

Leczenie zaburzeń funkcjonowania dolnych dróg moczowych w przebiegu wybranych schorzeń neurologicznych u dzieci i dorosłych. Toksyna botulinowa jako nowa obiecująca opcja lecznicza dysfunkcji pęcherza moczowego w schorzeniach neurologicznych

Treatment of disorders of the urinary tract during certain neurological disorders of children and adults. Botulinum toxin as a new promising therapeutic option bladder dysfunction in neurological diseases

STRESZCZENIE

Do neurogennej dysfunkcji dolnych dróg moczowych (określanych też jako pęcherz neurogenny) dochodzi w przypadku zaburzeń w obrębie: kory mózgu, ośrodków podkorowych, rdzenia kręgowego lub nerwów obwodowych. U dzieci najczęstszą przyczyną pęcherza neurogennego jest przepuklina oponowo-rdzeniowa. Leczenie zależy od funkcji mięśnia wypieracza pęcherza i zwieracza cewki moczowej. W przypadku nadreaktywności wypieracza stosuje się leki antycholinergiczne. Pacjentom chorującym na chorobę Parkinsona, czy też na stwardnienie rozsiane, mającym zaburzenia funkcjonowania dolnych dróg moczowych, w pierwszym rzucie zalecane są preparaty antycholinergiczne. Postępowaniem uzupełniającym jest trening pęcherza moczowego oraz ćwiczenia mięśni dna miednicy. Skuteczna w łagodzeniu objawów może okazać się desmopresyna, przy czym podczas jej stosowania należy regularnie kontrolować stężenie elektrolitów. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie antycholinergiczne lub nietolerancji leków z tej grupy należy rozważyć przeprowadzenie zabiegu ostrzyknięcia wypieracza pęcherza toksyną botulinową. Potencjalnymi

Beata Kulik-Rechberger¹,
Paweł Miotła²,
Tomasz Rechberger²

¹Zakład Propedeutyki Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²II Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Beata Kulik-Rechberger, prof. UM
Zakład Propedeutyki Pediatrii UM
ul. Chodźki 2, 20-091 Lublin
tel.: (81) 718-53-71, faks: (81) 743-01-00

wskazaniami do leczenia toksyną botulinową są: dyssynergizm wypieraczowo-zwieraczowy, neurogenna oraz nieneurogenna nadreaktywność wypieracza, śródmiaższowe zapalenie pęcherza moczowego oraz nadreaktywność wypieracza na tle idiopatycznym.

Forum Medycyny Rodzinnej 2013, tom 7, nr 4, 215–224

słowa kluczowe: neurogenna dysfunkcja dolnych dróg moczowych, dzieci, dorośli

ABSTRACT

The causes of neurogenic lower urinary tract (LUT) dysfunction (named as neurogenic bladder as well) are abnormalities in central and peripheral nervous system. The most common cause of neurogenic bladder in children is myelomeningocele. The treatment's options depend on functional status of bladder detrusor and urethral sphincter. The anti-muscarinics drugs are useful in case of detrusor's overactivity. Patients with Parkinson's disease or multiple sclerosis with LUT symptoms initially should be treated with anticholinergic drugs. Bladder training and pelvic floor rehabilitation can be also effective as an initial treatment. Desmopressin therapy could improved bladder function but serum levels of electrolytes should be carefully controlled. In case of failure of anticholinergic treatment, due to lack of efficacy or bothersome side effects, the botulinum toxin-A injections can be considered as alternative therapy option. The potential indications for above-mentioned botulinum therapy are: detrusor sphincter dyssynergia, neurogenic or non-neurogenic detrusor overactivity, interstitial cystitis and idiopathic overactive bladder.

Forum Medycyny Rodzinnej 2013, vol 7, no 4, 215–224

key words: neurogenic lower urinary tract, children, adults

LECZENIE NEUROLOGICZNYCH ZABURZEŃ FUNKCJI DOLNYCH DRÓG MOCZOWYCH U DZIECI

Podstawową rolą pęcherza moczowego jest gromadzenie moczu i wydalanie go przez cewkę moczową, kiedy pęcherz jest wypełniony do objętości powodującej potrzebę mikcji. Prawidłowe gromadzenie i wydalanie moczu możliwe jest dzięki właściwemu współdziałaniu układu nerwowego autonomicznego i somatycznego, który podlega złożonej kontroli na poziomie rdzenia kręgowego, mostu, śródmózgowia i wyższych ośrodków korowych. Gromadzenie moczu umożliwia relaksacja mięśnia wypieracza i skurcz cewki moczowej wspomagany napięciem mięśni dna miednicy. Do relaksacji pęcherza dochodzi dzięki zahamowaniu transmisji odśrodkowej (eferentnej) z ośrodków przywspółczulnych rdzenia kręgowego na poziomie S2–S4, przewodzonej

przez nerw miedniczny, oraz aktywacji włókien współczulnych nerwów podbrzuszných, które za pośrednictwem noradrenaliny stymulują receptory beta-3 w obrębie mięśnia wypieracza. Skurcz cewki moczowej możliwy jest dzięki unerwieniu współczulnemu i receptorom alfa-1-adrenergicznym w mięśniu gładkim cewki, a także dzięki unerwieniu somatycznemu, które poprzez aktywację receptorów nikotynowych powodują obkurczenie poprzecznie prążkowanego mięśnia zwieracza zewnętrznego. Wypełnienie pęcherza do objętości powodującej konieczność mikcji powoduje aktywację rdzeniowego neuronu przywspółczulnego, którego aksony za pośrednictwem nerwów miednicznych uwalniają acetylocholiny stymulującą receptory muskarynowe (M2 i M3) mięśnia wypieracza. Jednocześnie hamowana jest aktywność nerwów współczulnych i somatycznych unerwiających

cewkę i następuje jej rozkurcz, wspomagany dodatkowo zależną od woli relaksacją mięśni dna miednicy. Znajomość opisanych wyżej mechanizmów stała się podstawą do leczenia farmakologicznego neurogennych i nieneurogennych dysfunkcji pęcherzowo-cewkowych (zwieraczowych) u dzieci.

