
**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

DISERTAČNÍ PRÁCE

Vladimír Šámal

2012

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

Doktorský studijní program
CHIRURGIE

**Léčba neurogenního hyperaktivního detruzoru aplikací
botulinumtoxinu A**

**Treatment of neurogenic detrusor overactivity using botulinum
toxin A**

MUDr. Vladimír Šámal

Školitel: doc. MUDr. Petr Morávek, CSs.

Školitel konzultant: doc. MUDr. Miloš Broďák, Ph.D.

Hradec Králové, červen 2012

Obhajoba dne:

Příloha č. 2

Prohlášení autora

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

Hradec Králové, červen 2012

Poděkování

Dovolte mi, prosím, na tomto místě poděkovat svým školitelům, doc. MUDr. Petru Morávkovi, CSs. a doc. MUDr. Miloši Broďákovi, Ph.D, za pomoc, podněty a cenné rady během celého doktorského studia i při zpracování disertační práce.

Děkuji také prim. MUDr. Anně Kleiblové a prim. MUDr. Janu Mečlovi, svým učitelům v urologii, kteří ve mně vzbudili zájem o obor a vedli mě v mých urologických začátcích. Díky jejich podpoře jsem měl možnost a dostatek prostoru studovat doktorské studium.

Nelze opomenout celý kolektiv Urologického oddělení Krajské nemocnice Liberec, a.s., který svou pomocí a nasazením nahradil moji nepřítomnost na pracovišti v době, kdy jsem se věnoval studiu.

Velký dík patří také mé ženě, rodině a všem, kteří mi svou tolerancí a pomocí dodávají pozitivní energii, abych se mohl věnovat urologii.

Obsah

1.	Úvod.....	7
2.	Cíle práce.....	7
3.	Úvod do problematiky.....	8
3.1.	Inervace dolních močových cest.....	8
3.2.	Fyziologie mikce.....	12
3.3.	Patofyziologie neurogeních dysfunkcí dolních močových cest.....	13
3.4.	Etiologie a incidence neurogeních dysfunkcí dolních močových cest.....	14
3.5.	Klasifikace dysfunkcí dolních močových cest.....	16
3.6.	Diagnostika.....	17
3.7.	Strategie léčby neurogeních dysfunkcí dolních močových cest.....	19
3.8.	Současné možnosti léčby neurogení hyperaktivity detruzoru – dysfunkce typu A	21
4.	Botulinumtoxin v léčbě neurogení hyperaktivity detruzoru.....	29
4.1.	Mechanismus působení botulinumtoxinu.....	29
4.2.	Působení botulinumtoxinu na příčně pruhovaný sval.....	31
4.3.	Působení botulinumtoxinu na urotel močového měchýře.....	31
4.4.	Působení botulinumtoxinu na subslizniční vrstvu močového měchýře.....	33
4.5.	Působení botulinumtoxinu na hladkou svalovinu detruzoru.....	34
4.6.	Fyziologické konsekvence aplikace BTA.....	35
4.7.	Terapeutické preparáty botulinumtoxinu.....	36
4.8.	Nežádoucí účinky	40
4.9.	Kontraindikace léčby botulinumtoxinem.....	41
4.10.	Použití botulinumtoxinu v léčbě neurogení hyperaktivity detruzoru.....	41
5.	Souhrn úvodu do problematiky.....	43
6.	Klinická studie.....	44
6.1.	Soubor a metodika.....	44
6.2.	Výsledky.....	53
6.3.	Diskuze.....	70
7.	Vyhodnocení cílů a závěr disertační práce.....	92
8.	Doporučení pro klinickou praxi.....	94
9.	Použitá literatura.....	95

Použité zkratky

aboBTA	abobotulinumtoxinA
ACH	acetylcholin
ASIA	American Spinal Injury Association
ATP	adenosin trifosfát
BC-IDC	objem močového měchýře při první netlumené kontrakci detruzoru
BTA	botulinumtoxin A
BTB	botulinumtoxin B
cAMP	cyklický adenosin monofosfát
CC	cystometrická kapacita
CGRP	calcitonine gene-related peptide
CNS	centrální nervový systém
DC	compliance detruzoru
DLPP	detrusor leak point pressure
DMC	dolní močové cesty
DMO	dětská mozková obrna
DSD	detruzoro - sfinkterická dyssynergie
EX	extended release(lék s prodlouženým uvolňováním)
FDA	US Food and Drug Administration
IC	intersticiální buňky
IDO	idiopatická hyperaktivita detruzoru
incoBTA	incobotulinumtoxinA
I-QOL	Incontinence Quality of Life Instrument
IR	immediate release (lék s okamžitým uvolňováním)
MRI	magnetická rezonance
NDDMC	neurogenní dysfunkce dolních močových cest
NDO	neurogenní hyperaktivita detruzoru
NO	oxid dusnatý
OAB	overactive bladder
onaBTA	onabotulinumtoxinA
PAG	periaqueduktální šedá kůra
PET CT	pozitronová emisní tomografie
p-IDC	detruzorový tlak při první netlumené kontrakci detruzoru
p-max	maximální detruzorový tlak při netlumené kontrakci
PMC	pontinní mikční centrum
rimaBTB	rimabotulinumtoxinB
SNAP-25	synaptosome associated protein receptor – ~25kD
SNARE	soluble N-ethylmaleimide sensitive fusion attachment protein receptor
SP	substance P
SV2	synaptic vesicle 2 receptor
TH	tyrosin hydroxyláza
TRPV1	transient receptor potential VI
VACHT	vezikulární transportní systém
VAMP	vesicle associated membrane proteins
VIP	vazoaktivní intestinální peptid
VUR	veziko ureterální reflux

1. Úvod

Neurogenní dysfunkce dolních močových cest se vyskytují při mnoha onemocněních nebo úrazech nervového systému jako následek porušení neurální kontroly dolních močových cest. Neurogenní hyperaktivita detruzoru, jako jedna z těchto dysfunkcí, se projevuje symptomy urgencye, frekvence, urgentní inkontinence. Nesprávně léčená neurogenní hyperaktivita detruzoru může mít závažné důsledky pro horní močové cesty. Neurogenní inkontinence moči zásadním způsobem ovlivňuje kvalitu života pacientů. Konzervativní metody léčby neurogenní hyperaktivity detruzoru jsou dobře zvládnuty, ale přesto existuje značná část pacientů, u kterých konzervativní léčba selhává, nebo se vyskytují nežádoucí účinky terapie. Chirurgické výkony prováděné pacientům s neurogenní hyperaktivitou detruzoru vykazují nezanedbatelnou míru komplikací a většinou negativně ovlivňují kvalitu života. Léčba botulinumtoxinem je novou možností tam, kde selhala konzervativní léčba, nebo se vyskytly nežádoucí účinky této terapie.

2. Cíle disertační práce

Práce sleduje tyto hlavní cíle:

1. Provedení klinické studie sledující efekt léčby neurogenní hyperaktivity detruzoru u pacientů po spinálním poranění endoskopickou aplikací 300 U botulinumtoxinu A.
 - K provedení studie vypracovat klinický protokol a stanovit vědecké hypotézy.
 - Ve studii porovnat dvě různé formy endoskopické aplikace botulinumtoxinu A – subslizničně a do detruzoru.
2. Vyhodnocení práce a doporučení pro klinickou praxi.

3. Úvod do problematiky

3.1. Inervace dolních močových cest

Základní funkcí močového měchýře je jímat moč a za vhodných podmínek umožnit její vyprázdnění. Jímací a mikční fáze mikčního cyklu se periodicky opakují a obě tyto funkce jsou řízeny nervovými drahami, jejichž řídicí struktury jsou lokalizovány v periferních gangliích, míše a mozku. Pro správnou funkci močového měchýře je také velice důležitá vzájemná koordinace funkce močového měchýře a uretrálního sfinkteru.

Inervace dolních močových cest je komplexní a víceúrovňová. Základní osa zahrnuje šedou kůru mozkovou, pontinní mikční centrum (PMC) v mozkovém kmeni, mikční centrum v sakrální míše a periferní somatické a autonomní nervy.

3.1.1. Inervace dolních močových cest na periferní úrovni

Periferní somatická inervace odstupuje z míšních segmentů S₂-S₄ sakrální míchy (Onufovo – Onufrowitzovo jádro), cestou nervus pudendus inervuje svaly pánevního dna.

Sympatická eferentní inervace vychází z předních kořenů míšních v segmentech Th₁₀-L₂ a cestou plexus hypogastricus a částečně i plexus pelvicus se dostává k močovému měchýři. Zajišťuje především inervaci oblasti trigona, hrdla močového měchýře a proximální uretry, méně pak oblasti fundu močového měchýře.

Sympatická aferentní vlákna vedou aferentní signály z močového měchýře cestou hypogastrického plexu. Axony aferentních sympatických vláken se z části účastní na reflexním oblouku a z části jsou vedeny ve spinotalamických drahách a spoluzajišťují aferenci CNS. Jsou výrazně méně početná ve srovnání s parasympatickými vlákny¹.

Parasympatická eferentní vlákna vychází z předních kořenů míšních segmentů S₂-S₄ a jsou tvořena myelinizovanými axony. Cestou plexus pelvicus směřují k močovému měchýři. Parasympatická ganglia, ve kterých dochází k synapsi s postgangliovými nervy, se nachází v těsné blízkosti stěny nebo přímo ve stěně močového měchýře. Společně s intersticiálními buňkami tvoří myovezikální plexus. Nervový přenos mezi pregangliovými a postgangliovými nervy je modulován řadou dalších receptorů (nikotinové, muskarinové, adrenergní, purinergní)¹. Postganglionické nervy jsou krátké, nemyelinizované, na jejich zakončeních se vytvářejí neuromuskulární ploténky se svalem. Bohatě inervují především fundus močového měchýře, kde je lokalizováno nejvíce muskarinových receptorů.

Parasympatická aferentní vlákna jsou dominantní součástí aferentní inervace močového

měchýře. Rozlišujeme myelinizovaná A- δ vlákna, která jsou lokalizována především ve svalovině detruzoru a za fyziologických podmínek se podílejí na aferenci močového měchýře. Nemyelinizovaná C vlákna se vyskytují v minimálním zastoupení, vedou nociceptivní podněty a za fyziologických podmínek se na aferenci měchýře podílí zcela minimálně^{1,2}.

Anatomie rozložení receptorů

Sympatické α -receptory jsou lokalizovány především v oblasti hrdla a trigona močového měchýře, v oblasti fundu jsou zastoupeny zcela minimálně. Stimulací α -adrenergických receptorů, které se nacházejí především v oblasti trigona, hrdla močového měchýře a v oblasti proximální uretry, jejich přirozenými neurotransmitery noradrenalinem a serotoninem dochází ke kontrakci svaloviny a tím zvýšení uzávěrového tlaku.

Sympatické β -receptory jsou exprimovány dominantně v oblasti fundu močového měchýře. Nejpočetnější jsou β -3 a β -2 subtypy receptorů, které mají relaxační účinek na detruzor.

Parasympatické muskarinové receptory patří mezi transmembránové receptory vázané na protein G. Lokalizované jsou zejména ve fundu močového měchýře. Existuje několik subtypů muskarinovým receptorů, subtypy M_1 , M_3 a M_5 jsou excitační, zatímco M_2 a M_4 jsou inhibiční³. Kontraktilita detruzoru je zprostředkována dominantně M_3 receptory, M_2 receptory pak facilitují kontrakci detruzoru iniciovanou M_3 receptory³. Podle nových výzkumů byly muskarinové receptory prokázány ve všech vrstvách stěny močového měchýře. V urotelu a subslizniční vrstvě byly detekovány všechny typy receptorů⁴. Muskarinové receptory jsou také na intersticiálních Cajalových buňkách a jedná se zejména o M_3 receptory⁵. Původní práce prokazovaly v detruzoru přítomnost receptorů M_2 a M_3 , novější výzkumy ukazují zastoupení receptorů M_2 (70%), M_3 (20%) a M_1 (10%)⁴. Aferentní nervová zakončení močového měchýře mají receptory M_2 , M_3 a M_4 , chybí exprese M_1 a M_5 receptorů⁴.

Parasympatické nikotinové receptory jsou lokalizovány především v oblasti hrdla močového měchýře a proximální uretry. Při excitaci parasympatiku dochází k uvolnění oxidu dusnatého (NO), který se váže na nikotinové receptory a vyvolá relaxaci hladké svaloviny výtokového traktu^{2,4}.

V kontrole a regulaci mikčního cyklu hraje důležitou roli i celá řada non-adrenergických a non-cholinergních receptorů:

Purinergní receptory, jejichž mediátorem je ATP, se obecně označují jako P2 receptory. První skupinou jsou tzv. pomalé metabotropní receptory P2Y s pomalou transmisí. Tyto receptory regulují zejména pomalé a dlouhodobé děje. Druhou skupinou jsou ionotropní P2X receptory. Jejich exprese byla prokázána na eferentních i aferentních nervových zakončeních

ve stěně močového měchýře a vyznačují se rychlým vedením. Subpopulace těchto receptorů P2X₃ hraje důležitou roli v patogenezi neurogení hyperaktivity detruzoru^{1,2}.

Vaniloidní receptory patří mezi nociceptory a jsou tvořeny skupinou tzv. TRP (transient receptor potential) receptorů. Jsou aktivovány změnou teploty, pH a změnou napětí detruzoru. Aktivací těchto receptorů se zdůvodňuje iniciace mikčního reflexu v chladu. Nejvíce poznatků je o TRPV1 receptoru, jehož exprese byla prokázána na aferentních nervových zakončeních, ale podle nových prací také na buňkách urotelu, intersticiálních buňkách v subslizničním prostoru a buňkách hladké svaloviny⁶. Ke stimulaci TRPV1 receptorů dochází teplem a je prokázána jejich aktivace při zvýšení napětí stěny měchýře. Léčba capsaicinem nebo resiniferatoxinem blokuje právě tyto receptory. Receptory TRPV4 jsou neselektivní, k jejich aktivaci dochází teplem a tlakem. Receptory TRPM₈ a TPRA₁ reagují na chlad⁷.

Dále se v urotelu nachází skupina neurotrofních receptorů (EGF receptory ErbB1-3 a skupina receptorů p75), jejichž funkce není doposud přesně prozkoumána⁷.

Transmitery

Acetylcholin (ACH) je hlavním neurotransmiterem kontrakce detruzoru. Je uvolňován z postgangliových eferentních parasymptických zakončení. Při uvolnění ACH na neuromuskulární ploténce dochází k jeho vazbě na muskarinové receptory buněčné membrány detruzoru, tím dochází k aktivaci fosfolipázy C, která facilituje intracelulární syntézu inositol trifosfatázy. Tím dochází k uvolnění kalcia ze sarkoplazmatického retikula a následné kontrakci svalové buňky detruzoru¹. Bylo prokázáno i non-neuronové uvolnění ACH, které může mít také vliv na funkci močového měchýře. Lips et al. analyzovali ACH v buňkách urotelu⁸. Syntéza a mechanismus cytoplazmatického transportního systému je při non-neurogení genezi ACH poněkud odlišná. Uroteliální ACH uvolněním ATP stimuluje aferentní nervy⁹.

Noradrenalin patří mezi mediátory sympatiku. Po aktivaci β-receptoru dochází k aktivaci adenylátcyklázy, která katalyzuje syntézu cAMP, který pak přímým působením na svalovou buňku vyvolá její relaxaci. Po aktivaci α-receptoru dojde ke kontrakci svalové buňky.

Kromě klasických neurotransmiterů sympatiku a parasymptiku (ACH, adrenalin, noradrenalin, dopamin, serotonin) hrají roli v eferentní dráze řízení také ostatní neurotransmitery jako vazoaktivní intestinální peptid (VIP), neuropeptid Y, oxid dusný a substance P. Neuropeptid Y se vyskytuje jak v adrenergických, tak i cholinergických nervech.

Exogenní podání se projevuje inhibicí uvolnění ACH a norepinefrinu z nervových zakončení. Oxid dusný a VIP mají relaxační účinek na hladkou svalovinu². Je znám také vliv kyseliny γ -aminomáselné a dopaminu na dolní močové cesty. Excitace dopaminergních D1 receptorů vede k inhibici kontrakce detruzoru a excitace dopaminergních D2 receptorů vede ke zvýšení kontraktility detruzoru^{1,2}.

3.1.2. Inervace dolních močových cest na spinální úrovni

Spinální mikční centrum je lokalizováno v míšních segmentech S₂-S₄. V mediolaterální oblasti předních rohů je lokalizováno Onufrowitzovo jádro, které je tvořeno těly motoneuronů, z jejichž axonů je tvořen somatický pudendální nerv. Ten inervuje příčně pruhovanou svalovinu pánevního dna a sfinkter. Při rostoucí náplni močového měchýře narůstá intenzita aferencí, které jsou do míchy přiváděny cestou parasympatických aferentních A- δ vláken. Jako zpětná vazba je následně aktivován somatický pudendální nerv (strážní reflex)¹⁰. Zvyšování tonické kontrakce sfinkteru vede k zachování kontinence. Tato část reflexu je někdy označována jako somatický strážní reflex. Na zvýšenou aferenci přiváděnou do zadních kořenů míšních cestou parasympatických aferentních A- δ vláken reaguje také lumbální sympatikus. Jako reakce dochází k podráždění sympatických eferencí s útlumem parasympatické eferentní aktivity dvěma mechanismy. Jednak podrážděním β -adrenoreceptorů ve fundu močového měchýře dochází k relaxaci detruzoru a jednak dochází k přímé reakci mezi noradrenalinem uvolněným ve stěně močového měchýře s adrenergními receptory, které jsou exprimovány na parasympatických intramurálních gangliích. Tímto mechanismem dochází k inhibici přenosu nervového vzruchu z pregangliového na postgangliové parasympatické nervové vlákno^{1,11}.

3.1.3. Centrální inervace dolních močových cest

Aference z oblasti močového měchýře jsou přiváděny do CNS do oblasti mesencefala, konkrétně do periaqueduktální šedé kůry (PAG). Odtud existuje mnoho spojení, zejména do oblasti substantia nigra, talamu, hypotalamu a dále do oblasti Varolova mostu, kde se nachází PMC¹¹. Korové mikční centrum je podle výsledků funkční magnetické rezonance lokalizované ve frontálních lalocích, zejména gyrus cinguli¹² a gyrus frontalis superior¹³. Korová centra zajišťují během jímací fáze zejména inhibici mikčního reflexu, hlavně ve vztahu k PMC (inhibují přepojení jímací a mikční fáze). Inhibice je zajištěna supresí excitačních signálů z PAG směrem k PMC. Prefrontální část kůry je odpovědná za volní kontrolu mikce. Neuroanatomické studie¹⁴ a výsledky funkční MRI¹³ prokázaly spojení mezi

prefrontální kůrou a periaqueduktální šedí, která má zásadní význam v registraci náplně močového měchýře a modulaci mikčního reflexu.

PMC je lokalizováno v mozkovém kmeni, na základě prací Holstega a Bloka lze při PET CT vyšetření identifikovat vyšší úroveň prokrvení v průběhu mikce v oblasti dorzomediálního tegmentu pontu a PAG. V jímací fázi je naopak vyšší prokrvení ve ventromediálním tegmentu pontu¹⁵. PMC tak hraje roli přepínače mezi jímací a mikční fází mikčního cyklu a je důležité pro vzájemnou koordinaci mezi detruzorem a sfinkterem – synergickou mikci^{11, 16}.

3.2. Fyziologie mikce

Během jímací fáze mikčního cyklu dochází k pomalému a jen minimálnímu nárůstu intravezikálního tlaku, který se pohybuje na hodnotách v rozmezí 0-5 cmH₂O a sfinkter uretry je kontrahovaný. Při mikci dochází k relaxaci sfinkteru, následovanou kontrakcí detruzoru s vyprázdněním močového měchýře. V této fázi nastává přechodný nárůst intravezikálního tlaku, který je kompenzován právě synergickou relaxací výtokového traktu a kontrakcí svaloviny trigona, která uzavřením ureterálních ústí brání vezikoureterálnímu refluxu (VUR). Z výše popsaných důvodů hovoříme o močovém měchýři jako o nízkotlakém rezervoáru. Močový měchýř se během dne nachází v 99,7% času v jímací fázi cyklu.

Podle teorie autonomního měchýře je močový měchýř rozdělen na jednotlivé jednotky, které jsou inervovány z jednoho parasymptického ganglia¹⁰. Močový měchýř je pak složen z mnoha takovýchto jednotek - modulů, které mají samostatnou aktivitu a během plnicí fáze mohou jednotlivé moduly produkovat nekoordinovanou aktivitu (ta je výsledkem bazální neurální stimulace postgangliovými vlákny parasymptiku). Nekoordinovaná aktivita jednotlivých modulů nemá vliv na celkové napětí stěny močového měchýře. V mikční fázi pak dochází ke koordinovanému stahu všech modulů s nárůstem intravezikálního tlaku¹¹.

Na základě prací Birdera et al. je spouštěcím mechanismem fyziologické mikce urotel^{6, 7}. Při rostoucí náplni močového měchýře dochází k prostorové deformaci buněk urotelu. Následkem deformace dochází k migraci cytoplazmatických vezikul s neurotransmitery a jejich následnému splnutí s buněčnou membránou, při kterém se vyprázdní neurotransmitery (především ATP) do extracelulárního prostoru. Uvolněné ATP vede k podráždění aferentních nervových zakončení ve stěně močového měchýře. Většina receptorů močového měchýře jsou v podstatě mechanoreceptory, které jsou více citlivé na změnu tlaku než na změnu objemu. Aferentní impulzy jsou vedeny především cestou parasymptických A- δ vláken k zadním kořenům míšním, kde aktivují míšní somatický a vegetativní reflex, které zajišťují udržení

systemu v jímací fázi. Aference je dále vedena spinobulbárními drahami do oblasti mesencefala (PAG). Odtud pak dále do talamu a hypotalamu^{1,10}.

S narůstající náplní močového měchýře se zvyšuje aferentní vstup do CNS a současně se pro udržení jímací fáze udržuje inhibiční vliv korových center. Za fyziologických podmínek jsou korová centra schopna efektivně tlumit aktivitu PMC, aby nedošlo k nežádoucímu spuštění eferentní větve mikčního reflexu. Inhibiční vliv korového centra na PMC může trvat až do volního spuštění mikce^{10,11}.

Při volním spuštění mikce dojde k poklesu aktivity korového centra a přepnutí PMC z jímací do mikční fáze. Z PMC jsou cestou spinobulbárních drah vysílány eferentní impulzy k parasymptickým motoneuronům v sakrálním mikčním centru. Postgangliová vlákna ve stěně měchýře uvolňují ACH a dochází ke kontrakci detruzoru. Při excitaci parasymptických vláken inervujících oblast hrdla močového měchýře a proximální uretry dochází k uvolnění oxidu dusnatého a relaxaci svaloviny výtokového traktu. Současně dochází k inhibici strážních reflexů na spinální úrovni¹⁰. Sekundární reflexy, vyvolané průtokem moči močovou trubicí, usnadňují vyprazdňování močového měchýře. Během jímací fáze převládá tonus sympatiku, který zajišťuje relaxaci detruzoru a kontrakci hladké svaloviny hrdla močového měchýře a uretry. V mikční fázi cyklu převládá tonus parasymptiku.

3.3. Patofyziologie neurogeních dysfunkcí dolních močových cest

Z popisu inervace a fyziologie dolních močových cest je zřejmé, že se jedná o komplexní proces řízení. Jakákoliv neurogení léze v rozsahu od CNS po periferní nervy, které inervují močový měchýř a sfinkter, se projeví dysfunkcí mikčního cyklu. Většina z nich ovlivňuje jímací fázi mikčního cyklu.

Klasifikace neurogeních příčin dysfunkce DMC dle Fowlera¹⁰:

Centrální porucha inhibice pontinního mikčního centra. Do této skupiny patří onemocnění centrálního nervového systému, která narušují inhibiční vliv korových struktur na PMC během jímací fáze a umožňují nekontrolované vyprázdňování močového měchýře (supraspinální léze, suprapontinní léze). Je zachována koordinovaná mikce, ale při ztrátě inhibičního vlivu korových center se objevuje urgentní symptomatologie a urgentní inkontinence. Pacient vnímá pocit nucení na močení až ve chvíli, kdy je spuštěna eferentní větev mikčního cyklu bez možnosti močení volně oddálit. Do této skupiny patří demence, onemocnění frontálních laloků, cévní mozkové příhody, systémové atrofie a Parkinsonova choroba.

Spinální léze. Spinální léze nad úrovní sakrálního mikčního centra (suprasakrální léze, léze horního motoneuronu) umožňují vznik segmentálního míšního reflexu (detruzor - sakrální centrum - detruzor) způsobujícího detruzorovou hyperaktivitu. Typickým příkladem je spinální trauma či roztroušená skleróza. Při akutním přerušení míchy po spinálním traumatu nastává míšní šok a detruzor je areflexní. Po odeznění míšního šoku v pozdějším období dochází k reorganizaci synaptických spojů v míše a původně klinicky „němá“ nemyelinizovaná C vlákna zajišťují aferentní část reflexního oblouku¹⁷. V excitaci aferentních nemyelinizovaných C vláken hrají důležitou roli transienční receptory, zejména pak receptor TPRV1¹⁸. Dochází ke změně vlastností nemyelinizovaných C vláken, které se stávají vysoce mechanosenzitivní a vykazují zvýšenou elektrickou excitabilitu¹⁰. Výsledky léčby intravezikálně podanými vaniloidy u pacientů s NDO¹⁹ podporují hypotézu, že vznik reflexu zajištěného nemyelinizovanými C vlákny hraje zásadní roli v patogenezi NDO. Koordinovaná mikce je za fyziologických podmínek zajištěna PMC, při zničení bulbospinálních drah v míše je porušena. Dochází k simultánní kontrakci detruzoru a sfinkteru (detruzoro - sfinkterické dyssynergii). Reakcí dostředivé části reflexního oblouku je zvýšení eference a vznik hyperaktivity detruzoru. Následkem narušené kontroly na suprasakrální úrovni dochází popsánymi mechanismy k přeměně původně nízkotlakého rezervoáru na vysokotlaký se všemi negativními důsledky na horní močové cesty. Hlavním patofyziologickým faktorem poškození ledvin je právě vysoký intravezikální tlak, který dosahuje vysokých hodnot jak v jímací, tak i mikční fázi cyklu. Na vzniku NDO a přeměně původně nízkotlakého měchýře na vysokotlaký rezervoár se podílí kombinace několika mechanismů. Je to zejména reakce detruzoru na obstrukci, způsobenou detruzoro-sfinkterickou dyssynergií (DSD), při ztrátě koordinované mikce a dále aktivace aferentních nemyelinizovaných C vláken.

Při lokalizaci léze pod úrovní sakrálního mikčního centra (subsakrální léze, léze dolního motoneuronu) dochází k denervaci detruzoru a sfinkteru v závislosti na rozsahu léze, je přerušena sakrální reflexní oblouk. Spontánní ani reflexní mikce není možná. Detruzor je hypoaktivní či areflexní a vzniká inkontinence z přetékání.

3.4. Etiologie a incidence neurogeních dysfunkcí dolních močových cest

Neurogení dysfunkci dolních močových cest (NDDMC) může způsobit celá řada patologických procesů postihujících CNS nebo periferní nervy. Nejsou dostupné údaje o kumulativní incidenci neurogeních dysfunkcí. Přehled o incidenci neurogeních dysfunkcí dolních močových cest si tak můžeme udělat jenom podle dílčích dat o jednotlivých

onemocněních.

Spinální léze vznikají většinou jako následky traumat. V USA se ročně eviduje asi 30-40 nových případů na 1 milion obyvatel a u většiny pacientů dojde k rozvoji NDDMC²⁰. Odhaduje se, že v České republice je ročně 250-300 spinálních poranění, zatím však není bohužel jejich jednotná databáze. Míšní léze mohou mít také etiologii spinovaskulární, zánětlivou (spondylodiscitidy) nebo nádorovou.

Spinální dysrafizmy patří mezi vrozené vady neurální trubice. Incidence vrozených vad neurální trubice a spina bifida je v USA 1/1000 narozených dětí²¹, v České republice je to 0,6-1,2/1000 narozených dětí²². Mezi nejčastější dysrafizmy patří meningomyelokéla. Incidence NDDMC je při této vrozené vadě vysoká, udává se 90-97%²³.

Onemocnění intervertebrálního disku, stenózy páteřního kanálu a následky spinální chirurgie. Herniace disku může být až v 28-87% spojena s NDDMC, v případě centrálního prolapsu je dysfunkce relativně vzácná (1-5% případů). V případech stenóz páteřního kanálu se udává incidence NDDMC až u 61% pacientů. Po chirurgickém výkonu na míše se udává incidence nově vzniklých NDDMC 38-60%²¹.

Demyelinizační onemocnění. Incidence roztroušené sklerózy je v ČR kolem dvou nových případů na 100 tisíc obyvatel, prevalence 100-130 nemocných na 100 tis obyvatel, postihuje dvakrát častěji ženy²⁴. Roztroušená skleróza způsobuje NDDMC u 50-90% pacientů²¹. Incidence dysfunkce je závislá zejména na stupni postižení. Téměř 100% pacientů, kteří mají problém s chůzí má NDDMC, asi u 2-12% pacientů jsou mikční symptomy prvními známkami onemocnění²¹.

Cerebrovaskulární a spinovaskulární onemocnění má narůstající tendenci. Incidence iktu v ČR je 250/100 tisíc obyvatel²⁵, inkontinencí trpí 20-50% pacientů s klesající prevalencí s odstupem od iktu. Bez adekvátní léčby přetrvává močová inkontinence u 20-30% pacientů. Nejčastějším urodynamickým nálezem je hyperaktivita detruzoru²¹.

Onemocnění bazálních ganglií. Incidence Parkinsonovy choroby se udává 8-18/100 tisíc obyvatel a incidence NDDMC u Parkinsonovy choroby se udává při použití validovaných dotazníků v rozmezí 27-63,9%²¹. U většiny pacientů se příznaky dysfunkce močových cest objevují až po motorické manifestaci onemocnění a mají charakter poruchy inhibice mikčního reflexu. Pacienti se Shy-Drager syndromem mají téměř všichni dysfunkci močení, inkontinence je přítomna v 73%²⁶.

Mozkové nádory. U mozkových nádorů se udává incidence NDDMC u 24% pacientů, především v závislosti na lokalizaci nádoru²¹.

Demence, mentální retardace, DMO. Incidence demence narůstá s věkem, ve věku nad 65

let je 10 případů na 1000 lidí, ve věku nad 85 let již 30 případů na 1000 lidí²⁷. Nejčastějším projevem dysfunkce při demenci je inkontinence moči. Výskyt inkontinence u Alzheimerovy demence se uvádí 23-48%²⁸. U pacientů s mentální retardací se NDDMC uvádí v závislosti na stupni postižení v 12-65%²¹. Výskyt DDMC u pacientů s DMO se uvádí 30-40%²¹.

Periferní neuropatie. Periferní neuropatii nejčastěji způsobuje diabetes mellitus. V současné době je v ČR téměř 770 tisíc diabetiků a incidence onemocnění celosvětově narůstá²⁹. Přesná data o incidenci periferní diabetické neuropatie nejsou známa, ale předpokládá se, že asi u 50% pacientů se neuropatie vyvine a u 75-100% z nich se projeví NDDMC. Nejčastěji se jedná o diabetickou neuropatii, která se vyskytuje u 43-87% inzulin dependentních diabetiků II stupně³⁰. Alkoholická neuropatie se vyskytuje v rozmezí od 5-15%²¹. Projevuje se nejčastěji u pacientů s pokročilou jaterní cirhózou. Parasymptický nervový systém je postižen častěji než sympatický.

Mezi relativně vzácná onemocnění s možnými projevy periferní neuropatie patří porfyrie a Guillain-Barré syndrom²¹.

Iatrogenní. Při radikálních pánevních operacích může dojít k poškození inervace pánevních orgánů, zejména plexus pelvici. NDDMC jsou popisovány po radikálních operacích rekta až u 50%³¹, po radikální hysterektomii nebo radikální iradiaci malé pánve pro karcinom děložního čípku v 8-57%^{21, 32}.

3.5. Klasifikace dysfunkcí dolních močových cest

Jednotlivé klasifikace historicky vznikaly s ohledem na aktuální úroveň vědomostí, diagnostických a léčebných možností. Existuje celá řada klasifikací dysfunkcí dolních močových cest, které pomáhají porozumět a léčit neurogenní dysfunkce na základě:

- neurologické příčiny (typ a lokalizace léze)
- neuroulogické manifestace léze
- funkční poruchy mikčního cyklu

Bors-Commarova klasifikace z roku 1971 popisuje neurologickou lézi a typ dysfunkce při traumatické míšní lézi³³. Je založena na koncepci základního mikčního reflexu. Popisuje léze supranukleární, nukleární, infranukleární a léze smíšené. Základní dělení lézí je doplněno o rozdělení podle kompletnosti léze a její vyváženosti. Tato klasifikace se vyznačuje velkým počtem jednotlivých kategorií.

Hald a Bradley se pokusili tuto klasifikaci zjednodušit. Jejich schéma je jednoduše neurotopografické a popisuje pět kategorií lézí s jednoduchým popisem možné dysfunkce

DMC. Tato klasifikace ještě stále využívala objem močového rezidua k vyjádření závažnosti a vyváženosti léze³⁴.

Bradley navrhl klasifikaci, která vycházela z koncepce čtyř základních funkčních smyček kontroly dolních močových cest strukturami CNS. Přestože se jedná z hlediska patofyziologie vzniku dysfunkce o přesnou klasifikaci, nedoznala nikdy širšího praktického využití³⁵.

Lapidesova klasifikace již byla založena na klinickém a urodynamickém nálezu, popisuje pět kategorií dysfunkcí. Dělení jednotlivých kategorií je založeno na zhodnocení urodynamického nálezu a popisu související neurologické léze³⁶.

Klasifikace podle Krane-Siroki je založena na urodynamickém nálezu a zohledňuje močový měchýř a uretru jako jeden funkční celek. Klasifikace rozlišuje hyperreflexii nebo areflexii detruzoru ve vztahu k zevnímu a vnitřnímu sfinkteru³⁷.

Funkční klasifikace respektují princip jímací a mikční fáze mikčního cyklu^{38,39}.

Klasifikace International Continence Society je založena na výsledku urodynamického nálezu a bere v úvahu aktivitu detruzoru, cití močového měchýře, kapacitu a compliance společně s funkcí uretry během jímací fáze a detruzoru a uretry během mikční fáze mikčního cyklu⁴⁰. V klinické praxi se příliš neujala, nicméně její zásluhou byla sjednocena terminologie dysfunkcí dolních močových cest.

Recentně se nejvíce používá Madersbacherova klasifikace založená na funkčním stavu detruzoru a sfinkteru. Umožňuje maximální propojení klasifikačního schématu se současnými terapeutickými koncepty⁴¹. Na základě urodynamického nálezu rozděluje pacienty s dysfunkcí dolních močových cest do čtyř základních skupin:

- Dysfunkce typu A: Hyperaktivní detruzor + hyperaktivní sfinkter
- Dysfunkce typu B: Hyperaktivní detruzor + hypoaktivní sfinkter
- Dysfunkce typu C: Hypoaktivní detruzor + hyperaktivní sfinkter
- Dysfunkce typu D: Hypoaktivní detruzor + hypoaktivní sfinkter

V dalším textu používám tuto klasifikaci.

3.6. Diagnostika

Možnosti diagnostiky a léčby neurogenních dysfunkcí dolních močových cest se za poslední desetiletí významně zlepšily a následky neléčených dysfunkcí již nejsou fatální.

Anamnéza

Při odebírání anamnézy se kromě standardních anamnestických dat zaměřujeme také na odebrání neurologické anamnézy, podrobně mapujeme mikční a defekační zvyklosti a sexuální anamnézu⁴². Subjektivní vnímání funkce močového měchýře je při neurologickém postižení často snižené a odebírání anamnézy je třeba věnovat více času a pozornosti.

Neuroulogické vyšetření

U pacientů s neurogenním močovým měchýřem je nezbytné provést alespoň základní neuroulogické vyšetření. Mezi neuroulogická vyšetření, které by měl urolog zabývající se problematikou NDDMC ovládat, patří vyšetření citlivosti v dermatomech S₂₋₅, vyšetření análního a bulbokavernózního reflexu, tonusu análního svěrače a možnosti volní kontrakce análního sfinkteru a svalů pánevního dna^{42, 43}.

Komplementární a zobrazovací vyšetření.

Mezi základní laboratorní vyšetření patří vyšetření močového sedimentu, bakteriologické vyšetření moči, z vyšetření krevního séra především vyšetření renálních funkcí. Ultrazvuk močového rezidua a ledvin patří mezi základní neinvazivní screeningové vyšetřovací metody při diagnostice i sledování pacientů s NDDMC. Ze zobrazovacích vyšetření je vhodné CT vyšetření ledviny, které umožní posoudit morfologii urogenitálního traktu a v jedné době provést CT-IVU. Pro bližší vyšetření renálních funkcí pak volíme izotopové vyšetření ledvin.

