
Šlapinimosi sutrikimų, sergant išsėtine skleroze, gydymas botulino toksino injekcijomis

A. Černiauskienė

Vilniaus universiteto ligoninės
Santariškių klinikos,
Urologijos centras

Santrauka. Botulino toksinas (BTX) yra naudojamas urologijoje ir neurourologijoje nuo 1980 metų. Injekcijų suleidimo paprastumas ir gydymo efektyvumas skatina platesnį šio gydymo būdo pritaikymą gydant hiperaktyvią šlapimo pūslę neurologiniams ligoniams, tarp jų ir sergantiems išsėtine skleroze. Nesant efekto po gydymo anticholinerginiais vaistais, kaip alternatyva rekomenduojamas gydymas botulino toksino injekcijomis.

Botulino toksiną galima skirti nustaciūs detrusoriaus hiperaktyvumą arba vezikosfinkterinę disinerģiją (suleidžiama į šlapimo pūslės raumenį arba į šlapimo pūslės sfinkterio zoną). Po šios procedūros padidėja šlapimo pūslės talpa, sumažėja šlapinimosi skubumas, retėja šlapinimasis, pagerėja šlapimo sulaikymas (suleidus į detrusorių). Suleidus į sfinkterį, ligonis gali lengviau šlapintis pats arba Valsalva mėginio būdu. Po injekcijų pagerėja pacientų gyvenimo kokybė.

Botulino toksino injekcijos – naujas, minimaliai invazinis hiperaktyvios neurogeninės šlapimo pūslės gydymo būdas. Tai yra įdomi alternatyva chirurginiam gydymui.

Raktažodžiai: botulino toksinas, neurogeninė šlapimo pūslė, šlapimo nelaikymas.

Neurologijos seminarai 2009; 13(42): 191-195

IŽANGA

Botulino toksinas (BTX) – tai neurotoksinas, kurį išskiria anaerobinės bakterijos *Clostridium botulinum*. 1820 m. pasirodė pirmieji darbai apie botulino toksiną. Bakteriją nustatė Van Emergen 1895 metais [1-3].

1988 m. botulino toksiną urologijoje pritaikė Dyskra, suleidamas į skersaruožį šlaplės rauką vezikosfinkteriniams sutrikimams gydyti. 2000 m. Schurch suleido botulino toksiną į šlapimo pūslės raumenį hiperaktyviai neurogeninei šlapimo pūslei, o 2003 m. Rapp – hiperaktyviai ne neurogeninei šlapimo pūslei gydyti [4, 5].

Literatūros duomenimis, botulino toksinas yra naudojamas urologijoje ir neurourologijoje, gydant detrusoriaus hiperaktyvumą ir vezikosfinkterinius sutrikimus.

Straipsnyje aprašyti botulino toksino skyrimo, sergant išsėtine skleroze, indikacijos, skyrimo būdai, galimos komplikacijos. Savo darbe rėmėmės naujausia literatūra apie botulino toksino pritaikymą, gydant urologinius susirgimus, kuri skelbta PubMed®, urologiniuose žurnaluose, daugybinėse mokslinėse studijose, 1-ojoje Europos konferencijoje apie botulino toksino pritaikymą (Thessaloniki, Graikija, 2008 m.) [1-3, 6, 7], bei stebėjimais iš praktinio BTX pritaikymo Rouen urologijos skyriuje, 2004 ir 2008 metais būnant stazuotėse Prancūzijoje, bei pirmaisiais savo gydymo rezultatais.