Do neurogennych dysfunkcji pęcherzowo-cewkowych/zwieraczowych (określanych też jako pęcherz neurogenny) dochodzi w przypadku zaburzeń w obrębie kory mózgu, ośrodków podkorowych, rdzenia kręgowego lub nerwów obwodowych. Mogą być one spowodowane wadami cewy nerwowej (dysrafia), zakotwiczeniem rdzenia, deformacją kości krzyżowej, mózgowym porażeniem dziecięcym, urazami czy chorobami nabytymi. W praktyce najczęstszą przyczyną powstania pęcherza neurogennego u dzieci jest przepuklina oponowo-rdzeniowa (MMC, *meningomyelocele*). Celem leczenia pęcherza neurogennego jest zapewnienie rozwoju i prawidłowej czynności nerek, zabezpieczenie przed zakażeniem układu moczowego i zapobieganie niekontrolowanemu wyciekowi moczu.

Ze względów praktycznych i rokowniczych neurogenną dysfunkcję pęcherzowo-cewkową (pęcherz neurogenny) podzielono na 4 typy w zależności od aktywności mięśnia wypieracza pęcherza i zwieracza cewki moczowej podczas badania cystometrycznego [1]. Najbardziej niebezpieczny dla nerek jest typ, w którym nadreaktywne są i wypieracz pęcherza i zwieracz cewki. Jest to dyssynergia wypieraczowo-zwieraczowa prowadząca do szczególnie wysokich ciśnień śródpęcherzowych. Wysokie ciśnienia mogą być również generowane, kiedy nadreaktywny jest wypieracz i prawidłowy lub porażony zwieracz, a także kiedy nadreaktywny jest zwieracz i nieaktywny wypieracz [1]. W każdym z typów pęcherza neurogennego dąży się do utrzymania niskiego ciśnienia śródpęcherzowego, co umożliwia czyste przerywane jego cewnikowanie (CIC, *clean intermittent catheterisation*). Częstość cewnikowania zależy od ilości przyjmowa-

nych płynów i pojemności pęcherza. Zwykle zabieg ten przeprowadza się 6 razy na dobę u niemowląt i 5 razy na dobę u dzieci wieku szkolnym. Przy całkowitym opróżnianiu pęcherza ryzyko zakażeń układu moczowego spowodowane częstym cewnikowaniem jest raczej małe. Zagrożenie infekcją zwiększa się w przypadku zalegania moczu, szczególnie kiedy wypieracz ma zmniejszoną aktywność, natomiast zwieracz jest nadaktywny i stanowi czynnościową przeszkodę podpęcherzową. W takich przypadkach szczególnie zalecana jest profilaktyka przeciwbakteryjna.

W typach pęcherza neurogennego, w których wypieracz jest nadreaktywny u dzieci, stosuje się leki antycholinergiczne (oxybutynina, tolterodyna). Są one antagonistami receptorów muskarynowych. Leki te, oprócz zmniejszenia aktywności wypieracza, poprawiają pojemność pęcherza i podatność jego ściany na rozciąganie [1]. Kiedy wypieracz jest nadreaktywny, ale nie ma czynnościowej przeszkody podpęcherzowej spowodowanej nadaktywnością zwieracza, oprócz CIC i leków antycholinergicznych dobre efekty mogą dać leki zwiększające napięcie szyi pęcherza i opór cewkowy (amitryptylina — z zachowaniem ostrożności). Przy braku efektów stosowania CIC i leczenia farmakologicznego należy rozważyć leczenie chirurgiczne [2].

W ostatnich latach z powodzeniem podejmowane są próby leczenia neurogennego nadaktywnego pęcherza botuliną A, podawaną w iniekcjach do mięśnia wypieracza [3–5]. Szczegóły dotyczące leczenia toksyną botulinową zostaną omówione w dalszej części artykułu.

Stosunkowo najbardziej bezpieczny dla nerek jest typ pęcherza neurogennego ze zmniejszoną aktywnością (arefleksją) wypieracza i zmniejszoną aktywnością zwieracza. Problemem w tych przypadkach jest ciągłe nietrzymanie moczu. Aby zapobiegać stałemu wyciekowi, stosuje się CIC i leki zwiększające opór cewkowy. Jednakże skuteczność takiego leczenia jest zwykle mała i polecane są metody chirurgiczne [6, 7].



U dzieci z neurogenną dysfunkcją pęcherzowo-cewkową leczenie ma na celu utrzymanie bezpiecznego dla nerek ciśnienia śródpęcherzowego

**Lekami I rzutu
w przypadku nietrzymania
moczu u pacjentów
z chorobą Parkinsona
czy SM są substancje
antycholinergiczne**

**LECZENIE ZABURZEŃ FUNKCJI
DOLNYCH DRÓG MOCZOWYCH
U DOROSŁYCH ZE SCHORZENIAMI
NEUROLOGICZNYMI**

**■ Mechaniczne uszkodzenie rdzenia
kręgowego**

Uszkodzenia zlokalizowane nisko, na wysokości odcinka lędźwiowo-krzyżowego, zazwyczaj zaburzają odruch mikcji w przebiegu arefleksji pęcherzowej [8]. Urazy zlokalizowane wyżej uszkadzają zarówno wstępujące, jak też zstępujące drogi nerwowe, co zazwyczaj eliminuje zależną od woli nadrdzeniową kontrolę mikcji. Prowadzi to do zastoju moczu z powodu zaburzonego odruchu kurczenia się mięśnia wypieracza. W większości przypadków, w przebiegu choroby rozwija się neurogenna nadreaktywność mięśnia wypieracza mediowana przez odruchy rdzeniowe. U większości pacjentów mikcja jest nieefektywna z powodu jednoczasowego skurczu zarówno mięśnia wypieracza, jak i zwieracza cewki moczowej, czyli dyssynergii zwieraczowo-wypieraczowej.