Mikční karta

Mikční karta patří mezi základní vyšetření pacientů s neurogenní dysfunkcí močení. Je z ní možné zjistit funkční kapacitu močového měchýře, frekvenci močení/katetrizace, frekvenci epizod inkontinence. Udává také přehled o příjmu tekutin. Minimální doporučená délka pro vyplnění mikčního deníku je 2-3 dny⁴². Zhodnocení mikčního deníku je důležité jak pro diagnostiku dysfunkce, tak i pro hodnocení efektu léčby a pravidelné dispenzární kontroly.

Urodynamické vyšetření

Urodynamické vyšetření je pro pacienty s neurogenní dysfunkcí močení jedním ze základních vyšetření, které může dysfunkci močení objektivizovat a bez kterého se v diagnostice neobejdeme.

Urodynamické vyšetření a vyhodnocení dat je třeba pro možnou interpretaci nálezů a výsledků provádět v souladu s doporučením International Continence Society⁴⁴. Léky ovlivňující funkci dolních močových cest je třeba vysadit 48 hodin před vyšetřením, nebo vzít při hodnocení vyšetření v úvahu jejich možný vliv^{42, 44}.

Uroflowmetrie se změření postmikčního rezidua patří mezi neinvazivní urodynamická vyšetření. Pro validní zhodnocení se doporučuje ji alespoň dvakrát opakovat^{42, 45}.

Plnicí cystometrie se provádí pro posouzení jímací fáze. Urodynamické vyšetření umožňuje identifikovat a kvantifikovat rizikové faktory⁴⁶. Vysoká hodnota intravezikálního tlaku je zásadním faktorem v ohrožení horních močových cest. Stanovení DLPP (detrusor leak point pressure) při urodynamickém vyšetření umožní kvantifikovat riziko poškození horních močových cest nebo sekundárního poškození močového měchýře. Pro komplexní posouzení rizika je třeba znát i dobu vzestupu detruzorového tlaku. Pro riziko poškození horních močových cest je důležitější doba, po kterou je udržován vysoký intravezikální tlak během jímací fáze, než samotná amplituda tlaku⁴⁷. Netlumené kontrakce detruzoru se během plnicí fáze cystometrického vyšetření vyskytují u 76% pacientů s idiopatickou detruzorovou hyperaktivitou a u 100% pacientů s NDO⁴⁸.

Tlakově průtoková studie (PQ) je vhodná pro posouzení koordinace detruzoru a uretry/pánevního dna. Většina obstrukcí u NDDMC je způsobena detruzoro – sfinkterickou dyssynergií⁴⁷, nerelaxující uretrou nebo nerelaxujícím hrdlem močového měchýře⁴⁹. Jde tedy o funkční obstrukci.

Elektromyografie pánevního dna registruje aktivitu zevního svěrače, periuretrální svaloviny, análního sfinkteru a pánevního dna. Je zatížena mnoha artefakty a slouží spíše jako indikátor schopnosti ovládat pánevní dno.

Videourodynamické vyšetření umožní kromě výše popsaných parametrů navíc zhodnotit morfologii dolních močových cest během jímací a mikční fáze včetně zhodnocení stupně VUR do horních močových cest. Lze ho považovat za zlatý standard v diagnostice neurogeních dysfunkcí dolních močových cest⁵⁰.

3.7. Strategie léčby neurogeních dysfunkcí dolních močových cest

Léčba neurogeních dysfunkcí dolních močových cest sleduje několik cílů. Mezi nejdůležitější patří důsledná ochrana horních močových cest a eliminace či zvládnutí inkontinence moči na společensky přijatelnou mez. Při léčbě je třeba brát v úvahu také samotné zlepšení dysfunkce, stupeň pacientovy invalidity, technickou náročnost, cenu léčby a samozřejmě možnou míru komplikací^{42, 51}.

Ochrana horních močových cest má zásadní význam v léčbě NDDMC. V minulosti bývalo renální selhání hlavní příčinou mortality pacientů po spinálním poranění⁵². Udržení detruzorového tlaku v bezpečném koridoru, jak během plnicí tak i během mikční fáze, výrazně snižuje morbiditu a mortalitu pacientů s NDDMC^{21, 49, 51}. Intravezikální tlak by neměl v ideálním případě překračovat hranici 40 cmH₂O⁵³. Compliance detruzoru by měla být co

největší, je prokázáno, že compliance menší než 12,5 cmH₂O/ml vede k poškození horních močových cest⁵⁴. Překročení těchto hodnot s sebou přináší vysoké riziko VUR, poškození renálního parenchymu a strukturálních změn detruzoru.

Léčba močové inkontinence je důležitá pro sociální rehabilitaci pacientů a výrazně přispívá ke zlepšení kvality života. Je také důležitá v prevenci močové infekce⁵⁵. Při rozhodování o druhu léčby je třeba vždy zvažovat také kvalitu života.

Dysfunkce typu A: Hyperaktivní detruzor + hyperaktivní sfinkter

U pacientů s vysokým detruzorovým tlakem během jímací fáze (hyperaktivita detruzoru, nízká compliance detruzoru) nebo během mikční fáze (DSD, jiná obstrukce) je léčba zaměřena na konverzi vysokotlakého rezervoáru na nízkotlaký i za cenu reziduální moči⁵¹. Cílem léčby dysfunkce typu A je převod na dysfunkci typu B. Hyperaktivita sfinkteru se využívá k udržení kontinence a měchýř se vyprazdňuje intermitentní katetrizací. Často již samotná intermitentní katetrizace vede k poklesu hyperaktivity detruzoru. Hyperaktivitu detruzoru lze tlumit farmakologicky. V případě selhání konzervativní léčby lze použít aplikaci botulinumtoxinu. Neuromodulace nebo neurostimulace jsou léčebné metody zasahující řídicí nervové struktury.

Při selhání konzervativních metod léčby lze ke zvládnutí detruzorové hyperaktivity použít chirurgické metody cílené na detruzor (augmentace močového měchýře, derivace moči) nebo na sfinkter (sfinkterotomie, zavedení intrauretrálního stentu).

Reflexní mikci lze akceptovat jen u přísně vymezené skupiny pacientů^{49, 56}. Trvalé derivaci moči permanentním katétreem či epicystostomií se snažíme vyhnout.

Dysfunkce typu B: Hyperaktivní detruzor + hypoaktivní sfinkter

Cílem léčby této dysfunkce je také zvládnutí detruzorové hyperaktivity, která ohrožuje horní močové cesty. Léčba směřuje k převedení do dysfunkce typu D eventuelně typu C. K léčbě detruzorové hyperaktivity používáme stejné metody jako u předchozí dysfunkce. Léčba insuficientního/inkompetentního uzávěrového mechanismu zahrnuje zejména operační léčbu (slingové operace, arteficiální sfinkter), ale jejím nezbytným předpokladem je zvládnutí hyperaktivity detruzoru.

Dysfunkce typu C: Hypoaktivní detruzor + hyperaktivní sfinkter

K vyprazdňování močového měchýře používáme intermitentní katetrizaci. Riziko poškození horních močových cest je u tohoto typu dysfunkce malé. Stále je velký podíl pacientů, kteří používají k vyprazdňování břišní lis nebo Credého manévru s možným negativním vlivem na horní močové cesty⁵⁷. Jednoduchá a efektivní metoda facilitace akontraktilního detruzoru není

doposud k dispozici. Intravezikální elektrostimulace se jeví jako slibná metoda.

Dysfunkce typu D: Hypoaktivní detruzor + hypoaktivní sfinkter

Léčba této dysfunkce směřuje k posílení uzávěrového mechanismu (farmakoterapie, slingové operace, arteficiální sfinkter). K vyprazdňování močového měchýře používáme intermitentní katetrizaci.

3.8. Současné možnosti léčby neurogení hyperaktivity detruzoru – dysfunkce typu A

Močový měchýř pacientů s touto dysfunkcí je charakterizován vysokým intravezikálním tlakem během jímací fáze při hyperaktivitě detruzoru a vysokým intravezikálním tlakem během možné mikce při synergické kontrakci detruzoru. Inkontinence moči negativně ovlivňuje kvalitu života těchto pacientů. Z hlediska možného ohrožení horních močových cest jde o nejrizikovější skupinu pacientů.

3.8.1. Konzervativní léčba

Reflexní močení využívá reflexní aktivity detruzoru. V praxi se k vyvolání reflexní mikce často používá provokačních manévřů, nejčastěji poklepu na podbříšek. Reflexní mikce je často spojena s DSD a tím spojeným rizikem vysokého intravezikálního tlaku se všemi negativními důsledky na horní močové cesty⁵¹. Před doporučením této metody je třeba při urodynamickém vyšetření ověřit hodnotu intravezikálního tlaku, při kterém dochází k vlastnímu močení. U pacientů, kteří močí tímto způsobem, je třeba přísná dispenzarizace a pravidelné urodynamické kontroly⁵⁶. Při využívání reflexní mikce je zaznamenána vyšší míra komplikací a morbidit během prvních deseti let^{49, 56}.

Čistá intermitentní autokatetrizace používá k vyprázdnění močového měchýře dvou hlavních technik: sterilní a čisté. V prostředí nemocničních vysoce rezistentních nozokomiálních kmenů je s výhodou používat sterilní techniku, zatímco v prostředí komunitních kmenů není mezi oběma metodami rozdíl⁵⁸. Pacient plně odkázaný na vyprazdňování touto technikou se katetrizuje zpravidla s frekvencí 5-6x denně. Pro stanovení frekvence katetrizace je rozhodující množství moči za 24 hodin tak, aby jednotlivé katetrizované porce moči nepřekročily 400 ml (fyziologickou kapacitu močového měchýře) s ohledem na reálnou kapacitu pacientova močového měchýře. Při překročení fyziologické kapacity močového měchýře dochází k vzestupu intravezikálního tlaku, distenzi stěny močového měchýře a vzniku mikrotraumat sliznice, do kterých pak při vysokém tlaku

v měchýři proniká infikovaná moč a současně vzniká riziko poškození horních močových cest. Antimikrobiální profylaxe není při technice intermitentní katetrizace standardně nutná, doporučuje se léčba pouze symptomatické infekce. Mezi dlouhodobé komplikace intermitentní katetrizace patří zejména infekce, riziko poranění uretry a vzniku striktury uretry⁵⁹.

Trvalá derivace moči permanentním katétrem není v současné době příliš rozšířená. K rizikům dlouhodobě zavedeného permanentního katétru patří trvalá kolonizace močového traktu, riziko vzniku cystolitiázy a riziko vzniku dekubitů uretry nebo až uretrokutánních píštělí u mužů⁵⁶. U žen mohou vznikat od katétru dekubity na labiích. V porovnání s intermitentní katetrizací je incidence komplikací významně vyšší. Pokud se nelze trvalé derivaci vyhnout, volíme raději jako trvalé řešení epicystostomii⁶⁰.

Kondomové urinály je možno použít k řešení močové inkontinence u mužů, kteří močí reflexní mikcí. Předtím je ale nutno urodynamicky ověřit, zda je tento způsob pro pacienta bezpečný. Z dlouhodobých komplikací je nejčastější chronická močová inkontinence, zánětlivá a exematická onemocnění kůže penisu, alergie na latex⁶⁰.

3.8.2. Farmakoterapie

Existuje několik skupin léků k ovlivnění NDO. Cílem farmakoterapie je převést hyperaktivní detruzor na hypoaktivní event. akontraktilní. Základní mikční reflex může být ovlivněn jak na eferentní tak i aferentní části jeho oblouku, taktéž může být ovlivněn CNS.

Anticholinergika jsou kompetitivní agonisté muskarinových receptorů a účinkují zejména během jímací fáze mikčního cyklu s minimálním nebo žádným vlivem na mikční fázi. V terapii hyperaktivity detruzoru patří mezi léky první volby v kombinaci s intermitentní katetrizací. Jedná se o terciární (oxybutynin, propiverin, tolterodín, solifenacin, darifenacin, fesoterodine) a kvartérní (trospium) amoniové báze.

Oxybutynin je účinné anticholinergikum s relaxační a částečně lokálně anestetickou aktivitou. Efektivita v léčbě NDO byla prokázána v mnoha studiích^{61, 62}. Velké množství nežádoucích účinků je způsobeno neselektivní afinitou k muskarinovým M receptorům, ale také jeho přechodem přes hematoencefalickou bariéru. Preparáty s řízeným uvolňováním mají nižší míru výskytu těchto nežádoucích účinků, zejména xerostomie⁶³. K minimalizaci nežádoucích účinků se hledaly nové aplikační cesty. Transdermální forma podání se vyznačuje lepší farmakokinetikou a nižším výskytem nežádoucích účinků⁶². K léčbě hyperaktivity detruzoru je oxybutynin možno podávat také intravezikálně. První zkušenosti

publikoval Madersbacher et al., který po intravezikální aplikaci oxybutyninu zaznamenal nárůst kapacity močového měchýře o 20% a pokles detruzorového tlaku o 60%⁶⁴. Obdobné výsledky zaznamenali i jiní autoři⁶⁵. Pro zlepšení resorpce léků při intravezikálním podání lze použít podání léku v roztoku elektrolytu metodou „electomotive drug administration“⁶⁶. Podání oxybutyninu per rektum je také účinné, ale doposud nejsou zkušenosti u pacientů s neurogení dysfunkcí⁶⁷.

Propiverin má muskulotropní a částečně antimuskarinový efekt. V léčbě idiopatické i neurogení hyperaktivity detruzoru je dobře tolerován u dětí i dospívajících^{68, 69}. V porovnání s oxybutyninem má stejný efekt na zvýšení cystometrické kapacity močového měchýře a nižší míru nežádoucích účinků (zejména xerostomie)⁶². Při porovnání IR („immediate release“) formy propiverinu a IR formy oxybutyninu u dospělých pacientů s NDO bylo prokázáno srovnatelné zlepšení kapacity močového měchýře, snížení detruzorového tlaku, zlepšení compliance, ale lepší profil nežádoucích účinků léčby u IR propiverinu⁷⁰. Je možná také intravezikální aplikace⁷¹.

Trospium je kvartérní amoniová báze se silným antimuskarinovým efektem. Vyznačuje se vyváženou afinitou k M₁ a M₃ receptorů, nízkou frekvencí nežádoucích účinků. Neprochází hematoencefalickou bariérou, není metabolizován cytochromem P450 a jeho interakce s jinými léky je minimální. To je výhodou zejména u starších pacientů, kteří užívají mnoho léků. Vylučuje se hlavně ledvinami a proto je v případě renální insuficience třeba redukovat dávku. Bylo prokázáno, že aktivní lék vylučovaný močí může zvyšovat efekt terapie a prolongovat její účinek⁷². Efektivita a bezpečnost preparátu byla potvrzena v mnoha studiích⁷³.

Tolterodine je kompetitivní antagonist muskarinových receptorů s lepší tolerancí a srovnatelnými účinky s oxybutyninem. Má menší vliv na změnu kognitivních funkcí, protože je méně liposolubilní a hůře prochází hematoencefalickou bariérou. Tolterodine vyniká vysokou afinitou k muskarinovým M₃ receptorům močového měchýře⁷⁴. V porovnání IR („immediate release“) a ER („extended release“) preparátů mají pacienti užívající ER léky menší počet mikcí za 24 hodin a vyšší mikční objem. V počtu epizod inkontinence a použitých vložek rozdíl nebyl⁶².

Solifenacin je kompetitivní agonista M₃ receptorů, nemetabolizuje se v cytochromu P450 a proto je jeho interakce s ostatními léky minimální. Výhodou je také vysoká biologická dostupnost až 90% a dávkování jednou denně⁷⁴. Chapple et al. prokázali efektivitu léčby solifenacinem v dávce 5 mg a 10 mg na všechny symptomy hyperaktivního měchýře⁷⁵. Při porovnání s jinými anticholinergiky prokázali Ohtake et al. vysokou uroselektivitu ve

srovnání s oxybutyninem, tolterodinem a darifenacinem⁷⁶. Ve studii STAR prokázal solifenacin v dávkování 5 mg a 10 mg lepší efekt v porovnání s tolterodinem na zlepšení počtu mikcí/24 hod., snížení počtu urgencí a epizod inkontinence za den. Prokázal také zlepšení kontinence o 59% vs. 49% po terapii tolterodinem⁷⁷.

Darifenacin má ze všech anticholinergik nejsilnější afinitu k M₃ receptorům⁷⁴. Díky této vysoké uroselektivitě jsou vedlejší účinky na CNS a srdce minimální. Zinner et al. prokázali ve studii s 599 pacienty signifikantní zlepšení frekvencí močení, snížení počtu urgencí a epizod urgentní inkontinence. Z nežádoucích účinků zaznamenali xerostomii u 20% pacientů a obštipaci u 15% pacientů⁷⁸.

Fesoterodine je po perorálním požití cytochromem P450 rychle hydrolyzován na 5-hydroxymetyl tolterodin, vlastní aktivní metabolit. Fesoterodine patří mezi neselektivní anticholinergika⁷⁴. Sand et al. prokázali na velkém souboru žen s OAB signifikantně vyšší efektivitu fesoterodinu 8 mg v porovnání s fesoterodinem 4 mg nebo tolterodinem 4 mg ve zlepšení epizod urgentní inkontinence a počtu plně kontinentních dnů za sledované období⁷⁹. Četnost a intenzita nežádoucích účinků fesoterodinu je srovnatelná s ostatními anticholinergiky⁶².

Existuje celá řada studií, která porovnává efekt jednotlivých anticholinergik mezi sebou^{62, 80}. Je třeba zdůraznit, že doporučené dávky anticholinergik jsou založeny na principu léčby idiopatické detruzorové hyperaktivity. Pacienti s NDO mohou vyžadovat vyšší dávky anticholinergik než pacienti s idiopatickou hyperaktivitou^{74, 81}.

Několik autorů publikovalo výsledky prací se zvojnásobením doporučené dávky anticholinergik v léčbě NDO nebo kombinaci dvou různých anticholinergik k dosažení uspokojivého výsledku léčby jak u dospělých pacientů^{81, 82}, tak i u dětí⁸³. Zvýšení dávky kromě zlepšení terapeutického efektu může vést také k vyššímu výskytu nežádoucích účinků a přerušení léčby^{56, 74}. Ve vysokých dávkách mohou anticholinergika ovlivnit kontrakci detruzoru nebo vést k močové retenci. Při použití doporučených dávek je jejich používání bezpečné i u pacientů s obstrukcí výtokového traktu⁸⁴.

Blokátory kalciových kanálů. Blokáda přísunu kalciových iontů do svalové buňky vede k relaxaci svalu⁷⁴. V klinické praxi se podávání blokátorů kalciových kanálů nepoužívá.

Flavoxát je blokátor fosfodiesterázy. Má přímý inhibiční účinek na hladkou svalovinu detruzoru „in vitro“. Několik randomizovaných studií nepotvrdilo efekt flavoxátu na detruzorovou aktivitu⁵⁶. V klinické praxi se blokátory fosfodiesterázy zatím široce

nepoužívají, ale v budoucnosti by mohly být alternativou či doplňkem anticholinergní terapie⁸⁵.

Tricyklická antidepressiva zlepšují jímací vlastnosti močového měchýře jak snížením kontraktility detruzoru, tak i zvýšením výtokové rezistence. Imipramin jako agonista muskarinových receptorů přímo tlumí aktivitu detruzoru, dále snižuje aktivitu detruzoru blokováním zpětného vychytávání serotoninu. Imipramin dále způsobuje blokádu zpětného vychytávání noradrenalinu v postganglionárních zakončeních⁷⁴. Stimulací α -adrenoreceptorů zvyšuje výtokový odpor a stimulací β -adrenoreceptorů inhibuje kontrakci detruzoru⁵⁶. V klinických studiích bylo prokázáno zlepšení compliance detruzoru u dětských pacientů⁸⁶ a zlepšení kontinence u dospělých pacientů s NDO⁸⁷. Pro léčbu pacientů s NDO stále neexistují validní randomizované studie⁵⁶.

Sympatomimetika. Stimulací β -adrenergních receptorů lze navodit relaxaci detruzoru. Castelden et al. ve své práci prokázali efekt efedrinu (neselektivní α , β -adrenergní agonista) v léčbě pacientů s hyperaktivitou detruzoru při suprapontinní lézi. Prokázal zvýšení cystometrické kapacity i zlepšení kontinence⁸⁸. Léčba je limitována vlivem efedrinu na srdeční rytmus, vazokonstrikčním a bronchodilatačním účinkem a rizikem vzniku návyku. Novým trendem je vývoj selektivních agonistů β -3 adrenergních receptorů, které vedou k relaxaci detruzoru. Preparáty agonistů β -3 receptorů (mirabegron, solabegron) jsou nyní ve fázi klinického výzkumu⁸⁹.

Desmopresin. Efekt desmopresinu na léčbu nykturie a denních frekvencí u pacientů s roztroušenou sklerózou byl potvrzen v metaanalytické studii⁹⁰. Léčba desmopresinem přináší riziko hyponatrémie, v léčbě NDO má spíše pomocnou roli⁷⁴.

Canabinoidy v léčbě NDO mají vliv na zlepšení symptomů urgencí a urgentních inkontinencí⁷⁴. Freeman et al. publikovali zkušenosti s perorálně podávaným TTC-tetrahydrocannabis a pozorovali pokles epizod inkontinence a urgencí, neprokázali ovšem signifikantní změnu urodynamických parametrů a kvality života v porovnání s placebem⁹¹.

Léky blokující nervový přenos:

Vaniloidy. Za fyziologických okolností je aference z močového měchýře vedena dominantně myelinizovanými A- δ vlákny. V případě NDO odchází ke zmnožení nemyelinizovaných C

vláken, která hrají důležitou roli v patogenezi NDO a dochází také ke zmnožení vaniloidních receptorů na těchto vláknech⁷⁴.

Capsaicin dlouhodobě reverzibilně blokuje vaniloidní receptory na nemyelinizovaných C vláknech. Po aplikaci dochází k významnému zlepšení urodynamických parametrů, poklesu počtu inkontinencí a snížení frekvencí močení/katetrizace. Mezi významné nežádoucí účinky patří výrazná bolestivost po aplikaci a častý výskyt močových infekcí. U pacientů s roztroušenou sklerózou je efekt terapie čtyři až pět měsíců⁹².

Resiniferatoxin je řádově 1000 násobně účinnější než capsaicin podle Scoville Heat Scale. Stejně jako capsaicin je agonistou vaniloidních receptorů a způsobuje desenzibilizaci močového měchýře. Efekt léčby je až 12 měsíců¹⁹. Výhodou je prakticky nebolestivá aplikace. Resiniferatoxin je účinnější než capsaicin a vykazuje nižší míru zánětlivých vedlejších účinků^{56, 74}. Giannantoni et al. ve své studii prokázali nižší efektivitu léčby resiniferatoxinem v porovnání s aplikací BTA do detruzoru⁹³. Žádný z vaniloidů není zatím pro klinické použití registrován.

Intravezikální aplikace atropinu prokázala zatím na limitovaných počtech pacientů zvýšení kapacity močového měchýře. Ve srovnání s léčbou oxybutyninem má nižší výskyt nežádoucích účinků. Může být alternativou pro pacienty s výskytem nežádoucích účinků anticholinergní terapie, kteří jsou na režimu intermitentní katetrizace^{74, 94} a existují také pilotní práce s **nociceptin/orphanin FQ peptidem**⁹⁵.

Botulinumtoxin - aplikace botulinumtoxinu vede k reverzibilní denervaci detruzoru, která trvá šest až devět měsíců⁹⁶. Efektivita léčby byla potvrzena mnoha randomizovanými, placebem kontrolovanými studiemi^{97, 98}. Léčbu je možno opakovat bez poklesu efektivit⁹⁸ a ani po opakované aplikaci BTA nebyly prokázány ultrastrukturální změny detruzoru⁹⁹.

3.8.3. Neurostimulace

Neuromodulace v léčbě NDO má stimulovat inhibiční mechanismy kontroly mikce. Nejčastěji se používá stimulace aferencí z anogenitální oblasti. Je prokázáno, že silná kontrakce pánevního dna/svěrače uretry, ale také manipulace v genitální oblasti a fyzická aktivita inhibují mikční reflex^{56, 100}.

Současné techniky neuromodulace jsou anogenitální elektrostimulace¹⁰¹, transkutánní elektrická neurostimulace nervus pudendus¹⁰², neuromodulace sakrálních nervů a perkutánní stimulace tibiálního nervu (Stollerova aferentní neurostimulace)^{103, 104}. Je potvrzen efekt u pacientů s Parkinsonovou chorobou, po spinálním poranění a roztroušenou sklerózou⁵⁶. U

pacientů s inkompletní denervací pánevního dna a svěrače může elektrostimulace zlepšit funkci svalstva pánevního dna a tím zlepšit kontinenci^{21, 56}.

Sakrální neurostimulace spočívá v neurostimulaci senzitivní aference nervus pudendus a plexus pelvicus na vyšších úrovních. Průkopníky této metody byli Schmidt a Tanagho¹⁰⁵. Dochází ke stimulaci aference a tím pravděpodobně dochází k obnovení rovnováhy mezi excitačními a inhibičními stimuly. Metoda se používá jak k dočasné, tak i trvalé neurostimulaci. U vybraných pacientů se dosahuje v léčbě NDO dobrých výsledků^{56, 106}.

Sakrální rizotomie (sakrální deaferentace). Principem této metody je přerušení sakrálního reflexního oblouku přetnutím zadních míšních kořenů S₂-S₄. Dochází tak k přechodu z detruzorové hyperaktivity do akontraktilního detruzoru. Rizotomii lze provést na úrovni medulárního konusu, intradurálně nebo extradurálně. Selektivní rizotomie navíc umožňuje přerušit jen vlákna pro detruzor^{56, 107}. Mezi závažné komplikace metody patří inkontinence stolice a ztráta reflexní erekce. V dnešní době se používá sakrální deaferentace jako součást neurostimulace předních kořenů míšních (SARS)¹⁰⁷.

Stimulace předních kořenů míšních (sacral anterior root stimulation – SARS)

Technika stimulace předních kořenů má za cíl stimulovat kontrakci detruzoru. První zkušenosti publikoval Brindley¹⁰⁸. Součástí výkonu je přerušení zadních provazců a tím přerušení sakrálního reflexního oblouku. K vyvolání kontrakce detruzoru se používá stimulace elektrod umístěných na přední kořeny míšní S₃₋₄. Stimulace je bolestivá, cílovou skupinou jsou proto pacienti s kompletní míšní lézí. Změna stimulačních parametrů umožňuje také defekaci a reflexní erekci. V České republice má s touto metodou zkušenosti brněnské pracoviště (Úrazová nemocnice Brno)¹⁰⁹.

3.8.4. Chirurgická léčba neurogení hyperaktivity detruzoru

Sfinkterotomie představuje možnost řešení refrakterní DSD s vysokým intravezikálním tlakem. Transuretrální discize sfinkteru na čísle 12 zajistí významný pokles intravezikálního tlaku, zvýšení kapacity močového měchýře a zlepšení reflexní inkontinence moči¹¹⁰. Stresovou inkontinenci většinou zajistí lisosfinkter. U tetraplegických pacientů, kteří nejsou schopni zvládnout techniku intermitentní katetrizace a nemají dostatečné sociální zázemí je možno provést sfinkterotomii doplněnou o incizi prostatické uretry a hrdla. Inkontinence moči je pak řešena kondomovým urinálem.

Intrauretrální stenty umožňují řešit funkční subvezikální obstrukci. Kontinence je zajištěna lisosfinkterem. Funkční výsledky stentů jsou srovnatelné s provedenou sfinkterotomií^{21, 111}.

Implantace stentů je provázána řadou komplikací jako jsou migrace stentu, recidivující infekce a tvorba litiázy. Limitujícím faktorem pro použití stentů je jejich poměrně vysoká cena, vysoké riziko komplikací a navíc potřeba výměny stentu po dvou až sedmi letech.

Augmentace močového měchýře představuje možnost zvětšení kapacity měchýře použitím detubulizovaného segmentu střeva exkludovaného z pasáže. Tím dochází k poklesu detruzorového tlaku a zvětšení kapacity močového měchýře¹¹². Historicky bylo popsáno použití sigmatu, detubulizovaného segmentu ileocékální krajiny a ilea. K minimalizaci metabolické zátěže u pacientů s renální insuficiencí, nebo u pacientů v dětském věku lze použít i segment žaludku¹¹³. U pacientů s afunkční ledvinou a megaureterem lze také použít k augmentaci megaureteru¹¹⁴. Po augmentaci je dosaženo kontinence u 63-87% pacientů, část pacientů vyžaduje používání intermitentní katetrizace k zajištění úplného vyprázdnění močového měchýře¹¹⁵. U pacientů s insuficiencí svěrače je možné výkon spojit se slingovou operací, plastikou hrdla močového měchýře event. implantací umělého svěrače pro zlepšení kontinence. Při autoaugmentaci dochází k vytvoření objemného divertiklu močového měchýře provedením myektomie svaloviny detruzoru. Krátkodobé výsledky této techniky jsou dobré, dochází až k 70% nárůstu kapacity močového měchýře. Z dlouhodobého hlediska dochází ale často k fibróze divertiklu a jeho kontrakci. Riziko selhání u pacientů s NDO je až 50%¹¹⁵.

Mezi hlavní komplikace patří recidivující močové infekce, vyšší incidence cystitidy, riziko perforace v augmentované části, tvorba divertiklů, metabolické změny při absorpci moči a možnosti maligních změn^{21, 115}.

Derivace moči představují poslední možnost řešení neurogenního močového měchýře zpravidla při nezvladatelné detruzorové hyperaktivitě nebo strukturálních změnách detruzoru. Často se jedná o pacienty se spinálními dysrafizmy s mladém věku. Při indikaci je třeba brát v úvahu zejména dlouhodobé výsledky a možné komplikace.

Ortotopické derivace jsou vzhledem k dobrým zkušenostem v onkourologii nyní používány také v oblasti léčby NDDMC. Vždy je potřeba pečlivě zvážit profit pro pacienta a možná rizika. Podle použitého segmentu střeva je dosahováno až 84-100% kontinence během dne a 33-94% noční kontinence²¹. Pro pacienty s neurogenním měchýřem a limitovanou hybností se osvědčilo ke katetrizaci neoveziky také kontinentní stoma¹¹⁶.

U pacientů se selháním ledvin je nutno pro minimalizaci rizika metabolických změn při reabsorpci moči volit inkontinentní derivaci moči (hyperchloremická acidóza a další metabolické konsekvence zhoršují renální insuficienci)^{21, 115}.

4. Botulinumtoxin v léčbě neurogení hyperaktivity detruzoru

Botulinumtoxin patří mezi nejúčinnější neurotoxiny. Je produkován gram-pozitivní, obligatorně anaerobní bakterií *Clostridium botulinum*. Vyskytuje se v 7 sérotypech (A až G), ale pouze sérotypy A, B a E způsobují botulismus a sérotypy A, B, E a F jsou toxické pro lidi. Botulinumtoxin je peptid, který se skládá z lehkého a těžkého řetězce, které jsou spojeny disulfidovou vazbou. Molekulová hmotnost peptidu je ~150 kD. Lehký řetězec (~50 kD) je toxickou částí molekuly, zatímco těžký řetězec (~100 kD) pomáhá toxinu dosáhnout cholinergních nervových zakončení. Nejvíce poznatků o struktuře, mechanismu účinku a klinických zkušenostech je o sérotypu A¹¹⁷.

Botulinumtoxin A (BTA) je iniciálně syntetizován jako neaktivní řetězec 1285 aminokyselin. K aktivaci dochází endogenní klostridiovou proteázou, kdy vznikají polypeptidy s lehkým a těžkým řetězcem, které jsou vázány kovalentní disulfidovou vazbou^{118, 119}. Právě udržení disulfidové vazby je zásadní pro udržení biologické aktivity toxinu (vazba je fragilní účinkem zevních vlivů). Protein botulinumtoxinu vytváří stabilní komplex s hemaglutininem. Celý polypeptid je uspořádán do trojrozměrného tvaru. Lehký řetězec obsahuje zinek dependentní endopeptidázu. Těžký řetězec má tři funkční zakončení: translokační doménu, N-zakončení a C-zakončení¹¹⁸.

4.1. Mechanismus účinku botulinumtoxinu

BTA blokuje uvolnění ACH z nervových zakončení cholinergních nervů a způsobuje chemodenervaci cílových orgánů. Tento proces probíhá ve třech fázích: vazba a internalizace BTA, translokace BTA a inhibice exocytózy ACH^{118, 120}.

Vazba a internalizace

BTA se váže na cholinergní nervová zakončení v místě spojení synaptické membrány s cytoplazmatickou membránou svalové buňky. Pro BTA Dong identifikoval povrchový glykoproteinový receptor SV2 (synaptic vesicle), na který se BTA vysoce specificky váže¹²¹.

K vazbě dochází navázáním C-zakončení těžkého řetězce na SV2 receptor povrchu axonu cholinergního nervového zakončení¹²⁰. Vazba BTA na cholinergní nervová zakončení je proto vysoce specifická. Coelho et al. prokázali, že imunoreaktivita SV2 receptoru se vyskytuje v kombinaci s vezikulárním transportním systémem (VACHT), tyrozin hydroxylázou (TH) a „calcitonine gene related peptide“ (CGRP). VACHT se nachází na cholinergních vláknech a je

zodpovědný za transport ACH z místa syntézy do synaptické vezikuly, odkud je potom uvolňován. TH je enzym, který katalyzuje při biosyntéze katecholaminů přeměnu L-tyrozinu na L-DOPA, CGRP je neuropeptid vyskytující se v sensorických nervech¹²². Kolokalizace (spolulokalizace) SV2 společně s VACHT, TH a CGRP znamená, že tyto vysoce specifické proteiny nezbytné pro internalizaci BTA jsou na parasymptických, sympatických a zejména na aferentních nervech^{121, 122}. Přesto je SV2 signifikantně hojnější na parasymptických vláknech. Tento nálezn dokazuje, že parasymptická vlákna jsou mnohem citlivější na internalizaci neurotoxinu a také náchylnější na jeho interakci. BTA může také v malé míře atakovat sympatická vlákna, o čemž svědčí kolokalizace TH a SV2. Důsledkem je pak snížené uvolnění norepinefrinu.

Experimentální studie na hipokampálních neuronech u potkanů a bráničním nervu u myši prokázaly, že k vazbě těžkého řetězce dochází během exocytózy neurotransmiteru, kdy jsou přednostně obsazovány více aktivní receptory^{121, 123}. Endocytóza BTA je tak zesílena vyšší synaptickou aktivitou¹¹⁸. Pro ostatní sérotypy botulinumtoxinu nejsou doposud povrchové receptory přesně identifikovány.

Translokace

Po internalizaci BTA dochází k pH dependentní disociaci na lehký a těžký řetězec. Lehký řetězec je potom translokován do cytozolu. Póry v membráně cytosolu jsou příliš malé, proto dochází ke zmenšení molekuly lehkého řetězce odštěpením atomu zinku. K rozšíření porů pomáhá také změna jejich velikosti při snížení pH (dochází k uvolnění atomu vodíku z N-zakončení těžkého řetězce a tím k acidifikaci prostředí). Po průniku lehkého řetězce do cytozolu je atom zinku navázán zpět na lehký řetězec z prostředí cytozolu^{118, 124}.

Inhibice exocytózy

Za fyziologických okolností vede aktivace motoneuronů k migraci cytoplazmatických vezikul obsahujících ACH, jejich následné fúzi s presynaptickou membránou a poté dochází k vyprázdnění neurotransmiteru do synaptické štěrbin. Fúze vezikuly s membránou je moderována soustavou rozpustných tzv. SNARE proteinů (soluble N-ethylmaleimide sensitive fusion attachment protein receptor)¹¹⁸. Bez intaktních SNARE proteinů, kterých je více druhů, nemůže dojít k fúzi cytoplazmatické vezikuly s buněčnou membránou a uvolnění neurotransmiteru. Syntaxin a SNAP-25 („synaptosome associated protein receptor – ~25kD“) jsou ukotveny ve stěně presynaptické membrány. Synaptobrevin, někdy také označovaný jako VAMP („vesicle associated membrane proteins“) protein, je součástí stěny cytoplazmatické

vezikuly. V nervových zakončeních postižených BTA pak lehký řetězec brání exocytóze ACH do synaptické štěrbině právě vazbou na tyto specifické proteiny. Každý ze sérotypů botulinumtoxinu se váže na specifický protein. BTA a botulinumtoxin E se váže na SNAP-25, sérotypy B,D,F a G se vážou na synaptobrevin a botulinumtoxin C na syntaxin^{118, 120}. Vazba na jednotlivé proteiny je vysoce specifická. Žádný z klinicky používaných sérotypů nezpůsobuje smrt neuronů ani svalových buněk, regenerace nervových zakončení je závislá na obnovení funkce SNARE proteinů a odstranění botulinumtoxinové proteázy¹¹⁸.

4.2. Působení botulinumtoxinu na příčně pruhovaný sval

Botulinumtoxin způsobuje v příčně pruhovaném svalu blokádu presynaptického uvolnění ACH na neuromuskulární ploténce, která vede v intervalu 24 – 48 hodin k paralýze svalu. Efekt toxinu je reverzibilní, v horizontu několika měsíců (2-3) dochází k jevu zvanému „nerve sprouting“, kdy vedle nervového zakončení blokováného toxinem dojde k pučení nového zakončení^{118, 125}. Toxin nepůsobí na postganglionární přenos.

