeninis ir neurogeninis mechanizmai (1 pav. – **detrusoriaus hiperaktyvumo teorijos**).

Neurologinių pakenkimų atvejais aktyvuojami postgangliniai neuronai. Tai sąlygoja šlapimo pūslės lygiųjų



1 pav. **Detrusoriaus hiperaktyvumo teorijos** (Abrams P, 1998).



2 pav. Normalus šlapinimosi ciklas (Ranoux D, Gury Ch. Manuel d'utilisation pratique de la toxine botulique, 2002).

raumenų savybių pasikeitimus ir sukelia nevalingus šlapimo pūslės susitraukimus.

Smegenų kamieno ir stuburo pakenkimai neurologinių ligų atvejais sukelia ydingą šlapimo pūslės sfinkterio relaksacijos nebuvimą arba sustiprėjusį sfinkterio susitraukimą esant detrusoriaus susitraukimui. Vezikosfinkterinės koordinacijos sutrikimas sąlygoja funkcinę šlapimo ištekėjimo kliūtį. Tai sukelia ne visą šlapimo pūslės išsituštinimą (dizurija, liekamasis šlapimas, vezikorenaliniai refluksai), šlapimo takų infekcijas ir inkstų pakenkimus. Ypač tai būdinga sergant išsėtine skleroze ir pacientams su paraplegija atvejais [8, 9].

Hiperaktyvią šlapimo pūslę turi 19% gyventojų (palyginimui: cukriniu diabetu serga 10%).

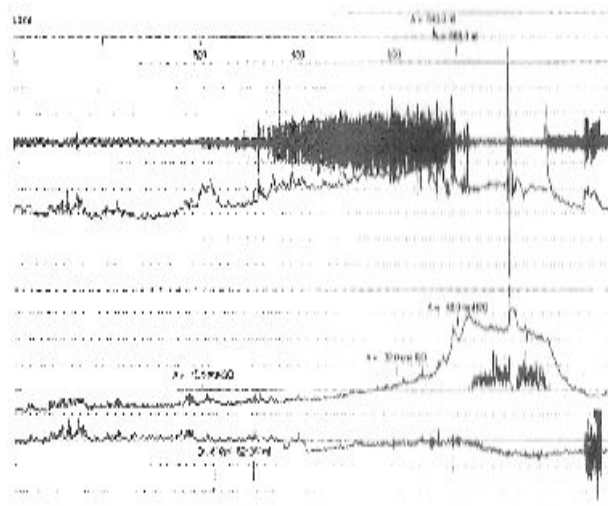
Ši patologija veikia žmonių gyvenimo kokybę: apriboja fizinę ir socialinę veiklą, trikdo darbą ir poilsį, lytinę aktyvumą.

Hiperaktyviai šlapimo pūslei gydyti Europoje planuojama išleisti 300 mln. eurų (apie 1 mlrd. litų).

## LIGONIO TYRIMAS

Ligoniai prieš gydymą botulino toksinu turi būti išsamiai ištirti. Atliekamas urologinis tyrimas (apžiūra, šlapimo tyrimas, šlapimo pasėlis, biocheminis kraujo tyrimas, prostatos tyrimas – *per rectum*, echoskopija – inkstai, šlapimo pūslė, liekamasis šlapimas). Esant indikacijoms papildomai atliekamos intraveninės urogramos, cistoskopija. Diagnozei nustatyti ypač svarbu atlikti urodinaminius tyrimus [10, 11]. Registruojama ir įvertinama intraabdominalinis spaudimas, šlapimo pūslės ir šlaplės spaudimai, elektromiografija (2 pav. **urodinaminiai tyrimai – normalus šlapinimosi ciklas**). Esant normaliam šlapinimosi ciklui, pildant šlapimo pūslę, spaudimas joje palaipsniui didėja iki šlapinimosi, šlaplėje išlieka aukštas spaudimas tol, kol atsidaro sfinkteris. Šlapinantis didėja spaudimas šlapimo pūslėje, krenta spaudimas šlaplėje, atsipalaiduoja skersaruožis sfinkteris [2, 8].