Nadmierne rozciągnięcie pęcherza moczowego prowadzi do autonomicznej hiperrefleksji, z tego też powodu jego drenaż (cewnikowanie) czy stosowanie leków umożliwiających prawidłowe opróżnianie jest nieodzownym czynnikiem eliminującym bodziec. Jeżeli samo opróżnienie pęcherza nie wystarcza, aby obniżyć ciśnienie tętnicze, należy wdrożyć leczenie farmakologiczne, takie jak np. podawanie nitratów [9, 10].

■ Choroba Parkinsona

Leki dopaminergiczne

Wpływ leków dopaminergicznych na funkcję pęcherza moczowego i cewki moczowej u pacjentów z chorobą Parkinsona nie jest jednoznaczny i dlatego leki te nigdy nie są stosowane jako jedyna forma terapii [11]. Preparatami pierwszego rzutu w leczeniu zaburzeń czynnościowych pęcherza moczowego są leki antycholinergiczne [12]. Należy jednak pamiętać, że istotnym ograniczeniem w ich stosowaniu są objawy uboczne (głównie zaparcia i suchość w jamie ustnej) oraz możliwość zwiększania objętości moczu zalegającego po mikcji [13]. U pacjentów starszych leki te mogą obniżać funkcje poznawcze [14]. W tabeli 1 podano schemat dawkowania leków antycholinergicznych u pacjentów dorosłych z nadreaktywnością pęcherza moczowego. Leczenie alternatywne to podawanie inhibitorów wchłaniania zwrotnego noradrenaliny i serotoniny. U pacjentów z chorobą Parkinsona, u których występuje nadreaktywność wypieracza, bezpiecznie może być stosowana duloksetyna [15]. Ponieważ w trakcie choroby może dochodzić do istotnych różnic w dziennej i nocnej produkcji moczu, można rozważyć leczenie nokturii przy pomocy desmopresyny, pamiętając jednak o niebezpieczeństwie zaburzeń elektrolitowych u starszych pacjentów [16, 17]. Szczególnie efektywna w leczeniu zaburzeń czynnościowych pęcherza moczowego u pacjentów z chorobą Parkinsona jest toksyna botulinowa podawana cystoskopowo w mięsień wypieracz [18, 19].

■ Stwardnienie rozsiane

Opcje terapeutyczne u chorych na stwardnienie rozsiane (SM), u których występują objawy ze strony dolnych dróg moczowych, przedstawiono na rycinie 1. Zaleca się, aby przyjmowali od 1–2 litrów płynów dziennie, ponieważ mniejsze spożycie może nasilać zaparcia, które są także objawem ubocznym stosowania preparatów antycholinergicznych. Trening pęcherza moczowego oraz ćwiczenia

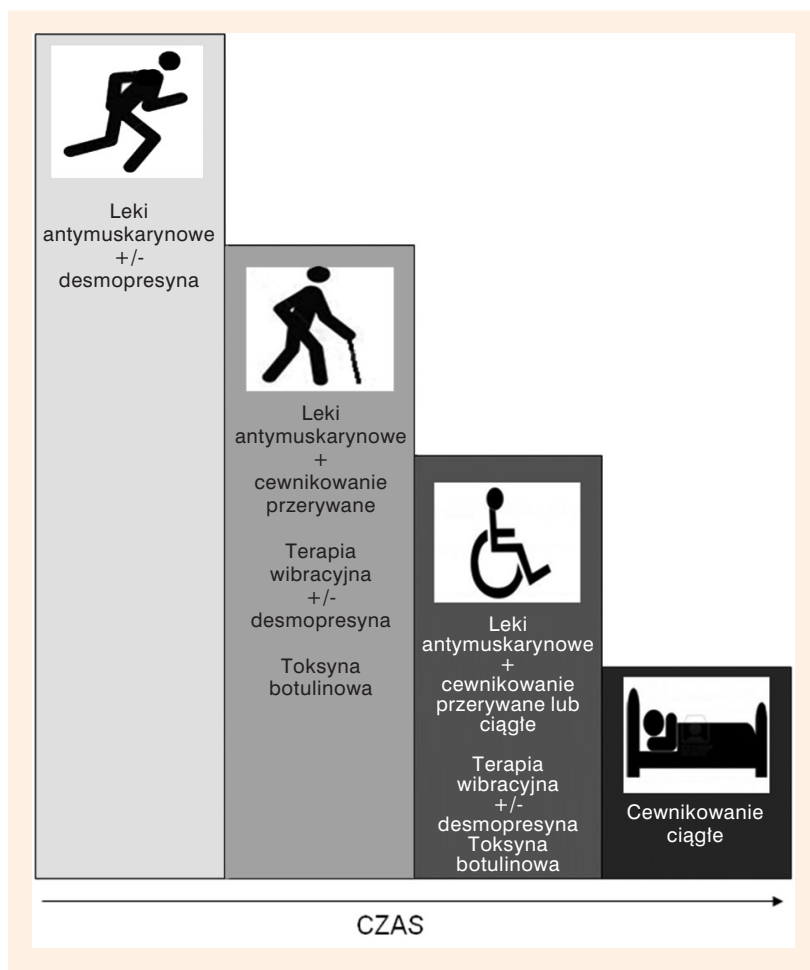
Tabela 1

Schemat dawkowania leków antycholinergicznych w leczeniu nadreaktywności pęcherza moczowego (dawki dobowe preparatów dotyczą pacjentów dorosłych)