BTA má také vliv na svalové vřeténko. V experimentu byla prokázána atrofie extrafuzálních i intrafuzálních svalových vláken svalů stehenního bicepsu Wistarových potkanů po injekci BTA¹²⁶. Filippi et al. prokázali že zakončení γ -motoneuronů izolovaných ze žvýkacích svalů potkanů byla blokována BTA a to může snižovat aferentní signál vedený cestou Ia a II vláken ze svalových vřetének a inhibovat svalový tonus bez vlivu na svalovou sílu. Antidystonický efekt BTA může být způsoben nejen svalovou paralýzou blokádu uvolnění ACH, ale také inhibicí spinálního reflexu¹²⁷.

Po aplikaci BTA lze pozorovat postupnou atrofii hypertrofických svalových skupin a hypertrofii dystonických svalových skupin¹²⁰. Pokud je postižený sval v důsledku dlouhotrvající hyperaktivity hypertrofický, může po aplikaci BTA dojít k normalizaci jeho velikosti. Pokud je BTA podáván opakovaně tak může dojít i ke skutečné svalové atrofii, ačkoli atrofie svalu nepatří mezi obligátní efekt aplikace BTA a neměla by se používat jako měřítko účinnosti léčby¹²⁰. Patofyziologické změny indukované BTA zahrnují snížení klidového a fibrilačního potenciálu na buněčné membráně a eliminaci extrajunkční acetylcholinesterázové aktivity¹¹⁸.

4.3. Působení botulinumtoxinu na urotel močového měchýře

V minulosti byl urotel považován pouze za pasivní vodotěsnou elastickou bariéru mezi močí a stěnou močového měchýře. Nové práce prokazují komplexní funkci urotelu, jehož

metabolický obrat je vyšší než je tomu u buněk svaloviny detruzoru. O buňkách urotelu se hovoří jako o „neuron-like“ buňkách, které jsou schopny přijímat, vyhodnotit a vyslat signál¹²⁸. Je zřejmé, že těmito mechanismy zasahují do patogeneze hyperaktivity močového měchýře⁶.

V urotelu nebyla dle prací Rummela et al. detekována imunoreakce s SV2 receptory a stejně tak nebyl v buňkách urotelu detekován ani SNAP 25 – intracelulární cíl BTA. Toxin pravděpodobně vniká do buňky vazbou na povrchové gangliozidy s nízkou afinitou k BTA¹²⁹. Efekt se tak děje přes periferní aferentní desenzibilizaci a zahrnuje inhibici vezikulárního uvolnění ACH, ATP, substance P (SP) a inhibici exprese TRPV1 receptoru z urotelu a subslizničních nervových zakončení^{96, 118}. Nová recentní práce Giannantoni et al. ale prokázala, metodou kvantitativní PCR a Western blot, přítomnost mRNA pro SV2 receptor v buňkách lidského urotelu¹³⁰. Uvolňování ACH a ATP z buněk urotelu je přímo závislé na změně intravezikulárního tlaku, stoupá s věkem a je výrazně zvýšeno u pacientů s NDO po spinálním poranění. Je také prokázáno, že BTA signifikantně snižuje distenzi evokované uvolňování ACH a ATP z buněk urotelu¹³¹. V experimentu na potkanech dochází po aplikaci BTA k sníženému uvolnění ATP v urotelu u cyklofosfamidem indukované cystitidy¹³². Inhibice uvolňování ATP má vliv na snížení excitačního vlivu na suburoteliální a uroteliální P2X₃ receptory a na P2Y receptory sítě myofibroblastů. ATP také potencuje aktivitu TRPV1 receptorů cestou PKC (proteinkináza C) dependentních drah, které zahrnují metabotropní P2Y receptory. Proto snížení uvolňování ATP po aplikaci BTA současně minimalizuje potenciaci vaniloidních TRPV1 receptorů¹³¹. Přenos aferentních signálů mezi urotelem a blízce uloženými nervovými zakončeními se proto snižuje. Sekundární efekt zahrnuje periferní inhibici na synaptické úrovni. Imunofluorescenčně byla pozorována dlouhotrvající perzistence BTA – SNAP-25 vazby, která působí jako inhibitor exocytózy ACH. V experimentech na potkanech, bylo také po intravezikulárním podání BTA pozorováno signifikantní prodloužení intervalů mezi kontrakcemi měchýře se současnou signifikantní redukcí uvolnění „calcitonine gene related peptide“ (CGRP) z povrchových vrstev močového měchýře¹³³. Je také možné, že ke snížení uvolňování ATP dochází nepřímo tím, že se BTA sníží maximální detruzorový tlak a tím napětí uroteliálních buněk.

Intravezikulární aplikace BTA snížením uvolňování ACH, ATP a jiných neurotransmiterů ovlivňuje funkci urotelu a senzoričkových nervových zakončení. Má tak vliv na množství senzoričkových informací, které se dostanou do CNS¹³¹. Na základě výše uvedených faktů lze předpokládat, že k uvolnění ATP z buněk urotelu je zapotřebí SNARE proteinů, které jsou

cílem BTA. Ačkoli tato hypotéza potřebuje další ověření, nepodařilo se doposud prokázat na buňkách urotelu jiný receptor pro BTA.

Efekt BTA na funkci urotelu je tedy nejspíše nepřímý prostřednictvím sníženého uvolňování transmitterů, především ATP. Inhibicí uvolnění ACH z buněk urotelu může blokovat excitační efekt na suburoteliální aferenci a parasymptická detruzorová zakončení během jímací fáze mikčního cyklu a tím zasahovat do patogeneze hyperaktivity detruzoru mechanismem obdobným perorálním anticholinergikům.

4.4. Působení botulinumtoxinu na subslizniční vrstvu močového měchýře

Mezi urotelem a detruzorem je slabá vrstva subslizniční tkáně, která obsahuje myofibroblasty a hustou síť aferentních senzitivních nervových zakončení. Tato subslizniční inervace moduluje aktivitu aferentní části nervových drah uvolňováním uroteliálních mediátorů.

Cholinergní neurony jsou potenciálním cílem BTA, ale zatím není přesně znám mechanismus jeho působení, ani zda tyto cholinergní nervy uvolňují ACH. Na terminálních aferentních nervových zakončeních je prokázána exprese vaniloidních TRPV1 receptorů, purinergních P2X₃ receptorů a neuropeptidů SP a CGRP¹³⁴, které hrají důležitou roli v patogenezi hyperaktivity detruzoru.

Pacienti s neurogenní hyperaktivitou detruzoru a někteří s idiopatickou hyperaktivitou mají významně zvýšenou aktivitu receptorů TRPV1 a P2X₃ receptorů¹³⁵. Intravezikální podání resiniferatoxinu (toxicky působícího na nemyelinizovaná C vlákna) snižuje imunoreaktivitu těchto receptorů a klinicky se projeví významným zlepšením stavu i urodynamických parametrů¹³⁶. Stejně tak působí aplikace BTA¹³⁵. Nejrychlejší změna byla zaznamenána v imunoreaktivitě P2X₃ receptoru, který koreluje se zlepšením pocitu urgencí¹³⁵.

Studie biopsií z močového měchýře odebraných u pacientů s neurogenní i non-neurogenní hyperaktivitou detruzoru neprokázaly změny subslizniční sítě aferentních nervových zakončení během léčby BTA ani během relapsu onemocnění. Bylo ovšem pozorováno výrazné snížení imunoreaktivity P2X₃ a TRPV1 receptorů po terapii BTA s normalizací aktivity po odeznění efektu BTA, což dokazuje, že BTA působí na senzorické receptory subslizničních vláken¹³⁵.

Pacienti s NDO mají také prokázanou zvýšenou denzitu suburoteliálních SP a CGRP imunoreaktivních vláken ve srovnání se zdravou populací.

Substance P (SP) patří mezi neuropeptidy, které se nachází v aferentních nervových zakončeních, zejména nemyelinizovaných C vláken. Při uvolnění přispívá k zánětlivé

odpovědi vazbou na NK₁ receptory cév a indukuje vazodilataci a extravazaci. SP potencuje také citlivost receptorů P2X₃ na ATP⁹⁶.

BTA inhibuje vezikulární uvolnění SP, čímž dochází k redukci aktivace TRPV1 a P2X₃ receptorů suburoteliální aference a detruzoru a také ke snížení reaktivity sítě myofibroblastů na aferentní signály, cestou snížení aktivace NK1 receptorů na těchto buňkách. Expresi receptorů TRPV je také závislá na interakci s intaktními SNARE proteiny a proto vazba BTA expresi těchto receptorů snižuje¹³¹. Snížení hladiny SP výše popsanými mechanismy pak snižuje neurogenní zánětlivou reakci a dochází ke snížené produkci neurotrofních faktorů jako je např. NGF (ten může přispívat k aktivaci TRPV1 receptorů malých nervových zakončení a může následně podpořit uvolnění SP přes ATP-P2Y cestu). Po aplikaci BTA bylo pozorováno snížené uvolňování NGF. Snížené uvolňování tohoto neurotrofního faktoru je dáváno do souvislosti s absencí pozorování signifikantního „nerve sproutingu“ po úspěšné léčbě BTA^{99, 137}.

„Calcitonine gene related peptide“ (CGRP) je sensorický neurotransmiter. Je prokázáno, že BTA snižuje uvolňování CGRP^{118, 131}. Chuang et al. experimentálně prokázali, že intravezikulární podání BTA významně snižuje bolest indukovanou kyselinou octovou a inhibuje uvolnění CGRP z aferentních nervových zakončení¹³³.

Intersticiální buňky (IC), které se vyskytují v subslizničním prostoru, ale také ve svalovině detruzoru, patří do širší skupiny multipotentních buněk, z nichž některé mají vlastnosti pacemakeru a schopnost šíření vzruchu. Jsou vzájemně propojeny skulinovými vazbami („gap junction“), k aktivaci dochází na ose ATP-P2Y receptor¹³⁸. IC se tak stávají součástí sensorické aferentní triády společně s urotelem a aferentními nervy a předpokládá se, že reagují ve shodě na stupňující se náplň močového měchýře a senzitivita tohoto systému může být modulována právě IC buňkami^{131, 138}. Lidské myofibroblasty prokazují expresi metabotropních purinergních a SP receptorů a mají intermediární filamenta alfa aktinu hladké svaloviny a vimentinu jako myofibroblasty jinde v těle. BTA indukuje inhibici exprese P2Y/SP receptorů a snižuje kontraktilitu filament hladké svaloviny a aktivitu skulinových spojení (gap junctions) v těchto buňkách¹³¹.

Tento popsaný kaskádový mechanismus působení BTA může vysvětlovat déle trvající efekt BTA v léčbě hyperaktivity detruzoru v porovnání s efektem léčby v příčně pruhovaném svalu.

4.5. Působení botulinumtoxinu na hladkou svalovinu močového měchýře

Mechanismus působení BTA na hladkou svalovinu detruzoru vykazuje některé znaky shodné

s působením toxinu na příčně pruhovaný sval. Také dochází k blokadě presynaptického uvolnění ACH a tím k chemodenervací svalů a jeho paralýze.

Vzorky tkání detruzoru léčeného aplikací BTA u zvířat ukazovaly signifikantní snížení uvolňování ACH po vysokofrekvenční elektrické stimulaci v porovnání se vzorky léčenými placebem¹³⁹. Experimentální práce in vitro předpokládají také možnou duální inhibici ACH a ATP^{118, 140}. V klinických studiích je prokázáno, že po léčbě BTA dochází ke snížení detruzorového tlaku během jímací i mikční fáze cyklu a nárůstu objemu reziduální moči, což dokazuje inhibiční efekt BTA na motorickou inervaci detruzoru¹³⁵. Studie imunohistochemických změn močového měchýře pacientů s NDO nenalezla korelaci mezi změnou v imunoreaktivitě subslezničně lokalizovaných P2X₃ a TRPV1 receptorů a maximálním detruzorovým tlakem nebo cystometrickou kapacitou. Proto je vysoce pravděpodobný synergický efekt BTA na aferentní i eferentní dráhy^{118, 131, 135}.

Histologické studie detruzoru močového měchýře neprokázaly změny v denzitě svaloviny, svalovou atrofii či jiné degenerativní změny ani po opakovaných aplikacích BTA. Oproti nálezům na příčně pruhovaném svaly neprokázaly ovšem ani signifikantní „nerve sprouting“ po aplikaci BTA. To potvrzuje, že mechanismus účinku je u hladké svaloviny děj komplexní a složitější, než je tomu u příčně pruhované svaloviny⁹⁹.

4.6. Fyziologické konsekvence aplikace botulinumtoxinu

Kromě blokady uvolnění ACH z cholinergních nervových zakončení na neuromuskulární ploténce a v exokrinních žlázách BTA ovlivňuje či moduluje funkci ostatních neurotransmiterů.

Adrenergí neurotransmitery. Důkazy o ovlivnění uvolňování těchto neurotransmiterů pocházejí spíše z experimentálních prací na zvířatech. Morris et al. prokázali snížené uvolňování norepinefrinu z nervových zakončení v hladké svalovině a snížení izometrických kontrakcí ve vzorcích dolní duté žíly u laboratorních potkanů¹⁴¹. V jiném experimentu bylo ověřeno, že po aplikaci BTA dochází po indukci elektrostimulací ke sníženému uvolňování norepinefrinu z uretry¹³⁹. Existují také práce, které vliv BTA na uvolnění adrenergích neurotransmiterů neprokazují¹⁴².

Uvolňování neuropeptidu Y a oxidu dusného BTA neovlivňuje¹⁴¹. BTA může mít také vliv na prezentaci membránových receptorů. Ma et al. ve studii na laboratorních potkanech prokázali, po aplikaci BTA do příčně pruhovaného svaly, zvýšenou aktivitu mRNA v cholinergních

nervových zakončeních, která se vrátila do normálu po dvou týdnech. Pravděpodobně se jedná o kompenzační mechanismus blokády uvolňování ACH¹⁴³.

BTA má také vliv na snížení hladiny neurotrofních látek ve stěně močového měchýře. Nervový růstový faktor („nerve growth factor“ – NGF) hraje klíčovou roli v přežívání senzoryckých neuronů nejen během vývoje, ale i během dospělosti a je důležitý pro udržení vlastností aferentních C vláken. U pacientů s NDO je prokázána zvýšená aktivita NGF ve srovnání se zdravou populací, po aplikaci BTA dochází k jejímu výraznému snížení. Je prokázáno snížení hladiny NGF až tři měsíce po aplikaci intravezikální aplikaci BTA^{131, 137}. Vysvětlením může být blokáda uvolnění ACH na presynaptické úrovni, která snižuje hyperaktivitu detruzoru a uvolňování NGF. Diskutuje se možnost, že BTA snižuje zánětlivou reakci neurogenní tkáně a tím moduluje aferentní aktivitu močového měchýře. Existují také domněnky, že BTA snižuje hladinu neurotransmiterů, které jinak modulují produkci a uvolňování NGF. Přesný mechanismus ovlivnění hladiny NGF není doposud znám.

Efekt na bolest. Při léčbě svalové spasticity byl jako vedlejší efekt pozorován ústup bolesti, což bylo přisuzováno snížení svalové hyperaktivity. Cui a Aoiki v experimentech na zvířatech prokázali snížení formalíne indukované bolesti po aplikaci BTA¹⁴⁴. Ishikawa et al. prokázali po aplikaci BTA do sfinkteru pupily u králíka snížení uvolňování SP, která má vazodilatační efekt a hraje roli v percepci bolesti a zánětu¹⁴⁵. Vzhledem k tomu, že je snížené uvolňování spojeno s poklesem SNAP -25, je přímý efekt BTA pravděpodobný. Pokud se takto testovaly různé sérotypy, prokázala se vyšší efektivita BTA na supresi uvolňování SP¹³¹.

Modulace zánětové odpovědi. BTA také snižuje uvolňování glutamátu, dalšího transmiteru nocicepce. Potvrdilo se tak předchozí zjištění, že BTA indukuje inhibici uvolňování glutamátu z cerebrokortikálních synaptozómů^{118, 146}.

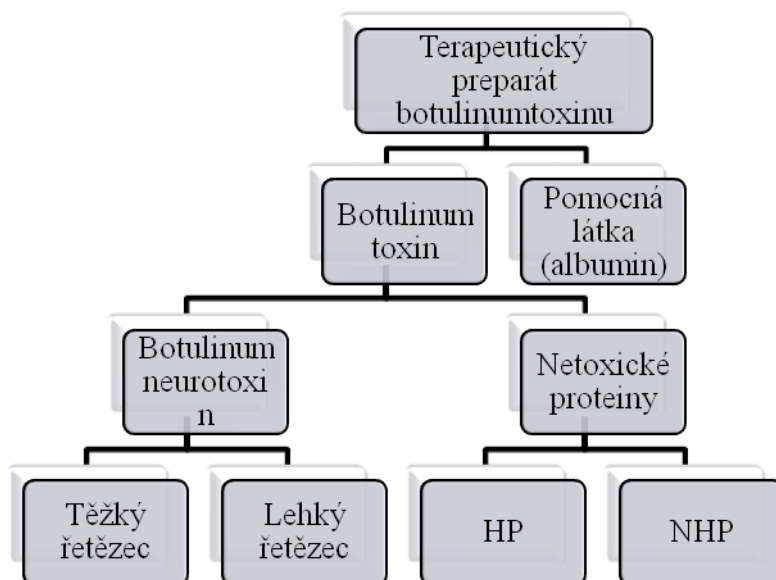
Uvolnění noradrenalinu v PC12 buňkách a CGRP v autonomních vaskulárních nervech je po aplikaci BTA také významně redukováno^{118, 120}. V experimentálních modelech na zvířatech snižuje zánětovou reakci. Chuang indukoval prostatitidu injekcí kapsaicinu. Předchozí aplikace BTA významně redukovala zánětovou odpověď. Snížila infiltraci polymorfonukleáry a došlo také k redukci COX-2 exprese (inhibitory cyklooxygenázy)¹⁴⁷.

4.7. Terapeutické preparáty botulinumtoxinu

Terapeutický preparát botulinumtoxinu se skládá z botulinum toxinu a pomocných látek (Obr. 1). Samotný botulinum toxin z botulinum neurotoxinu a netoxických proteinů („complexing

proteins“). Botulinum neurotoxin s komplexními proteiny vytváří botulinum toxin s molekulovou hmotností ~450 kD. Dvě molekuly pak vytváří stabilní dimer o molekulové hmotnosti ~900 kD¹⁴⁸.

Obrázek 1 Schéma struktury terapeutického preparátu botulinumtoxinu



HP – hemaglutinin proteiny, NHP non hemaglutinin proteiny

Převzato z:DRESSLER, D. – BENECKE, R. Pharmacology of therapeutic botulinum toxin preparations. *Disabil Rehabil*, 2007, vol. 29, no. 23, p. 1761-1768.

V klinické praxi se nyní používají sérotypy A a B. Na trhu je pět firemních preparátů sérotypu A:

BOTOX[®] (Allergan Pharmaceuticals Inc , Irvine, CA, USA)

DYSPO[®] (Ipsen Biopharm Ltd, Slough, UK)

XEOMIN[®] (Merz Pharmaceuticals, Frankfurt/M, Germany)

PROSIGNE[®] (Lanzhou Biological Products, Lanzhou, China)

PurTox[®] (Mentor Corporation, Madison, Wi, USA)

a dva preparáty sérotypu B:

MYOBLOC[®]/ NEUROBLOC[®] (Solstice Neuroscience Inc. Malvern, PA, USA).

Všechny preparáty jsou vyráběny biologicky. Dochází k anaerobnímu množení kmenů *Clostridium botulinum* v temperovaném nutričním médiu. Po 36 hodinách dosahuje růst bakteriálních kolonií maxima a cytolytické procesy začínají uvolňovat progenitor

botulinumtoxinu. Zhruba po 72 hodinách je koncentrace botulinumtoxinu maximální a kultura je acidifikací inaktivována. Při purifikačním procesu se čistí botulinumtoxin metodami precipitace a chromatografie¹⁴⁸. Pro klinické použití je purifikovaný toxin rozpuštěn v roztoku lidského albuminu a následně lyofilizován. Celková molekulová hmotnost klinicky používaných preparátů je až 900 kD¹⁴⁸. U preparátu Xeomin[®] lze komplexní proteiny výrobně odstranit a Xeomin[®] může zůstat jako monomer.

Všechny preparáty BTA jsou distribuovány ve formě prášku, který se musí pro klinické použití rozpustit ve fyziologickém roztoku. Pouze Neurobloc[®] je dodáván již formou aktivního roztoku.

Preparáty jednotlivých výrobců jsou vyráběny z různých mikrobiálních kmenů, odlišnými izolačními, extrakčními a purifikačními procesy. Proto je biologická aktivita jednotlivých sérotypů, včetně antigenní struktury, odlišná. Právě rozdílné biologické a antigenní vlastnosti i mezi jednotlivými preparáty téhož sérotypu vedly k zavedení nového názvosloví, zásluhou zejména FDA (US Food and Drug Administration). Podrobně uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1 Nové názvosloví pro klinicky používané preparáty botulinumtoxinu

Obchodní název	Starý název	Nový název
Botox[®]	Botulinum toxin A	OnabotulinumtoxinA
Dysport[®]	Botulinum toxin A	AbobotulinumtoxinA
Xeomin[®]	Botulinum toxin A	IncobotulinumtoxinA
MYOBLOC[®]/ NEUROBLOC[®]	Botulinum toxin B	RimabotulinumtoxinB

Biologická aktivita je udávána v jednotkách (U). Ve studiích bylo prokázáno, že 1 U onabotulinumtoxinuA (onaBTA) odpovídá přibližně efektu 3-5 jednotek abobotulinumtoxinuA (aboBTA)^{98, 149}. Recentní práce Wohlfartha et al. upřesňuje poměr 1 U onaBTA na 1,57 U aboBTA, kdy 95% interval spolehlivosti je 0,77-3,2 U¹⁵⁰.

Biologická aktivita onaBTA a incobotulinumtoxinuA (incoBTA) se zdá identická a uvádí se poměr 1:1¹⁵¹. Existují práce, které jednoduchý lineární vztah mezi oběma preparáty odmítají¹⁵².

Porovnání biologické aktivity onaBTA a preparátu Prosigne[®] se uvádí v poměru 1:1¹⁵³.

Efekt onaBTA a rimabotulinumtoxinuB (rimaBTB) je srovnatelný v poměru dávky přibližně 1:40¹⁵⁴. RimaBTB vykazuje jinou míru efektivity, délky trvání účinku, imunitního profilu a

pravděpodobně i mechanismu účinku¹⁵⁵. Udává se také více vedlejších účinků po aplikaci sérotypu B. BTA vykazuje dle dosud provedených studií lehce delší interval efektu. RimaBTB se jeví jako výhodné podat tehdy, pokud se po opakovaných aplikacích sérotypu A pacient imunizuje a tím se sníží jeho léčebná odpověď. Pak je zde místo pro aplikaci druhého sérotypu.

S preparátem Prosigne[®] existuje jen jedna klinická zkušenost v léčbě NDO¹⁵³ a s preparátem PurTox[®] zkušenosti v léčbě NDO nejsou.

Ve studiích s tkáňovými kulturami prokázali Foran et al. poločas rozpadu BTA více než 31 dní, BTB 10 dní, BTF 2 dny a pro BTE 19-20 hodin¹⁵⁶. BTA má v léčbě svalové spasticity efekt léčby delší než 4 měsíce, BTB kolem 2 měsíců a BTE méně než 4 týdny¹⁵⁷.

BTA má relativně silnější účinek na motorické nervy a relativně slabší účinek na autonomní nervy, u BTB je tomu naopak^{118, 148, 154}.

Všechny preparáty BTA mají podobný profil nežádoucích účinků, pouze lokální nežádoucí účinky po podání aboBTA jsou intenzivnější než po podání onaBTA¹⁵⁸. Důvodem je patrně vyšší difúzní schopnost aboBTA, jak bylo prokázáno v pokusech na zvířatech. Bezpečnostní profil onaBTA a incoBTA při poměru 1:1 je srovnatelný¹⁴⁸.

Existuje korelace mezi dávkou botulinumtoxinu a intenzitou účinku, jak prokázal Dressler¹⁴⁸. Korelační vztah funguje pouze pro nízké dávky BTA, křivka má polynomický charakter. Stejně tak existuje vztah mezi dávkou a délkou trvání efektu léčby, pro který platí obdobná zjištění jako pro intenzitu účinku^{120, 148}.

Vzhledem k tomu, že součástí molekuly botulinumtoxinu jsou proteiny, mohou se po podání BTA vytvářet protilátky, někdy nazývané neutralizační protilátky proti botulinum toxinu nebo netoxické části molekuly („non toxic proteins“). Protilátky proti neurotoxinu mohou blokovat jeho účinek a zapříčinit selhání léčby či oslabení terapeutického efektu (ABTF – antibody induced therapy failure)¹⁴⁸.

Mezi hlavní rizikové faktory imunorezistence patří velikost dávky botulinumtoxinu podané při terapii, interval mezi jednotlivými aplikacemi, předchozí rezistence na jiný sérotyp a předchozí imunitní reakce na neurotoxin tetanu¹⁵⁹. Riziko selhání léčby není závislé na biologické aktivitě, ale na množství antigenního substrátu prezentovaného organismu. Vztah mezi biologickou aktivitou a množstvím botulinum neurotoxinu se nazývá specifická biologická aktivita a slouží jako parametr imunologické kvality jednotlivých preparátů, udává se v MU/ng (mouse unit) botulinum neurotoxinu¹⁴⁸.

4.8. Nežádoucí účinky botulinumtoxinu

Botulinumtoxin není toxický pro tkáně, nežádoucí účinky jsou vyvolány dočasnou bloádou uvolňování ACH na neuromuskulární ploténce a dalšími sekundárními změnami.

Letální dávka. Jednotka toxinu je definována jako množství, které při intraperitoneálním podání usmrtí 50% z 18-20 myší (LD₅₀). Letální dávka u člověka není přesně známa. Studie na opicích s dávkou 33 U/kg tělesné hmotnosti způsobily již závažnou systémovou toxicitu. Dávka 39U/kg tělesné hmotnosti je pro opice stanovena jako LD₅₀¹⁶⁰. Na základě těchto studií lze odhadnout LD₅₀ pro člověka s hmotností 70 kg přibližně 3000 U BTA. Klinická terapeutická dávka však zpravidla nepřesahuje 300-400 U onaBTA nebo odpovídající dávku aboBTA.

Klinický obraz botulismu. Nejčastější je alimentární forma botulismu, která vzniká po požití nedokonale tepelně upravených potravin. Klinický obraz tohoto onemocnění poprvé popsal německý soudní lékař Justinius Kerner roku 1817¹⁴⁹. Spóry *Clostridium botulinum* se vyskytují ubikvitně, ale k produkci toxinu dochází pouze za podmínek: teplot nad 5°C, prostředí s nízkým obsahem cukrů, soli a za anaerobních podmínek. Ve střevě BTA vytváří komplex s hemaglutininem a dalšími proteiny, které jej chrání před působením trávicích enzymů a usnadňují jeho absorpci stěnou střeva. Obraz otravy je závislý na dávce požitého toxinu a začíná se rozvíjet po 12-36 hodinách. Mezi časný projevy patří cefalea, sucho v ústech, nauzea, zvracení, bolesti a oslabení svalové síly horních a dolních končetin. Postupně pak dochází k paréze okohybných svalů, polykacím potížím, paréze končetinových svalů. Mydriáza, tachykardie, obstipace, retence moči (postížení autonomního nervového systému) jsou důkazem závažné otravy. V konečné fázi nastupuje paralýza dýchacích svalů, vědomí není ani při těžkých otravách alterováno. Zhruba 60% pacientů potřebuje umělou plicní ventilaci¹⁶¹.

U dětí může nákaza vzniknout po požití potravy obsahující spóry *Clostridium botulinum* a BTA se tvoří až v samotném střevě. Jsou také možné kontaminace rány kmeny *Clostridium botulinum* s rozvojem klostridiové infekce a tvorbou toxinu.

Lokální nežádoucí účinky jsou způsobeny difúzí BTA z cílového místa do okolní tkáně. Lze sem zařadit i hematomy v místě aplikace, pánevní bolesti a hematurii při intravezikální léčbě.

Systémové nežádoucí účinky jsou způsobeny přestupem BTA do krevního oběhu, jejich četnost není vysoká. Nejčastějším nežádoucím účinkem je svalová slabost. Mezi další systémové nežádoucí účinky patří sucho v ústech, dysfagie, obstipace. Po aplikaci BTA je

známa také porucha vyprazdňování žlučníku¹⁶². Při sledování celkového bezpečnostního profilu preparátu byly v některých studiích popsány subklinické změny EMG vzdálených svalů, změny ventilačních parametrů a motility střeva¹⁶³. Mohou se také vyskytnout změny srdečního rytmu¹⁵⁴.

Přenos BTA přes hematoencefalickou bariéru není vzhledem k jeho molekulové hmotnosti možný. Nebyl prokázán centripetální transport aktivního BTA motoneuronem po intramuskulární injekci. Nebyl také prokázán transsynaptický transport BTA za α -motoneuron¹²⁰. Intenzita a délka trvání nežádoucích účinků je závislá na podané dávce¹⁴⁸. Více vedlejších účinků je pozorováno po terapii rimaBTB¹⁴⁸. Ve své studii Dresser et al. zaznamenali po aplikaci sérotypu B až u 92% pacientů minimálně jednu příhodu vedlejšího účinku na autonomní nervový systém (sucho v ústech, zažívací obtíže, zácpu)¹⁵⁴.

Za vedlejší účinky BTA v indikaci NDO nebo IDO považujeme také močovou infekci, nárůst postmikčního rezidua či retenci moči s nutností intermitentní katetrizace.

4.9. Kontraindikace léčby botulinumtoxinem

Ke kontraindikacím patří myastenia gravis, alergie na botulinumtoxin, současné podávání aminoglykozidových antibiotik, Eaton-Lambert syndrom, hemofilie a močový měchýř s nízkou compliance při strukturálních změnách detruzoru. Patří sem také gravidita a kojení, ale několik náhodných podání BTA během gravidity neprokázalo vývojové abnormality. Relativní kontraindikací jsou poruchy krevní srážlivosti¹⁴⁸.

4.10. Použití botulinumtoxinu v léčbě neurogení hyperaktivity detruzoru

První klinické zkušenosti s léčbou neurogení hyperaktivity detruzoru publikovala v roce 2000 Schurch. Prezentovala soubor 21 pacientů s NDO po spinálním poranění refrakterních na standardní terapii anticholinergiky. Prokázala po aplikaci 200-300 U onaBTA po 6 týdnech plnou kontinenci u 17 pacientů a významné zlepšení cystometrické kapacity¹⁶⁴.

Italští autoři Giannantoni et al. publikovali jednu z prvních větších studií, kde srovnávali efekt onaBTA s aktivním komparátorem. Zhodnotili efekt 300 U onaBTA proti intravezikálně aplikovanému resiniferatoxinu s prokázaným lepším efektem onaBTA¹⁶⁵.

Jednu z největších srovnávacích studií publikoval Karsenty, který shrnul výsledky 15 randomizovaných studií na více než 600 pacientech s neurogení poruchou mikce. OnaBTA prokázal velkou efektivitu na pokles počtu inkontinencí o 60 – 80% v porovnání se vstupním stavem pacientů. 47-80% pacientů je kompletně kontinentních mezi intervaly katetrizace.

Počet denních mikcí se zredukoval o 40-60% a 28-58% pacientů je schopno snížit nebo vysadit anticholinergika. Stejně tak se zlepšuje i většina sledovaných urodynamických parametrů. Dochází k poklesu maximálního detruzorového tlaku během netlumené kontrakce u 40-60% pacientů a ke zvýšení cystometrické kapacity od 40% do 233%¹⁶⁶.

Patel et al. publikovali souhrnnou studii s analýzou zkušeností od roku 1988, která zahrnuje více než 1000 pacientů. U dospělých pacientů s neurogenní hyperaktivitou detruzoru po aplikaci BTA prokázali rychlý efekt (během 1-2 týdnů) terapie, maximum efektu pak mezi 6.-8. týdnem¹⁶⁷. Efektivitu a bezpečnost léčby potvrdili také další randomizované, placebem kontrolované studie^{97, 98}. Aplikace BTA se provádí cystoskopicky. Flexibilní jehlou je aplikován BTA do detruzoru močového měchýře. V období 24-48 hodin dojde k potlačení příznaků hyperaktivity detruzoru. Efekt lze objektivně dokumentovat snížením počtu mikcí (katetrizací), urgencí či urgentních inkontinencí a signifikantním zlepšením urodynamických parametrů. Po léčbě BTA dochází ke zvětšení cystometrické kapacity, objemu močového měchýře při první netlumené kontrakci a compliance detruzoru. Dochází také ke snížení maximálního detruzorového tlaku (což má protektivní vliv na horní močové cesty). Léčba BTA má také pozitivní vliv na zlepšení kvality života¹⁶⁸.

Standardní cestou aplikace onaBTA v léčbě NDO je doposud intramurální aplikace do detruzoru. Autorský kolektiv Schurch – Stöhrer popsali tuto metodu ve své první práci a doposud jsou s ní největší zkušenosti¹⁶⁴. Vzhledem k novým poznatkům o mechanismu působení BTA a močový měchýř s vlivem na aferentní nervový přenos jsou nyní také intenzivně zkoumány jiné aplikační cesty BTA. Existují práce popisující subslizniční aplikaci, které jsou v indikaci léčby NDO spíše ojediněle^{169, 170} a práce o instilaci roztoku BTA^{171, 172}.

Kromě léčby NDO je intenzivně zkoumána role BTA v léčbě benigní hyperplazie prostaty^{173, 174}, idiopatické hyperaktivity detruzoru^{175, 176} a syndromu bolestivého měchýře/intersticiální cystitidy^{168, 177, 178}.

5. Souhrn úvodu do problematiky

V diagnostice a léčbě neurogení hyperaktivity detruzoru jsme zaznamenali za poslední dekádu obrovský pokrok. Základem je dobrá diagnostika, která je důležitá jak pro léčbu, tak i pro dlouhodobé sledování pacientů. Urodynamické vyšetření je jedním z základních kamenů diagnostického schématu a umožňuje stanovení léčebného plánu.

Hlavním cílem léčby je důsledná ochrana horních močových cest a obnovení přijatelné kontinence. Je nutné zajistit nízkotlaký rezervoár během jímací fáze mikčního cyklu, zajistit nízký intravezikální tlak během mikční fáze cyklu a zajistit společensky přijatelnou kontinenci. Z pohledu pacienta je často nejdůležitějším cílem právě dosažení kontinence, což má největší vliv na jeho kvalitu života.

Existuje celá řada konzervativních metod léčby. V současné době je léčba anticholinergiky kombinovaná s intermitentní katetrizací zlatým standardem v léčbě NDO. Přesto se odhaduje, že až u 8-30% pacientů konzervativní léčba selhává a vyžadují invazivní chirurgickou léčbu. Chirurgická léčba, kromě toho, že je irreverzibilní, je také zatížena množstvím komplikací.

Aplikace botulinumtoxinu vyplňuje prostor pro pacienty, kde selhala konzervativní léčba. Jedná se zejména o skupinu pacientů, kde selhala léčba anticholinergiky, nebo je zatížena výraznými nežádoucími účinky této léčby.

Výsledky výzkumu posledních let ukazují, že mechanismus účinku BTA na močový měchýř je komplexní a ovlivňuje jak eferentní tak i aferentní nervový přenos. Je zřejmé, že kromě přímého vlivu na eferentní dráhy blokadou uvolnění ACH je modulován také celou řadou multimodálních efektů na senzorické aferentní dráhy. Jedná se zejména o snížené uvolňování ATP, SP a sníženou axonální expresi vaniloidních a purinergních receptorů. Kombinací uvedených mechanismů dochází k dlouhodobé inhibici eferentního i aferentního nervového přenosu, které se využívá k léčbě NDO. Právě ovlivnění aferentního nervového přenosu je pravděpodobně příčinou dlouhodobého účinku BTA na detruzor.

Nové poznatky o komplexním mechanismu účinku proto umožňují hledat nové aplikační cesty pro BTA s minimalizací možných nežádoucích účinků nebo komplikací léčby.

6. Klinická studie

6.1. Soubor a metodika

Provedli jsme randomizovanou, prospektivní otevřenou studii pro jedno centrum (Krajská nemocnice Liberec, a.s.), která hodnotila vliv aplikace 300 U onaBTA u pacientů s neurogenním hyperaktivním detruzorem po spinálním poranění. Studie porovnávala dvě různé formy aplikace onaBTA. Pacientům bylo po randomizaci podáno 300 U onaBTA subslizničně nebo do detruzoru močového měchýře. Obě skupiny pacientů byly ve studii sledovány 12 týdnů.

Studijní populace

Studijní populaci tvořilo 23 pacientů s neurogenní hyperaktivitou detruzoru jako důsledek spinálního poranění, která nebyla adekvátně řešitelná pomocí terapie anticholinergiky. U pacientů, i přes standardní terapii anticholinergiky, přetrvávala močová inkontinence. Do studijní populace bylo možno zařadit také pacienty, u kterých byla standardní léčba anticholinergiky doprovázena výraznými nežádoucími účinky této léčby.