Esant vezikosfinkteriniams sutrikimams, nėra šlapimo pūslės ir sfinkterio tarpusavio koordinuotos veiklos. Uro-



3 pav. Vezikosfinkterinė disnergija: funkcinė obstrukcija (Ranoux D, Gury Ch. Manuel d'utilisation pratique de la toxine botulique, 2002).

dinaminiuose tyrimuose nustatoma funkcinė obstrukcija (3 pav. – **vezikosfinkteriniai sutrikimai**). Būdinga, kad šlapinantis neatsipalaiduoja skersaruožis sfinkteris, vėluoja jo atsidarymas, užrašomi papildomi pikai šlapinimosi kreivėse [10, 11].

Taip pat svarbus neurologinis tyrimas. Esant indikacijoms – chirurginis (pilvo) bei ginekologinis (dubens) tyrimas.

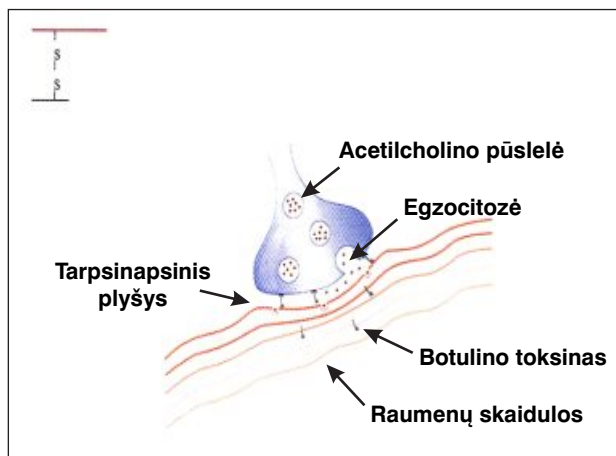
## HIPERAKTYVIOS ŠLAPIMO PŪSLĖS IR VEZIKOSFINKTERINIŲ SUTRIKIMŲ GYDYMAS

Šiai patologijai gydyti naudojami medikamentai (anticholinerginiai bei spazmolitikai, alfa-blokatoriai). Taip pat taikoma fizioterapija (išorinė ir ertminė elektrostimuliacija, sakralinė neuromoduliacija), chirurginis gydymas (endouretaliniai protezai, sfinkterotomija, šlapimo pūslės denervacija, kryžkaulio nervų blokados, neurostimuliatorių implantavimas, šlapimo pūslės padidinimas). Taikoma intermituojanti kateterizacija arba savikateterizacija. Botulino toksino injekcijos yra įdomi alternatyva chirurginiam gydymui [12, 13, 14]. Jo tikslas – paralyžuoti šlapimo pūslės raumenį arba sfinkterį, kad sumažėtų šlapimo pūslės hiperaktyvumas arba palengvėtų šlapinimasis.

## BOTULINO TOKSINO VEIKIMO MECHANIZMAS

Jo veikimas yra toks (4 pav.):

- Selektyviai blokuoja acetilcholino atsipalaidavimą iš nervinių galūnėlių nervų-raumenų jungtyje.
- Blokuoja nervinio impulso perdavimą iš nervų galūnėlių į raumens skaidulas.
- Sukelia raumens paralyžių (maždaug 9 mėnesiams).