Nazwa międzynarodowa	Nazwa handlowa	Dawkowanie
Oksybutynina	Driptane, Ditropan	3 × 5 mg p.o.
Tolterodyna	Uroflow	2 × 1–2 mg p.o.
Daryfenacyna	Emselex	1 × 7,5–15 mg p.o.
Solifenacyna	Vesicare	1 × 5–10 mg p.o.
Fezoterodyna	Toviaz	1 × 4–8 mg p.o.
Tropium	Spasmo-Lyt	1 × 20 mg p.o.

mięśni dna miednicy mogą być stosowane jako postępowanie uzupełniające [20, 21]. Należy również pamiętać o tym, że pacjenci z zwiększonym zaleganiem moczu po mikcji (PVR > 100 ml) powinni być wyszkoleni w technice samocewnikowania [22]. Oczywiście w najbardziej zaawansowanym etapie choroby u pacjentów leżących należy zastosować cewnikowanie stałe [23, 24].

Lekami pierwszego rzutu w leczeniu zaburzeń czynnościowych pęcherza moczowego u pacjentów z SM są preparaty antycholinergiczne (oksybutynina, tolterodyna, daryfenacyna, solifenacyna, fezoterodyna i trospium) [25, 26]. Do niepożądanych efektów ich działania należą: zwiększona retencja moczu (dlatego należy pamiętać o kontrolowaniu PVR), zaburzenia poznawcze (szczególnie u pacjentów starszych w zaawansowanych stadiach choroby), a przede wszystkim suchość w ustach, zaparcia i zaburzenia widzenia, co powoduje, że zdecydowana większość pacjentów nie toleruje długotrwałego leczenia i od 43% do nawet 83% z nich przerywa leczenie przed upływem 30 dni [27–29]. U pacjentów z SM z nokturią i częstomoczem dziennym skutecznym lekiem może być desmopresyna, ale ograniczeniem w jej stosowaniu są ewentualne zaburzenia elektrolitowe mogące wystąpić szczególnie u starszych osób [30]. Obiecujących wyników dostarczają badania kliniczne dotyczące stosowania toksyny botulinowej w leczeniu zaburzeń czynnościowych u pacjentów z neurogennym pęcherzem nadreaktywnym [31, 32]. Obecnie, zastosowanie toksyny botulinowej zaleca się u wszystkich pacjentów z SM, u których występuje nadreaktywność wypieracza niepoddająca się terapii lekami antycholinergicznymi i którzy wyrażają ewentualną zgodę na przeprowadzanie samocewnikowania. Niezwykle istotne jest też postępowanie zapobiegające zakażeniom układu moczowego. Skuteczne okazało się stosowanie wyciągu z żurawiny, który redukuje częstość infekcji u pacjentów z pęcherzem neurogennym [33, 34].



Rycina 1. Opcje terapeutyczne u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w zależności od stopnia zaawansowania choroby

TOKSYNA BOTULINOWA ORAZ JEJ WYKORZYSTANIE W LECZENIU NEUROLOGICZNYCH ZABURZEŃ CZYNNOŚCIOWYCH ZE STRONY DOLNYCH DRÓG MOCZOWYCH — BADANIE DIGNITY

Toksyna botulinowa (BTX, *botulinum toxin*) jest neurotoksyną wytwarzaną przez beztlenowe bakterie *Clostridium botulinum*. Efektem jej działania jest porażenie mięśni przez blokowanie uwalniania acetylocholinyl z zakończeń cholinergicznyc [35, 36]. Toksyna ta jest syntetyzowana jako nieaktywny lub słabo aktywny łańcuch proteinowy. W procesie proteolizy powstaje forma aktywna składająca się z łańcucha lekkiego (ok. 50 kDa) oraz połączonego z nim mostkiem dwusiarczkowym łańcucha ciężkiego (ok. 100 kDa) [37].



Obiecującą opcją terapeutyczną u pacjentów z zaburzeniami funkcji dolnych dróg oddechowych w przebiegu schorzeń neurologicznych są dopęcherzowe iniekcje BTX

Łańcuch ciężki bierze udział w rozpoznawaniu gangliozydów obecnych w błonach presynaptycznych i pośredniczy w internalizacji łańcucha lekkiego [38, 39]. W neuroplazmie łańcuch lekki katalizuje proteolizę białek zaangażowanych w egzocytozę pęcherzyków synaptycznych zawierających acetylocholinę, co prowadzi do zablokowania uwalniania acetylocholinę w obrębie połączenia nerwo-mięśniowego i porażenia wiotkiego [38]. W procesie porażenia mięśni wyodrębniono 4 etapy:

- fuzję łańcucha ciężkiego toksyny z receptorem błony presynaptycznej;
- internalizację toksyny do wnętrza części presynaptycznej zakończenia nerwowo-mięśniowego;
- przemieszczenie łańcucha lekkiego do cytozolu;
- hamowanie uwalniania neurotransmitera.