Jednalo se o 2 ženy a 21 mužů ve věku od 20 do 58 let. Průměrná doba od spinálního poranění byla 47 měsíců (11- 154 měsíců). Jedenáct pacientů bylo po poranění krční míchy a dvanáct pacientů po poranění hrudní míchy, dle klasifikace American Spinal Injury Association (ASIA) bylo 19 pacientů kategorie ASIA A, tři pacienti kategorie ASIA B a jeden pacient kategorie ASIA C. Všichni pacienti byli před zařazením do studie na režimu intermitentní autokatetrizace. Podrobnou charakteristiku souboru obsahuje tabulka 2.

Zařazující kritéria

- muž či žena ve věku 15 až 70 let,
- podepsali informovaný souhlas se zařazením do studie,
- neurogenní hyperaktivita detruzoru vznikla jako důsledek spinálního poranění,
- hyperaktivita detruzoru byla prokázána urodynamickým vyšetřením,
- neurogenní hyperaktivita detruzoru nebyla dostatečně zvládnána standardní léčbou anticholinergiky, nebo měla tato léčba závažné nežádoucí účinky,
- stabilní neurologický stav pacienta (minimální odstup od úrazu musel být šest měsíců),

- pacient zvládal techniku čisté intermitentní katetrizace, nebo byl schopen jí zvládnout,
- pacient měl inkontinenci moči jako důsledek neurogenní hyperaktivity detruzoru, počet epizod inkontinence byl ≥ 5 za sledované období (mikční deník byl vyplňován po dobu pěti dní).

Vyřazující kritéria

- nádorová onemocnění močového měchýře a prostaty,
- intersticiální cystitida,
- cystolitiáza,
- předchozí léčba BTA v posledním roce,
- stavy po radikálních chirurgických operacích v malé pánvi v posledním roce,
- stavy po operacích, které mohou mít vliv na hyperaktivitu detruzoru (operace cystokély, rektokély, slingové operace, TURP) v posledním roce,
- prodělaná radiační léčba malé pánve,
- alergie na studijní medikaci nebo její součásti,
- pacienti s rizikem vzniku mysteria gravis, amyotrofickou laterální sklerózou nebo Eaton-Lambert syndromem,
- těhotné nebo kojící ženy (ostatní ženy v plodném věku musely užívat spolehlivou antikoncepci).

Studijní medikace

OnaBTA (Botox[®]), purifikovaný komplex neurotoxinu. Ampule obsahuje 100 jednotek (U) onaBTA, 0.5 mg albuminu a 0.9 mg chloridu sodného.

Rozpouštědlo: chlorid sodný 0.9% BBraun.

Randomizace

Pacienti byli do obou větví studie zařazováni náhodně a poměr jednotlivých větví studie byl přibližně 1:1.

Randomizace byla zajištěna vyhotovením 15 obálek obsahujících kartičku s písmenem „A“ a 15 obálek obsahujících kartičku s písmenem „B“. Při vlastní randomizaci byla náhodně vytažena a otevřena některá z obálek.

- Skupina A: onaBTA 300 U, aplikace subslizničně
- Skupina B: onaBTA 300 U, aplikace do detruzoru

Studie trvala celkem 12 týdnů, byla rozdělena na 4 návštěvy. Délka studie, rozpis návštěv a úkonů byl stejný pro obě skupiny pacientů (Tab.3).

Tabulka 2 Základní demografická data a charakteristika souboru

	Skupina A	Skupina B
N	12	11
Muži	11	10
Ženy	1	1
Věk (roky)	29,3 (20-46)	32,2 (21-58)
BMI	25,4 (20,8-29)	26,4 (18-30,5)
Výška míšní léze		
C	5	6
T	7	5
L	0	0
ASIA klasifikace		
A	9	10
B	2	1
C	1	0
D	0	0
E	0	0
Doba od úrazu (měsíce)	36,4 (11-78)	58,6 (18-154)

BMI – body mass index, ASIA – American Spinal Injury Association, C – krční mícha, T – hrudní mícha, L – bederní mícha

Způsob aplikace

Výkon jsme prováděli v celkové nebo regionální anestezii při standardní náplni močového měchýře 100 – 150 ml. K cystoskopii jsme použili rigidní 21 FR cystoskop firmy Olympus a k aplikaci flexibilní endoskopickou jehlu 23 G. K léčbě byl použit onaBTA v dávce 300 U, který jsme ředili do 30 ml fyziologického roztoku (10U/ml). OnaBTA byl aplikován do 30 míst močového měchýře mimo trigona tak, aby byla vytvořena rovnoměrně rozprostřená síť míst, kam byla medikace aplikována.

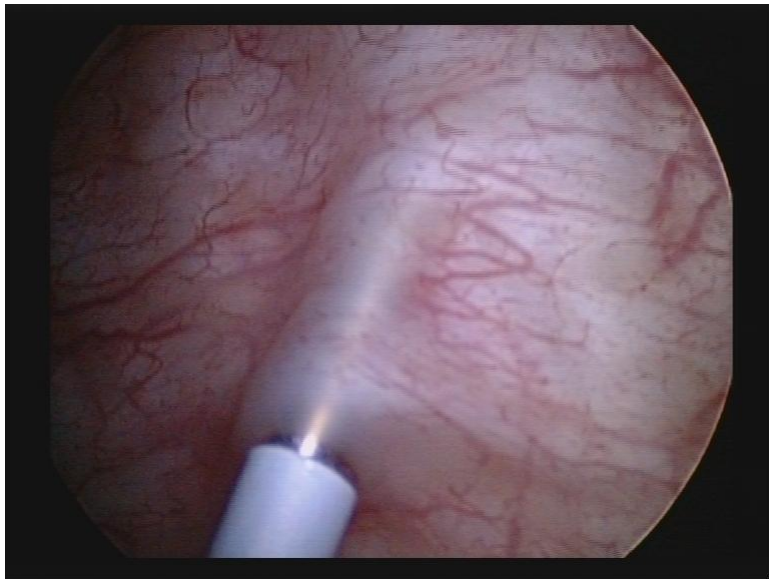
Ve skupině A jsme aplikovali roztok léku formou subslizniční injekce. Při této aplikaci jsme zaváděli jehlu tangenciálně pod ostrým úhlem do subslizničního prostoru. Při aplikaci se vytvářela typická bula, jako důkaz subslizniční aplikace (Obr. 2-3).

Ve skupině B jsme provedli aplikaci formou intramurální injekce do detruzoru. Při této technice jsme zaváděli jehlu kolmo ke stěně močového měchýře v radiálním směru do hloubky 4 mm, bez možnosti opticky kontrolovat místo aplikace (Obr. 4).

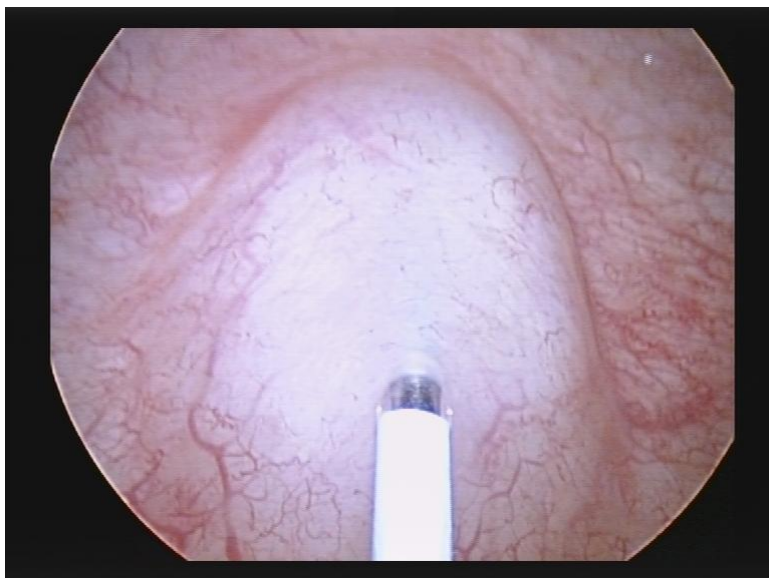
Permanentní močový katétr jsme ponechali po výkonu zavedený po dobu 24 hodin a po jeho odstranění se pacienti vraceli k technice intermitentní autokatetrizace. Výkon jsme prováděli v antibiotické profylaxi. Při negativní kultivaci moči byl podáván ofloxacin v dávce 400

mg/den v období dvou dnů před výkonem a dvou dnů po výkonu. V případě pozitivního výsledku kultivace byli pacienti léčeni cíleně a léčba byla započata tři dny před výkonem.

Obrázek 2 Zavádění jehly při subslizniční aplikaci



Obrázek 3 Vytvoření buly po subslizniční aplikaci



Obrázek 4 Zavedení jehly při aplikaci do detruzoru (kolmo na stěnu močového měchýře)



Měření účinnosti léčby:

- Počet epizod inkontinence a frekvencí mikce/katetrizace podle mikčního diáře, který pacienti vyplňovali pět dní před každou návštěvou. Rozhodující byla změna od screeningové návštěvy vůči návštěvě ve 12. týdnu po léčbě.
- Změna vymočeného/katetrizovaného objemu moči podle mikčního diáře.
- Změna urodynamických parametrů – kapacita močového měchýře při první netlumené kontrakci (BC_{-IDC}), maximální cystometrická kapacita (CC), detruzorový tlak během první netlumené kontrakce (p_{-IDC}), maximální detruzorový tlak (p_{-max}) a compliance detruzoru (DC).
- Vliv léčby na kvalitu života. Měřeno pomocí standardizovaných dotazníků Incontinence - Quality of Life Instrument (I-QOL).

Urodynamika

Před zahájením studie a za 12 týdnů po léčbě bylo provedeno urodynamické vyšetření – plnicí cystometrie. Vyšetření bylo prováděno vleže, přístrojem Uromic 6 (Medkonsult s.r.o). Použili jsme 8 FR uretrální a 10 FR rektální katétr, k plnění fyziologický roztok o pokojové teplotě a rychlost plnění byla 50 ml/min.

Sledované urodynamické parametry byly:

- cystometrická kapacita (CC),
- objem močového měchýře při první netlumené kontrakci detruzoru (BC-IDC),
- detruzorový tlak při první netlumené kontrakci detruzoru (p-IDC),
- maximální detruzorový tlak při netlumené kontrakci (p-max),
- compliance močového měchýře (DC).

Urodynamické vyšetření a jeho vyhodnocení jsme prováděli v souladu s doporučením International Continence Society⁴⁰.

Mikční deník

Mikční deník byl vyplňován pět dní před každou návštěvou. V libovolný den, z uvedených pěti dnů, zapisoval pacient také vymočený či katetrizovaný objem moči. Podle mikčního deníku jsme vyhodnocovali:

- počet epizod inkontinence,
- počet mikcí/katetrizací za sledované období,
- mikční objem.

Dotazníky kvality života

Pro posouzení vlivu léčby na kvalitu života vyplnil každý pacient před léčbou a 12 týdnů po léčbě standardizovaný dotazník kvality života Incontinence - Quality of Life Instrument (I-QOL) zaměřený na pacienty trpící neurogení dysfunkcí dolních močových cest.

Ostatní medikace

Dlouhodobá chronická medikace, kterou pacient užíval před vstupem do studie, nebyla během trvání klinické studie omezena.

Anticholinergní medikace

Anticholinergní medikace byla vysazena nejméně týden před začátkem studie (vstupním urodynamickým vyšetřením) a po celou dobu studie.

Státní úřad pro kontrolu léčiv a Etická komise

Prezentovaný soubor pacientů je součástí Klinického hodnocení léčiva: *KNL:URO-2009/1_verze 01 z 30. 04. 2009*. Studie byla registrována u Evropské medicínské agentury

(EMA) s EudraCT No. 2009-012431-15, byla schválena Státním úřadem pro kontrolu léčiv a Multicentrickou etickou komisí při Krajské nemocnici Liberec a.s.

Tabulka 3 Časový harmonogram studie

Návštěva/ výkon	V1 Screening	V2 Randomizace	V3	V4 Konec studie
Dny studie	-14 až 0	1	42	84
Týdny studie	-2 až 0	1	6	12
Informovaný souhlas	x			
Kritéria léčby	x			
Anamnéza	x			
Urodynamické vyš.*	x			x
Dotazník I-QOL**	x			x
Vyšetření moči	x			x
Mikční deník	x	x	x	x
Aplikace léčby		x		
Těhotenský test	x			

* Urodynamické vyšetření je provedeno minimálně týden po vysazení anticholinergní terapie.

** Dotazník Incontinence - Quality of Life Instrument

Prohlášení

Tato klinická studie byla prováděna podle zásad správné klinické praxe (Good Clinical Practice).

Hlavní vědecké hypotézy

Před zahájením klinické studie jsme si stanovili tři hlavní vědecké hypotézy.

Hypotéza č. 1

Léčba aplikací onaBTA 300 U subslizničně zlepšuje urodynamický nález (tj. zvyšuje CC, BC-IDC, DC a snižuje p-IDC a p-max), zvyšuje mikční objem močového měchýře a snižuje počet epizod inkontinence a frekvenci močení/katetrizace za sledované období.

Hypotéza č. 2

Léčba aplikací onaBTA 300 U do detruzoru zlepšuje urodynamický nález (tj. zvyšuje CC, BC-IDC, DC a snižuje p-IDC a p-max), zvyšuje mikční objem močového měchýře a snižuje počet epizod inkontinence a frekvenci močení/katetrizace za sledované období.

Hypotéza č. 3

Výsledek léčby nezávisí na formě aplikace onaBTA 300 U, tj. léčba má stejný účinek s ohledem na sledované parametry jak při aplikaci subslizniční, tak při aplikaci do detruzoru.

Výše uvedené vědecké hypotézy jsme pro induktivní statistiku převedli na statistické hypotézy, tzv. nulové hypotézy H_0 :

- 1) H_0 : Léčba aplikací onaBTA 300 U subslizničně nezvyšuje CC za sledované období.
- 2) H_0 : Léčba aplikací onaBTA 300 U subslizničně nezvyšuje BC_{-IDC} za sledované období.
- 3) H_0 : Léčba aplikací onaBTA 300 U subslizničně nezvyšuje DC za sledované období.
- 4) H_0 : Léčba aplikací onaBTA 300 U subslizničně nesnižuje p_{-IDC} za sledované období.
- 5) H_0 : Léčba aplikací onaBTA 300 U subslizničně nesnižuje p_{-max} za sledované období.
- 6) H_0 : Léčba aplikací onaBTA 300 U subslizničně nezvyšuje mikční objem močového měchýře za sledované období dle mikčního deníku.
- 7) H_0 : Léčba aplikací onaBTA 300 U subslizničně nesnižuje počet epizod inkontinence za sledované období dle mikčního deníku.
- 8) H_0 : Léčba aplikací onaBTA 300 U subslizničně nesnižuje frekvenci močení / katetrizace za sledované období dle mikčního deníku.
- 9) H_0 : Léčba aplikací onaBTA 300 U do detruzoru nezvyšuje CC za sledované období.
- 10) H_0 : Léčba aplikací onaBTA 300 U do detruzoru nezvyšuje BC_{-IDC} za sledované období.
- 11) H_0 : Léčba aplikací onaBTA 300 U do detruzoru nezvyšuje DC za sledované období.
- 12) H_0 : Léčba aplikací onaBTA 300 U do detruzoru nesnižuje p_{-IDC} za sledované období.
- 13) H_0 : Léčba aplikací onaBTA 300 U do detruzoru nesnižuje p_{-max} za sledované období.
- 14) H_0 : Léčba aplikací onaBTA 300 U do detruzoru nezvyšuje mikční objem močového měchýře za sledované období dle mikčního deníku.
- 15) H_0 : Léčba aplikací onaBTA 300 U do detruzoru nesnižuje počet epizod inkontinence za sledované období dle mikčního deníku.
- 16) H_0 : Léčba aplikací onaBTA 300 U do detruzoru nesnižuje frekvenci močení / katetrizace za sledované období dle mikčního deníku.
- 17) H_0 : Změna CC za sledované období je shodná při léčbě aplikací onaBTA 300 U subslizničně a při léčbě aplikací onaBTA 300 U do detruzoru.
- 18) H_0 : Změna BC_{-IDC} za sledované období je shodná při léčbě aplikací onaBTA 300 U subslizničně a při léčbě aplikací onaBTA 300 U do detruzoru.
- 19) H_0 : Změna DC za sledované období je shodná při léčbě aplikací onaBTA 300 U subslizničně a při léčbě aplikací onaBTA 300 U do detruzoru.
- 20) H_0 : Změna p_{-IDC} za sledované období je shodná při léčbě aplikací onaBTA 300 U subslizničně a při léčbě aplikací onaBTA 300 U do detruzoru.
- 21) H_0 : Změna p_{-max} za sledované období je shodná při léčbě aplikací onaBTA 300 U subslizničně a při léčbě aplikací onaBTA 300 U do detruzoru.

22) H0: Změna mikční objemu močového měchýře za sledované období dle mikčního deníku je shodná při léčbě aplikací onaBTA 300 U subslizničně a při léčbě aplikací onaBTA 300 U do detruzoru.

23) H0: Změna v počtu epizod inkontinencí za sledované období dle mikčního deníku je shodná při léčbě aplikací onaBTA 300 U subslizničně a při léčbě aplikací onaBTA 300 U do detruzoru.

24) H0: Změna ve frekvenci močení / katetrizace za sledované období dle mikčního deníku je shodná při léčbě aplikací onaBTA 300 U subslizničně a při léčbě aplikací onaBTA 300 U do detruzoru.

25) H0: Efekt léčby je shodný při léčbě aplikací onaBTA 300 U subslizničně a při léčbě aplikací onaBTA 300 U do detruzoru.

Statistika

Výsledné hodnoty jsou udávány jako průměr \pm směrodatná odchylka průměru (SD) naměřených hodnot. Ke statistickému zpracování dat bylo využito jak deskriptivní statistiky k popisu analyzovaného souboru, tak také induktivní statistiky pro ověření hypotéz, které byly na začátku práce stanoveny.

Pro ověření hypotéz č.1–16 bylo použito parametrického párového t-testu s ohledem na předpoklad normality rozdílů sledovaných parametrů před a po léčbě. Pro ověření hypotéz č.17–25 byl použit jednak s ohledem na testovanou normalitu dat (Shapiro-Wilk test) a jednak s ohledem na malé rozsahy souboru ve skupině A (n=12) i ve skupině B (n=11) neparametrický Mann-Whitney test. Testovalo se na 5% hladině významnosti. Pro statistické zpracování byl použit software SPSS 18 (IBM, USA).

6.2. Výsledky

Celkem bylo do studie zařazeno 23 pacientů. Po randomizaci podstoupilo léčbu subslizniční aplikací dvanáct pacientů a léčbu aplikací do detruzoru podstoupilo jedenáct pacientů. Všichni pacienti dokončili léčbu podle klinického protokolu. V našem souboru se všichni pacienti před léčbou i po aplikaci onaBTA katetrizovali.

Normalita dat

K testování normality dat jsme vzhledem k limitovanému počtu pacientů použili Shapiro-Wilk test. Testováním jsme nevyloučili normalitu rozložení dat. Mezi jednotlivými skupinami nebyly s výjimkou parametru detruzorového tlaku při první netlumené kontrakci (p_{-IDC}) statisticky významné rozdíly v demografických charakteristikách souboru nebo vstupních datech.

6.2.1. Výsledky hodnocení skupiny A (aplikace 300 U onaBTA subslizničně)

Výsledky údajů mikčního deníku skupiny A

Po subslizniční aplikaci 300 U onaBTA došlo za 12 týdnů po léčbě k signifikantnímu poklesu počtu epizod inkontinence, významný pokles epizod inkontinence byl patrný již za šest týdnů po léčbě (Graf 1). Počet mikcí/katetrizací se po léčbě také signifikantně snížil (Graf 2). U pacientů došlo, podle dat z mikčního deníku, po léčbě k významnému zvýšení kapacity močového měchýře. Zvýšení kapacity bylo patrné již při vyhodnocení mikčního deníku za šest týdnů po léčbě a přetrvávalo i 12 týdnů po léčbě (Graf 3). Podrobná data jsou uvedena v tabulce 4.

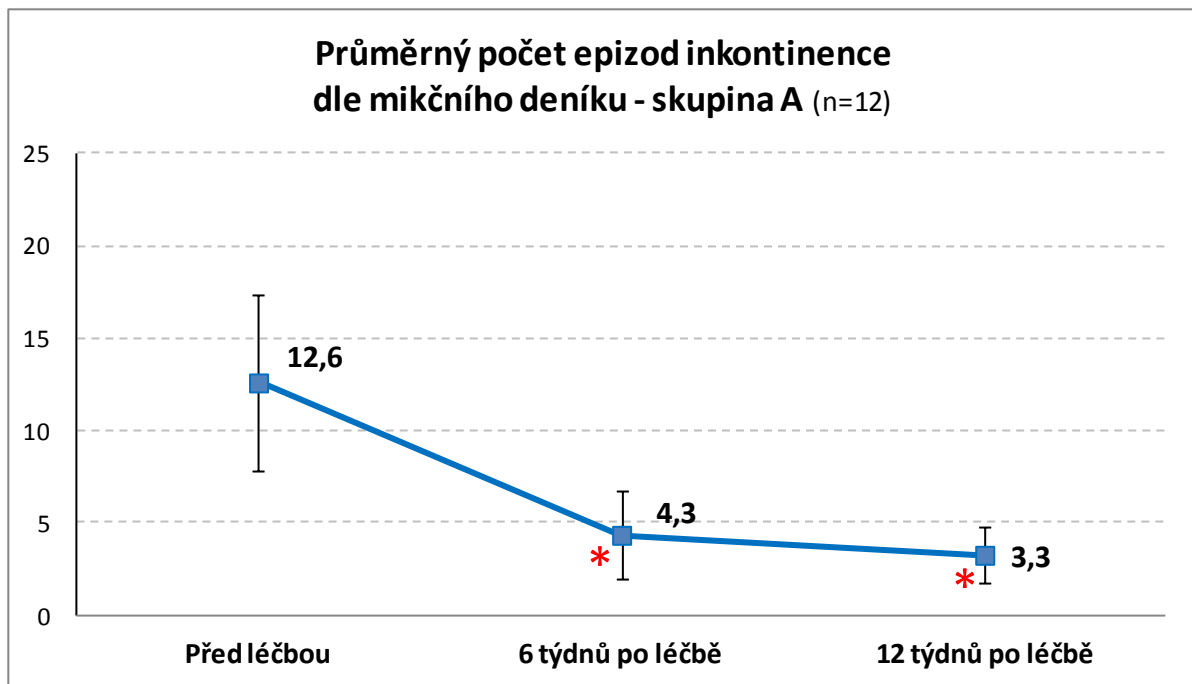
Tabulka 4 Vyhodnocení údajů z mikčních deníků skupiny A

Skupina A: onaBTA 300 U aplikace subslizničně	PŘED LÉČBOU	6 TÝDNŮ PO LÉČBĚ			12 TÝDNŮ PO LÉČBĚ		
	Průměr ± SD	Průměr ± SD	Δ% (SEM)	p-value	Průměr ± SD	Δ% (SEM)	p-value
Kapacita (ml)	173,5 ± 41,2	336,3 ± 41,2	93,8% ± (11,9)	0,000	348,6 ± 72,2	100,9% ± (17,0)	0,000
Inkontinence (n)*	12,6 ± 4,7	4,3 ± 2,3	-65,6% ± (1,4)	0,000	3,3 ± 1,5	-74,2% ± (1,3)	0,000
Frekvence M/K (n)*	40,7 ± 6,0	29,5 ± 3,7	-27,5% ± (1,7)	0,000	28,7 ± 3,7	-29,5% ± (2,1)	0,000

* podle mikčního deníku za sledovaný interval pěti dní

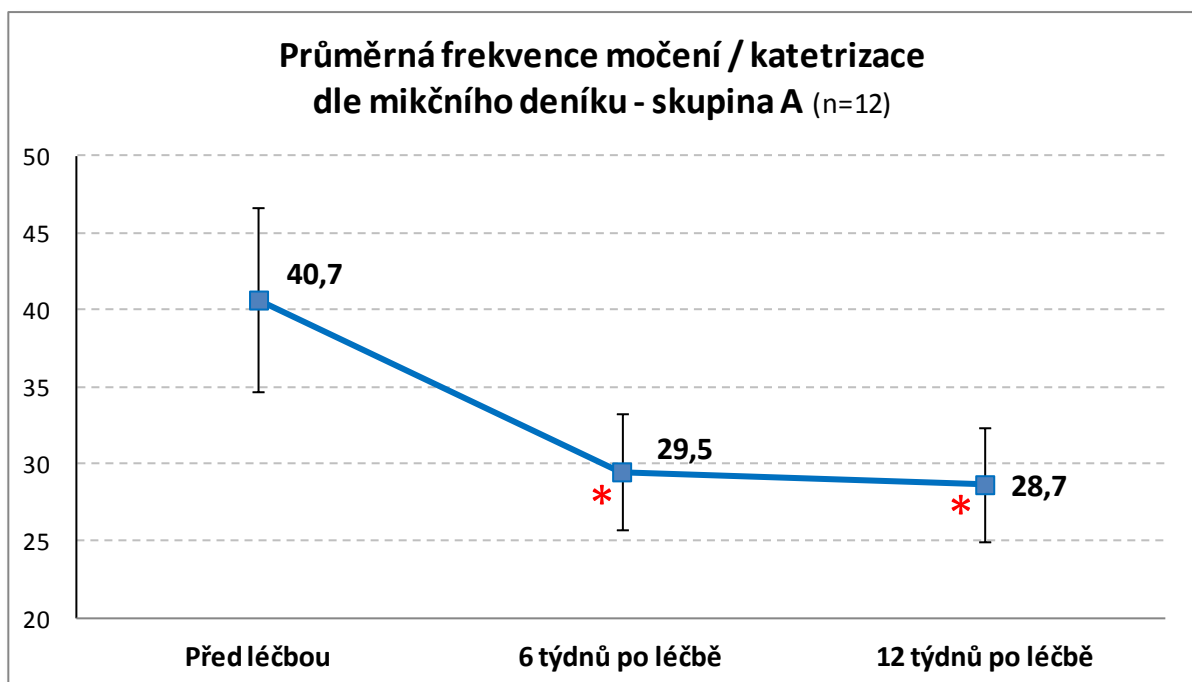
Kapacita – průměrná kapacita močového měchýře podle údajů z mikčního deníku, Inkontinence – počet epizod inkontinence, Frekvence M/K – počet močení/katetrizací

Graf 1 Průměrný počet epizod inkontinence dle mikčního deníku u skupiny A



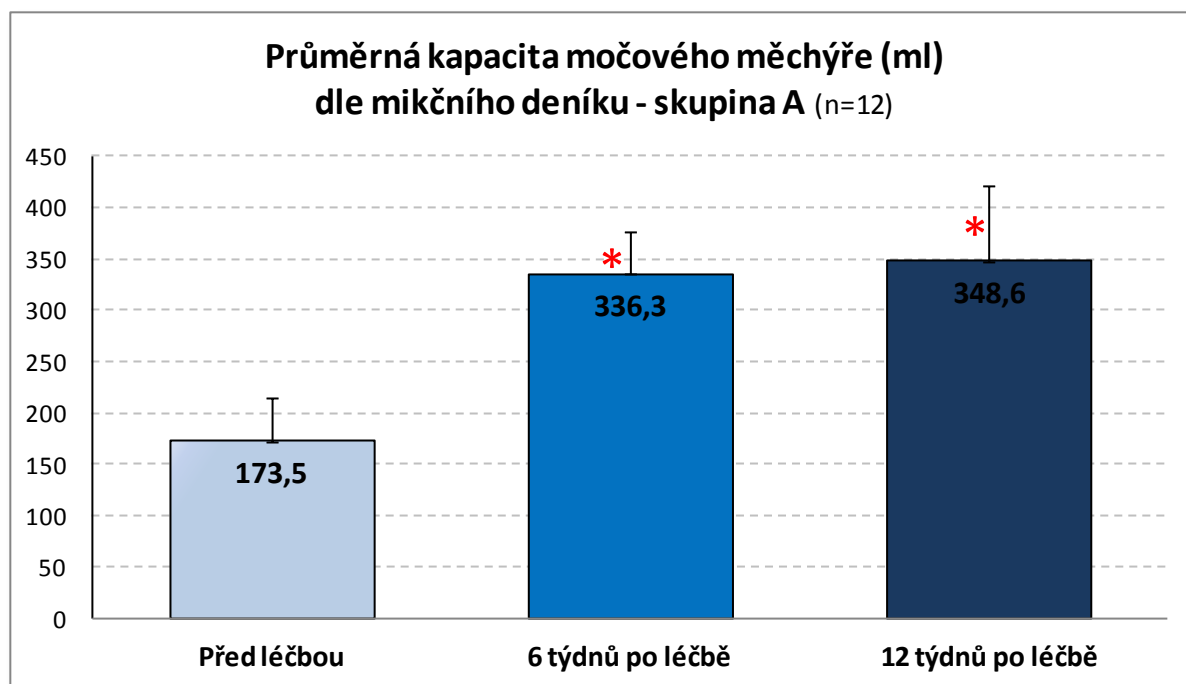
* statisticky signifikantní rozdíl v hodnotě před léčbou a po léčbě na 5% hladině významnosti

Graf 2 Průměrný počet frekvencí močení/katetrizace dle mikčního deníku u skupiny A



* statisticky signifikantní rozdíl v hodnotě před léčbou a po léčbě na 5% hladině významnosti

Graf 3 Průměrná kapacita močového měchýře dle mikčního deníku u skupiny A



* statisticky signifikantní rozdíl v hodnotě před léčbou a po léčbě na 5% hladině významnosti

Výsledky urodynamického vyšetření skupiny A

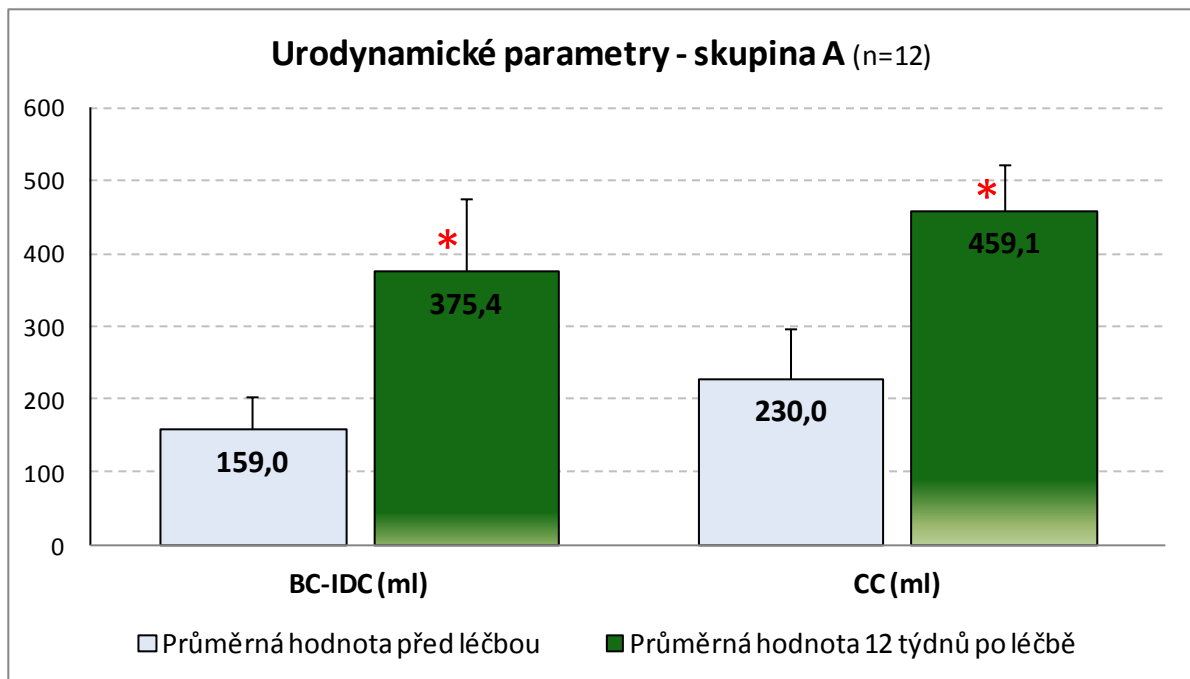
Léčba subslizniční aplikací onaBTA měla pozitivní vliv na všechny sledované urodynamické parametry. Při kontrolním urodynamickém vyšetření za 12 týdnů po léčbě došlo k signifikantnímu nárůstu objemu močového měchýře při první netlumené kontrakci i cystometrické kapacity (Graf 4), které bylo provázeno statisticky signifikantním poklesem tlaku při první netlumené kontrakci i maximálního detruzorového tlaku (Graf 5). Došlo také k významnému nárůstu compliance detruzoru. Podrobná data urodynamických vyšetření skupiny A jsou uvedena v tabulce 5.

Tabulka 5 Výsledky urodynamického vyšetření skupiny A před léčbou a 12 týdnů po léčbě

Skupina A (n=12): urodyn. parametry	Průměr ± SD před léčbou	Průměr ± SD po léčbě	Průměr ± SD rozdílu	Δ% (SEM)	p-value
BC _{IDC} (ml)	159,0 ± 44,2	375,4 ± 101,3	216,4 ± 96,2	136,1% (27,8)	0,000
CC (ml)	230,0 ± 66,3	459,1 ± 63,2	229,1 ± 54,7	99,6% (15,8)	0,000
p _{IDC} (cmH ₂ O)	55,2 ± 23,0	37,3 ± 17,7	-17,8 ± 26,5	-32,3% (7,7)	0,040
p _{max} (cmH ₂ O)	85,8 ± 24,8	49,6 ± 21,9	-36,3 ± 27,4	-42,2% (7,9)	0,001
DC (ml/cmH ₂ O)	17,0 ± 8,2	40,1 ± 23,9	23,0 ± 22,7	135,4% (6,6)	0,005

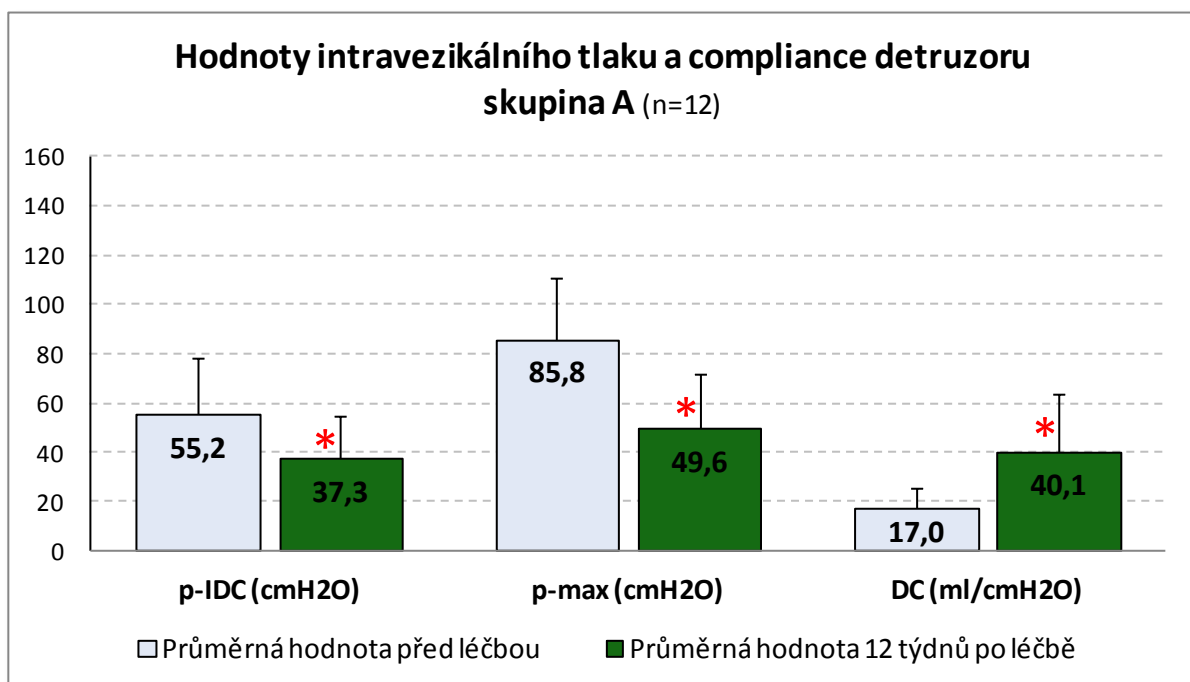
BC_{IDC} – objem močového měchýře při první netlumené kontrakci detruzoru, CC – cystometrická kapacita, p_{IDC} – detruzorový tlak při první netlumené kontrakci detruzoru, p_{max} – maximální detruzorový tlak, DC – compliance detruzoru

Graf 4 Výsledky urodynamického vyšetření u skupiny A



* statisticky signifikantní rozdíl v hodnotě před léčbou a po léčbě na 5% hladině významnosti
BC-IDC – objem močového měchýře při první netlumené kontrakci, CC – cystometrická kapacita

Graf 5 Výsledky urodynamického vyšetření u skupiny A



* statisticky signifikantní rozdíl v hodnotě před léčbou a po léčbě na 5% hladině významnosti
p-IDC - detruzorový tlak při první netlumené kontrakci, p-max – maximální detruzorový tlak, DC – compliance detruzoru

Výsledky hodnocení dotazníku kvality života I-OQL u skupiny A

Léčba byla v této skupině doprovázena signifikantním zlepšením skóre dotazníku kvality života. Podrobně uvedeno v tabulce 6.