Adresas:

A. Černiauskienė
VUL Santariškių klinikų Urologijos centras
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius

FIZIOPATOLOGIJA

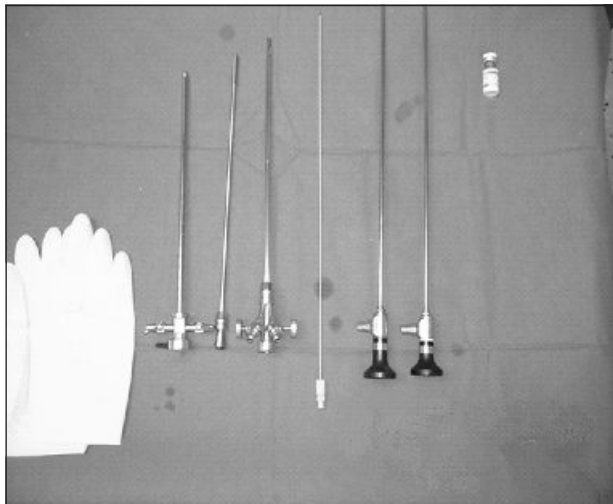
Literatūroje aprašomi šie, sergant išsėtine skleroze, klinikiniai požymiai:

- poliakurija, imperatyvus šlapinimasis, šlapimo nelaikymas skubaus šlapinimosi metu (aprašoma nuo 32 iki 99% atvejų);
- šlapimo takų obstrukciniai simptomai, kurie gali būti susiję su vezikosfinkteriniais sutrikimais:
 - » dizurija (aprašoma 6-79% atvejų),
 - » ūmus ar lėtinis šlapimo susilaikymas (8-73% atvejų);
- šlapimo pūslės prisipildymo ir ištuštinimo jutimo sutrikimai (75% atvejų);
- simptomai, susiję su tuštinimosi ir seksualiniais sutrikimais [1, 3, 8].

Rašoma, kad faktorius, turintis įtakos vezikosfinteriniams sutrikimams, yra išsėtinės sklerozės progresavimas, taip pat teigiama, kad nei lytis, nei amžius tokiems sutrikimams įtakos neturi, tačiau moterims dominuoja šlapimo nelaikymas, vyrams – obstrukciniai simptomai [1, 8, 9].

Sergant išsėtine skleroze, vezikosfinteriniai sutrikimai gali sukelti apatinių šlapimo takų komplikacijas (šlapimo pūslės akmenys, divertikulai, infekcijos, tumorai) bei viršutinių šlapimo takų komplikacijas (pielonefritai, inkstų akmenys, ureterohidronefrozė, vezikoureteriniai refleksai, inkstų funkcijos nepkankamumo simptomai) [8-10].

Nustaciūs vezikosfinterinius sutrikimus, sergant išsėtine skleroze, jie gydomi medikamentais (spazmolitikais, alfa lokatoriais), nesant efekto – botulino toksino injekcijomis. Po injekcijų sumažėja detrusoriaus bei šlaplės spaudimai, liekamojo šlapimo. Be to, taikomas operacinis gydymas (endouretraliniai protezai, sfinkterotomija) [3, 11].



Kietas cistoskopas su 30 optika
 Šlapimo pūslė užpildoma 100 ml
 Suleidžiama į 20 vietų į detrusorių
 (užpakalines, viršutines, šonines šlapimo pūslės sienes)

1 pav. Botulino toksino A (Dysport®) suleidimo į šlapimo pūslės raumenį instrumentai ir suleidimo metodika

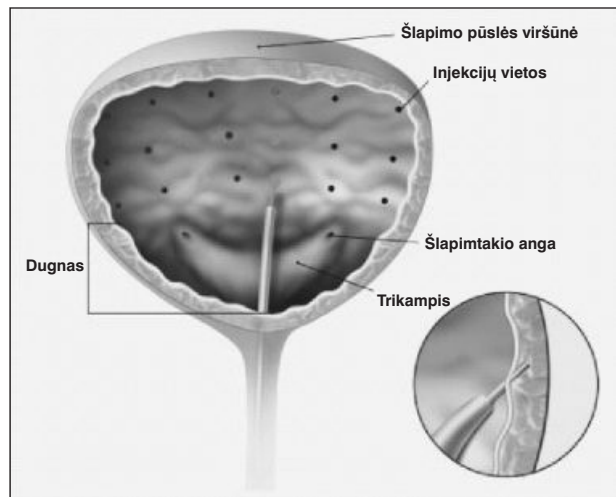
Nustačius vezikosfinkterinę disineriją, botulino toksinas suleidžiamas į šlapimo pūslės sfinkterio zoną, po ko ligonis gali lengviau šlapintis pats arba Valsalva mėginio būdu.