Do uwolnienia neurotransmitera w warunkach fizjologicznych dochodzi w konsekwencji transportu pęcherzyków synaptycznych z cytozolu do błony presynaptycznej [40]. Odpowiedzialny za prawidłowe uwalnianie neurotransmitera (acetylocholinę) proces przemieszczania pęcherzyków z cytozolu do błony komórkowej zakończenia nerwowego polega na aktywacji (z udziałem ATP) specjalnych białek błonowych (SNARE), które umożliwiają połączenie pęcherzyków synaptycznych z błoną zakończenia nerwowego, a następnie uwolnienie neurotransmitera. Toksyna botulinowa poprzez trawienie tych białek (szczególnie białka SNAP-25) zapobiega fuzji pęcherzyków synaptycznych wypełnionych acetylocholiną z błoną presynaptyczną [41]. Brak acetylocholinę w przestrzeni synaptycznej wywołuje zmiany, które nasilają proces denerwacji (tj. atrofię mięśni, obniżenie potencjału spoczynkowego błony mięśniowej czy redukcję aktywności acetolcholinesterazy) [42]. Całość tych zmian określa się mianem denerwacji chemicznej, która jest procesem odwracalnym. Aksony regenerują się po 3–6 miesiącach. Po upływie tygodnia

od iniekcji BTX rozpoczyna się proces reinerwacji mięśnia, w którym dochodzi do odtworzenia unerwienia poprzez pączkowanie włókien nerwowych. W efekcie wytwarzane są odgałęzienia aksonu, które w przeważającej większości pozbawione są osłonek mieliny. Efektem procesu reinerwacji jest zmiana sposobu unerwienia włókien mięśniowych, co przejawia się tym, że pojedynczy neuron przy pomocy wypustek aksonalnych unerwia wiele włókien mięśniowych.

Dotychczas wyizolowano 7 immunologicznie różnych typów BTX, które oznaczono kolejno jako A, B, C, D, E, F i G, przy czym zastosowanie w praktyce klinicznej znalazły typy A i B. Iniekcje BTX powodują wzrost objętości pęcherza oraz poprawiają jego podatność. Zmieniają również funkcję mięśnia wypieracza, zmniejszając ciśnienie wewnątrzpęcherzowe zarówno w fazie napełniania pęcherza, jak i w czasie mikcji [43–45]. Efekt działania BTX jest spowodowany obwodową aferentną desyntezyzacją wywołaną zablokowaniem uwalniania acetylocholinę, trójfosforanu adenozyliny oraz substancji P, a także zmniejszeniem aksonalnej ekspresji receptora wanieloidowego w urotelium i w podurotelialnych zakończeniach nerwowych [46–48]. Nie można również wykluczyć, że BTX wpływa na przewodzenie impulsów eferentnych do pęcherza moczowego, modulujących oddziaływanie takich neurotransmiterów, jak: wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP, *vasoactive intestinal peptide*), neuropeptyd Y (NPY, *neuropeptide Y*) i enkefalina (ENK, *enkephalin*) [49, 50].

Do bezwzględnych przeciwwskazań do leczenia toksyną botulinową A (BTX-A) należy zaliczyć neuropatie obwodowe oraz zaburzenia przewodnictwa nerwo-mięśniowego (*miastenia gravis* czy miasteniczny zespół Lamberta-Eatona). Toksyny botulinowej nie należy stosować razem z aminoglikozydami, pochodnymi kurary czy innymi lekami interferującymi w przewodnictwo nerwowe. Zastosowanie w tych przypadkach standardowych dawek BTX-A może wywołać poważne powi-

kłania ogólnoustrojowe, takie jak dysfagia czy niewydolność oddechowa.

W badaniach udowodniono, że podawanie wyższych dawek oraz skracanie przerw pomiędzy poszczególnymi iniekcjami BTX-A przyczynia się do rozwoju oporności [51]. Dlatego też obecnie poleca się zachowanie 3-miesięcznych odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami neurotoksyny oraz stosowanie najniższej dawki leku, która pozwoli na osiągnięcie pożądanego efektu klinicznego [52]. Stwierdzono, że po wielokrotnym podaniu botuliny może dojść do wytworzenia przeciwciał blokujących, przy czym przeprowadzone badania wskazują, że zachowanie 3-miesięcznych odstępów pomiędzy iniekcjami pozwoli na niemal zupełne wyeliminowanie możliwości rozwoju immunizacji [53].

Potencjalnymi wskazaniami do leczenia toksyną botulinową są: dyssynergizm wypieraczowo-zwieraczowy, neurogenna oraz nieneurogenna nadreaktywność wypieracza, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego oraz nadreaktywność wypieracza na tle idiopatycznym.

■ **Badanie Dignity**

Badanie *Dignity* [54] zostało przeprowadzone jako dwa odrębne projekty III fazy klinicznej, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo BTX-A (Botox) względem placebo podczas leczenia pęcherza neurogennego w grupie chorych po urazie rdzenia kręgowego (co najmniej 6 miesięcy od urazu odcinka T1 lub niższego) lub z SM (co najmniej 3 miesiące stabilnego przebiegu). Pierwszą część badania przeprowadzono w 63 ośrodkach i w trakcie wizyty randomizacyjnej zakwalifikowano do niej 275 pacjentów. Okres obserwacji wyniósł co najmniej 52 tygodnie. Głównym kryterium włączenia było zgłaszanie co najmniej 14 niekontrolowanych ucieczek moczu w okresie 7-dniowej obserwacji. Podczas wizyty randomizacyjnej pacjenci zostali podzieleni na 3 podgrupy, w zależności od rodzaju wylosowanej substancji badanej; 92 chorych otrzy-