Tabulka 6 Skóre dotazníku kvality života I-OQL skupiny A před léčbou a 12 týdnů po léčbě

Skupina A (n=12): dotazník kvality života	Průměr ± SD před léčbou	Průměr ± SD po léčbě	Δ% (SEM)	p-value
IQOL (skóre)	59,5 ± 12,6	78,1 ± 15,3	31,2% (2,1)	0,000

Závěr hodnocení skupiny A (aplikace 300 U onaBTA subslizničně)

Léčba NDO subslizniční aplikací 300 U onaBTA vedla ve sledovaném období 12 týdnů k signifikantnímu poklesu počtu epizod inkontinence a frekvencí katetrizace, které bylo doprovázené signifikantním zvýšením kapacity močového měchýře. Při kontrolním urodynamickém vyšetření jsme zaznamenali signifikantní zlepšení sledovaných urodynamických parametrů. U čtyř pacientů v tomto souboru jsme při kontrolním urodynamickém vyšetření neprokázali netlumenou kontrakci detruzoru (33%).

Po léčbě došlo k signifikantnímu zlepšení kvality života podle I-QOL dotazníku.

Při aplikaci jsme v této skupině nezaznamenali žádnou komplikaci. Průměrná doba trvání efektu léčby byla 7,3 měsíce. Žádný z pacientů nebyl po léčbě zcela kontinentní. Devět pacientů z celkového počtu dvanácti přestalo nosit inkontinenční pomůcky (75%).

Nulové hypotézy č. 1–8 byly zamítnuty na 5% hladině významnosti. Vědeckou hypotézu č. 1 můžeme tedy přijmout s tím, že přijetím hypotézy rozumíme to, že ji považujeme za možnou.

6.2.2. Výsledky hodnocení skupiny B (podání 300 U onaBTA do detruzoru)

Výsledky údajů z mikčního deníku skupiny B

V této skupině došlo po léčbě aplikací 300 U onaBTA do detruzoru k signifikantnímu poklesu frekvencí inkontinence (Graf 6) a frekvencí katetrizace močového měchýře (Graf 7), který byl doprovázen signifikantním nárůstem kapacity močového měchýře dle mikčního deníku (Graf 8). K signifikantnímu poklesu počtu epizod inkontinence a počtu katetrizací došlo již za 6 týdnů po léčbě. Podrobná data jsou uvedena v tabulce 7.

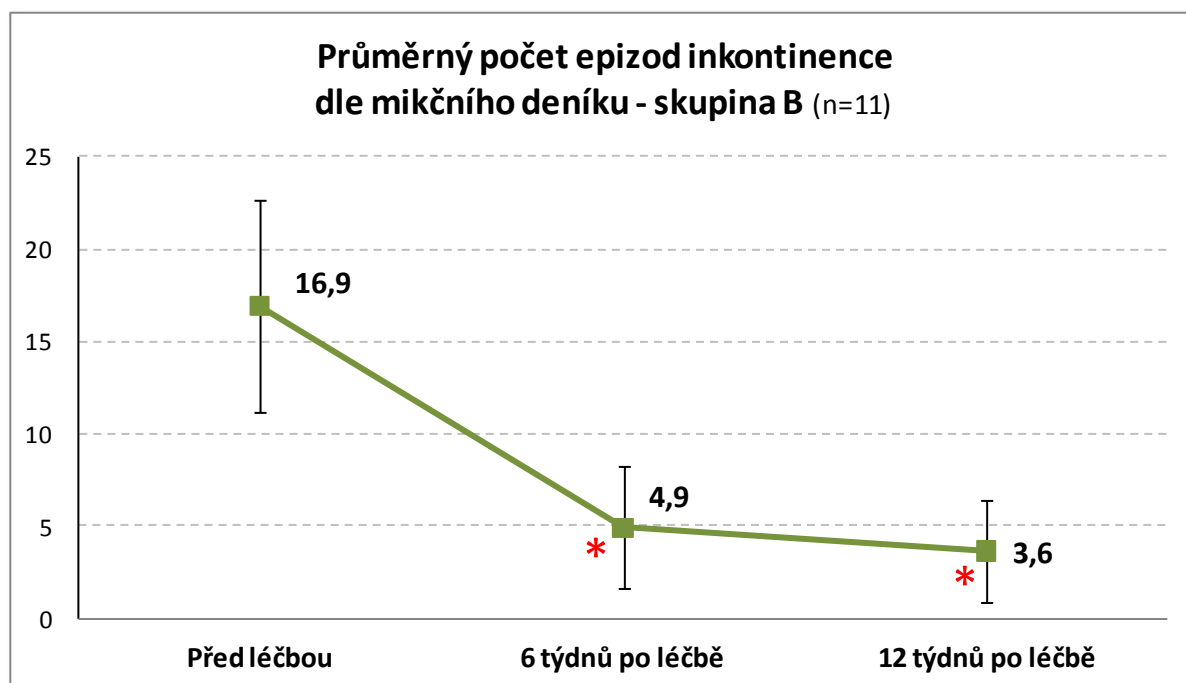
Tabulka 7 Vyhodnocení údajů z mikčních deníků skupiny B

Skupina B: onaBTA 300 U aplikace do detruzoru	PŘED LÉČBOU	6 TÝDNŮ PO LÉČBĚ			12 TÝDNŮ PO LÉČBĚ		
	Průměr ± SD	Průměr ± SD	Δ% (SEM)	p-value	Průměr ± SD	Δ% (SEM)	p-value
Kapacita (ml)	182,4 ± 73,3	264,9 ± 76,4	45,3% ± (22,1)	0,001	275,6 ± 40,7	51,1% ± (23,3)	0,003
Inkontinence (n)*	16,9 ± 5,7	4,9 ± 3,3	-71,0% ± (1,7)	0,000	3,6 ± 2,8	-78,5% ± (1,6)	0,000
Frekvence M/K (n)*	41,3 ± 8,3	30,8 ± 6,5	-25,3% ± (2,5)	0,000	31,5 ± 6,8	-23,8% ± (1,6)	0,000

* podle mikčního deníku za sledovaný interval pěti dní

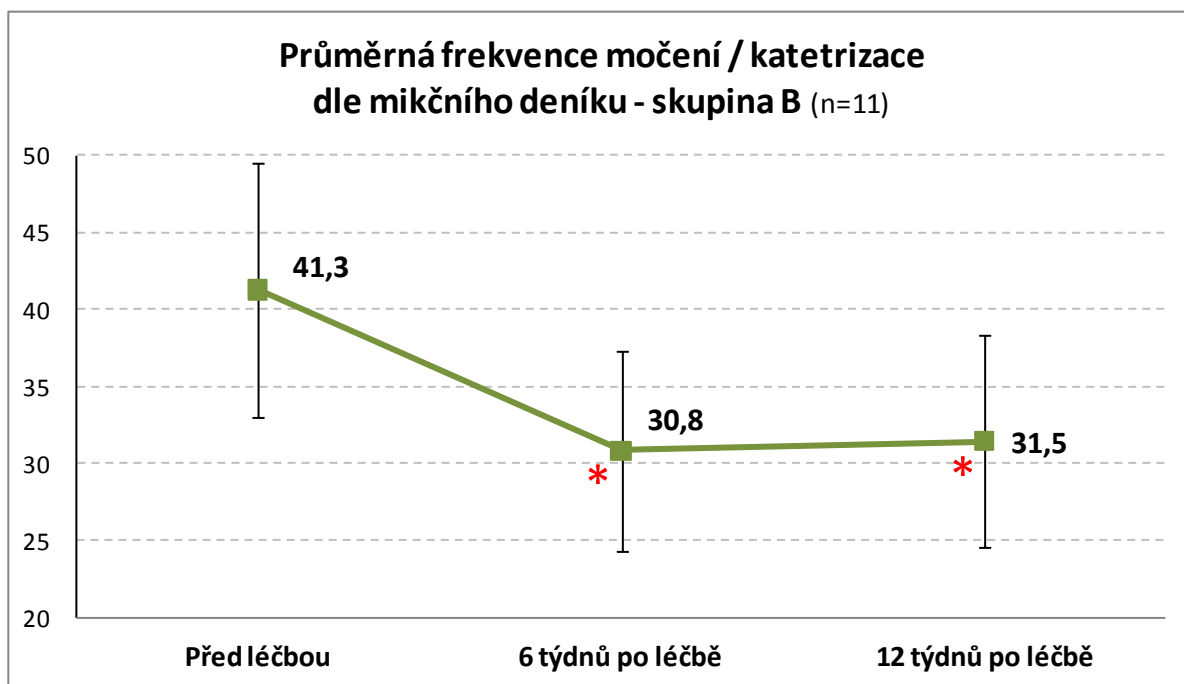
Kapacita – průměrná kapacita močového měchýře podle údajů z mikčního deníku, Inkontinence – počet epizod inkontinence, Frekvence M/K – počet močení/katetrizací

Graf 6 Průměrný počet epizod inkontinence dle mikčního deníku u skupiny B



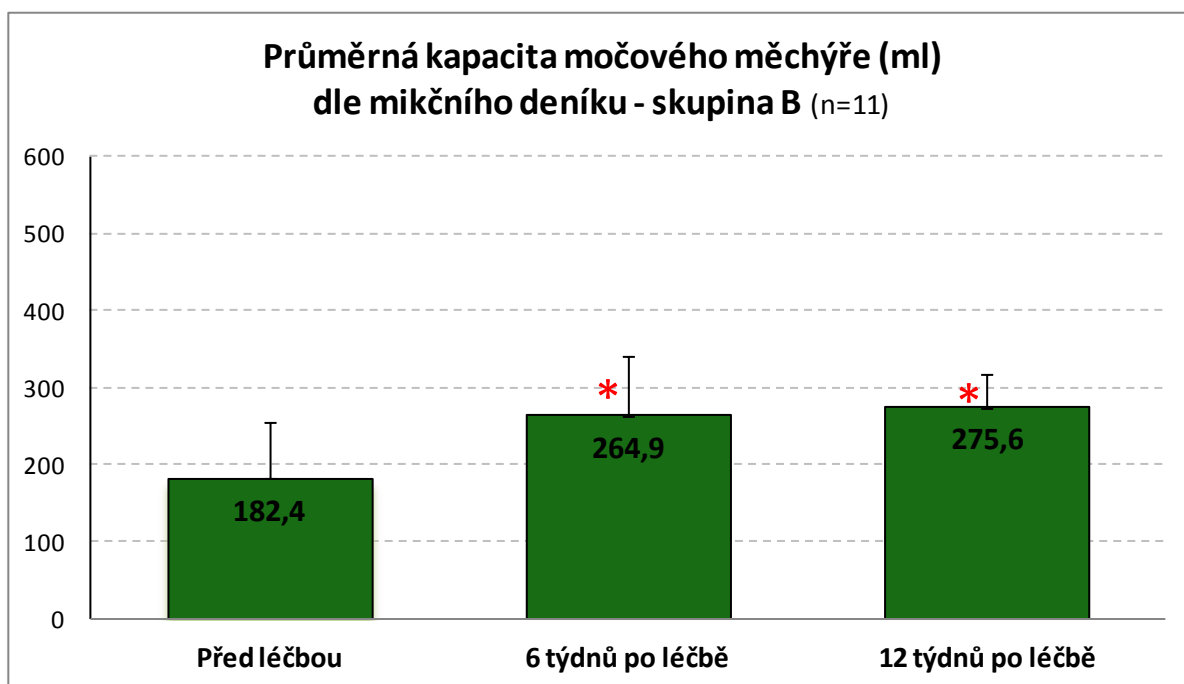
* statisticky signifikantní rozdíl v hodnotě před léčbou a po léčbě na 5% hladině významnosti

Graf 7 Průměrný počet frekvencí močení/katetrizace dle mikčního deníku u skupiny B



* statisticky signifikantní rozdíl v hodnotě před léčbou a po léčbě na 5% hladině významnosti

Graf 8 Průměrná kapacita močového měchýře dle mikčního deníku u skupiny B



* statisticky signifikantní rozdíl v hodnotě před léčbou a po léčbě na 5% hladině významnosti

Výsledky urodynamického vyšetření skupiny B

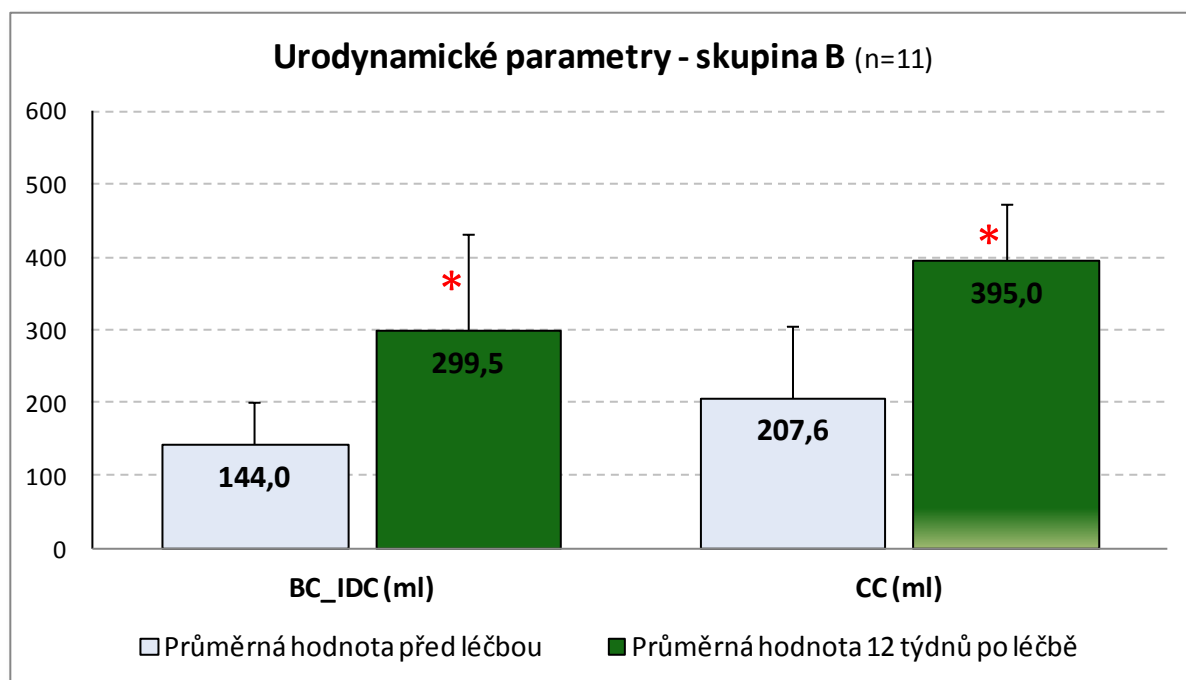
Léčba aplikací onaBTA měla pozitivní vliv na všechny sledované urodynamické parametry. Při kontrolním urodynamickém vyšetření za 12 týdnů po léčbě došlo k signifikantnímu nárůstu objemu močového měchýře při první netlumené kontrakci i nárůstu cystometrické kapacity (Graf 9). Při urodynamickém vyšetření jsme také zaznamenali statisticky signifikantní pokles tlaku při první netlumené kontrakci i pokles maximálního detruzorového tlaku (Graf 10). Došlo také k významnému nárůstu compliance detruzoru. Podrobná data urodynamických vyšetření skupiny B jsou uvedena v tabulce 8.

Tabulka 8 Výsledky urodynamického vyšetření skupiny B

Skupina B (n=11): urodyn. parametry	Průměr ± SD před léčbou	Průměr ± SD po léčbě	Průměr ± SD rozdílu	Δ% (SEM)	p-value
BC _{IDC} (ml)	144,0 ± 57,4	299,5 ± 133,4	155,5 ± 96,5	108,0% (29,1)	0,000
CC (ml)	207,6 ± 96,5	395,0 ± 76,4	187,4 ± 77,3	90,2% (23,3)	0,000
p _{IDC} (cmH ₂ O)	104,5 ± 53,8	51,7 ± 17,9	-52,8 ± 47,0	-50,5% (14,2)	0,004
p _{max} (cmH ₂ O)	104,2 ± 43,2	57,7 ± 21,8	-46,5 ± 28,1	-44,6% (8,5)	0,000
DC (ml/cmH ₂ O)	20,4 ± 4,5	36,2 ± 12,3	15,8 ± 11,4	77,6% (3,4)	0,001

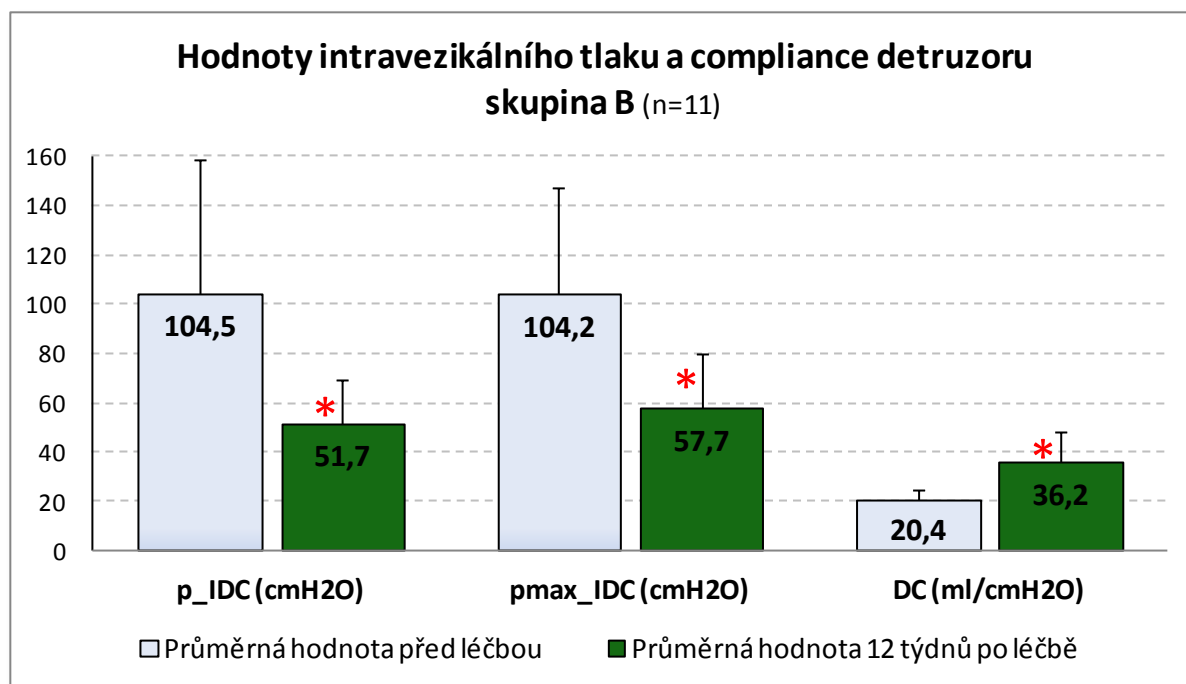
BC_{IDC} – objem močového měchýře při první netlumené kontrakci detruzoru, CC – cystometrická kapacita, p_{IDC} – detruzorový tlak při první netlumené kontrakci detruzoru, p_{max} – maximální detruzorový tlak, DC – compliance detruzoru

Graf 9 Výsledky urodynamického vyšetření u skupiny B



* statisticky signifikantní rozdíl v hodnotě před léčbou a po léčbě na 5% hladině významnosti
BC_{IDC} – objem močového měchýře při první netlumené kontrakci, CC – cystometrická kapacita

Graf 10 Výsledky urodynamického vyšetření u skupiny B



* statisticky signifikantní rozdíl v hodnotě před léčbou a po léčbě na 5% hladině významnosti
 p-IDC detruzorový tlak při první netlumené kontrakci, p-max – maximální detruzorový tlak, DC – compliance detruzoru

Výsledky dotazníku I-OQL kvality života skupiny B

Léčba vedla ve sledovaném období k signifikantnímu zvýšení skóre kvality života podle I-QOL dotazníku. Podrobně uvedeno v tabulce 9.

Tabulka 9 Skóre dotazníku kvality života I-OQL skupiny A před léčbou a 12 týdnů po léčbě

Skupina B (n=11): dotazník kvality života	Průměr ± SD před léčbou	Průměr ± SD po léčbě	Δ% (SEM)	p-value
IQOL (skóre)	53,9 ± 17,3	72,7 ± 16,0	34,9% (2,0)	0,000

Závěr hodnocení skupiny B (aplikace 300 U onaBTA do detruzoru)

Léčba NDO aplikací 300 U onaBTA do detruzoru vedla ve sledovaném období 12 týdnů po léčbě k signifikantnímu poklesu počtu epizod inkontinence, frekvencí katetrizace, které korespondovalo s významným zvýšením kapacity močového měchýře.

Při kontrolním urodynamickém vyšetření za 12 týdnů po léčbě jsme zaznamenali signifikantní zlepšení sledovaných urodynamických parametrů. Pouze u jednoho pacienta v této skupině jsme při kontrolním urodynamickém vyšetření po léčbě neprokázali netlumenou kontrakci detruzoru.

Léčba byla doprovázena signifikantním zlepšením kvality života podle I-QOL dotazníku. Průměrná doba trvání efektu léčby byla 6 měsíců. Jeden pacient byl po léčbě zcela kontinentní (9,1%) a osm pacientů přestalo zcela nosit inkontinenční pomůcky (72%).

Při aplikaci jsme v této skupině zaznamenali u jednoho pacienta přechodnou svalovou slabost, která odezněla do 24 hodin a nevyžádala si léčbu.

Nulové hypotézy č. 9-16 byly zamítnuty na 5% hladině významnosti. Vědeckou hypotézu č. 2 můžeme tedy přijmout s tím, že přijetím hypotézy rozumíme to, že ji považujeme za možnou.

6.2.3. Výsledky porovnání obou skupin

Výsledky údajů z mikčního deníku skupina A vs. skupina B

Porovnání údajů z mikčních deníků obou skupin je shrnuto v tabulkách 10-12. Z hodnot p-value v těchto tabulkách lze vyčíst, že s ohledem na průměrnou kapacitu močového měchýře je rozdíl hodnot naměřených 6 týdnů po léčbě a před začátkem léčby, taktéž i 12 týdnů po léčbě a začátkem léčby, statisticky signifikantní na 5% hladině významnosti mezi skupinou A a B ($p < 0,05$) (Graf 11). Rozdíl naměřený po 6 a 12 týdnech od léčby již statisticky signifikantní není ($p = 0,797$).

S ohledem na rozdíly (hodnota zjištěná 12 týdnů po léčbě minus hodnota na začátku léčby) v průměrném počtu epizod inkontinence (Graf 12) a počtu močení / katetrizace (Graf 13) není mezi skupinou A a skupinou B statisticky signifikantní rozdíl na 5% hladině významnosti. V obou skupinách byl vysoký podíl pacientů, u nichž došlo po léčbě ke zvýšení mikčního objemu močového měchýře na dvojnásobek. Jednalo se o 33,3% pacientů léčených subslyzniční aplikací onaBTA a 27,3% pacientů léčených aplikací BTA do detruzoru (Graf 15). K redukci počtu epizod inkontinencí o více než 75% došlo v obou skupinách minimálně u 50% pacientů (Graf 16)

Tabulka 10 Porovnání údajů z mikčních deníků před léčbou a za šest týdnů po léčbě

Parametry zjišťované dle mikčního deníku	Průměr ± SD před léčbou		Průměr ± SD 6 týdnů po léčbě		Δ% (SEM)		p-value
	Skupina A (n=12)	Skupina B (n=11)	Skupina A (n=12)	Skupina B (n=11)	Skupina A (n=12)	Skupina B (n=11)	
Kapacita (ml)	173,5 ± 41,2	182,4 ± 73,3	336,3 ± 41,2	264,9 ± 76,4	93,8% (11,9)	45,3% (22,1)	0,001
Inkontinence (n)*	12,6 ± 4,7	16,9 ± 5,7	4,3 ± 2,3	4,9 ± 3,3	-65,6% (1,4)	-71,0% (1,7)	0,065
Frekvence M/K (n)*	40,7 ± 6,0	41,3 ± 8,3	29,5 ± 3,7	30,8 ± 6,5	-27,5% (1,7)	-25,3% (2,5)	0,820

* podle mikčního deníku za sledovaný interval pěti dní

Kapacita – průměrná kapacita močového měchýře podle údajů z mikčního deníku, Inkontinence – počet epizod inkontinence, Frekvence M/K – počet močení/katetrizací

Tabulka 11 Porovnání údajů z mikčních deníků před léčbou a za dvanáct týdnů po léčbě

Parametry zjišťované dle mikčního deníku	Průměr ± SD před léčbou		Průměr ± SD 12 týdnů po léčbě		Δ% (SEM)		p-value
	Skupina A (n=12)	Skupina B (n=11)	Skupina A (n=12)	Skupina B (n=11)	Skupina A (n=12)	Skupina B (n=11)	
Kapacita (ml)	173,5 ± 41,2	182,4 ± 73,3	348,6 ± 72,2	275,6 ± 40,7	100,9% (17,0)	51,1% (23,3)	0,007
Inkontinence (n)*	12,6 ± 4,7	16,9 ± 5,7	3,3 ± 1,5	3,6 ± 2,8	-74,2% (1,3)	-78,5% (1,6)	0,106
Frekvence M/K (n)*	40,7 ± 6,0	41,3 ± 8,3	28,7 ± 3,7	31,5 ± 6,8	-29,5% (2,1)	-23,8% (1,6)	0,683

* podle mikčního deníku za sledovaný interval pěti dní

Kapacita – průměrná kapacita močového měchýře podle údajů z mikčního deníku, Inkontinence – počet epizod inkontinence, Frekvence M/K – počet močení/katetrizací

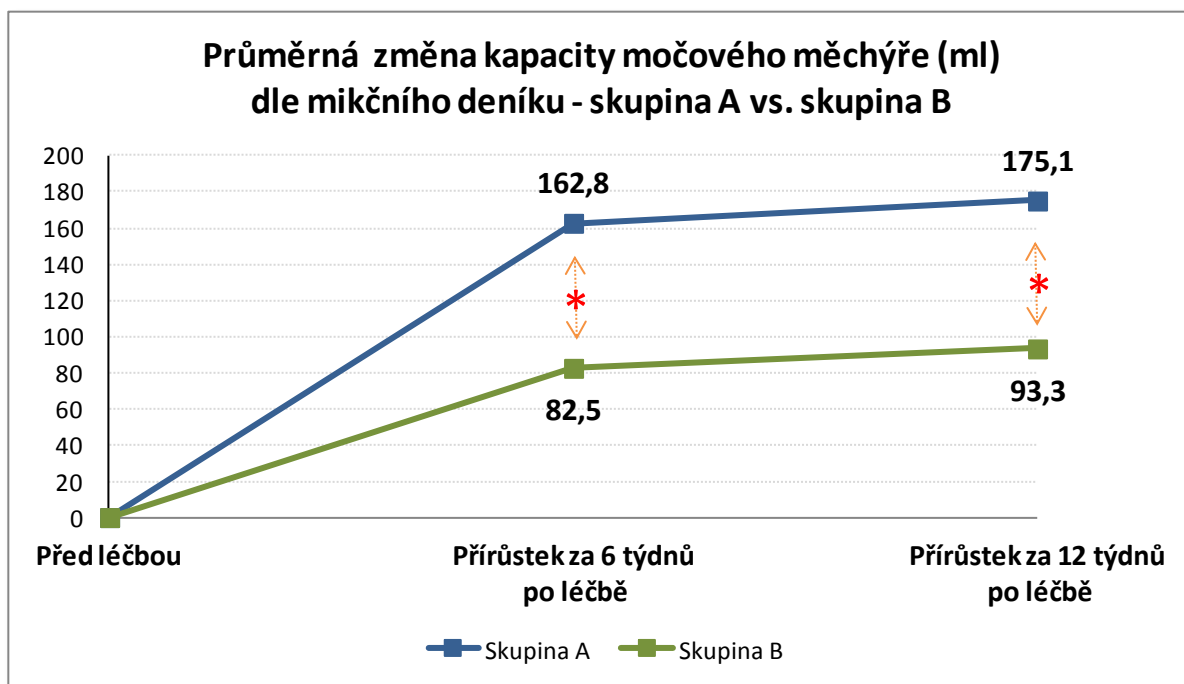
Tabulka 12 Porovnání údajů z mikčních deníků za šest a za dvanáct týdnů po léčbě

Parametry zjišťované dle mikčního deníku	Průměr ± SD 6 týdnů po léčbě		Průměr ± SD 12 týdnů po léčbě		Δ% (SEM)		p-value
	Skupina A (n=12)	Skupina B (n=11)	Skupina A (n=12)	Skupina B (n=11)	Skupina A (n=12)	Skupina B (n=11)	
Kapacita (ml)	336,3 ± 41,2	264,9 ± 76,4	348,6 ± 72,2	275,6 ± 40,7	3,7% (14,8)	4,0% (18,9)	0,797
Inkontinence (n)*	4,3 ± 2,3	4,9 ± 3,3	3,3 ± 1,5	3,6 ± 2,8	-25,0% (0,6)	-25,9% (0,7)	0,335
Frekvence M/K (n)*	29,5 ± 3,7	30,8 ± 6,5	28,7 ± 3,7	31,5 ± 6,8	-2,8% (1,1)	2,1% (0,9)	0,350

* podle mikčního deníku za sledovaný interval pěti dní

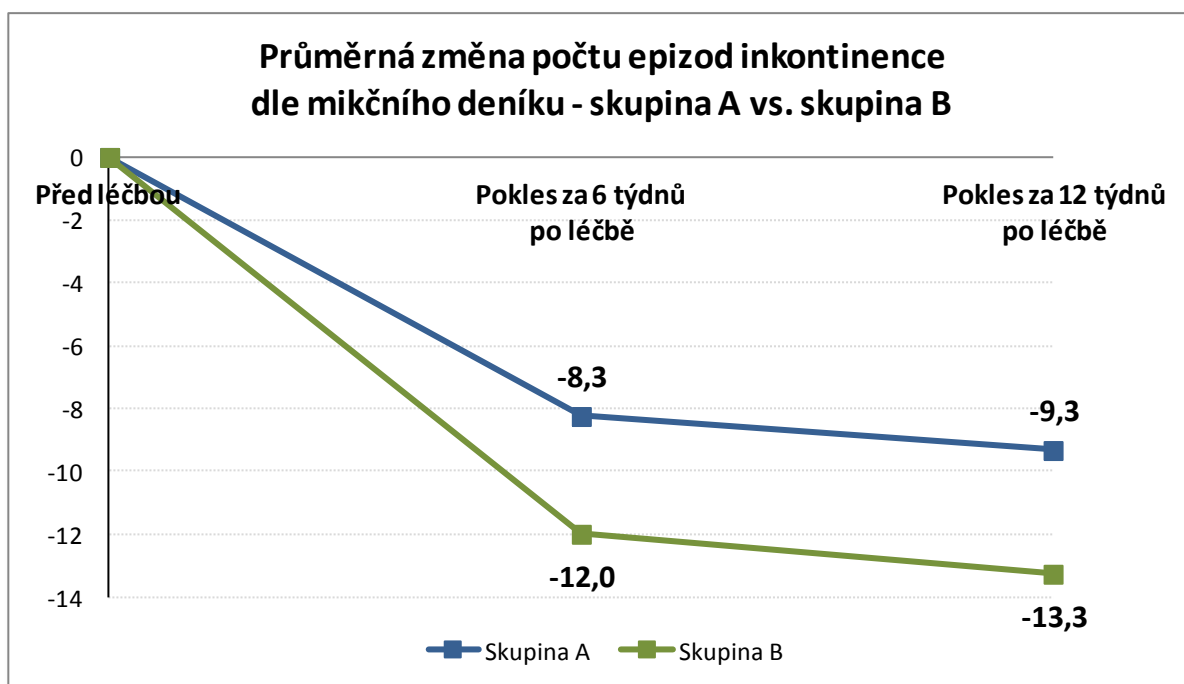
Kapacita – průměrná kapacita močového měchýře podle údajů z mikčního deníku, Inkontinence – počet epizod inkontinence, Frekvence M/K – počet močení/katetrizací

Graf 11 Porovnání průměrné kapacity močového měchýře podle údajů z mikčního deníku mezi oběma skupinami před léčbou a za 6 a 12 týdnů po léčbě.

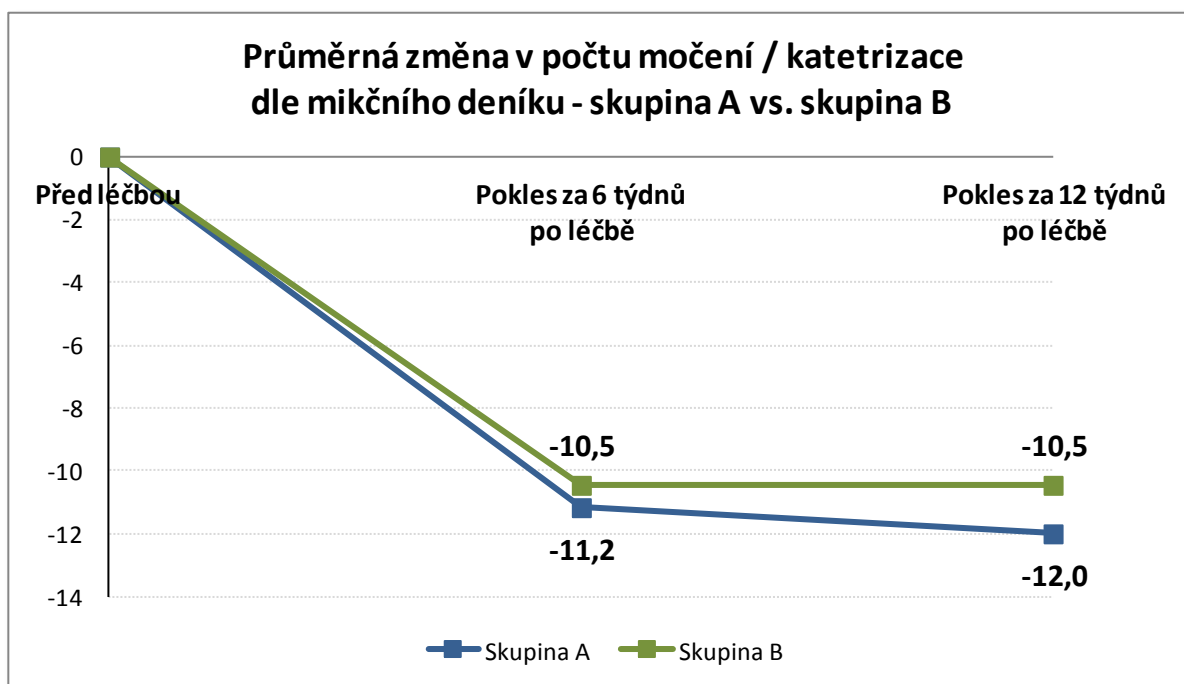


* statisticky signifikantní rozdíl v hodnotě před léčbou a po léčbě na 5% hladině významnosti

Graf 12 Porovnání průměrné změny počtu epizod inkontinence podle údajů z mikčního deníku mezi oběma skupinami před léčbou a za 6 a 12 týdnů po léčbě.



Graf 13 Porovnání průměrné změny počtu močení/katetrizací podle údajů z mikčního deníku mezi oběma skupinami před léčbou a za 6 a 12 týdnů po léčbě.



Výsledky urodynamického vyšetření:

Rozdíl hodnot urodynamických parametrů BC-IDC, CC, p-max a DC naměřených 12 týdnů po léčbě versus hodnoty naměřené před léčbou (hodnota zjištěná 12 týdnů po léčbě minus hodnota zjištěná na začátku léčby) se statisticky signifikantně neliší mezi skupinou A a skupinou B na 5% hladině významnosti. Skupina A a skupina B se liší pouze v rozdílu u hodnoty detruzorového tlaku během první netlumené kontrakce p-IDC ($p = 0,037$). Zde je ale nutné poznamenat, že statisticky signifikantní rozdíl v hodnotě p-IDC byl mezi skupinou A a skupinou B již na začátku léčby. Skupina B měla v průměru dvojnásobnou hodnotu p-IDC (Graf 14). Podrobné porovnání jednotlivých urodynamických parametrů mezi jednotlivými skupinami je uvedeno v tabulce 13.