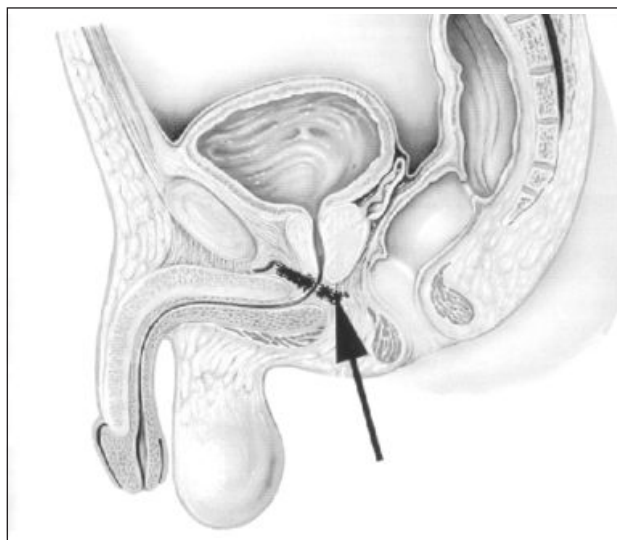


4 pav. Botulino toksino veikimo mechanizmas (Ranoux D, Gury Ch. Manuel d'utilisation pratique de la toxine botulique, 2002).

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

### BOTULINO TOKSINO SKYRIMO UROLOGIJOJE INDIKACIJOS

Botulino toksinas yra skiriamas nustačius neurogeninę arba hiperrefleksinę šlapimo pūslę su vezikosfinkteriniais sutrikimais (dėl stuburo viršsakralinės, sakralinės arba smegenų kamieno pakenkimo arba dėl neurologinių ligų – diseminuotos sklerozės, Parkinsono ligos, mielitų). Tai tokie ligoniai, kuriems nepadeda gydymas medikamentais, kurie kateterizuojasi patys arba yra kateterizuojami. Taip pat gydoma hiperaktyvi šlapimo pūslė, kuriai būdinga poliakiurija ir imperatyvus šlapinimasis, nesant efekto paskyrus anticholinerginius vaistus ir elektrostimuliaciją [2, 9, 16, 17, 18].



5 pav. Botulino toksino suleidimas tarpvietės srityje (Ranoux D, Gury Ch. Manuel d'utilisation pratique de la toxine botulique, 2002).

Suleidus botulino toksino blokuojama neuromuskulinė šlapimo pūslės raumens arba sfinkterio jungtis tam, kad sumažėtų šlapimo pūslės hiperaktyvumas arba palengvėtų šlapinimasis. Po šios procedūros padidėja šlapimo pūslės talpa, neišteka šlapimas (suleidus į detrusorių). Suleidus į sfinkterį, ligonis gali lengviau šlapintis pats arba Valsalva mėginio būdu [2, 19, 20, 21, 22].

Naujausioje literatūroje aprašoma, kad botulino toksiną A urologai skiria gėrybinei prostatos hiperplazijai, chroniniam prostatitui bei intersticiniam cistitui gydyti [9].