Jeigu, ištyrus ligonį, nustatomas detrusoriaus hiperaktyvumas, taikomas toks gydymas:

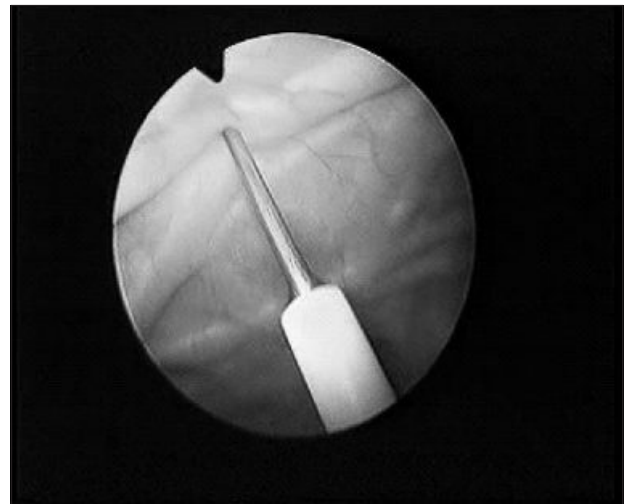
- medikamentinis (anticholinerginiai, antidepresiniai bei spazmolitikai),
- intravezikinės instiliacijos,
- fizioterapija,
- chirurginis gydymas (neurostimuliatorių implantavimas, šlapimo pūslės padidinimas),
- kateterizacija,
- botulino toksino injekcijos [1, 3, 10, 11].

Nustačius detrusoriaus hiperaktyvumą, botulino toksinas suleidžiamas į šlapimo pūslės raumenį.

Botulino toksinas – tai natūralus neurotoksinas, kurį gamina *Clostridium botulinum* bakterijos. Šių bakterijų



2 pav. Botulino toksino A (Dysport®) suleidimo vietos



Intraveninė anestezija
 Antibiotikas profilaktiškai (cefalosporinai)
 Išskyrus *trigonum* sritį.

štamai gamina septynis skirtingus serotipus. Žmonėms farmakologiškai aktyvūs yra serotipai A, B, E, F, G, neaktyvūs – C ir D. Šiuo metu gydymo tikslams Europoje plačiai yra naudojamas serotipas A (Dysport®), rečiau – B [1, 3].

Botulino toksinas selektyviai blokuoja acetilcholino atsipalaidavimą iš nervinių galūnelių nervų-raumenų jungtyje, nervinio impulso perdavimą iš nervų galūnelių į raumens skaidulas ir sukelia raumens paralyžį, kuris trunka 6–12 mėnesių. Po to gimsta naujos sinapsės su gretimų raumenų skaidulomis ir formuojasi naujos nervų-raumenų jungtys [1, 3].

BOTULINO TOKSINAS IR NEUROGENINIS DETRUSORIAUS HIPERAKTYVUMAS

Botulino toksino panaudojimas, gydant sergančiųjų išsėtinę skleroze detrusoriaus hiperaktyvumą, kaip rašoma literatūroje, yra nediskutuojama indikacija [1, 7, 10].

Pirmą kartą 2000 metais Schurch pranešė apie šį gydymo būdą. Šiuo metu tai patvirtinta daugybėse studijose su gerais gydymo rezultatais [1, 3, 5, 7–10, 12–15].