Tabulka 13 Porovnání výsledků urodynamického vyšetření obou skupin

Urodynamické parametry	Průměr ± SD před léčbou		Průměr ± SD po léčbě		Δ% (SEM)		p-value
	Skupina A (n=12)	Skupina B (n=11)	Skupina A (n=12)	Skupina B (n=11)	Skupina A (n=12)	Skupina B (n=11)	
BC_IDC (ml)	159,0 ± 44,2	144,0 ± 57,4	375,4 ± 101,3	299,5 ± 133,4	136,1% (27,8)	108,0% (29,1)	0,217
CC (ml)	230,0 ± 66,3	207,6 ± 96,5	459,1 ± 63,2	395,0 ± 76,4	99,6% (15,8)	90,2% (23,3)	0,107
p_IDC (cmH ₂ O)	55,2 ± 23,0	104,5 ± 53,8	37,3 ± 17,7	51,7 ± 17,9	-32,3% (7,7)	-50,5% (14,2)	0,037
pmax_IDC (cmH ₂ O)	85,8 ± 24,8	104,2 ± 43,2	49,6 ± 21,9	57,7 ± 21,8	-42,2% (7,9)	-44,6% (8,5)	0,477
DC (ml/cmH ₂ O)	17,0 ± 8,2	20,4 ± 4,5	40,1 ± 23,9	36,2 ± 12,3	135,4% (6,6)	77,6% (3,4)	0,596

BC_{IDC} – objem močového měchýře při první netlumené kontrakci detruzoru, CC – cystometrická kapacita, p_{IDC} – detruzorový tlak při první netlumené kontrakci detruzoru, p_{max} – maximální detruzorový tlak, DC – compliance detruzoru

Výsledky dotazníků I-OQL kvality života

Léčba byla u obou skupin pacientů provázena signifikantním zlepšením kvality života měřeno dosaženým skóre dotazníku kvality života. V porovnání skóre dotazníků kvality života mezi jednotlivými skupinami jsme neprokázali rozdíl (Tab. 14).

Tabulka 14 Porovnání skóre dotazníku kvality života u obou skupin

dotazník kvality života	Průměr ± SD před léčbou		Průměr ± SD po léčbě		Δ% (SEM)		p-value
	Skupina A (n=12)	Skupina B (n=11)	Skupina A (n=12)	Skupina B (n=11)	Skupina A (n=12)	Skupina B (n=11)	
IQOL (skóre)	59,5 ± 12,6	53,9 ± 17,3	78,1 ± 15,3	72,7 ± 16,0	1,2% (2,1)	4,9% (2,0)	0,705

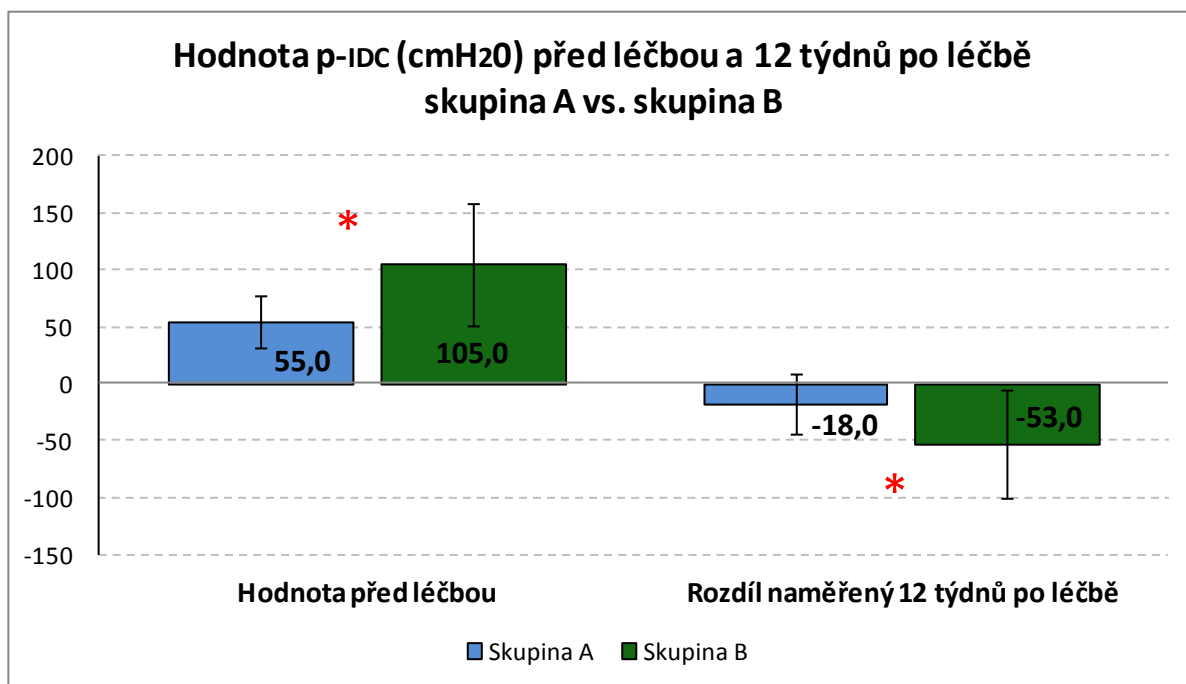
Efekt léčby

Na základě výsledku testu Mann-Whitney se rozdíl v délce trvání efektu léčby mezi skupinou A a skupinou B statisticky signifikantně neliší na 5% hladině významnosti (p = 0,100). Podrobně uvedeno v tabulce 15.

Tabulka 15 Porovnání délky efektu léčby u obou skupin

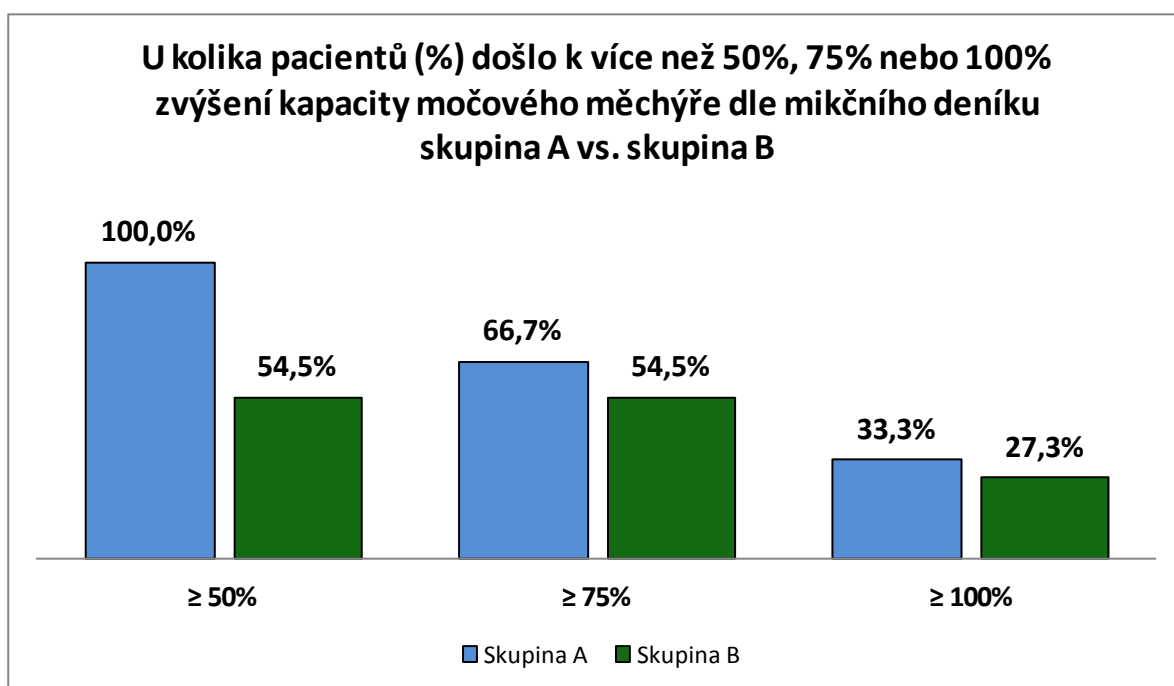
Efekt léčby (měsíc)	Průměr	Směrodatná odchylka (SD)	Minimum	Maximum
Skupina A: Botox® 300 U aplikace subslizničně (n=12)	7,3	2,0	5,0	12,0
Skupina B: Botox® 300 U aplikace do detruzoru (n=11)	6,0	1,0	5,0	8,0

Graf 14 Porovnání hodnot tlaku při první netlumené kontrakci mezi oběma skupinami



* statisticky signifikantní rozdíl v hodnotě před léčbou a po léčbě na 5% hladině významnosti p-IDC – detruzorový tlak při první netlumené kontrakci detruzoru

Graf 15 Zvýšení kapacity močového měchýře dle mikčního deníku 12 týdnů po léčbě



Závěr porovnání obou skupin

Při porovnání výsledků obou skupin jsme po léčbě onaBTA neprokázali signifikantní rozdíl ve změně cystometrické kapacity, objemu močového měchýře při první netlumené kontrakci, compliance detruzoru, maximálním detruzorovém tlaku, změně počtu epizod inkontinence, počtu katetrizací a délce efektu léčbu. Nulové hypotézy č. 17-19, 21, 23-25 nebylo na základě zjištěných dat možné zamítnout.

Při porovnání výsledků detruzorového tlaku při první netlumené kontrakci a kapacity močového měchýře dle mikčního deníku byl po léčbě prokázán signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami. Nulové hypotézy č. 20 a 22 byly zamítnuty na 5% hladině významnosti.

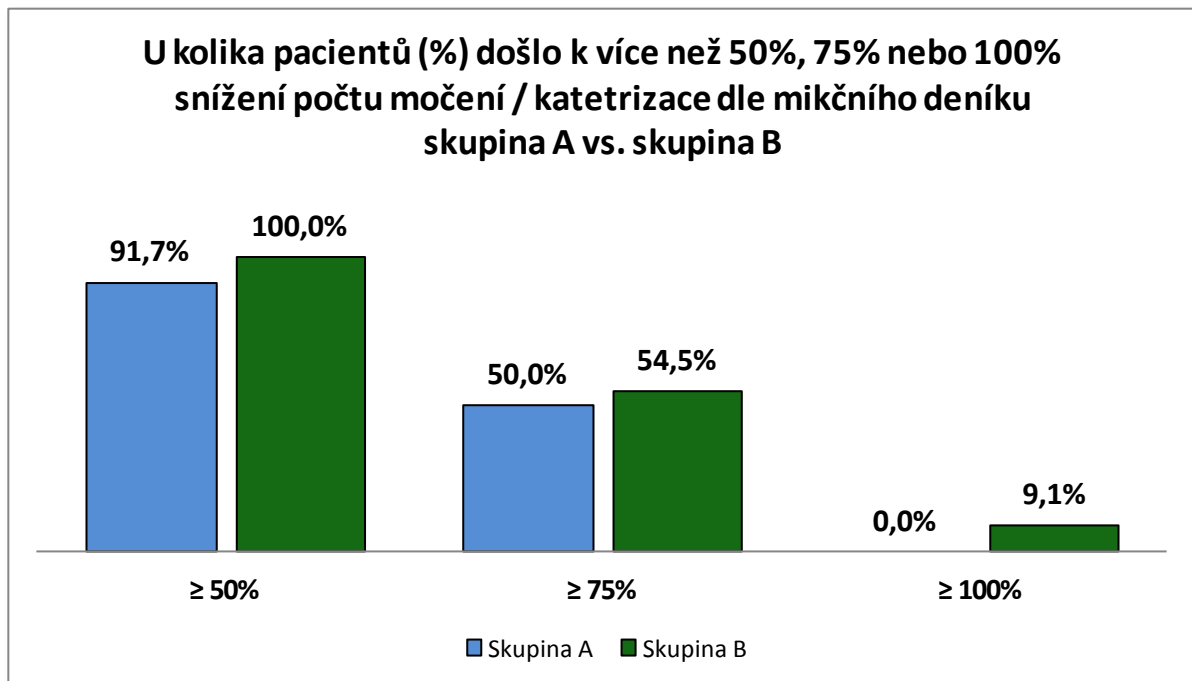
Na základě zamítnutí nulové hypotézy č. 20 lze konstatovat, že mezi skupinou A a skupinou B je rozdíl ve změně detruzorového tlaku během první netlumené kontrakce p_{IDC} ($p = 0,037$). Jak již bylo uvedeno, statisticky signifikantní rozdíl v hodnotě p_{IDC} byl mezi skupinou A a skupinou B již na začátku léčby (Graf 14). Skupina B měla v průměru dvojnásobnou hodnotu p_{IDC} ($p = 0,027$).

Na základě zamítnutí nulové hypotézy č. 22 lze konstatovat, že mezi skupinou A a skupinou B je rozdíl ve změně kapacity močového měchýře za sledované období dle mikčního deníku. Z hodnot p -value z tabulek č. 10-12 lze vyčíst, že s ohledem na průměrnou kapacitu močového měchýře je rozdíl hodnot naměřených 6 týdnů po léčbě a před začátkem léčby ($p = 0,001$), taktéž i 12 týdnů po léčbě a začátkem léčby ($p = 0,007$), statisticky signifikantní na 5% hladině významnosti mezi skupinou A a B. Změna mezi 6 a 12 týdnem po léčbě již statisticky signifikantní není ($p = 0,797$).

Během studie jsme nezaznamenali žádné závažné komplikace. U jednoho pacienta se po aplikaci léku do detruzoru vyskytla přechodná svalová slabost, která do 24 hodin odezněla.

Dle očekávání nemůžeme vědeckou hypotézu č. 3 zamítnout s výjimkou změny detruzorového tlaku při první netlumené kontrakci detruzoru (p_{IDC}) a změny kapacity močového měchýře za sledované období dle mikčního deníku. V provedené klinické studii jsme při limitovaném počtu pacientů v souboru neprokázali rozdíl mezi subslizniční formou aplikace onaBTA a aplikací onaBTA do detruzoru.

Graf 16 Pokles počtu epizod inkontinence dle mikčního deníku 12 týdnů po léčbě



6.3. Diskuze

Ve skupině pacientů léčených aplikací onaBTA do detruzoru jsme po léčbě dosáhli snížení epizod inkontinence o 78,5% a snížení frekvence katetrizace o 23,8%. Při kontrolním urodynamickém vyšetření došlo k nárůstu cystometrické kapacity o 90,2%, nárůstu compliance detruzoru o 77,6% a poklesu maximálního detruzorového tlaku o 44,6%. Efekt léčby byl v průměru 6 měsíců (v rozmezí 5-8 měsíců). Výsledky léčby, kterých jsme dosáhli ve skupině pacientů s aplikací do detruzoru, jsou srovnatelné s výsledky ostatních autorů.

Schurch et al. ve studii zahrnující 59 pacientů s NDO provedli po randomizaci léčbu onaBTA v dávce 200 U, 300 U nebo placebem do 30 míst detruzoru. Kontrolní urodynamické vyšetření bylo provedeno za 2, 6 a 24 týdnů po léčbě. Mikční deník vyplňovali pacienti každých šest týdnů. Za dvanáct týdnů po léčbě zaznamenali významný pokles denních epizod inkontinence v obou skupinách léčených onaBTA (300 U a 200 U) o 1,2 resp. o 0,9 epizody inkontinence za den, ale nikoliv u pacientů léčených placebem (0,3 epizody inkontinence). Signifikantní zvýšení cystometrické kapacity a reflexního objemu močového měchýře zaznamenali při všech návštěvách v porovnání se skupinou pacientů léčených placebem. Stejně tak zaznamenali významný pokles maximálního detruzorového tlaku a signifikantní pokles počtu epizod inkontinence po léčbě onaBTA. Při urodynamickém vyšetření provedeném šest týdnů po léčbě zaznamenali průměrný nárůst cystometrické kapacity o 169,1 ml, nárůst objemu při první netlumené kontrakci o 96 ml a signifikantní pokles maximálního detruzorového tlaku o 62,2 cmH₂O u skupiny léčené dávkou 300 U onaBTA, resp. o 182,1 ml, 47,3 ml a 44,4 cmH₂O u skupiny léčené dávkou 200 U onaBTA⁹⁷.

Reitz et al. v retrospektivní multicentrické studii shrnuli výsledky léčby u 231 pacientů, kteří byli léčeni dávkou 300 U onaBTA aplikovaného do 30 míst detruzoru mimo trigona pro NDO v celkem deseti evropských centrech. Pro vlastní zhodnocení použili data z 200 případů. Při kontrolním urodynamickém vyšetření za 12 týdnů po léčbě zaznamenali zvýšení cystometrické kapacity z 272 ml na 420 ml ($p < 0,0001$), zvýšení objemu při první netlumené kontrakci z 236 ml na 387 ml ($p < 0,0001$) a redukci maximálního detruzorového tlaku z 61 cmH₂O na 30 cmH₂O ($p < 0,0001$). Signifikantně se také zvýšila compliance detruzoru močového měchýře z 32 ml/cmH₂O na 72 ml/cmH₂O. Z počtu 180 pacientů, kteří byli před léčbou inkontinentní bylo po léčbě 132 pacientů kontinentních, tj. 73%. Pacienti, kteří před léčbou užívali anticholinergika (81,5%) je užívali i po léčbě. K přerušení anticholinergní medikace po léčbě došlo u 45 pacientů a 118 pacientů snížilo dávku anticholinergika. Efekt léčby byl přes šest měsíců¹⁷⁹.

Popat et al. publikovali výsledky prospektivní otevřené studie, léčili 44 pacientů s NDO aplikací 300 U onaBTA a 31 pacientů s IDO aplikací 200 U onaBTA. Ve skupině pacientů s NDO dosáhli za 16 týdnů po léčbě signifikantního zvýšení cystometrické kapacity z 229 ml na 427 ml tj. o 180%, snížení maximálního detruzorového tlaku z 60,8 cmH₂O na 26,9 cmH₂O tj. o 55% a významného poklesu epizod inkontinence o 46%. Plně kontinentních bylo čtyři týdny po léčbě 64% pacientů a 16 týdnů po léčbě 55,2% pacientů. V této skupině 33 pacientů (76,7%) užívalo před léčbou anticholinergika. Po léčbě je 17 z nich vysadilo ve 4. týdnu léčby a sedm pacientů snížilo dávku anticholinergik¹⁸⁰. Obdobné výsledky publikovali také Grosse et al.⁹⁸ a Del Popolo et al.¹⁸¹.

V české literatuře publikovali nejobsáhlejší práci Krhut et al., kteří u souboru 42 pacientů s neurogení dysfunkcí dolních močových cest po spinálním poranění, s roztroušenou sklerózou a při kongenitálních míšních dysrafismech aplikovali dávku 1000 U aboBTA. Ve skupině pacientů po spinálním poranění (n=29) prokázali po léčbě plnou kontinenci u 58 % pacientů a denní kontinenci u 27,6% pacientů. Došlo k signifikantnímu nárůstu cystometrické kapacity z 194,8 ml na 317 ml a poklesu maximálního detruzorového tlaku ze 76,2 ml na 33,8 ml. Délka efektu léčby byla 6,6 měsíce. Také změny urodynamických parametrů v dílčích souborech pacientů s roztroušenou sklerózou a spinálními dysrafizmy byly statisticky signifikantní. Kontinence bylo dosaženo u 100% pacientů s roztroušenou sklerózou resp. 25% pacientů se spinálními dysrafizmy¹⁸².

Recentně největší a podle mého názoru nejvýznamnější práci publikovali Cruz et al.¹⁸³. Jde o multicentrickou, randomizovanou, placebem kontrolovanou studii, do které bylo zařazeno celkem 275 pacientů s NDO po spinálním poranění nebo při roztroušené skleróze. Po randomizaci v poměru 1:1:1 proběhla léčba dávkou 200 U nebo 300 U onaBTA resp. placebem. V případě opakování léčby byli již pacienti v placebo skupině léčeni aplikací onaBTA. Při kontrolách za dva, šest a dvanáct týdnů prokázali signifikantní snížení epizod inkontinence proti skupině pacientů léčených placebem. Největší pokles epizod inkontinence nastal druhý týden po léčbě. V obou skupinách léčených onaBTA prokázali významné zlepšení cystometrické kapacity po léčbě z 247,3 ml na 404,4 ml (o 163,6%) ve skupině léčené dávkou 200 U onaBTA a z 246,8 na 404 ml (o 163%) ve skupině léčené dávkou 300 U onaBTA. Statisticky významné byly i změny maximálního detruzorového tlaku, reflexního objemu a compliance močového měchýře.

Další významnou prací je sdělení Ginsberga et al. Do mezinárodní, randomizované, placebem kontrolované studie, zařadili celkem 416 pacientů s NDO po spinálním poranění nebo při roztroušené skleróze. Po randomizaci proběhla léčba aplikací 200 U, 300 U onaBTA nebo

placebem. Také v této studii byla prokázána vysoká efektivita léčby onaBTA. Za šest týdnů po léčbě došlo k signifikantnímu zlepšení sledovaných urodynamických parametrů a významnému poklesu počtu epizod inkontinence. Změna kvality života dle dotazníku I-QOL byla signifikantní proti léčbě placebem. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patřily retence moči a močová infekce. Retence moči se v podskupině pacientů, kteří se před výkonem nekatetrizovali, vyskytla u 10% pacientů léčených placebem a 35% resp. 42% pacientů léčených dávkou 200 U resp. 300 U onaBTA¹⁸⁴.

Ve skupině pacientů léčených aplikací onaBTA subslizničně jsme po léčbě dosáhli snížení epizod inkontinence o 74%. Při kontrolním urodynamickém vyšetření došlo k nárůstu cystometrické kapacity o 99,6%, která odpovídala nárůstu kapacity dle mikčního diáře (100,9%). Efekt léčby trval v průměru 7,3 měsíce (v rozmezí 5-12 měsíců).

První zkušenosti se subslizniční aplikací publikoval Kuo v roce 2005, jednalo se ovšem o léčbu idiopatické hyperaktivity detruzoru¹⁸⁵ a syndromu bolestivého měchýře¹⁸⁶.

V práci věnované subslizniční aplikaci v léčbě NDO publikovali Kuo et al. výsledky léčby 24 pacientů se spinální lézí nebo po cévní mozkové příhodě, které léčili aplikací 200 U onaBTA podaného subslizničně (40 injekcí, 5U/0,5 ml). Za měsíc po léčbě dosáhli významného nárůstu cystometrické kapacity a objemu močového měchýře při první netlumené kontrakci se signifikantním poklesem maximálního detruzorového tlaku. Za tři měsíce po léčbě byla změna sledovaných parametrů významná, ale absolutní hodnoty byly již nižší. Kompletní kontinence dosáhli u 8,3% a zlepšení inkontinence u 41,7% pacientů ve skupině pacientů po cévní mozkové příhodě a ve skupině pacientů s míšní lézí u 33,3% resp. 58,3%. Klinický efekt po třech měsících postupně mizel a za šest měsíců po léčbě došlo k relapsu u všech léčených pacientů. Z léčby v této studii více profitovali pacienti s míšní lézí¹⁸⁷. V jiné práci publikovali Kuo et al. soubor 40 pacientů s NDO a 35 pacientů s IDO u kterých selhala klasická anticholinergní terapie¹⁸⁸. Po randomizaci provedli léčbu aplikací 100 U onaBTA (n=23), 150 U onaBTA (n=25) nebo 200 U onaBTA (n=27). Aplikaci prováděli subslizničně do 40 míst. Anticholinergní terapii vysadili před léčbou. Kontrolní urodynamické vyšetření bylo provedeno za jeden a tři měsíce po léčbě. Do souboru zařadili pouze pacienty, kteří močili spontánně a neměli reziduum větší než 150 ml. Zlepšení kontinence hodnotili v rozsahu škály 0-3 dle Schurch¹⁶⁴. Při zhodnocení urodynamického vyšetření za měsíc po léčbě zaznamenali signifikantní zvýšení objemu močového měchýře při první netlumené kontrakci, cystometrické kapacity a pokles maximálního detruzorového tlaku. Při vyšetření za tři měsíce po léčbě již byla změna cystometrické kapacity a maximálního detruzorového tlaku

u skupiny léčené dávkou 100 U onaBTA nesignifikantní. Plně kontinentních bylo po léčbě 34,8%, 36% a 40,7 % pacientů léčených dávkou 100 U, 150 U a 200 U onaBTA. Efekt léčby byl 6,7 měsíce (4-12) u skupiny léčené dávkou 200 U onaBTA, 5,5 (5-9) měsíce u skupiny léčené dávkou 150 U onaBTA a 3,5 (3-7) měsíce u skupiny léčené dávkou 100 u onaBTA. Jako optimální léčebnou dávku uvádějí autoři 200 U onaBTA pro léčbu NDO a 100 U onaBTA pro léčbu IDO. Důležitým závěrem této práce je poznatek, že i malé dávky onaBTA zlepšily sledované urodynamické parametry a kontinenci. V komentáři k této práci se objevily připomínky, že skladba pacientů ve skupině s NDO (n=35), kde bylo 22 pacientů po cévní mozkové příhodě nebo s Parkinsonovou chorobou a 18 pacientů po spinálním poranění, mohla ovlivnit výsledek této studie¹⁸⁸.

Akbar et al. publikovali studii s výsledky léčby NDO u 44 pacientů (25 dospělých pacientů po spinálním poranění a 19 dětí s myelodysplazií). K léčbě byl použit aboBTA zpočátku v dávce 1000 U, později pro výskyt vedlejších nežádoucích účinků v dávce 750U (u dětí 20 U/kg, ale ne více než 400 U). Po léčbě zaznamenali signifikantní zlepšení cystometrické kapacity a maximálního detruzorového tlaku ($p < 0,001$) proti vstupním parametrům jak u dospělých, tak u dětských pacientů. Obdobné výsledky prokázali i při opakovaných aplikacích. Průměrná doba sledování byla 4,5 roku. Autoři v práci nehodnotí zvlášť výsledky při subslizniční aplikaci a podání do detruzoru, pouze uvádí, že intramurální podání používají v případě močového měchýře s malou kapacitou a u pacientů po opakovaných výkonech. V závěru práce zdůrazňují, že preferují subslizniční podání, které se jim zdá bezpečnější a stejně efektivní jako podání intramurálně do detruzoru¹⁶⁹.

Krhut et al. v otevřené prospektivní randomizované studii publikovali soubor 32 pacientů s NDO po spinálním poranění, u kterých nebyla úspěšná standardní léčba anticholinergiky. Po randomizaci byla provedena léčba 300 U onaBTA aplikovaných do 30 míst detruzoru se šetřením trigona metodou intramurální injekce nebo subslizniční aplikací (také 30 injekcí se šetřením trigona). Po léčbě došlo k významnému poklesu epizod inkontinence ve sledovaném období u obou skupin pacientů z průměrných 2,5 epizod inkontinence na 0,2 u skupiny léčené aplikací do detruzoru resp. z 3,0 na 0,17 epizod inkontinence u skupiny léčené subslizniční aplikací. Dále došlo po aplikaci léku do detruzoru ke statisticky významnému zvýšení cystometrické kapacity močového měchýře o 182% a poklesu maximálního detruzorového tlaku ze 75,3 cmH₂O na 27,6 cmH₂O. Po subslizniční aplikaci došlo k signifikantnímu navýšení cystometrické kapacity o 195% a poklesu maximálního detruzorového tlaku z 80,3 cmH₂O na 22 cmH₂O. Opakování léčby si vyžádalo 64,3% pacientů po subslizniční aplikaci a 88,8% pacientů ve skupině s aplikací do detruzoru. Při porovnání výsledků obou skupin

nebyly nalezeny statisticky signifikantní rozdíly¹⁷⁰.

Santaniello et al. publikovali soubor 25 pacientů s NDO po spinálním poranění. Po randomizaci byla léčba u první skupiny provedena dávkou 300 U onaBTA subslizničně, včetně injekcí v oblasti trigona. V druhé skupině proběhla léčba stejnou dávkou, ale s aplikací do detruzoru. Kontrolní urodynamické vyšetření bylo provedeno za jeden a tři měsíce po léčbě. U skupiny léčené subslizniční aplikací bylo za jeden i tři měsíce po léčbě pozorováno signifikantní snížení epizod inkontinence i počtu katetrizací, signifikantní zvýšení objemu močového měchýře při první netlumené kontrakci (z 242 ml na 354 ml), cystometrické kapacity (z 279 ml na 358 ml) a také signifikantní pokles maximálního detruzorového tlaku. U skupiny léčené aplikací do detruzoru autoři zaznamenali také signifikantní pokles epizod inkontinence a počtu katetrizací. Reflexní objem a kapacita močového měchýře se zvýšily signifikantně (z 214,6 ml na 323 ml resp. z 290 ml na 370 ml). Při porovnání obou forem aplikace nezaznamenali statisticky signifikantní rozdíl¹⁸⁹.

Zajímavým parametrem pro posouzení efektivity léčby je sledování výskytu netlumených kontrakcí detruzoru při kontrolním urodynamickém vyšetření po léčbě. V naší práci jsme zaznamenali absenci netlumených kontrakcí po léčbě u čtyřech pacientů ve skupině léčené subslizniční aplikací (n=12) tj. u 33% a u jednoho pacienta ve skupině léčené aplikací onaBTA do detruzoru (n=11).

Při kontrolním urodynamickém vyšetření za 6 týdnů po léčbě Cruz et al. neprokázali netlumenou kontrakci detruzoru u 64,4% pacientů léčených dávkou 200 U a u 59,5% pacientů léčených dávkou 300 U onaBTA¹⁸³. Schurch et al. uváděli absenci netlumených kontrakcí alespoň při jedné návštěvě po léčbě (200 U nebo 300 U onaBTA) u 55% pacientů, zatímco ve skupině léčené placebem jen u 10% pacientů⁹⁷.

Hodnota detruzorového tlaku při první netlumené kontrakci byla jedním z parametrů, kde jsme zaznamenali signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami pacientů. V praxi se častěji pro posouzení efektivity léčby používá spíše maximální detruzorový tlak. V tomto parametru jsme rozdíl mezi oběma skupinami neprokázali.

Přestože lze výsledky ve skupině se subslizniční aplikací porovnat s menším počtem prací, jsou naše závěry srovnatelné s citovanými pracemi. Výsledky naší studie na limitovaném počtu pacientů prokázaly významné zlepšení sledovaných urodynamických parametrů v jednotlivých skupinách a neprokázali jsme rozdíl mezi subslizničním podáním a aplikací do detruzoru. Ačkoliv současná doporučení International Continence Society⁴⁴ nestanovují pro fázičku nebo terminální detruzorovou kontrakci žádnou mezní hranici (amplitudy nižší než 5

cmH₂O nelze v praxi většinou detekovat), byla minimální amplituda detruzorového tlaku při netlumené kontrakci v našem souboru 46 cmH₂O.

K léčbě jsme použili dávku 300 U onaBTA. V době zahájení disertační práce ještě nebyla jednoznačná shoda na doporučené léčebné dávce onaBTA.

Studie s dávkou 100 U vs. 300 U onaBTA, kterou publikovali Truzzi et al. prokázala lepší efekt vyšší dávky¹⁹⁰. Studie s dávkou 100 U vs. 150 U onaBTA, kterou publikovali Gousse et al. prokázala stejnou efektivitu obou dávek¹⁹¹.

Schurch et al. ve své prvotní práci¹⁶⁴ pozorovali u dvou pacientů léčených dávkou 200 U onaBTA nedostatečnou léčebnou odpověď a považovali tuto dávku za nedostatečnou. V další práci - randomizované, placebem kontrolované studii poté nenalezli rozdíl mezi dávkou 200 a 300 U onaBTA a jejím vlivem na snížení počtu epizod inkontinence a zvýšením kapacity močového měchýře⁹⁷. Existují také klinické zkušenosti s léčbou NDO dávkou 400 U onaBTA¹⁹².

Zásadní závěr přinesly shodně dvě významné práce poslední doby. V největší doposud publikované randomizované studii Cruz et al. při porovnávání dávky 200 U nebo 300 U onaBTA v léčbě NDO nezjistili signifikantní rozdíl v efektu obou dávek¹⁸³. Ke stejnému výsledku dospěli Ginsberg et al., kteří také rozdíl neprokázali. Při použití dávky 300 U dokonce zaznamenali stejnou dobu efektu léčby, ale více nežádoucích účinků a o 7% více retencí moči s nutností katetrizací¹⁸⁴.

Dávka 200 U onaBTA je nyní oficiálně registrovaná pro použití v urologii (léčbu NDO) včetně České republiky.

Zkušenosti s efektem různých dávek aboBTA publikovali Grise et al. Porovnávali dávku 500 U a 750 U aboBTA. Větší zlepšení sledovaných urodynamických parametrů zaznamenali ve skupině pacientů léčených dávkou 750 U, ale rozdíl nebyl signifikantní¹⁹³. Grosse et al. porovnávali efekt léčby NDO dávkou 500 U, 750 U a 1000 U aboBTA s dávkou 300 U onaBTA. Za tři měsíce po léčbě se signifikantně zlepšily všechny sledované urodynamické parametry u obou skupin pacientů. Mikční objem při katetrizaci se v obou skupinách proti stavu před léčbou signifikantně nezměnil. Změny sledovaných urodynamických parametrů mezi jednotlivými podskupinami pacientů léčených rozdílnou dávkou aboBTA nebyly signifikantní. Při vyhodnocení korelace dávka – efekt pro jednotlivé dávky aboBTA byl efekt léčby 5,5 měsíce pro 500 U aboBTA, 14,5 měsíce pro 750 U aboBTA a 16,1 měsíce pro dávku 1000 U aboBTA. Celkově byl efekt léčby ve skupině léčené aboBTA průměrně 13,0 měsíců a ve skupině léčené onaBTA 10,1 měsíce¹⁹⁴.

Při porovnání léčebného efektu onaBTA a aboBTA Schurch et al. prokázali lehce vyšší efekt aboBTA proti onaBTA, ale může to být interpretováno jako výsledek nekomparativní dávky¹⁹⁵.

V porovnání efektivity aboBTA a onaBTA v poměru dávky 3:1 má aboBTA silnější efekt, delší dobu trvání léčby, ale také více nežádoucích účinků než onaBTA. To potvrzuje, že v praxi lze použít asi lépe poměr <3:1¹⁹⁶.

Grafickým znázorněním vztahu dávka – efekt je křivka tvaru paraboly, pokud je dosažen vrchol, tak již další eskalace dávky nemá vliv na efekt léčby^{120, 152}. Další zvýšení dávky navíc významně zvyšuje riziko nežádoucích účinků léčby. Platí proto pravidlo o použití nejnižší dávky, která je možná k dosažení klinického efektu. Je zřejmé, že biologický efekt léčby zásadně ovlivňuje dávka. Vzhledem k tomu, že oba preparáty BTA mají natolik odlišné biologické a antigenní účinky, nelze je pro klinické použití zaměňovat.

Zatím neexistuje randomizovaná studie, která by přímo porovnávala různé preparáty s ohledem na korelaci dávky, efektivity a bezpečnosti aplikace.

V délce trvání efektu terapie jsme neprokázali mezi oběma skupinami rozdíl. V našem souboru byla délka trvání efektu léčby při dolní hranici publikovaných dat (7,3 měsíců při subslizniční aplikaci a 6 měsíců při aplikaci do detruzoru), také absence netlumených kontrakcí při kontrolním urodynamickém vyšetření se vyskytla v nižším procentu případů. Pacienti v našem protokolu anticholinergika po celou dobu studie neužívali. Domníváme se, že to může být příčinou relativně kratšího trvání efektu léčby.

V literatuře se uvádí doba trvání efektu léčby při aplikaci do detruzoru v rozmezí 6-9 měsíců (ojediněle až 12 měsíců)^{98, 164, 179}. Při aplikaci do sfinkteru je doba trvání efektu léčby 3-4 měsíce¹⁹⁷. Z výše uvedeného je zřejmé, že mechanismus působení BTA je odlišný v hladké a příčně pruhované svalovině.

Klinický a urodynamický efekt terapie BTA kulminuje mezi 1. - 4. týdnem po aplikaci a udržuje se po dobu 24 – 36 týdnů¹⁶⁶.

Grosse et al. publikovali dobu trvání účinku po aplikaci 300 U onaBTA nebo 750 U aboBTA přibližně 10,5 měsíce (hodnota odečtena z grafu). Mezi efektem léčby po prvních čtyřech aplikacích nebyl statisticky signifikantní rozdíl. Studie dále porovnávala efektivity léčby mezi oběma preparáty, nebyl prokázán rozdíl mezi efektem onaBTA a aboBTA. Studie však na počátku používala dávku 1000 U aboBTA, která byla později pro vysoký výskyt nežádoucích účinků snížena na dávku 750 U aboBTA. Nicméně výsledky ve skupině léčené onaBTA lze považovat za relevantní⁹⁸.

Cruz et al. prokázali efekt léčby 42,1 týdne tj. 9,5 měsíce. Efekt byl stejný jak ve skupině

léčené dávkou 300 U, tak ve skupině léčené dávkou 200 U onaBTA¹⁸³. Ginsberg et al. prokázali efekt léčby 256 dnů a 254 dnů (8,5 měsíce) při léčbě NDO dávkou 200 U resp. 300 U onaBTA. Jak již bylo uvedeno výše, nebyl v obou studiích prokázán rozdíl v efektivitě obou dávek¹⁸⁴.