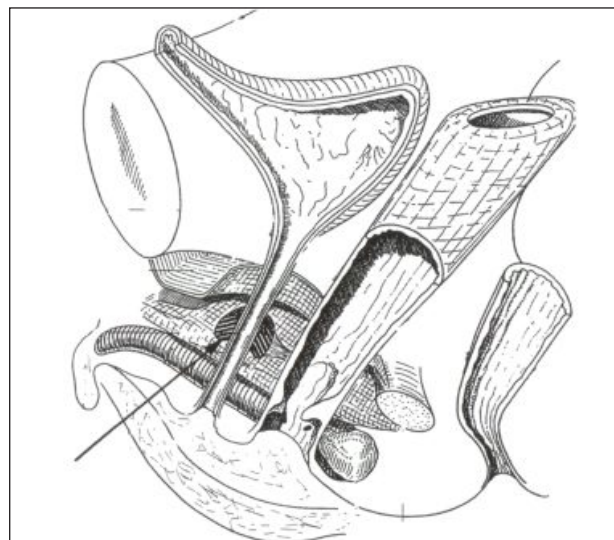
### BOTULINO TOKSINO SKYRIMO BŪDAI

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

- Injekcija į šlapimo pūslės raumenį, kai botulino toksinas suleidžiamas cistoskopijos metu su specialia adata. Injekuojama į 5 zonas, išskyrus *trigonum*, suleidžiama 500 vienetų Dysporto į 20 taškų [2, 9]. Po veikis būna apie 9 mėnesius.
- Injekcija į sfinkterio zoną gali būti atliekama dviem būdais: kai per cistoskopą specialia adata į sfinkterio vietą suleidžiama 150 vienetų Dysporto į 4 taškus ties 3, 6, 9, 12 val., kitas būdas – kai 250 vienetų botulino toksino suleidžiama per tarpvietę į sfinkterio vietą (5 pav.). Rekomenduojama procedūrą kartoti 3 kartus 1 mėnesio intervalu arba kas 3 mėnesius, kol pasiekiamas efektas [2, 24].

### BOTULINO TOKSINO DOZĖS IR NEPAGEIDAJAMI EFEKTAI

Literatūros duomenimis, letali Dysporto dozė į raumenis – 6700–9000 vienetų, maksimali suleidimo dozė – 1000



1 lentelė. Gydomo botulino toksinu rezultatai (Jost WH. Botulinum toxin, 1999)

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

vienetų [2, 25]. Suleidus daug kartų, kartais aprašoma audinių fibrozė, kontraktūra, denervacija. Anafilaksijos arba šoko atvejų literatūroje neaprašoma. Kartais aprašomas pasitaikantis raumenų silpnumas, nuovargio jausmas [2, 5, 9]. Pavieniais atvejais aprašomos hematomos, infekcijos, AKS pakitimai [18, 20, 26]. Botulino toksino negalima skirti sergant miastenija, maitinančioms motinoms, nėštumo metu [2, 27]. Nepatartina skirti kartu su šiais vaistais: aminozidais, curare, aminokinolonais, ciklosporiniais [2, 28].

### GYDYMO KLINIKINIS EFEKTAS

Gydymo botulino toksino injekcijomis veiksmingumas vertinamas pagal šiuos kriterijus [2, 29, 30, 31, 32]:

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

Literatūroje autoriai pateikia įvairius savo atliktų studijų [2, 18, 26, 33], gydant botulino toksinu, duomenis (1 lentelė).

### IŠVADOS

1. Hiperaktyvi šlapimo pūslė – aktuali problema, apsunkinanti ligonių gyvenimą.
2. Diagnozė nustatoma iš anamnezės, klinikinio tyrimo, urodinaminių tyrimų.
3. Hiperaktyvi šlapimo pūslė ir vezikosfinkteriniai sutrikimai gydomi medikamentais ir chirurginiais būdais.
4. Botulino toksino injekcijos – įdomi alternatyva chirurginiam gydymui (geri rezultatai, literatūros duomenimis, yra 58–88% ligonių).