Prieš gydymą botulino toksinu ligonis turi būti gerai ištyrtas, nustatyta diagnozė. Įvertinami ligonio nusiskundimai, pildomi šlapinimosi kalendoriai, klausimynai, buvęs gydymas, ligonis apžiūrimas, atliekamas šlapimo pasėlis, įvertinama inkstų funkcija, vyrai tiriama per rectum, atliekama echoskopija, įvertinant liekamąjį šlapimą. Jeigu yra indikacijos, atliekamos intraveninės urogramos, cistoskopija. Svarbu atlikti urodinaminius tyrimus, kurie gali nustatyti detrusoriaus hiperaktyvumą (34–99% atvejų), detrusoriaus hipoaktyvumą (5–37%), vezikosfinkterinę disineriją (6–82%) arba mišrius sutrikimus (43–80% atvejų) [1, 3, 7, 8]. Esant reikalui, ligonį konsultuoja neurologas,

chirurgas, ginekologas. Nesant efekto po gydymo anticholinerginiais vaistais, taikomas endovezikinis botulino toksino A suleidimas [1, 3, 5].

Botulino toksino leidimo metodika:

Injekcija į šlapimo pūslės raumenį atliekama operacijoje sterilioje aplinkoje, nuskauminus intraveniškai arba vietinėje lidokaino nejautroje, stebint cistokopu su specialia adata į 5 šlapimo pūslės zonas, išskyrus trigonum, suleidžiama 500–1000 vienetų Dysport®, į 20 taškų – neurogeninei hiperaktyviai šlapimo pūslei gydyti (1, 2 pav.).

Negalima leisti botulino toksino esant krešumo sutrikimams, nėštumo metu, maitinančioms motinoms, nepatartina skirti kartu su aminosidais, curare, aminokinolonais, ciklosporiniais.

Injekcija pradeda veikti po 5 ar 20 dienų po suleidimo, gydymo efektyvumo trukmė vidutiniškai yra 6 mėnesiai [1, 3, 5, 10]. Reinjekcijos, literatūros duomenimis, galimos 4–7 kartus ir atliekamos, kai baigiasi botulino toksino poveikis [1, 3, 5, 9, 10, 13].

Po gydymo pagerėja šlapimo sulaikymas, retėja šlapinimasis dieną ir naktį, sumažėja liekamojo šlapimo, pagerėja urodinaminių tyrimų parametrai, paciento gyvenimo kokybė [1, 3, 16, 17].

Leidžiant botulino toksiną intravezikaliai audinių fibrozės, denervacijų, anafilaksinių reakcijų. Šalutiniai reiškiniai aprašomi tokie: raumenų silpnumas, nuovargio jausmas (retai), kartais aprašoma hematurija po suleidimo. Jeigu ligonis kateterizuojasi, po procedūros tai išlieka, tik pagerėja jo gyvenimo kokybė [3, 10, 13].

KLINIKINIS ATVEJIS

(VUL Santariškių klinikos urologijos centras)

Ligonė D. N., 45 m., serga išsėtine skleroze 8 m., gydosi interferonu.

Atvyko dėl labai dažno šlapinimosi (dieną kas 30 min.–1 val., naktį – 5 kartus), kartais nespėja į tualetą, labai užsinorėjęs šlapintis, išteka šlapimas.

Anticholinerginiai vaistai be efekto.

Ištirta: šlaplės anga be patologijos, kosint šlapimas neišteka, urodinaminiai tyrimai – detrusoriaus hiperaktyvumas, cistoskopija – maža šlapimo pūslės talpa, kitos patologijos nėra. Echoskopija – liekamojo šlapimo nėra.

Gydymas – atliktos BTX injekcijos, į šlapimo pūslės raumens 20 taškų (išskyrus trigonum sr.) suleista 500 vv Dysport®.

Po to ligonė jautėsi gerai, rečiau šlapinosis dieną ir naktį, sulauko šlapimą, padidėjo šlapimo pūslės talpa, pagerėjo gyvenimo kokybė.

BOTULINO TOKSINAS IR VEZIKOSFINKTERINIAI SUTRIKIMAI

Literatūros duomenimis, botulino toksino suleidimas į šlapimo pūslės sfinkterio zoną yra išstudijuotas ir išbandytas

ligoniams, turintiems šlapinimosi sutrikimų, sergantiems išsėtine skleroze ir po stuburo traumų [1, 3, 10, 15].