Délka účinku terapie může být ovlivněna závislostí na současném používání anticholinergik. Sievert et al. na posledním kongresu Evropské urologické asociace (27. kongres EAU, Paris, 2012) publikovali práci, kde vliv anticholinergik neprokázali¹⁹⁸. Prezentovali velký soubor 691 pacientů s NDO při roztroušené skleróze nebo po spinálním poranění. Pacienti byli po randomizaci léčeni dávkou 200 U nebo 300 U onaBTA či placebem. Někteří pacienti ve studii přestali před začátkem studie užívat anticholinergika. Post – hoc analýzou potom hodnotili efektivitu a bezpečnost léčby pouze onaBTA nebo v kombinaci s anticholinergiky. Při použití obou dávek onaBTA byly zaznamenány signifikantní nárůsty cystometrické kapacity, objemu močového měchýře při první netlumené kontrakci a signifikantní poklesy počtu epizod inkontinence. Při analýze výsledků pacientů, kteří užívali anticholinergika a kteří je neužívali, nebyl v těchto parametrech zaznamenán signifikantní rozdíl. Také v délce trvání efektu (medián doby, kdy žádali pacienti další léčbu) nebyl signifikantní rozdíl. V podskupině užívající anticholinergika to bylo 269 resp. 296 dnů při léčbě dávkou 200 U resp. 300 U onaBTA a ve skupině bez anticholinergní terapie to bylo 266 resp. 253 dní při léčbě dávkou 200 U resp. 300 U onaBTA. Také v četnosti nežádoucích účinků, mezi které patřily nejčastěji močová infekce a nutnost zahájení intermitentní katetrizace, nebyl u obou těchto podskupin rozdíl.

Nelze opominout fakt, že na efekt léčby a jeho trvání může mít také vliv etiologie NDO. Cruz et al. prokázali ve své studii signifikantní zlepšení ve snížení počtu epizod inkontinencí u podskupiny pacientů s roztroušenou sklerózou proti podskupině pacientů po spinálním poranění¹⁸³. Jsou také zkušenosti, že léčba pacientů s NDO po poranění krční míchy vykazuje kratší dobu trvání efektu. Tato závislost souvisí se závažností NDO¹⁸⁴.

V naší práci jsme použili koncentraci BTA a počet injekcí původně popsanou Schurch¹⁶⁴. Je prokázáno, že při vyšším ředění se může zvýšit difúze BTA a tím zvýšit terapeutický efekt. Může to mít také vliv na vyšší výskyt nežádoucích účinků. K prokázání optimální koncentrace BTA neexistují validní studie a je značná variabilita aplikačních protokolů tj. v množství roztoku, do kterého se ředí BTA, počtu a objemu jednotlivé injekce¹⁶⁸. Účinná dávka BTA by měla být podávána v co nejmenším objemu, tkáňová difúze BTA roste s klesající koncentrací. Při běžné koncentraci 10U onaBTA/1 ml dochází k difúzi

léku v průměru 1-3 cm kolem místa vpichu. Důležité je dosáhnout vysoké koncentrace v místě aplikace s poklesem gradientu směrem od místa vpichu¹⁹⁹.

Důkaz o tom, jakou roli hraje objem jednotlivé injekce tj. koncentrace BTA, přinesli recentně Coelho et al.²⁰⁰. V experimentu na prasatech testovali dávku 2 U onaBTA/2μl vs. dávku 2 U onaBTA/20 μl. Distribuční prostor onaBTA po aplikaci jedné injekce měřili pomocí značené protilátky proti SNAP-25. Prokázali signifikantně větší imunoreaktivitu po injekci aplikované ve 20 μl. Imunoreaktivitu po injekci v tomto objemu prokázali dokonce i na protilehlé stěně močového měchýře a dominantně byla v 85% reaktivní cholinergní vlákna. Při instilační léčbě použili dávku 50U onaBTA/2 ml vs. placebo. Při hodnocení nenalezli imunoreaktivitu vláken v detruzoru ani subslizničním prostoru, ačkoli v jiných studiích vykazovala instilační léčba jistou míru efektivity¹⁷¹. Z této studie vyplývá, že stejná dávka ředěná do většího objemu obsadí více SNAP 25 ve větším distribučním prostoru²⁰⁰.

Objem roztoku, do kterého se ředí BTA, je v rozpětí od 3 ml do nejčastěji 30 ml. Koncentrace 10U onaBTA na 1 ml pro jednu jednotlivou injekci je nejčastější, ale existují zkušenosti s menším aplikačním objemem 10U/0,5 ml⁹⁸, 10U/0,2 ml²⁰¹ nebo s objemem 10U/0,1 ml²⁰². Poslední velké studie pracují s koncentrací onaBTA 6,7U/ ml^{183, 184}.

Počet injekcí při aplikaci BTA také není ustálený a pohybuje se mezi 10-40 injekcemi. Nejčastější je aplikace do 30 míst detruzoru, jak ve své původní práci popsali Stöhrer a Schurch^{164, 203}, Del Popolo et al. popisují výsledky s aplikací do 20 míst detruzoru¹⁸¹. Pouze jedna studie porovnává na malém počtu pacientů výsledky při aplikaci do 10 nebo 30 míst detruzoru bez prokazatelného rozdílu²⁰⁴.

V současné době lze považovat za zlatý standard aplikaci roztoku 30ml ml BTA do 30 míst detruzoru s 1 ml na jednotlivou aplikaci. Při současně schválené dávce 200 U onaBTA pro léčbu NDO je potom koncentrace jednotlivé injekce 6,7 U onaBTA/1 ml (při předpokládaném počtu 30 aplikací).

Aplikace do detruzoru formou intramurální injekce je standardní metodou aplikace BTA a naprostá většina autorů referuje své zkušenosti a výsledky právě s touto formou aplikace BTA^{167, 179}.

Při variabilní síle detruzoru močového měchýře s sebou přináší intramurální aplikace riziko podání BTA mimo detruzor močového měchýře v případě tenkých detruzorů nebo riziko systémového podání v případě aplikace do cévy ve svalovině (významně zvyšuje možný systémový nežádoucí účinek léku). Variabilita tloušťky detruzoru je závislá především na pohlaví, věku, náplni močového měchýře a přítomnosti neurogenní léze či obstrukce. Při

hyperaktivitě detruzoru následkem opakovaných kontrakcí detruzoru dochází k jeho hypertrofii. Tloušťku detruzoru lze neinvazivně měřit pomocí ultrazvuku. Hakenberger et al. zhodnotili soubor 338 zdravých pacientů, při transabdominálním ultrazvukovém vyšetření s náplní močového měchýře 100-200 ml a našli průměrnou tloušťku detruzoru 3,3 mm u mužů a 3,0 mm u žen. Hodnota lehce stoupala s věkem, ale míra korelace byla slabá²⁰⁵. Manieri et al. při porovnání tloušťky stěny močového měchýře našli rozdíl mezi skupinou mužů bez obstrukce výtokového traktu dolních močových cest a skupinou mužů s obstrukcí - 3,4 mm vs. 5,3 mm ($p < 0,001$)²⁰⁶. Blatt et. al. naproti tomu tento rozdíl nepotvrdili. Ve své prospektivní studii u 180 pacientů také neprokázali vztah mezi tloušťkou detruzoru a jeho hyperaktivitou²⁰⁷. U žen našli Robinson et al.²⁰⁸ signifikantní rozdíl mezi tloušťkou stěny močového měchýře u zdravých žen a u žen s OAB - 5,1 mm vs. 6,7 mm ($p < 0,001$), ke stejnému závěru dospěli také Lekskulchai a Dietz²⁰⁹.

Výsledky jednotlivých prací jsou tedy natolik rozdílné a měření zatíženo značnou chybou (vyplývající z variabilní náplně močového měchýře při měření), že lze ultrazvukové měření tloušťky stěny detruzoru použít pouze jako pomocné a orientační²¹⁰.

Morfologickým zhodnocením distribuce BTA v detruzoru se zabývali Mehnert et al., kteří ve své pilotní práci hodnotili u šesti pacientů distribuci onaBTA v detruzoru. K léčbě použili standardně cystoskopicky aplikovaný onaBTA s přidáním magnetické kontrastní látky gadopentátu. Ihned po aplikaci provedli magnetickou rezonanci. Prokázali, že pouze 82,4% podané látky je v detruzoru. Zbýlých 17,6% bylo v perivezikální tukové tkáni²¹¹. V jiné práci Boy et al. prokázali, že dokonce až 33% roztoku BTA je po aplikaci mimo místo distribuce, tedy stěnu detruzoru²¹².

K určitému úniku BTA může po aplikaci dojít také místem vpichu po odstranění jehly. Předpokládá se, že toto množství je velice malé a odpovídá malému průměru jehly. Při použití barviva „metylen blue“ k obarvení roztoku léku a fotometrickém hodnocení lavážní tekutiny po cystoskopické aplikaci udával Madersbacher po aplikaci onaBTA v dávce 170-400 U průměrnou ztrátu 1,96-19,2 U (medián 5,5 U), což bylo vzhledem k aplikované dávce zanedbatelné²¹¹.

V současné době je již na trhu nová generace ultratenkých flexibilních jehel, kde konec jehly zpravidla nepřesahuje délku 4 mm. Snahou je, aby se optimalizací délky a průměru jehly minimalizoval únik farmaka punkčním kanálem do močového měchýře nebo do perivezikální tkáně.

Problematická je aplikace BTA do detruzoru zejména u pacientů s výraznou trabekulární hypertrofií svaloviny detruzoru, kde jsou vytvořeny hypertrofické svalové trávce

s množstvím pseudodivertiklů s tenkou stěnou mezi nimi. Právě v těchto případech je riziko podání BTA mimo stěnu detruzoru vysoké.

Subslizniční podání je novou alternativou ke klasickému podání roztoku do detruzoru. Podání do subslizničního prostoru lze endoskopicky vizuálně dobře kontrolovat, protože se při něm vytváří typický „bulking“ sliznice. Hlavní výhodou této formy podání vidíme v tom, že lze vizuálně snadno kontrolovat cílový distribuční prostor a množství látky, které se dostává mimo něj je prakticky nulové. Tato metoda se nám jeví také bezpečnější, protože odpadá riziko náhodného podání do drobných cév v detruzoru s rizikem systémových nežádoucích účinků. Zkušenosti našeho souboru neprokázaly na malém počtu pacientů rozdíl v efektivitě léčby. Lze předpokládat, že množství látky, které se při subslizniční aplikaci dostává mimo distribuční prostor je téměř nulové.

Nejobsáhlejší práci se subslizniční aplikací publikovali Kuo et al., kteří referovali výsledky léčby u souboru 45 pacientů s idiopatickou detruzorovou hyperaktivitou refrakterních na klasickou anticholinergní medikaci. Soubor rozdělili na třetiny a BTA aplikovali v dávce 100 U onaBTA do detruzoru močového měchýře se šetřením trigona (100 U onaBTA/20 ml, 40 injekcí), subslizničně se šetřením trigona (stejně ředění a počet injekcí) a u třetí skupiny aplikovali pouze do trigona a spodiny močového měchýře (100 U onaBTA/5 ml, 10 injekcí). Úspěšnost hodnotili dle dotazníku, poklesu počtu inkontinencí a efekt dosáhl u 93%, 80% resp. 67 % pacientů. Efektivita léčby klesla po 6 měsících u 67%, 47% resp. u 13% pacientů. Výsledky aplikace léku do detruzoru a subslizničně se v této práci jeví při limitovaném počtu pacientů jako srovnatelné, efektivita léčby při aplikaci pouze do trigona byla nižší a časem rychle klesala²¹³.

Instilační léčba roztoku BTA do močového měchýře může být alternativou k invazivnímu způsobu podání. Při intravezikální instilaci působí BTA na nervová zakončení v urotelu a ovlivňuje aferentní nervový přenos. V limitovaném množství pak dochází k jeho přestupu přes urotel a interakci se subslizniční nervovou sítí a vlákny svaloviny detruzoru.

Při intravezikálním podání BTA v experimentech na zvířatech bylo prokázáno snížení frekvencí kontrakce svaloviny detruzoru (nikoli amplitudy)^{214, 215}. V některých experimentálních studiích bylo k facilitaci difúze BTA použito cyklofosfamidu²¹⁴ nebo protaminsulfátu²¹⁵ k narušení glykozaminoglykanové vrstvy urotelu.

Krhut et al. publikovali pilotní studii 16 pacientek s idiopatickou detruzorovou hyperaktivitou, které byly léčeny instilací 200 U onaBTA v 50 ml fyziologického roztoku. Při

urodynamickém vyšetření za měsíc po léčbě prokázali signifikantní zvýšení kapacity měchýře při první netlumené kontrakci, změny ostatních urodynamických parametrů nebyly statisticky významné. Prokázali také signifikantní snížení počtu epizod urgentní inkontinence. Efekt léčby trval průměrně 6,8 týdne¹⁷¹.

Všechny tyto práce dokazují, že při intravezikálním podání dochází především k ovlivnění aferentních drah a sensorické funkce urotelu. Pro ověření výsledků léčby formou instilace bude zapotřebí větších, randomizovaných studií.

Existují také první práce s aplikací BTA intravezikálně systémem EMDA (electromotive drug administration)²¹⁶. Určitým novým směrem ve výzkumu mohou být preparáty, kde bude použito pro BTA nosiče, např. lipozomy²¹⁷.

Při výkonu, jak již bylo uvedeno v metodice, stejně jako většina jiných autorů, šetříme trigonum močového měchýře z obavy před vznikem VUR. Existují ovšem také práce, které vznik nebo zhoršení preexistujícího VUR po aplikaci BTA do oblasti trigona nepotvrzují. Meguid et al. u skupiny 36 pacientů s NDO léčili jednu skupinu pacientů dávkou 300 U onaBTA aplikací se šetřením trigona a druhou skupinu dávkou 100 U onaBTA aplikovanou v deseti injekcích do trigona a dávkou 200 U onaBTA aplikovanou do detruzoru. Před léčbou měli dva pacienti v první skupině unilaterální reflux 2. resp. 3. stupně, v druhé skupině měli dva pacienti unilaterální VUR 1. resp. 3. stupně. Za osm týdnů po terapii neprokázali nově vzniklý VUR, ani zhoršení stávajícího refluxu²¹⁸.

Karsenty et al. neprokázali v souboru 12 žen s idiopatickou detruzorovou hyperaktivitou po léčbě 200 U onaBTA nově vzniklý VUR. Reflux u dvou pacientek byl po léčbě na stejném stupni²¹⁹. Podle některých autorů může dokonce současná aplikace do trigona zlepšit denní kontinenci více než samotná aplikace pouze do detruzoru. V těchto studiích došlo ke zlepšení urodynamických parametrů v menším měřítku^{220, 221}. Jestli ovšem aplikace do trigona zlepší také kontrolu NDO proti standardnímu protokolu aplikace není jasné.

Pokud lze shrnout, tak není prokázáno, že by aplikace BTA do trigona vedla k vyšší incidenci VUR nebo zhoršení stávajícího VUR. Ve studiích s menšími soubory pacientů bylo po aplikaci BTA do trigona prokázáno zlepšení symptomů, které ale bylo bez vlivu na délku efektu léčby²²². V počátcích léčby NDO se autoři aplikaci do trigona vyhýbali také pro obavu z ovlivnění adrenergických a sensorických nervů. Současné znalosti o mechanismu působení BTA také na sensorické aferentní nervy a efekt na snížené uvolňování neuropeptidů tyto obavy zmírňují.

Výkon jsme prováděli rigidním cystoskopem v celkové anestezii. U pacientů s kompletní míšní lézí lze výkon provést bez anestezie, přesto se nám pro lepší komfort pacientů osvědčilo jeho provedení v krátké celkové anestézii. Zvláště u pacientů s malou kapacitou měchýře je výkon bez anestezie provázen nepříjemnými vegetativními příznaky a zvýšenou spasticitou dolních končetin. Zvýšenou pozornost je třeba věnovat pacientům s anamnézou syndromu autonomní dysreflexie. K aplikaci BTA postačí zcela standardní endoskopické vybavení. Technika aplikace BTA byla originálně popsána s použitím rigidního cystoskopu¹⁶⁴. Použití flexibilního cystoskopu je také možné. První zkušenosti s použitím flexibilního cystoskopu a tenké endoskopické aplikační jehly popsali Harper a Kuo, výkon byl proveden v topické anestezii^{201, 223}. Je zřejmé, že použití obou typů endoskopů má dobrý klinický efekt, přímé porovnání použití flexibilního nebo rigidního cystoskopu není k dispozici. Použití flexibilního přístroje se jeví s výhodou, pokud se BTA aplikuje pouze do oblasti spodiny či trigona močového měchýře, nejčastěji tedy v indikaci idiopatické detruzorové hyperaktivity¹⁶⁸.

Léčba neurogenní hyperaktivity detruzoru je provázena významným zlepšením kvality života. Zlepšení kvality života je v přímé korelaci zejména s poklesem počtu mikcí a poklesem počtu inkontinencí. Naděje na zlepšení kvality života je pro pacienty jedním z nejdůležitějších parametrů při rozhodování, zda podstoupit novou léčbu. K hodnocení kvality života jsme v souladu s Druhou mezinárodní konzultací o inkontinenci použili dotazník Incontinence -Quality of Life Questionnaire (I-QOL)²²⁴. Dotazník I-QOL je v posuzování urgentní inkontinence moči často používán, existuje ve 20 jazykových provedeních včetně českého a jeho validita je potvrzena prospektivními randomizovanými studii^{225, 226}.

Existuje i celá řada jiných standardizovaných dotazníků k hodnocení kvality života pro inkontinentní pacienty: Urinary Distress Inventory (UDI-6), Incontinence Impact Questionnaire (IIQ-7), King's Health Questionnaire (KHQ).

Studii 48 pacientů, kteří byli léčeni onaBTA v dávce 200 U nebo 300 U s akcentem na sledování změny kvality života publikovali Kalsi et al. V 16. týdnu po aplikaci onaBTA prokázali dle standardizovaných dotazníků zlepšení kvality života o 67,5±4,5% ve skupině pacientů s neurogenní hyperaktivitou detruzoru resp. o 70,3±7,7% ve skupině s idiopatickou hyperaktivitou detruzoru. Změna kvality života korelovala s poklesem frekvencí močení, urgencí a inkontinencí. Nekorelovala se vzestupem cystometrické kapacity a poklesem maximálního detruzorového tlaku²²⁷. Schurch et al. publikovali randomizovanou, placebem

kontrolovanou studii 59 pacientů léčených 200U nebo 300 U onaBTA pro neurogení hyperaktivitu detruzoru. Pacienti vyplňovali před léčbou a dále za 2, 6, 12 a 24 týdnů po léčbě dotazník I-QOL. Celkové I-QOL skóre se ve skupině pacientů léčených BTA významně zvýšilo proti skupině léčené placebem ($p < 0,05$). V absolutní hodnotě skóre došlo k navýšení (hodnoty mediánu) z 48,9 na 84,1 ve skupině léčené 200 U, ze 44,3 na 72,7 ve skupině léčené 300 U a ze 42,6 na 45,5 u skupiny léčené placebem²²⁸.

Snížení inkontinence po léčbě BTA má významný pozitivní vliv na kvalitu života dokonce i za cenu provádět intermitentní katetrizaci de novo. Kalsi et al. sledovali změnu kvality života u 43 pacientů s NDO při roztroušené skleróze po léčbě 300 U onaBTA. Prokázali 45% snížení počtu mikcí, 47% snížení nykturií, 77% pokles epizod inkontinence. Zajímavé zjištění bylo, že 98% pacientů, kteří se museli intermitentně katetrizovat udávalo zlepšení kvality života ve všech vyplněných dotaznících²²⁹. Podobné výsledky publikoval i Ehren et al.²³⁰.

Anticholinergní léčba, často používaná k léčbě NDO, je často špatně tolerována pro vysokou incidenci vedlejších účinků terapie zejména sucho v ústech, rozmazané vidění, zácpu. Doposud neexistuje srovnání mezi kvalitou života při léčbě neurogení hyperaktivity detruzoru BTA nebo léčbou anticholinergiky.

Při léčbě neurogeních dysfunkcí je kvalita života důležitý aspekt při rozhodování o modalitě léčby. Pro posouzení kvality života u neurogeních dysfunkcí dolních močových cest neexistuje specifický dotazník. K dispozici je validovaný dotazník Qualiveen® a VAS pro pacienty po spinálním poranění a s roztroušenou sklerózou. Dysfunkce močení, zejména inkontinence moči jsou obtíže, které nejvíce determinují kvalitu života hendikepovaných pacientů^{56, 115}.

Možnost opakování léčby aplikací BTA patří mezi nezanedbatelné výhody léčby NDO. Reitz et al. u souboru 20 pacientů s NDO léčených onaBTA prokázali signifikantní zlepšení kontinence, zvýšení cystometrické kapacity a snížení detruzorového tlaku po opakovaných injekcích onaBTA. Pacienti v souboru byli léčeni nejméně pětkrát. Průměrná délka trvání efektu léčby byla 7 měsíců²³¹. Del Popolo prezentovali soubor 199 pacientů, léčených dávkou 500-1000 U aboBTA. Dávka 1000 U byla později opuštěna pro výskyt svalové slabosti horních končetin. Pět aplikací absolvovalo 49 pacientů a šest pacientů absolvovalo sedm aplikací. Při opakovaných aplikacích bylo 80% kompletních léčebných odpovědí a efekt trval při opakované aplikaci průměrně šest měsíců, nezávisle na podané dávce. Vliv na sledované urodynamické parametry a zlepšení inkontinence byl stejný po první provedené léčbě i dalších aplikacích. U dvaceti z celkového počtu 199 pacientů, 15 pacientů

po první aplikaci a pět pacientů po opakované aplikaci, byl zaznamenán špatný terapeutický efekt¹⁸¹.

Doposud se neprokázalo, že by opakovaná aplikace BTA měla negativní vliv na dolní močové cesty. Giannantoni et al. referovali malý soubor pacientů po spinálním poranění s NDO, kteří měli aplikován BTA průměrně 7,2 krát. Studie potvrdila stejnou efektivitu léčby BTA i při opakovaných aplikacích. Průměrná doba efektu jednotlivých aplikací se výrazně neměnila a zůstávala i při opakovaných aplikacích prakticky stejná²³².

Karsenty et al. publikovali studii 17 pacientů, při léčbě NDO byl BTA aplikován celkem 91 krát, průměr aplikací byl 5,4 (v rozmezí 3-9). Po léčbě byl srovnatelný efekt poklesu počtu epizod inkontinencí i zlepšení cystometrické kapacity, reflexního objemu mezi první a poslední aplikací, v porovnání se vstupním vyšetřením. Nezaznamenali rozdíl v compliance detruzoru před léčbou a po opakovaných aplikacích²³³. Obdobné výsledky prokázali také Grosse et al.⁹⁸ a Schulte-Baukloh et al.²³⁴.

Histologické studie potvrdily, že po aplikaci onaBTA nedochází k histologickým změnám detruzoru. Haferkamp et al. vyhodnotili celkem 30 biopsií od 24 pacientů. V první skupině bylo 13 pacientů před první aplikací BTA, ve druhé skupině bylo šest biopsií tři měsíce po první aplikaci 300 U onaBTA a 11 biopsií s delším odstupem od provedené léčby (z toho tři pacienti po opakované léčbě). Histologicky neprokázali změny v denzitě svalových vláken, svalovou atrofií nebo jiné degenerativní změny, ani po opakované aplikaci. Stejně tak neprokázali degeneraci či smrt axonů. Regeneraci v podobě „nerve sprouting“ axonů nenalezli v žádné biopsii provedené tři měsíce po léčbě a jen ve 3 ze 7 biopsií provedených při dlouhodobém sledování (průměrně 8,8 měsíců po léčbě)⁹⁹.

U pacientů s NDO lze v histologickém preparátu detruzoru nalézt chronické změny způsobené hyperaktivitou detruzoru a chronickou močovou infekcí. Nejčastějšími histologickými změnami jsou nespecifická zánětlivá infiltrace, otok nebo fibrózní přestavba detruzoru. Compérat et al. publikovali práci, kde se zaměřili na sledování chronických změn detruzoru. Zhodnotili soubor celkem 45 pacientů, z nichž 23 pacientů nebylo léčeno onaBTA a 22 pacientů bylo léčeno dávkou 300 U onaBTA v průměru 1,5 krát (1-4 aplikace). Při porovnávání histologických preparátů neprokázali rozdíl v lokální zánětlivé reakci u pacientů, léčených a dosud neléčených aplikací onaBTA. Ve všech biopsiích byly nalezeny chronické zánětlivé změny, edém a jistý stupeň fibrózy. Neprokázali, že by aplikace onaBTA vedla k větší fibróze detruzoru, naopak, u pacientů, kteří byli léčeni onaBTA, byl stupeň fibrózy signifikantně nižší. V této studii byli pouze dva pacienti, kteří byli léčeni třemi resp. čtyřmi aplikacemi²³⁵.

Nutno poznamenat, že absence časných histologických změn po jedné aplikaci BTA neznamena nutně vyloučení strukturálních změn detruzoru v delším časovém horizontu, nebo po opakovaných aplikacích. Při průměrném věku mladého člověka po spinálním poranění 23 let (dle vlastní databáze Spinální jednotky Krajské nemocnice Liberec, a.s.) a průměrné délce efektu léčby BTA, by ho během života čekaly teoreticky desítky aplikací. Histologické změny detruzoru po tomto počtu aplikací nelze predikovat.

Po opakovaných aplikacích existuje možnost vzniku rezistence organizmu na BTA kvůli vzniku protilátek, které mohou ovlivňovat efekt léčby. Protilátky vznikají zejména proti proteinům, které obsahuje preparát BTA^{98, 234}. Selhání léčby se udává pro onaBTA 6-25% a pro aboBTA 10-32%¹⁶⁸.

Schulte-Baukloh et al. prokázali po terapii onaBTA imunoanalýzou protilátky u osmi z 25 léčených pacientů. Ve všech případech šlo o opakovanou aplikaci léčby. U 50% pacientů byl titer protilátek vysoký, ale souvislost mezi selháním léčby a titrem protilátek nebyla přesvědčivá²³⁶. Zvýšený titer protilátek při imunoanalýze prokázali i jiní autoři^{148, 159}. Absence komplexních proteinů u incoBTA snižuje počet ABTF (ABTF – antibody induced therapy failure). Pětileté zkušenosti s tímto preparátem zatím ukazují povzbudivé zkušenosti v léčbě svalové spasticity s minimálním rizikem selhání léčby²³⁷.

V případě selhání preparátů sérotypu A při imunizaci pacienta, je možno použít preparát sérotypu B (rimaBTB). RimaBTB vykazuje jinou míru efektivity, imunitního profilu a lehce delší trvání účinku. Udává se také více nežádoucích účinků¹⁵⁵. Pistolesi et al. doporučují v případě selhání léčby sérotypem A před aplikací sérotypu B nejprve provést test malou dávkou toxinu do extenzor digitorum brevis (EDB) s měřením amplitudy potenciálu po stimulaci peroneálního nervu²³⁸.

Klinické zkušenosti s preparátem rimaBTB v léčbě NDO nejsou příliš velké. Pistolesi et al. publikovali malý soubor čtyř pacientů s NDO a prokázanou rezistencí na aboBTA. Rezistenci na aboBTA a citlivost na rimaBTB ověřili EDB testem. Pacienty léčili aplikací 5000 U rimaBTB. Po druhé aplikaci došlo u všech pacientů k rozvoji rezistence²³⁹. Obdobné zkušenosti publikovali také Reitz et al.¹⁵⁵. Ghei et al. prokázali efektivitu rimaBTB v randomizované, placebem kontrolované studii u refrakterní idiopatické detruzorové aktivity. Po terapii 5000 U rimaBTB prokázali signifikantní pokles urgencí a epizod inkontinence a signifikantní nárůst kapacity močového měchýře²⁴⁰.

Problémem zůstává kratší doba efektu rimaBTB proti onaBTA či aboBTA s častějším výskytem nežádoucích účinku. Při selhání léčby jedním preparátem se doporučuje zopakovat

druhou léčbu stejným preparátem. Při dalším selhání léčby pak použít jiný preparát stejného sérotypu. Vždy je třeba vyloučit, že důvodem selhání léčby nejsou strukturální změny detruzoru s nízkou compliance detruzoru (panel expertů, 27. kongres EAU, Paris, 2012). Na vzniku rezistence se jednoznačně podílí velikost jednotlivé dávky a příliš frekventní aplikace BTA. Vliv má také předchozí rezistence na jiné preparáty a množství antigenního materiálu v preparátu¹⁴⁸.

Zkušenosti s novými preparáty v léčbě NDO jsou zatím minimální. S preparátem Prosigne[®] existuje jen jedna klinická zkušenost v léčbě NDO¹⁵³ a s preparátem PurTox[®] zkušenosti v léčbě NDO nejsou.

Dlouhodobé výsledky chronické léčby NDO jsou povzbudivé. Na podrobné výsledky, efektivitu a bezpečnost po opakované aplikaci BTA bude potřeba vyčkat závěrů prospektivních studií s delší dobou sledování pacientů.

S použitím BTA v léčbě NDO u dětí jsou zatím limitované zkušenosti. Schulte-Baukloh et al. ve svém souboru 20 dětí s NDO při meningomyelokéle prokázali zvýšení cystometrické kapacity o 35%, snížení detruzorového tlaku o 41% při léčbě onaBTA²⁴¹. Podobné výsledky zaznamenali i jiní autoři^{242, 243}.

V české literatuře publikovali první zkušenosti s léčbou hyperaktivity detruzoru u dětí Zerhau et al. Prezentovali soubor šesti dětských pacientů s neurogenní nebo non-neurogenní hyperaktivitou detruzoru léčených dávkou 10U/kg onaBTA nebo 30U/kg aboBTA endoskopickou aplikací do 25-30 míst detruzoru. U všech pacientů po třech měsících zaznamenali zvýšení cystometrické kapacity v průměru o 82%, pokles maximálního detruzorového tlaku o 52%. Ke zlepšení kontinence došlo u pěti pacientů. Jako vedlejší nález zaznamenali také u tří pacientů vymizení dilatace horních močových cest²⁴⁴.

Také u dětí jsou zkušenosti s opakovanou aplikací onaBTA²⁴⁵. Dávka pro léčbu NDO u dětí je pro onaBTA 12 U/kg²⁴⁶ a pro aboBTA 10-20U/kg^{242, 243}. Efekt léčby se udává v průměru 6-10,5 měsíců^{242, 246}. Existují též zkušenosti se subsličními aplikacemi u dětí¹⁶⁹.

Nežádoucí účinky se po aplikaci BTA do močového měchýře vyskytují velice zřídka a léčba je dobře tolerována. Zlepšení urodynamických parametrů, vliv na pokles urgencí, počtu mikcí/katetrizací a epizod inkontinence je závislé na podané dávce. Stejně tak je prokázána závislost výskytu nežádoucích účinků léčby na velikosti podané dávky²⁴⁷.

V našem souboru jsme zaznamenali jednu epizodu přechodné svalové slabosti u pacienta po aplikaci do detruzoru, která do 24 hodin spontánně odezněla, byla lehké intenzity a

nevyžádala si léčbu. Nejčastější komplikací v našem souboru byla symptomatická močová infekce, která se vyskytla u 25% pacientů po subslizniční aplikaci a 18% pacientů po aplikaci onaBTA do detruzoru. Obdobné výsledky jsou pozorovány u pacientů po urodynamickém vyšetření nebo v režimu intermitentní katetrizace²⁴⁸. Kolonizace močových cest asymptomatickou bakteriurií byla také vysoká – 66% a 81% u skupiny se subslizniční aplikací resp. s aplikací do detruzoru. Aplikaci onaBTA standardně provádíme v antibiotické cloně.

Riziko močové infekce po aplikaci BTA se udává 21-32% a riziko lokální bolesti po aplikaci do 10%^{97, 168}, riziko hematurie 3,2-5%^{168,240}. Mouttalib et al. udávali výskyt symptomatické močové infekce po léčbě u 7,1% pacientů, kolonizaci asymptomatickou bakteriurií za týden po léčbě u 31% pacientů a za šest týdnů po léčbě u 26% pacientů²⁴⁹. Snížení počtu symptomatických infekcí je po léčbě BTA další přidanou hodnotou této terapie. Je prokázána nižší incidence symptomatických močových infekcí u pacientů po léčbě BTA, zejména atak pyelonefritidy a epididymitidy^{55, 250}. Mezi hlavní důvody nižšího výskytu infekcí patří bezesporu snížení maximálního detruzorového tlaku, který snižuje výskyt VUR a refluxu moči do semenných cest. Snížení maximálního detruzorového tlaku po léčbě má také zásadní roli v ochraně horních močových cest.

Po aplikaci se může vyskytnout přechodná svalová slabost (2.2 – 6%) trvající v intervalu dva týdny až dva měsíce. Mezi další vedlejší příznaky můžeme řadit sucho v ústech (10%), obtipaci a poruchy vizu¹⁶⁸. Wyndaele et al. publikovali výskyt svalové slabosti u dvou pacientů po aplikaci BTA do detruzoru²⁵¹, Dykstra et al. pozorovali svalovou slabost u třech pacientů po podání BTA do sfinkteru, která přetrvávala 2-3 týdny²⁵². Grise et al.¹⁹³ a Grosse et al.¹⁹⁴ referovali každý po jednom případě. Mangera et al. uvádí v souhrnné analýze studií riziko závažných nežádoucích účinků po aplikaci onaBTA 2-15% a po aplikaci aboBTA 2-12%. Všechny případy spontánně odezněly a hospitalizace nebyla nutná¹⁶⁸. Více nežádoucích účinků bylo zaznamenáno u pacientů s lézí krční míchy a po léčbě dávkou 300 U onaBTA nebo 1000 U aboBTA.

V našem souboru se všichni pacienti před léčbou i po provedené léčbě intermitentně katetrizovali. Fowler et al. uvádí z metaanalytických dat, že u 154 pacientů s roztroušenou sklerózou a 121 pacientů po spinálním poranění léčených dávkou 200 U, 300 U onaBTA nebo placebem bylo zaznamenáno minimum závažných nežádoucích účinků léčby. Intermitentní katetrizaci potřebovalo 30% pacientů léčených dávkou 200 U, 42% pacientů léčených dávkou 300 U. V kontrolní skupině léčené placebem potřebovalo intermitentní katetrizaci pouze 12% pacientů²⁵³. Cruz et al. uvádějí obdobné výsledky. Po prvním cyklu léčby 200 U, 300 U

onaBTA nebo placebem se začalo nově katetrizovat 30%, 42% resp. 12% pacientů¹⁸³.

Intermitentní katetrizace není problém pro většinu pacientů s NDO, kteří tuto techniku používali již před léčbou. Intermitentní katetrizace je pacienty s neurogení dysfunkcí močení dobře akceptována a v dlouhodobém horizontu má minimum komplikací. Před zvažovanou léčbou BTA je vždy třeba pacienty upozornit na možnou nutnost používat intermitentní katetrizaci po léčbě. Platí to zejména pro pacienty s roztroušenou sklerózou, kteří před léčbou močili spontánně.

Na závěr nelze kromě medicínské problematiky opomenout ani **ekonomickou rozvahu** o nákladnosti/efektivitě léčby BTA, která nebyla předmětem této studie. Kalsi et al. porovnávali léčby IDO a NDO aplikací 200-300 U onaBTA se standardní terapií. Pomocí dotazníků monitorovali pokles spotřeby anticholinergik, inkontinenčních pomůcek, katétrů pro intermitentní katetrizaci a potřebu čerpání zdravotní péče. Léčba aplikací onaBTA se prokázala jako efektivnější a levnější. Neprokázáli signifikantní rozdíl mezi cenou léčby idiopatické a neurogení hyperaktivity detruzoru²⁵⁴.

Vzhledem k tomu, že léčba BTA se indikuje v případě selhání standardní terapie anticholinergiky, provádí se porovnání ekonomické náročnosti léčby BTA nejčastěji s metodou sakrální neuromodulace, která může být alternativou miniinvazivní léčby BTA. Siddiqui et al. prokázali, že během prvních dvou let je v poměru cena-efekt levnější léčba BTA²⁵⁵. Cenově výhodnější je neuromodulace až při opakované aplikaci BTA. Leong et al. vytvořili pro ekonomické porovnání metody sakrální neuromodulace a aplikace BTA matematický model, který byl postaven na datech (cenách) roku 2008. Sakrální neuromodulace byla levnější metodou léčby dokonce až po pěti letech²⁵⁶.

Povzbudivé výsledky v léčbě NDO, minimální invazivita a bezpečnost výkonu vedly k rychlému rozšíření léčby BTA také pro jiné urologické diagnózy.

Rychle se rozšiřuje léčba **idiopatické detruzorové hyperaktivity** (IDO). Dmochowski et al. hodnotili efektivitu onaBTA ve stoupající dávce od 50U do 300 U v léčbě IDO v porovnání s placebem. Dávka 100 U onaBTA se jeví v této studii jako optimální v poměru zlepšení symptomů a rizika nárůstu rezidua s nutností katetrizace¹⁷⁵.

Doposud největší studii publikoval Tincelo et al. K léčbě randomizovali 240 žen s IDO, léčba proběhla aplikací 200 U onaBTA nebo placebo, vyhodnoceno bylo 227 pacientek. Plně kontinentních bylo 30% pacientek po aplikaci onaBTA a 12% pacientek po aplikaci placebo.