mało placebo, 92 otrzymało 200 jednostek BTX oraz 91 otrzymało 300 jednostek BTX. Procedura podania leku lub placebo była wykonywana w trakcie cystoskopii i polegała na ostrzyknięciu wypieracza pęcherza moczowego w 30 punktach z pominięciem okolicy trójkąta pęcherzowego. Po upływie 6 tygodni od podania substancji badanej ponownie oceniano liczbę niekontrolowanych ucieczek moczu w okresie tygodniowej obserwacji poprzedzającej wizytę kontrolną i stanowiło to główny punkt końcowy oceny skuteczności toksyny botulinowej w leczeniu pęcherza neurogennego. Dodatkowo w trakcie diagnostyki urodynamicznej mierzono zmiany w zakresie maksymalnej objętości cystometrycznej oraz maksymalnego ciśnienia wypieracza podczas jego pierwszego, mimowolnego skurczu. Po wyższe wartości porównywano z tymi sprzed leczenia. Zbadano również wpływ zastosowanej terapii na jakość życia pacjentów wykorzystując standaryzowane kwestionariusze *Incontinence Quality of Life* (I-QoL). Zgodnie z protokołem badania jego pierwszą część ukończyło 230 chorych (56% z SM, 44% po urazie rdzenia kręgowego), z czego aż 137 (59,5%) zdecydowało się na ponowne podanie leku. Warunkiem ostrzyknięcia była co najmniej 12-tygodniowa przerwa między iniekcjami. Przed rozpoczęciem leczenia średnia liczba niekontrolowanych ucieczek moczu w badanej grupie wynosiła 33,5/tydzień. Po 6 tygodniach od zabiegu uzyskano znaczące zmniejszenie częstości występowania tych dolegliwości: w grupie leczonych 200 j. BTX redukcja o 21,8 niekontrolowanych ucieczek moczu w przeciągu tygodnia, w grupie leczonych 300 j. BTX redukcja o 19,4; natomiast w grupie placebo redukcja o 13,2. Całkowite wyeliminowanie ucieczek moczu udało się uzyskać u 38% pacjentów po podaniu 200 j. BTX, u 39,6% po podaniu 300 j. BTX i tylko u 7,6% z grupy placebo. Biorąc pod uwagę jakość życia pacjentów, to niezależnie od dawki BTX znacznie się ona poprawiła — zarówno po 6, jak i po 12 tygo-



BTX jest przeciwwskazana u pacjentów z neuropatiami obwodowymi oraz zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego



Wyniki III fazy badań klinicznych dowodzą, że u pacjentów po urazie rdzenia kręgowego lub z SM toksyna botulinowa (BTX-A) znacząco zmniejsza częstość epizodów nietrzymania moczu

dniach od procedury ostrzyknięcia była istotnie lepsza niż w grupie kontrolnej. W badaniu urodynamicznym wykonanym po 6 tygodniach od zabiegu potwierdzono, że BTX (200 lub 300 j.) zwiększa objętość cystometryczną pęcherza oraz zmniejsza maksymalne ciśnienie wypieracza podczas jego pierwszego skurczu, w porównaniu z grupą placebo (zależności te były istotne statystycznie). Analiza profilu bezpieczeństwa leku wykazała, że najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia układu moczowego, które w 12-tygodniowym okresie obserwacyjnym wystąpiły u 25 pacjentów leczonych 200 j. BTX, u 34 pacjentów leczonych 300 j. BTX oraz u 20 pacjentów z grupy placebo. Zwiększenie objętości zalegającej po mikcji odnotowano u 18 osób po 200 j. BTX, u 28 osób po 300 j. BTX oraz u 3 z grupy placebo. W nielicznych przypadkach zaobserwowano również inne działania niepożądane, takie jak objawy dyzuryczne, zaparcia, biegunki, osłabienie siły mięśniowej, gorączka, przy czym nie odnotowano różnic w częstości ich występowania w grupach leczonych BTX i kontrolnej. Przed rozpoczęciem leczenia, samocewnikowanie (CIC) było wykonywane przez 51,5% pacjentów, z czego przez 21,4% chorych na SM oraz aż 91,6% z uszkodzeniem rdzenia kręgowego. Konieczność rozpoczęcia samocewnikowania po zabiegu ostrzyknięcia występowała u 30% osób po podaniu 200 j. BTX, u 42% osób po podaniu 300 j. BTX oraz 12% osób w grupie placebo. Niezależnie od występowania działań niepożądanych pacjenci potwierdzili istotną poprawę jakości życia po przeprowadzonym leczeniu.

Drugą część projektu *Dignity* stanowiło randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone aż w 85 ośrodkach. Kryteria kwalifikujące pacjentów do udziału w nim oraz punkty końcowe oceny skuteczności BTX w leczeniu pęcherza neurogennego były takie same jak w omawianej powyżej jego pierwszej części. Do badania włączono 416 pacjentów, spośród których 145 otrzymało placebo, 135 osób