Gydymo rezultatas, kaip rašo autoriai, yra neabejotinas ir palengvina ligonių šlapinimąsi, sumažėja liekamojo šlapimo, pagerėja gyvenimo kokybė [3, 10, 15].

Injekcijos į šlapimo pūslės sfinkterį gali būti suleidžiamos dviem būdais: 150 vienetų Dysport® per cistoskopą (leidžiama į 4 taškus ties 3, 6, 9, 12 valandomis) arba 250 vienetų Dysport® per tarpvietę (suleidžiama į dvi vietas).

Reinjekcijos galimos, patariamai 4–9 ciklai, rekomenduojama kartoti kas 8–11 mėn. [3, 10, 15].

Po suleidimo gali būti raumenų silpnumas, kartais aprašomas skausmingas šlapinimasis.

Autorių duomenimis, šis suleidimo būdas yra mažiau efektingas, nei leidžiant į šlapimo pūslės raumenį. Tai skiriama esant dizurijai, šlapimo susilaikymams, ligoniams, kurie kateterizuojasi [3, 6, 8, 15].

DISKUSIJOS

Detrusoriaus hiperaktyvumas ir vesikosfinkteriniai sutrikimai yra aktuali problema sergantiems išsėtine skleroze [1, 3, 10].

Hiperaktyvios neurogeninės šlapimo pūslės gydymas anticholinerginiais vaistais skiriamas tam, kad būtų sumažinti šlapimo pūslės susitraukimai, pagerintas šlapimo sulaikymas. Tačiau literatūroje aprašoma, jog, gydant anticholinerginiais vaistais, šlapimo sulaikymas pagerėja tik 50%. Be to, anticholinerginiai vaistai turi šalutinių poveikių: burnos džiuvimą, vidurių užkietėjimus, regėjimo ir miego sutrikimus. Todėl ligoniai, kuriems pasireiškia šalutiniai poveikiai, nutraukia gydymą anticholinerginiais vaistais [3, 13]. Kiti gydymo būdai, tokie kaip neuromoduliacija ir operacinis gydymas, yra invazyvūs ir traumuojančys. Tai skatina ieškoti naujų, minimaliai invazinių gydymo būdų [1, 3, 10, 13]. Botulino toksinas yra alternatyva medikamentiniam ir operaciniam gydymams. Dauguma autorių tai patvirtina savo darbuose [1, 3, 10, 13, 16–20].

Hiperaktyvios neurogeninės šlapimo pūslės gydymo botulino toksino injekcijomis efektyvumas vertinamas pagal šiuos kriterijus: ar sumažėja liekamojo šlapimo kiekis, ar susilpnėja poliakiurija, ar sumažėja hiperrefleksija bei pagerėja urodinaminių tyrimų parametrai pacientams, ar pagerėja paciento gyvenimo kokybė [1, 3, 10, 13].

Literatūroje autoriai pateikia įvairius savo atliktų studijų [1, 3, 10, 13, 21–24], gydant botulino toksinu, duomenis. Geri gydymo rezultatai, įvairių atliktų studijų duomenimis, pranešami:

- 12 straipsnių – nuo 66 iki 80% geri rezultatai ligoniams, gydytiems botulino toksinu dėl hiperaktyvios neurogeninės šlapimo pūslės,
- 10 straipsnių – pagerėjo nuo 58 iki 88% ligonių, gydytų dėl vesikosfinkterinės disinerģijos.

Atsinaujinus hiperaktyvios šlapimo pūslės simptomams po botulino toksino injekcijų, gydymą galima kartoti.