Gauta:  
2004 12 22

Priimta spaudai  
2005 03 10

### 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.
3. Das Gupta BR, Sujiyama H. A common sub-unit structure in Clostridium botulinum type A, B and E toxins. Biochim 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: 333–5.
5. Dykstra DD, Sidi AA. Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: A double-blind study. Arch Phys Med Rehabil 1990; 71: 24–6.
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: 912–22.
7. Perfecto EM, Moris LS. Agency for Health Care Policy and Research clinical practice guidelines. Ann Pharmacother 1996; 30: 117–21.
8. Andersen JT, Bradley WC. The syndrome of detrusor sphincter dyssynergia. J Urol 1976; 116: 493–5.
9. Smith CP. Botulinum toxin in urology: evaluation using an evidence-based medicine approach. Nat Clin Pract Urol 2004; 1: 31–7.
10. Gallien P, Robineau S, et al. Vesico urethral dysfunction and urodynamic findings in multiple sclerosis. Arch Phys Med Rehab 1998; 79: 255–7.
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: 493–6.
12. Le Breton F. Traitement de la dyssynergie vesico-sphincterienne par la toxine botulique A. Bordeaux: These de medecine, 1997; 128.
13. Smith CP, Chancellor MB. Emerging role of botulinum toxin in the management of voiding dysfunction. J Urol 2004; 171: 2128–37.
14. Mall V. Treatment of neurogenic bladder using botulinum toxin A in 1-year old child with myelomeningocele. Pediatr Nephrol 2001; 16: 1161–2.
15. Paulain B. Mecanisme d' action moleculaire de la toxine tetanique et des toxines botuliques. Path Biol 1994; 42: 173–82.
16. Volkendt W. The synaptic vesicle and its targets. Neurosci 1995; 64: 277–300.
17. Hallet M. Mechanism of action of botulinum toxin. Ann Neurol 1994; 36: 449.
18. Borodic GE, et al. Botulinum toxin therapy, immunologic resistance, and problems with available materials. Neurol 1996; 46: 26–9.
19. Costa P, et al. Dyssynergie vesico-sphincterienne stricee. Paris: Masson, 1992; 142–8.
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 Rehab 1998; 79: 1206–9.
21. O'riordan JC, et al. Do alpha blockers have a role in lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. J Urol 1995; 153: 1114–6.
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: 845-8.
24. Pistolesi D, et al. Botulinum toxin type B for type A resistant bladder spasticity. *J Urol* 2004; 171: 802-3.
25. First ER. Dose standardization of botulinum toxin. *Lancet* 1994; 343: 1035.
26. 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.
27. Marion MH, et al. Dose standardisation of botulinum toxin. *J Neurol Neurosurg Psych* 1995; 59: 102-3.
28. Hambleton P, et al. Potency equivalence of botulinum toxin preparation. *J Roy Soc Med* 1994; 87: 719.
29. Dykstra D, et al. Treatment of overactive bladder with botulinum toxin type B: a pilot study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003; 14: 424-6.
30. 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: 1107-10.
31. Chartier-Kastler E, Ayoub N, et al. Vessie neurogene: physiopathologie du trouble de compliance. *Prog Urol* 2004; 14: 472-8.
32. Schurch B, Reitz A. Botox in urology: a new treatment modality without limitations? *EAU Update Series* 2004; 2: 170-8.
33. Jost WH. Treatment of detrusor sphincter dyssynergia with botulinum toxin. *J Neurol* 1999; in print.

**A. Černiauskiė**

**TREATMENT OF HYPERACTIVE URINARY BLADDER WITH BOTULINUM TOXIN (DYSPOORT) INJECTIONS**

**Summary**

Hyperactive urinary bladder is non-suppressed contractions of the muscle of the urinary bladder that are characterised by more frequent than usual or urgent urination, residual urine, incontinence of urine or any combination of these symptoms.

Disorders of cerebral trunk and spinal cord in patients with neurological diseases cause improper absence of relaxation of the sphincter of the urinary bladder or increased contraction of the sphincter along with the detrusor contractions. This results in incomplete evacuation of the urinary bladder (dysuria, residual urine, vesicorenal reflux) and renal disorders.

Hyperactive urinary bladder is an important problem that has a negative effect upon quality of life. It is diagnosed using anamnesis, clinical examination, and urodynamic tests.

Hyperactive urinary bladder is treated with medicines, physiotherapy, catheterisation, and surgical methods.

Botulinum toxin is a neurotoxin used for the treatment of hyperactive urinary bladder and vesicosphincteral disorders. The purpose of such treatment is to paralyse the muscle or sphincter of the urinary bladder in order to lower hyperactivity of the urinary bladder or facilitate urination. Botulinum toxin is injected into the urinary bladder muscle or the sphincter location.

Botulinum toxin injections is an interesting alternative to surgery (according to the literature, positive results are obtained in 58 to 88% of patients).

**Keywords:** botulinum toxin, neurological urinary bladder, dysuria.