200 j., a 132 osoby 300 j. BTX. W populacji tej objawy pęcherza neurogennego wiązały się z SM (227 pacjentów) oraz z uszkodzeniem rdzenia kręgowego (189 pacjentów). Zgodny z protokołem, wynoszący 52 tygodnie, pełny okres obserwacyjny ukończyło 329 pacjentów. Dzięki zastosowanemu leczeniu po upływie 6 tygodni od zabiegu udało się zredukować liczbę ucieczek moczu o 30% w grupie placebo, o 67% w grupie, która otrzymała 200 j., oraz o 74% w grupie, która otrzymała 300 j. BTX. Poza tym, ponad 1/3 osób leczonych dawką 200 j. oraz 41% osób leczonych dawką 300 j. BTX zaprzestało zgłaszania jakichkolwiek epizodów ucieczek moczu. Wszystkie powyższe obserwacje były istotne statystycznie względem grupy kontrolnej. Pacjenci uczestniczący w drugiej części badania *Dignity* również mieli możliwość wystąpienia z prośbą o ponowne podanie leku. Warto zauważyć, że średni przedział czasowy, jaki upływał od dnia zabiegu do prośby pacjenta dotyczącej kolejnego podania leku, wynosił: 92 dni w grupie placebo, 256 dni w grupie osób leczonych 200 j. oraz 254 dni w grupie osób leczonych 300 j. BTX. Należy w tym miejscu przypomnieć, że minimalny okres pomiędzy poszczególnymi cyklami terapeutycznymi musiał wynosić 12 tygodni, a zatem pacjenci z grupy placebo prosili o reiniekcje bezpośrednio po upływie minimalnej karencji. W analizie wyników dotyczących subiektywnej jakości życia pacjentów stwierdzono istotną statystycznie poprawę u tych osób, które otrzymały dawkę 200 lub 300 j. BTX, zarówno po upływie 6 tygodni od momentu zabiegu, jak też po 12 tygodniach obserwacji. Działania niepożądane raportowane przez pacjentów uczestniczących w pierwszej i drugiej części badania *Dignity* były do siebie podobne, a do najczęściej zgłaszanych należały zakażenia układu moczowego. Obserwowany był też wzrost objętości moczu zalegającego po mikcji. Nie wykazano również wytwarzania przeciwciał mogących osłabiać działanie toksyny botulinowej przy jej kolejnych reiniekcjach.

PODSUMOWANIE

W przebiegu wielu schorzeń neurologicznych dochodzi do zaburzenia funkcjonowania dolnych dróg moczowych. Prawidłowa

diagnostyka i leczenie tych zaburzeń istotnie poprawiają jakość życia pacjentów i pozwalają na uniknięcie zagrażających życiu powikłań w postaci niewydolności nerek.

PIŚMIENNICTWO

1. Vreepoorten C., Busse G.M. The neurogenic bladder: medical treatment. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 717–725.
2. Skobejko-Włodarska L. Neurogenna dysfunkcja pęcherzowo-cewkowa. *Pol. Merk. Lek.* 2008; 24 (supl. 4): 124–130.
3. Altaweel W., Jednack R., Bilodeau C., Corcos J. Repeated intradetrusor botulinum toxin type A in children with neurogenic bladder due to myelomeningocele. *J. Urol.* 2006; 175: 1102–1105.
4. Rawashdeh Y.F., Austin P., Siggaard C. i wsp.; International Children's Continence Society. International Children's Continence Society's recommendations for therapeutic intervention in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. *Neurourol. Urodyn.* 2012; 31: 615–620.
5. Fowle C.J. Systematic review of therapy for neurogenic detrusor overactivity. *Can. Urol. Assoc. J.* 2011; 5 (supl. 2): 146–148.
6. de Jong T.P., Chrzan R., Klijn A.J., Dik P. Treatment of the neurogenic bladder in spina bifida. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 889–896.
7. Kryger J.V., González R., Barthold J.S. Surgical management of urinary incontinence in children with neurogenic sphincteric incompetence. *J. Urol.* 2000; 163: 256–263.
8. Kaplan S.A., Chancellor M.B., Blaivas J.G. Bladder and sphincter behavior in patients with spinal cord lesions. *J. Urol.* 1991; 146: 113–117.
9. Blackmer J. Rehabilitation medicine: 1. Autonomic dysreflexia. *CMAJ* 2003; 169: 931–935.
10. Karlsson A.K. Autonomic dysfunction in spinal cord injury: clinical presentation of symptoms and signs. *Prog. Brain Res.* 2006; 152: 1–8.
11. Sakakibara R., Tateno F., Kishi M., Tsuyuzaki Y., Uchiyama T., Yamamoto T. Pathophysiology of bladder dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease* 2012; 46: 565–571.
12. Wein A.J., Rackley R.R. Overactive bladder: a Better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J. Urol.* 2006; 175: 55–S1.
13. Abrams P., Andersson K.E., Buccafusco J.J. i wsp. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 148: 565–578.
14. Sakakibara R., Ito T., Uchiyama T. i wsp. Lower urinary tract function in dementia of Lewy body type (DLB). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005; 76: 729–732.
15. Sakakibara R., Ito T., Uchiyama T., Awa Y., Yamaguchi C., Hattori T. Effects of milnacipran and paroxetine on overactive bladder due to neurologic diseases: a urodynamic assessment. *Urol. Int.* 2008; 81: 335–339.
16. Hineno T., Mizobuchi M., Hiratami K., Inami Y., Kakimoto Y. Disappearance of circadian rhythms in Parkinson's disease model induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in dogs. *Brain Res.* 1992; 580: 92–99.
17. Suchowesky O., Furtado S., Rohs G. Beneficial effect of intranasal desmopressin for nocturnal poliuria in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 1995; 10: 337–340.
18. Giannantoni A., Rossi A., Mearini E., Del Zingaro M., Porena M., Berardelli A. Botulinum toxin A for overactive bladder and detrusor muscle overactivity in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J. Urol.* 2009; 182: 1453–1457.
19. Kulaksizoglu H., Parman Y. Use of botulinum toxin-A for the treatment of overactive bladder symptoms in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2010; 16: 531–534.
20. McClurg D., Asie R.G., Marshall K. i wsp. Comparison of pelvic floor muscle training, electromyography biofeedback, and neuromuscular electrical stimulation for bladder dysfunction in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study. *Neurourol. Urodyn.* 2006; 25: 337–348.
21. Vahtera T., Haaranen M., Viramo-Koskela A.L. i wsp. Pelvic floor rehabilitation is effective in patients with multiple sclerosis. *Clin. Rehabil.* 1997; 11: 211–219.
22. Logan K., Shaw C., Weber I. i wsp. Patient's experiences of learning clean intermittent self-catheterization: a qualitative study. *J. Adv. Nurs.* 2008; 62: 32–40.
23. Infection control. Prevention of healthcare-associated infection in primary and community care. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2003.
24. Multiple sclerosis. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2003.
25. Gajewski J.B., Awad S.A. Oxybutynin versus propantelone in patients with multiple sclerosis and detrusor hyperreflexia. *J. Urol.* 1986; 135: 966–968.
26. Ethans K.D., Nance P.W., Bard R.J. i wsp. Efficacy and safety of tolterodine in people with neurogenic detrusor overactivity. *J. Spinal Cord Med.* 2004; 27: 214–218.
27. Kay G., Cook T., Rekeza L. i wsp. Differentia effects of the antimuscarinic agents derifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur. Urol.* 2006; 50: 317–326.
28. Sexton C.C., Notte S.M., Maroulis C. i wsp. Persistence and adherence in the treatment of overactive bladder syndrome with anticholinergic therapy:

- a systematic review of the literature. *Int. J. Clin. Pract.* 2011; 65: 567–585.
29. Yeaw J., Benner J.S., Walt J.G., Sian S., Smith D.B. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J. Manag. Care Pharm.* 2009; 15: 728–740.
 30. Bosma R., Wynia K., Havikova E. i wsp.. Efficiency of desmopressin in patients with multiple sclerosis suffering from bladder dysfunction: a meta-analysis. *Acta Neurol. Scand.* 2005; 112: 1–5.
 31. Schurch B., de Seze M., Denys P. i wsp. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J. Urol.* 2005; 174: 196–200.
 32. Ehren I., Volz D., Farrelly E. i wsp. Efficacy and impact of botulinum toxin A on quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2007; 41: 335–340.
 33. Hess M.J., Hess P.E., Sullivan M.R. i wsp. Evaluation of Canberry tablets for the prevention of urinary tract infections in spinal cord injured patients with neurogenic bladder. *Spinal Cord* 2008; 46: 622–626.
 34. Morton S.C., Shekelle P.G., Adams J.L. i wsp. Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord dysfunction. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2002; 83: 129–138.
 35. Jankovic J., Brin M.F. Botulinum toxin: historical perspective and potential new indications. *Muscle Nerve* 1997; 6: 129–145.
 36. Dykstra D.D., Abraham A., Sidi A.A. Treatment of detrusor — sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: a double-blind study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1990; 71: 24–26.
 37. Schiavo G., Rossetto O., Santucci A., DasGupta B.R., Montecucco C. Botulinum neurotoxins are zinc proteases. *J. Biol. Chem.* 1992; 267: 234–279.
 38. Marvaud J.C., Raffestin S., Popoff M.R. Botulism: the agent, mode of action of the botulinum neurotoxins, forms of acquisition, treatment and prevention. *C.R. Biol.* 2002; 325: 863–878.
 39. Bullens R.W.M., O'Hanlon G.M., Wagner E. Complex gangliosides at the neuromuscular junction are membrane receptors for autoantibodies and botulinum neurotoxin but redundant for normal synaptic function. *J. Neurosci.* 2002; 22: 6876–6884.
 40. Barinaga M. Secrets of secretion revealed. *Science* 1993; 260: 487–494.
 41. Schiavo G., Santucci A., DasGupta B.R., Mehta P.P., Jontes J., Benfenati F. Botulinum neurotoxins serotypes A and E cleave SNAP-25 at distinct COOH-terminal peptide bonds. *FEBS Lett.* 1993; 335: 99–104.
 42. Thesleff S., Molgo J., Hgerud S. Trophic interrelations at the neuromuscular junction as revealed by the use of botulinum neurotoxins. *J. Physiol.* 1990; 84: 167–173.
 43. Reitz A., Stohrer M., Kramer G. i wsp. European experience of 200 cases treated with Botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur. Urol.* 2004; 45: 510–515.
 44. Schurch B., De Saze M., Denys P. i wsp. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J. Urol.* 2005; 174: 196–200.
 45. Popat R., Apostolidis A., Kalsi V., Gonzales G., Fowler C.J., Dasgupta P. A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of Botulinum-A toxin. *J. Urol.* 2005; 174: 984–988.
 46. Yoshida M., Miyamae K., Iwashita H., Otani M., Inadome A. Management of detrusor dysfunction in the elderly: changes in acetylcholine and adenosine triphosphate release during aging. *Urology* 2004; 63: 17–23.
 47. Wiseman O.J., Fowler C.J., Landon D.N. The role of the human bladder lamina propria myofibroblast. *BJU Int.* 2003; 91: 89–93.
 48. Khullar V., Nadler R., Chaliha C., Yeo L., Underwood J. Muscarinic type 2 receptors on bladder sensory nerves: A new site of drug action for detrusor overactivity? Abstracts of the 33rd Annual Meeting of the International Continence Society 2003: A146.
 49. Yoshimura N. Bladder afferent pathway and spinal cord injury: possible mechanisms inducing hyperreflexia of the urinary bladder. *Prog. Neurobiol.* 1999; 57: 583–606.
 50. Andersson K.E., Wein A.J. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol. Rev.* 2004; 56: 581–631.
 51. Jankovic J., Vuong K.D., Ahsan J. Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology* 2003; 60: 1186.
 52. Jankovic J., Schwartz K. Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology* 1995; 45: 1743–1751.
 53. Brin M.F. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle Nerve* 1997; 6: 146–151.
 54. Goessaert A.S., Everaert K.C. Onabotulinum toxin A for the treatment of neurogenic detrusor overactivity due to spinal cord injury or multiple sclerosis. *Expert Rev. Neurother.* 2012; 12: 763–775.