Literatūroje autoriai dar diskutuoja dėl suleidimo į šlapimo pūslės raumenį dozių optimalumo, šlapimo pūslės vietų, į kurias leidžiamas botulino toksinas. Tačiau visi pripažįsta, kad, nustačius hiperaktyvios neurogeninės šlapimo pūslės diagnozę, po botulino toksino injekcijų į šlapimo pūslės raumenį, padidėja šlapimo pūslės talpa, retėja šlapinimasis, pagerėja urodinaminių tyrimų rodikliai, pacientų gyvenimo kokybė. Tai patvirtina pacientų užildyti klausimynai ir mūsų pirmieji gydymo rezultatai.

Botulino toksino endovezikinės injekcijos yra minimaliai invazinis gydymo būdas ir alternatyva klasikinei chirurgijai.

Visa tai rodo, kad ateityje tyrinėtojams ir gydytojams dar reikia plačiau studijuoti bei pritaikyti botulino toksiną savo praktikoje.

IŠVADOS

- Sergant išsėtine skleroze, Dysport® injekcijos į šlapimo pūslės raumenį yra efektyvus hiperaktyvios neurogeninės šlapimo pūslės gydymo būdas.

- Nustačius vesikosfinkterinius sutrikimus, Dysport® injekcijos į sfinkterio zoną pagerina šlapimo pūslės ištuštinimą, palengvina šlapinimąsi, sumažina liekamojo šlapimo kiekį.

- Po gydymo botulino toksinu A retėja pacientų šlapinimosi dažnumas, naktinis šlapinimasis, padidėja šlapimo pūslės talpa, pagerėja pacientų gyvenimo kokybė.

- Botulino toksino A injekcijos yra minimaliai invazinis gydymo būdas. Tai alternatyva, kai nėra medikamentinio gydymo efekto.

- Gydymo rezultatų ilgalaikiškumas bei efektyvumas yra atities tyrinėtojų uždavinys ir tikslas.

Gauta:
2009 12 02

Priimta spaudai:
2009 12 19

Literatūra

1. Seze M, Ruffon A, et al. Recomenadions de bonne pratique clinique pour le suivi des patients neurologiques apres injection de toxine botulique intradetrusorienne. *Pelv Perineol* 2009; 4: 53-9.
2. Kalsi V, Apostolidis A, Gonzales G, Elneil S, Dasgupta P, Fowler CJ. Early effect on the overactive bladder symptoms following botulinum neurotoxin type A injections for detrusor overactivity. *Eur Urol* 2008; 54: 25-7.
3. Grise P, Daoudi Y, Tanneau Y, Sibert L. Principes d'action et indication de la toxine botulique dans le traitement de l'hyperactivite vesicale. (Use and mechanism of botulinum toxin in overactive bladder treatment.) *Annales d'urologie* 2005; 39: 105-15.
4. Rapp DE, Lucioni A, Katz EE, O'Connot RC, Gerber GS, Bales GT. Use of botulinum A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: an initial experience. *Urology* 2004; 63: 1071-5.
5. Schurch B. Toxine botulique et hyperactivite vesicale. (Botulinum toxin and detrusor overactivity.) *Acta Endoscopica* 2004; 4: 583-4.
6. Apostolidis A, Popat R, Yangou Y, Dasgupta P, Anand P, Fowler CJ. A possible explanation for the exceptional efficacy of botulinum toxin treatment for detrusor overactivity. *Neurol Urodyn* 2004; 23: 608-9.
7. Chartier-Kastler E, Ayoub N, et al. Vessie neurogene: physiopathologie du trouble de compliance. *Prog Urol* 2004; 14: 472-8.
8. Chartier-Kastler E, Ruffion A. Prise en charge urologique des vessies neurogenes. *Progr En Urol* 2007; 17: 358-64.
9. Medee B, Ruffion A. Interet et resultats de l'utilisation de la toxine botulique dans l'hypertactivite detrusorienne d'origine neurologique. *Pelv Perineol* 2009; 4: 60-6.
10. Lardon R, Ruffion A. Quelles peuvent etre les futures applications de la toxine botulique en urologie en dehors des vessies hyperactives des patients neurologiques? *Progr En Urol* 2009; 19(3): F91-4.
11. Gallien P, Reymann J-M. Placebo controlled, randomised, double blind study of the effects of botulinum A toxin on detrusor sphincter dyssynergia in multiple sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1670-6.
12. Kalsi V, Popat RB, Apostolidis A, Kavia R, Odeyemi IAO, Dakin HA. Cost-consequence analysis evaluating the use of botulinum neurotoxin-A in patients with detrusor oveactivity based on clinical outcomes observed at a single UK centre. *Eur Urol* 2006; 49: 519-27.
13. Karsenty G, Corcos J, Schurch B. Toxines botuliques: aplication urologiques. (Urological applications of botulinum toxins). *Progr Urol* 2006; 16: 263-74.
14. Lucioni A, Rapp DE, Gong EM. Intravesical botulinum type A toxin injection in patients with overactive bladder: trigone versus trigone-sparing injection. *Can J Urol* 2006; 13: 3291-5.
15. Gallien P, Durufle A, et al. Indication et resultats de la toxine botulique en injection intrasphincterienne dans les dysuries d' origine neurologique. *Pelv Perineol* 2009; 4: 67-71.
16. Amarenco G. Toxine botulique et perineologie. (Botulinum toxin and perineal disorders.) *Pelvi-perineologie* 2006; 1: 41-4.
17. Karsenty G, et al. Toxines botuliques: applications urologiques. *Progr en Urol* 2006; 16: 263-74.
18. Schulte-Baukloh H, Weiss C, Schobert J. Subjective patient satisfaction after injection of botulinum-A toxin in detrusor overactivity. *Aktuelle Urol* 2005; 36: 230-3.
19. Giannantoni A, Naridicci V, Machioni L, Di Stasi SM, Storli L, Constantini E. Nerve growth factor bladder tissue levels in patients with neurogenic detrusor overactivity before and after botulinum A toxin injections into the detrusor muscle. *ICS and IUGA Congress 2004* (abstract 219).
20. Haferkamp A, Shurch B, Reitz A, Krengel U, Grosse J, Kramer G, et al. Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type A in overactive neurogenic bladder. *Eur Urol* 2004; 46: 784-91.
21. Flynn MK, Webster GD, Amundsen CL. The effect of botulinum A toxin on patients with severe urge urinary incontinence. *J Urol* 2007; 172: 2316-20.
22. Schmid DM, Schurch B, John H, Hauri D. Botulinum toxin injections to treat overactive bladder (abstract 516). *Eur Urol (suppl)* 2004; 3: 131.
23. Hashim, Abrams P. Is the bladder a reliable witness for predicting detrusor overactivity. *J Urol* 2006; 175: 191-4.

24. Kuo HC. Urodynamic evidence of effectiveness of botulinum A toxin injection in treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergic agents. *Urology* 2004; 63: 865-72.

A. Černiauskienė

TREATMENT OF URINATION DISORDERS WITH BOTULINUM TOXIN INJECTIONS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Summary

Botulinum toxin is used in urology and neurourology since 1980.

The simplicity of injection procedure and the efficacy of treatment form a basis for a wider application of this method in the treatment of hyperactive bladder in neurological patients in-

cluding those with multiple sclerosis. Where treatment with anticholinergic drugs proves to be ineffective, treatment with botulinum toxin injections is recommended as an alternative.

Botulinum toxin can be administered in cases of diagnosing detrusor hyperactivity or vesicosphincter dyssynergy (injections into the detrusor or the urinary bladder's sphincter area).

After this procedure, bladder capacity increases, urinary urgency and micturition frequency decreases, and urinary continence improves (upon injection into the detrusor). When botulinum toxin is injected into the sphincter, voiding becomes more facile for the patient himself or during Valsalva maneuver. The patients' quality of life is improved after the injections.

Botulinum toxin injections is a new and minimally invasive treatment of neurogenic hyperactive bladder that represents an interesting alternative to surgery.

Keywords: botulinum toxin, neurogenic bladder, urinary incontinence.