Zaznamenali rovněž významné zlepšení urgencí, snížení počtu mikcí a zlepšení kvality života po aplikaci onaBTA. Šest měsíců po léčbě se muselo katetrizovat 16% pacientek léčených aplikací onaBTA¹⁷⁶. Mezi hlavní nevýhody léčby IDO aplikací BTA patří riziko potřeby intermitentní katetrizace. Flynn uvádí po aplikaci 200 U onaBTA nutnost intermitentní katetrizace u 19,3% pacientů²⁵⁷, Kessler et. al. uvádí po aplikaci 300 U onaBTA u 43% pacientů²⁵⁸ a Jeffery po aplikaci 500 U aboBTA 35% nových katetrizací²⁵⁹. Léčba IDO aplikací botulinumtoxinu u dětí není zatím nikterak rozšířena²⁶⁰. Výsledky jsou srovnatelné s léčbou u dospělých.

BTA je také možno využít k léčbě **detruzoro-sfinkterické dyssynergie** (DSD), která vzniká v důsledku neurogení léze lokalizované mezi PMC a sakrálním mikčním centrem. Výsledkem je ztráta koordinované mikce a vysoký intravezikální tlak při DSD je jednou z hlavních příčin poškození horních močových cest. Spazmolytické léky nebo alfablokátory pomáhají snižovat uretrální obstrukci, ale často jsou málo efektivní. Intermitentní katetrizace je jednoduchá a celkem vyhovující terapie této dysfunkce, v některých případech ale DSD často způsobuje překážku úspěšné katetrizace. Aplikace BTA pak představuje reverzibilní a minimálně invazivní variantu klasické sfinkterotomie. Největší zkušenosti jsou s aplikací BTA do sfinkteru cystoskopicky, ale lze aplikovat BTA také transperineálně¹⁹⁷.

Aplikací BTA do sfinkteru se datuje počátek jeho využití v urologii. První zkušenosti s touto metodou referoval v roce 1988 Dykstra²⁶¹. Podával onaBTA v dávce 140 – 240 U cystoskopicky do oblasti zevního sfinkteru (do dvou až tří míst) v týdenních intervalech za účelem snížení výtokové rezistence u pacientů s DSD. Zaznamenal dobrou klinickou odpověď ve smyslu snížení uretrálního tlaku v průměru o 27 cm H₂O, snížení postmikčního rezidua v průměru o 146 ml (110-217 ml). Průměrná délka trvání efektu léčby byla 50 dní.

V prospektivní studii 24 spinálních pacientů Schurch et al. srovnávali efekt jedné aplikace 100 U onaBTA v porovnání s třemi, po měsíci se opakujícími aplikacemi²⁶². U 21 pacientů byl pozorován pokles maximálního uretrálního tlaku během DSD, doby trvání DSD a bazálního uretrálního tlaku o 48%, 47% a 20%. Mezi nejdůležitější závěry této studie patří výrazně delší efekt trvání léčby u skupiny s opakovanou aplikací onaBTA proti skupině s jednorázovou aplikací onaBTA (9-13 měsíců vs. 2-3 měsíce), což potvrzuje domněnku o lepším efektu kumulativní dávky. Aktivní komparátor v léčbě DSD použili de Sèze et al., kteří u 13 pacientů s DSD po spinálním poranění porovnávali efektivitu 100 U onaBTA vs. 4ml 0.5% lidokainu. U skupiny léčené onaBTA prokázali signifikantní snížení postmikčního rezidua, maximálního uretrálního tlaku, zatímco u skupiny léčené aplikací lidokainu zlepšení

neprokázali²⁶³. Většina autorů nyní používá dávku 100 U onaBTA nebo 150 U aboBTA¹⁶⁸.

Existují také **zkušenosti s aplikací BTA do sfinkteru u pacientů s chronickou retencí moči** při akontraktilním detruzoru. Phelan et al. zkoušeli aplikaci onaBTA u pacientů s akontraktilním detruzorem. Očekávali, že snížením výtokové rezistence budou pacienti močit spontánně pomocí Valsalvova manévru. U 21 pacientů s chronickou retencí moči na permanentním katétru nebo režimu intermitentní katetrizace, bylo aplikováno 100 U onaBTA do sfinkteru. Po aplikaci byli všichni kromě jednoho schopni močit spontánně bez nutnosti katetrizace²⁶⁴. Fowler naproti tomu efekt BTA v případech chronické retence moči neprokázal²⁶⁵.

Efektivita BTA pro léčbu hypoaktivního/akontraktilního detruzoru aplikací BTA do sfinkteru není doposud prokázána a je stále kontroverzní. Naproti tomu je aplikace BTA efektivní metodou v léčbě detruzoro-sfinkterické dyssynergie s délkou účinku tři až čtyři měsíce.

Vzhledem k vysoké incidenci **benigní hyperplazie prostaty (BPH)**, která stoupá s věkem, existuje trvalá snaha o konzervativní a miniinvazivní řešení BPH. Autonomní nervový systém prostaty ovládá mimo jiné i buňky hladké svaloviny prostaty a má na ně trofický efekt. V prostatě jsou zastoupeny jak adrenergní, tak i cholinergní receptory (je zde hustá síť M₃ receptorů, zejména ve svalové vrstvě obklopující prostatické aciny). Efekt BTA byl testován i na prostatě. V pokusech na potkanech vedla injekce toxinu do prostaty k apoptóze buněk a v konečném důsledku ke zmenšení žlázy²⁶⁶. Obdobné histologické změny byly pozorovány na lidských prostatách po aplikaci BTA. Apoptóza se týkala jak stromální tak i žlázové komponenty tkáně. Řešení problematiky pacientů s chronickou retencí moči, kteří nejsou vzhledem k vysokému věku a polymorbiditě schopni operační léčby urychluje snahu nalézt miniinvazivní řešení. Silva et al. publikovali studii 21 pacientů s chronickou retencí moči, kteří nebyli schopni operační léčby. Vstupní objem prostatické žlázy byl 80 ± 10 ml. Po aplikaci onaBTA v množství 200 U (transrektálním přístupem pod UZ kontrolou do oblasti přechodné zóny) došlo ke zmenšení objemu žlázy na 47 ± 7 ml (o 40%). Třináct pacientů (81%) po výkonu spontánně močilo. Nebyly pozorovány žádné významné vedlejší účinky¹⁷³. Recentní analýzu dosud publikovaných studií vlivu BTA na LUTS způsobené benigním zvětšením prostaty publikovali Oeconomou et al.¹⁷⁴. Shromáždili 10 klinických studií na celkem 294 pacientech. BTA je možno aplikovat transuretrálně nebo transperineálně. Po transuretrální aplikaci se na jeden den zavádí permanentní katétr. Efekt terapie byl velice variabilní. Ve většině hodnocených studií došlo k signifikantnímu zlepšení Q_{max} při uroflowmetrii (11.5 – 120%) a poklesu skóre IPSS dotazníku (30.3–73.1%). Také snížení

postmikčního rezidua bylo statisticky významné (13.1-68%). Zmenšení prostaty bylo větší u pacientů s větší žlázou. U pacientů s malými prostatickými žlázami byl pokles postmikčního rezidua i zmenšení objemu prostaty nesignifikantní, nicméně všichni pacienti byli schopni spontánně močit.

Přesto, že již existují i studie porovnávající efekt aplikace BTA do prostaty s léčbou alfablokátorů²⁶⁷ nebo kombinační terapií²⁶⁸ chybí pro definitivní posouzení efektivity léčby kvalitní, randomizované, placebem kontrolované studie.

Povzbudivé výsledky léčby NDO a nové poznatky o mechanismu působení BTA na močový měchýř, zejména pak vliv na uvolnění nociceptivních mediátorů (SP, glutamát) vedly italské autory Giannantoni et al. k aplikaci onaBTA u pacientů se **syndromem bolestivého měchýře/intersticiální cystitidy**¹⁷⁷. Cílem této pilotní studie bylo zhodnotit efekt a toleranci léčby onaBTA u pacientů refrakterních na konvenční léčbu. U 14 pacientů provedli aplikaci 200 U onaBTA, v této studii byl BoNT/A aplikován do dvaceti míst trigona a spodiny močového měchýře. U 85% pacientů byla zlepšena kvalita života dle dotazníkového průzkumu, došlo k významnému poklesu frekvence mikcí a zvýšení cystometrické kapacity močového měchýře. Kuo et al. porovnávali efekt aplikace 100 U nebo 200 U onaBTA se současně provedenou hydrodistenzí močového měchýře s hydrodistenzí samotnou. Po léčbě onaBTA došlo k signifikantnímu zlepšení dle vyhodnocení mikčního deníku a urodynamického vyšetření¹⁷⁸.

I přes povzbudivé výsledky pilotních studií, zatím není aplikace BTA v léčbě PBS/IC standardní metodou. Dostupná data jsou pouze s onaBTA¹⁶⁸. K minimalizaci rizika močové retence se doporučuje podávat toxin v nižších dávkách nebo submukózně^{168, 177}, existují i práce s podáním BTA pouze do trigona²⁶⁹.

Léčba NDO aplikací onaBTA se rychle rozšířila a počet léčených pacientů prudce narůstá. Je proto několik důvodů. Prvním je absence hodnotné léčby refrakterní NDO kromě chirurgické léčby, která je pro mnoho pacientů neakceptovatelná. Druhým je jednoduchost aplikace, jde o minimálně invazivní výkon, který je možno provést i bez anestézie. Třetím důvodem je vysoká efektivita léčby, která má vliv jak na zlepšení urodynamických parametrů, tak především na pokles epizod inkontinence a kvalitu života. Dobré výsledky v léčbě NDO vedou ke hledání nových indikací pro léčbu onaBTA.

7. Vyhodnocení cílů a závěr disertační práce

V disertační práci byly stanoveny následující cíle:

- 1. Provedení klinické studie sledující efekt léčby neurogenní hyperaktivity detruzoru u pacientů po spinálním poranění endoskopickou aplikací 300 U botulinumtoxinu A. K provedení studie vypracovat klinický protokol a stanovit vědecké hypotézy. Ve studii porovnat dvě různé formy aplikace botulinumtoxinu A – subslizniční a do detruzoru.*

Mechanismus působení BTA na močový měchýř je komplexní děj, který multimodálně ovlivňuje eferentní i aferentní nervový přenos. Tyto poznatky nás opravňují hledat nové, bezpečnější, aplikační cesty BTA.

Pro klinickou studii jsme vypracovali protokol. Klinickou studii jsme registrovali u Evropské medicínské agentury. Byla schválena Státním ústavem pro kontrolu léčiv a Multicentrickou etickou komisí při Krajské nemocnici Liberec, a.s.

Před zahájením klinické studie jsme si stanovili tři hlavní vědecké hypotézy.

Hypotéza č. 1

Léčba aplikací onaBTA 300 U subslizničně zlepšuje urodynamický nález (tj. zvyšuje CC, BC-IDC, DC a snižuje p-IDC a p-max), zvyšuje mikční objem močového měchýře a snižuje počet epizod inkontinence a frekvenci močení/katetrizace za sledované období.

Hypotéza č. 2

Léčba aplikací onaBTA 300 U do detruzoru zlepšuje urodynamický nález (tj. zvyšuje CC, BC-IDC, DC a snižuje p-IDC a p-max), zvyšuje mikční objem močového měchýře a snižuje počet epizod inkontinence a frekvenci močení/katetrizace za sledované období.

Hypotéza č. 3

Výsledek léčby nezávisí na formě aplikace onaBTA 300 U, tj. léčba má stejný účinek s ohledem na sledované parametry jak při aplikaci subslizniční, tak při aplikaci do detruzoru.

Klinická studie, porovnávala dvě rozdílné cesty aplikace onaBTA – aplikaci do detruzoru a subslizničně.

V naší práci vedla aplikace 300 U onaBTA k významnému zlepšení sledovaných urodynamických parametrů. Tři měsíce po léčbě došlo u obou skupin pacientů k významnému zvýšení cystometrické kapacity, objemu močového měchýře při první netlumené kontrakci, compliance detruzoru a poklesu maximálního detruzorového tlaku u obou skupin pacientů. Současně došlo k významnému poklesu epizod inkontinence, frekvence katetrizace a k významnému zvýšení mikčního objemu. Po léčbě jsme zaznamenali významné zlepšení kvality života monitorované standardizovaným dotazníkem I-QOL.

Vědecké hypotézy č. 1 a 2 se nám nepodařilo zamítnout a přijímáme je. Přijetím hypotéz rozumíme, že je považujeme za možné.

Při porovnání výsledků obou skupin pacientů jsme s výjimkou parametru kapacity močového měchýře dle mikčního deníku a tlaku při první netlumené kontrakci neprokázali rozdíl mezi aplikací onaBTA subslizničně a do detruzoru.

Vědeckou hypotézu č. 3 se nám nepodařilo zamítnout na 5% hladině významnosti. V provedené klinické studii jsme při limitovaném počtu pacientů neprokázali rozdíl mezi subslizniční formou aplikace a aplikací onaBTA do detruzoru.

2. Vyhodnocení práce a doporučení pro klinickou praxi.

Léčba NDO aplikací onaBTA je v dnešní době metodou první volby u onemocnění refrakterních na standardní terapii anticholinergiky nebo v případech výrazných nežádoucích účinků této léčby.

Srovnatelné výsledky a tolerance subslizniční a intramuskulární aplikace umožňují nabídnout pacientům novou cestu aplikace onaBTA bez rizika systémového podání, čímž se minimalizuje riziko nežádoucích účinků léku. Prokázané zlepšení urodynamických parametrů má také zásadní význam v ochraně horních močových cest. Úprava kontinence je často jedním ze zásadních předpokladů pro resocializaci a reintegraci pacienta zpět do společnosti po těžkém spinálním traumatu a důležitým předpokladem pro spokojený partnerský život. Význam prezentovaných dat našeho souboru je v relativně vysokém počtu pacientů z jednoho centra. Nezanedbatelným kladem je homogenita souboru, kde všichni pacienti během klinické studie neužívali anticholinergika.

Doporučení pro klinickou praxi je uvedeno v následující kapitole.

8. Doporučení pro klinickou praxi

- Pro použití v urologii je registrován pouze onaBTA.
- Na základě „evidence based medicine“ (EBM) je dávka 200 U onaBTA v léčbě NDO u dospělých dostatečná, není rozdíl v efektivitě při použití vyšší dávky onaBTA.
- Léčba NDO aplikací BTA je metodou první volby u neurogení hyperaktivity detruzoru refrakterní na standardní léčbu anticholinergiky nebo v případě významnějších nežádoucích účinků této terapie.
- Mezi nejčastější cílovou skupinu pro léčbu NDO aplikací BTA patří pacienti po spinálním poranění s transverzální míšní lézí, pacienti s roztroušenou sklerózou a míšními dysrafizmy.
- V případě opakované aplikace je důležitý co nejdelší interval mezi jednotlivými aplikacemi (minimálně 6-9 měsíců). Opakovaná aplikace má stejnou efektivitu.
- Nezbytným předpokladem úspěšné léčby je dobrá anatomická kapacita močového měchýře a schopnost zvládnout intermitentní katetrizaci.
- U pacientů s NDO při spinálním poranění nad Th 6 doporučujeme provádění výkonu v celkové nebo svodné anestézii za účelem prevence syndromu autonomní dysreflexie.

9. Použitá literatura:

1. KRHUT, J. – ZACHOVAL, R. Neurální kontrola dolních močových cest. *Ces Urol*, 2011, vol. 15, no. 2, p. 69-77.
2. DE GROAT, W. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology Suppl*, 1997, vol. 6, p. 36-52.
3. GIGLIO, D – TOMBIN, G. Muscarinic receptor subtypes in the lower urinary tract. *Pharmacology*, 2009, vol. 83, no. 5, p. 259-269.
4. ANDERSSON, K.E. Antimuscarinic mechanisms and the overactive detrusor: an update. *Eur Urol*, 2011, vol. 59, no. 3, p. 377-386.
5. GROL, S. – ESSERS, P.B. - VAN KOEVERINGE, G.A. - MARTINEZ-MARTINEZ, P. - DE VENDE, J. – GILLESPIE, J.I. M(3) muscarinic receptor expression on suburothelial interstitial cells. *BJU Int*, 2009, vol. 104, no. 3, p. 398-405.
6. BIRDER, L.A. Mechanism of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction. *Nat Clin Pract Urol*, 2007, vol. 4, no. 1, p. 46-54.
7. BIRDER, L.A. – KANAI, A.J. – CRUZ, F. – MOORE, K. – FRY, C.H. Is the urothelium intelligent? *Neurourol Urodyn*, 2010, vol. 29, no. 4, p. 598-602.
8. LIPS, K.S. – WUNSCH, J. – ZARGHOONI, S. – BSCHLEIPFER, T. – SCHUKOWSKI, K. – WEIDNER, W. – WESSLER, I. – SCHWANTES, U. – KOEPESELL, H. – KUMMER, W. Acetylcholine and molecular components of its synthesis and release machinery in the urothelium. *Eur Urol*, 2007, vol. 51, no. 4, p. 1042-1052.
9. HANNA-MITCHEL, A.T. – BECKEL, J.M. – BARBADORA, S. – KANAI, A.J. - DE GROAT, W.C. - BIRDER, L.A. Non-neuronal acetylcholine and urinary bladder urothelium. *Life Sci*, 2007, vol. 80, no. 24-25, p. 2298-2302.
10. FOWLER, C.J. Integrated control of lower urinary tract-clinical perspective. *Br J Pharmacol Suppl*, 2006, vol. 147, no. 2, p. 14-24.
11. DRAKE, M.J. – FOWLER, C.J. – GRIFFITHS, D. – MAYER, E. – PATON, J.F.R. – BIRDER, L. Neural control of the lower urinary and gastrointestinal tracts: supraspinal CNS mechanisms. *Neurourol Urodyn*, 2010, vol. 29, no. 1, p. 119-127.
12. BLOK, B.F. – STURMS, L.M. – HOLSTEGE, G. Brain activation during micturition in women. *Brain*, 1998, vol. 121, no. 11, p. 2033-2042.

13. SESEKE, S. – BAUDEWIG, J. – KALLENBERG, K. – RINGERT, R.H. – SESEKE, F. – DECHENT, P. Voluntary pelvic floor muscle control: an fMRI study. *Neuroimage*, 2006, vol. 31, no. 4, p. 1399-1407.
14. HOLSTEGE, G. Micturition and the soul. *J Comp Neurol*, 2005, vol. 493, no. 5, p. 15-20.
15. BLOK, B.F. – WILLEMSSEN, T. – HOLSTEGE, G. A PET study of brain control of micturition in humans. *Brain*, 1997, vol. 120, no. 1, p. 111-121.
16. KRHUT, J. — HOLÝ, P. — TINTĚRA, J. Aktivace mozkových struktur během mikce u žen při vyšetření funkční magnetickou rezonancí. *Ces Urol*, 2010, vol. 14, nol. 4, p. 229.
17. DE GROAT, W. – KAWATANI, T. – HISMITSU, T. – CHENG, C. – MA, C.P. – THOR, K. – STEERS, W. – ROPPOLO, J. Mechanisms underlying the recovery of urinary bladder function following spinal cord injury. *J Auton Nerv System Suppl*, 1990, vol. 30, p. 71-78.
18. SILVA, C. – RIBERIO, M.J. – CRUZ, F. The effect of intravesical resiniferatoxin in patient with idiopathic detrusor instability suggests that involuntary detrusor contractions are triggered by c-fibres input. *J Urol*, 2002, vol. 168, no. 2, p. 575-579.
19. DE SÈZE, M. – WIART, L. - DE SÈZE, M.P. – SOYEUR, L. – DOSQUE, J.P. – BLAJEZEWSKI, S. – MOORE, N. – BROCHET, B. – MAZAUX, J.M. – BARAT, M. – JOSEPH, P.A. Intravesical capsaicin versus resiniferatoxin for the treatment of detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a double-blind, randomized, controlled study. *J Urol*, 2004, vol. 171, no. 1, p. 251-255.
20. NATIONAL SPINAL CORD INJURY STATISTICAL CENTRE. *National Spinal Cord Injury Statistical Centre.: Facts and figures at a glance* [online]. April 2009 [cit. 2012-01-14]. Dostupné z: https://www.nscisc.uab.edu/public_content/facts_figures_2009.aspx.
21. STÖHRER, M. – BLOK, B. - CASTRO-DIAZ, D. - CHARTIER-KASTLER, E. - DEL POPOLO, G. –KRAMER, G. – PANNEK, J. – RADZISZEWSKI, P. – WYNDAELE, J.J. Guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction In: *European association of urology guidelines*. 2010th edition, Arnhem: Drukkerij Gelderland bv. ISBN/EAN:978-90-79754-70-0.
22. ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST JANA EVANGELISTY PURKYNĚ. *Česká lékařská společnost JEP: Doporučené postupy pro praktické lékaře* [online]. 2011 [cit. 2012-01-15]. Dostupné z: www.cls.cz/dokumenty2/os/t311.rtf

23. DÍTĚ, Z. – DVOŘÁČEK, J. – KOČVARA, R. – HANUŠ, T. Léčba dysfunkcí dolních močových cest u dětí se spinálními dysrafizmy. *Ces Urol*, 1999, vol. 3, no. 1, p. 11-16.
24. HORÁKOVÁ, D. – KALINČÍK, T. – DOLEŽAL, O. Roztroušená skleróza: predikce efektivity léčby - 6letá data ze studie ASA. *Cesk Slov Neurol N*, 2010, vol. 73, Suppl. 2, S15.
25. ČESKÁ NEUROLOGICKÁ SPOLEČNOST ČLS JEP. *Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti ČLS JEP* [online]. [cit. 2012-01-06]. Dostupné z: http://www.cmp.cz/jnp/cz/pece_o_cmp_v_cr/narodni_cerebrovaskularni_program.html
26. SULINAS, J.M. – BERGER, Y. - DE LA ROCHA, R.E. – BLAIVAS, J.G. Urological evaluation in the Shy Drager syndrome. *J Urol*, 1986, vol. 135, no. 4, p. 741-743.
27. REKTOROVÁ, I. Demence. *Neurol pro praxi*, 2004, vol. 1, no. 1, p. 6.
28. BURNS, A. – JACOBY, R. – LEVY, R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease: Disorders of behavior. *Br J Psychiatry*, 1990, vol. 157, p. 86-94.
29. ČESKÁ DIABETOLOGICKÁ SPOLEČNOST. *Česká diabetologická společnost: Národní diabetologický program 2011* [online]. 22.8.2011 [cit. 2012-01-15]. Dostupné z: <http://www.diab.cz/narodni-diabetologicky-program-2011-navrh>.
30. FRIMODT-MØLLER, C. Diabetic cystopathy: epidemiology and related disorders. *Ann Intern Med*, 1980, vol. 92, no. 2, p. 318-321.
31. HOLLBAUCH, R.S. JR. – STEINER, M.S. – SELLERS, K.D. – SAMM, B.J. – DMOCHOWSKI, R.R. Neuroanatomy of the pelvis: implications for colonic and renal resection. *Dis Colon Rectum*, 2000, vol. 43, no. 10, p. 1390-1397.
32. LIN, H.H. – SHEU, B.C. – LO, M.C. – HUANG, S.C. Abnormal urodynamic findings after radical hysterectomy or pelvic cancer. *Int J Gynecol Obstet*, 1998, vol. 63, no. 2, p. 169-174.
33. BORS, E. – COMARR, A.E. Neurological urology. Basel, Karger 1971; 75:144-145.
34. HALD, T - BRADLEY, W.E. *The urinary bladder, neurology and dynamics*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1982.
35. BRADLEY, W.E., TIMM, G.W. – SCOTT, F.B. Innervations of detrusor muscle and urethra. *Urol Clin North Am*, 1974, vol. 1, no. 1, p. 3-27. WEIN, A.J. Pathophysiology and classification of voiding dysfunction. In: WEIN, A J – KAVOUSSI, L.R. – NOVICK, A.C. – PARTIN, A.W. – PETERS, S.A. *Campbell-Walsh Urology*. 9. Philadelphia: WB Saunders, 2007.
36. LAPIDES, J. Neuromuscular vesical and urethral dysfunction. In: CAMPBELL, M.F. – HARRISON, J.H. *Urology*. 3. Philadelphia: WB Saunders, 1997.

37. KRANE, R.J. – SIROKY, M.B. Classification of neuro-urologic disorders. In: KRANE, R.J. – SIROKI, M.B. *Clinical neuro-urology*. Boston: Little Brown, 1979.
38. FALL, M. – OHLSSON, B.L. – CARLSON, C.A. The neurogenic overactive bladder. Classification based on urodynamics. *Br J Urol*, 1989, vol. 6, no. 4, p. 368-373.
39. WEIN, A.J. Pathophysiology and classification of voiding dysfunction. In: WEIN, A. J. – KAVOUSSI, L.R. – NOVICK, A.C. – PARTIN, A.W. – PETERS, S.A. *Campbell-Walsh Urology*. 9. Philadelphia: WB Saunders, 2007.
40. ABRAMS, P. – CARDOZO, L. – FALL, M. – GRIFFITHS, D. – ROSIER, P. – ULMSTEN, U. - VAN KERREBRROECK, P. – VICTOR, A. – WEIN, A. The standardization of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurol Urolyn*, 2002, vol. 21, no. 2, p. 167-178.
41. MADERSBACHER, H. The various types of neurogenic bladder dysfunction: an update of current therapeutic concepts. *Paraplegia*, 1990, vol. 28, no. 4, p. 217-229.
42. STÖHRER, M. – GOEPEL, M. -, KONDO, A. – KRAMER, G. – MADERSBACHER, H. – MILLARD, R. – ROSSIER, A. – WYNDAELE, J.J. The standardization of terminology in neurogenic lower urinary tract dysfunction with suggestions for diagnostic procedures. International Continence Society Standardization Committee. *Neurol Urolyn*, 1999, vol. 18, no. 2, p. 139-158.
43. KRHUT, J. Neurológické vyšetření - praktický postup. *Urolog pro Praxi*, 2004, vol. 5, no. 4, p. 172.
44. ABRAMS, P. – CARDOZO, L. – FALL, M. – GRIFFITHS, D. – ROSIER, P. – ULMSTEN, U. - VAN KERREBROECK, P. – VICTOR, A. – WEIN, A. Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*, 2003, vol. 61, no. 1, p. 37-49.
45. ZÁŤURA, F. – LUŇÁČEK, L. – FABIŠOVSKÝ, M. – KRHUT, J. Variabilita uroflowmetrie u zdravé populace. *Ces Urol*, 2010, vol. 14, no. 4, p. 267.
46. HANUŠ, T. Komplexní urodynamické vyšetřování dolních močových cest. *Rozhl Chir*, 1980, vol. 59, nol. 12, p. 806-812.
47. McGUIRE, E.J. – CESPEDES, R.D. - O'CONNELL, H.E. Leak point pressures. *Urol Clin North Am*, 1996, vol. 23, no. 2, p. 253-262.

48. ROMANZI, L.J. – GROUTZ, A. – HERITZ, D.M. – BLAIVAS, J.G. Involuntary detrusor contractions: correlation of urodynamic data to clinical categories. *Neurourol Urodyn*, 2001, vol. 20, no. 3, p. 249-257.
49. LINSSENMEYER, T.A. – BAGARIA, S.P. – GENDRON, B. The impact of urodynamic parameters on the upper tracts of spinal cord injured man who void reflexly. *J Spinal Cord Med*, 1998, vol. 21, no. 1, p. 15-20.
50. DÍTĚ, Z. - KOČVARA, R. – DVOŘÁČEK, J. Videourodynamické vyšetření z neurogenního měchýře. *Urol pro Praxi*, 2007, vol. 8, nol. 1-Suppl. A, A28.
51. STÖHRER, M. – KRAMER, G. – GOEPEL, M. – NOLL, F. – RÜBBEN, H. Diagnosis and treatment of bladder dysfunction in spinal cord injury patients. *Eur Urol Update Series*, 1994, vol. 3, p. 170-175.
52. DONNELLY, J. – HACKLER, R.H. – BUNTS, R.C. Present urologic status of the World War II paraplegic: 25-year follow up. Comparison with status of the 20-year Korean War paraplegic and 5-year Vietnam paraplegic. *J Urol*, 1972, vol. 108, no. 4, p. 558-562.
53. Mc GUIRE, E.J. – WOODSIDE, J.R. – BRODEN, T.A. upper urinary tract deterioration in patients with myelodysplasia and detrusor hypertonia: a follow up study. *J Urol*, 1983, vol. 129, no. 4, p. 823-826.
54. WELD, K.J. – GRANNEY, M.J. – DMOCHOWSKI, R.R. Differences in bladder compliance with time and associations of bladder management with compliance in spinal cord injured patients. *J Urol*, 2000, vol. 163, no. 4, p. 1228-1233.
55. GAMÉ, X. - CASTEL-LACANAL, E. – BENTALEB, Y. - THIRY-ESCUIDIÉ, I. - DE BOISSEZON, X. – MALAVAUD, B. – MARQUE, P. – RISCHMANN, P. Botulinum toxin A detrusor injection in patients with neurogenic detrusor overactivity significant decrease the incidence of symptomatic urinary tract infections. *Eur Urol*, 2008, vol. 53, no. 3, p. 613-618.
56. WYNDAELE, J.J. Conservative treatment of patients with neurogenic bladder. *Eur Urol Suppl*, 2008, vol. 7, no. 8, p. 557-565.
57. BARBALIAS, G.A. - KLAUBER, G.T. – BLAIVAS, J.G. Critical evaluation of Credé maneuver: an urodynamic study of 207 patients. *J Urol*, 1983, vol. 130, no 4, p. 720-723.
58. WYNDAELE, J.J. Intermittent catheterization: which is the optimal technique? *Spinal Cord*, 2002, vol. 40, no. 9, p. 432-437.

59. HANUŠ, T. Intermitentní katetrizace močového měchýře. *Čas lék čes*, 1983, vol. 122, no. 37, p. 1135-1137.
60. HERÁČEK, J. – URBAN, M. – SOBOTKA, V. Urologické komplikace poranění míchy. *Postgraduální medicína*, 2007, vol. 9, no. 9, p. 957-964.
61. DIOKO, A. – INGBER, M. Oxybutynin in detrusor overactivity. *Urol Clin North Am*, 2006, vol. 33, no. 4, p. 439-445.
62. NOVARA, G. – GALFANO, A. – SECCO, S. - D'ELIA, C. – CAVALLERI, S. – FICARRA, V. – ARTIBANI, W. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol*, 2008, vol. 54, no. 4, p. 740-764.
63. O'LEARY, M. – ERICKSON, J.R. – SMITH, C.P. – McDERMOTT, C. – HORTON, J. – CHANCELLOR, M.B. Effect of controlled-release oxybutynin on neurologic bladder function in spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*, 2003, vol. 26, no. 2, p. 159-162.
64. MADERSBACHER, H. – KNOLL, M. Intravesical application of oxybutynin: Mode of action in controlling detrusor hyperreflexia. Preliminary results. *Eur Urol*, 1995, vol. 28, no. 4, p. 340-344.
65. LEHTORANDA, K. – TAINIO, H. - LUKKARI-LAX, E. – HAKONEN, T. – TAMELA, T.L. Pharmacokinetics, efficacy and safety on intravesical formulation of oxybutynin in patients with detrusor overactivity. *Scand J Urol Nephrol*, 2002, vol. 36, no. 1, p. 18-24.
66. DI STASI, S.M. – GIANNANTONI, A. – MASSOUD, R. – CORTESE, C. – VESPASIANI, G. – MICALI, F. Electromotive administration of oxybutynin into the human bladder wall. *J Urol*, 1997, vol. 158, no. 1, p. 228-233.
67. RADZISZEWSKI, P. – BOROWSKI, A. Therapeutic effects of intrarectal administration of oxybutynin. *Wiad lek*, 2002, vol. 55, no. 11-12, p. 691-698.
68. GRIGOLEIT, U. – MURTZ, G. – LASCHKE, S. – SCHULDT, M. – GOEPEL, M. – KRAMER, G. – STÖHRER, M. Efficacy, tolerability and safety of propiverine hydrochloride in children and adolescents with congenital or traumatic neurogenic detrusor overactivity-a retrospective study. *Eur Urol*, 2006, vol. 49, no. 6, p. 1114-1120.
69. VOIGT, R. – HALAŠKA, M. – VOIGT, P., et al. Zkušenosti s konzervativní léčbou inkontinence moči pomocí anticholinergika propiverin (mictonorm). *Československá gynaekologie*, 1988, vol. 53, no. 3, p. 180-184.

70. STÖHRER, M. – MURTZ, G. – KRAMER, G. – SCHNABEL, F. – ARNOLD, E.P. – WYNDAELE, J.J. Propiverine compared to oxybutynin in neurogenic detrusor overactivity-results of a randomized, double-blind, multicenter clinical study. *Eur Urol*, 2007, vol. 51, no. 1, p. 235-242.
71. DÍTĚ, Z. – MOLČAN, J. – JANŮ, M. et al. Intravezikální instilace propiverinu a oxybutyninu v léčbě neurogenních dysfunkcí močového měchýře u dětí. *Ces Urol*, 2009, vol. 13, no. 3, p. 236.
72. KRHUT, J. – SLÍVA, J. Trospium chlorid. *Farmakoterapie*, 2006, vol. 2, no. 5, p. 509-513.
73. FROHLICH, G. – BULITTA, M. – STROSSER, W. Trospium chloride in patients with detrusor overactivity: meta-analysis of placebo-controlled, randomized, double blind, multi-center clinical trials on efficacy and safety of 20 mg trospium chloride twice daily. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2002, vol. 40, no. 7, p. 295-303.
74. CAMERON, A.P. Pharmacologic therapy for the neurogenic bladder. *Urol Clin North Am*, 2010, vol. 37, no. 4, p. 495-506.
75. CHAPPLE, C.R. – CARDOZO, L. – STEERS, W.D. – GOVIER, F.E. Solifenacin significantly improves all symptoms of overactive bladder syndrome. *Int J Clin Pract*, 2006, vol. 60, no. 8, p. 956-966.
76. OHTAKE, A. – UKAI, M. – HATANAK, T. – KOBAYASHI, S. – IKEDA, K. – SATO, S. – MIYATA, K. – SASAMATA, M. In vitro and in vivo tissue selectivity profile of solifenacin succinate (YM905) for urinary bladder over salivary gland in rats. *Eur J Pharmacol*, 2004, vol. 492, no. 2-3, p. 243-250.
77. CHAPPLE, C.R. - MARTINEZ-GARCIA, R. – SELVAGGI, L. - TOOZS-HOBSON, P. – WARNACK, W. – DROGENDIJK, T. – WRIGHT, D.M. – BOLODEOKU, J. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *Eur Urol*, 2005, vol. 48, no. 3, p. 464-470.
78. ZINNER, N. – KOBASHIS, K.C. – EBINGER, U. – VIEGAS, A. – EGERMARK, M. - QUEBE-FEHLING, E. – KOOCHAKI, P. Darifenacin treatment for overactive bladder in patients who expressed dissatisfaction with prior extended-release antimuscarinic therapy. *Int J Clin Pract*, 2008, vol. 62, no. 11, p. 1664-1674.

79. SAND, P.K. – MORROW, J.D. – BAVENDAM, T. – CREANGA, D.L. – NITTI, V.W. Efficacy and tolerability of fesoterodine in women with overactive bladder. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2009, vol. 20, no. 7. p. 827-835.
80. CHAPPEL, C.R. – KHULLAR, V. – GABRIEL, Z. – MUSTON, D. – BITOUN, C.E. – WEINSTEIN, D. The Effects of Antimuscarinic Treatments in Overactive Bladder: An Update of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Urol*, 2008, vol. 54, no. 3, p. 543-562.
81. HORSTMANN, M. – SCHAEFER, T. – AGUILAR, Y. – STENZL, A. – SIEVERT, K.D. Neurogenic bladder treatment by doubling the recommended antimuscarinic dosage. *Neurourol Urodyn*, 2006, vol. 25, no. 5, p. 441-445.
82. AMEND, B. – HENNENLOTTER, J. – SCHÄFER, T. – HORSTMAN, M. – STENZL, A. – SIEVERT, K.D. Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high dosed antimuscarinics without increased sede-effects. *Eur Urol*, 2008, vol. 53, no. 5, p. 1021-1028.
83. BOLDUS, S. – MOORE, K. – LEBEL, S. – LAMONTANGE, P. – HAMEL, M. Double anticholinergic therapy for refractory overactive bladder. *J Urol Suppl*, 2009, vol. 182, no.4, p. 2033-2038.
84. ABRAMS, P. – KAPLAN, S. – DE KONING GANS, H.J. – MILLARD, R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol*, 2006, vol. 175, no. 3, p. 999-1004.
85. GACCI, M. – DEL POPOLO, G. – MACCHIARELLA, A. – CELSO, M. – VITTORI, G. – LAPINI, A. – SERNI, S. – SANDER, P. – MAGGI, M. – CARINI, M. Vardenafil improves urodynamic parameters in men with spinal cord injury: results from a single dose, pilot study. *J Urol*, 2007, vol. 178, no. 5, p. 2040-2043.
86. DAVE, S. – GROVER, V.P. – AGARWALA, S. – MITRA, D.K. – BHATNAGAR, V. The role of imipramine therapy in bladder exstrophy after bladder neck reconstruction. *BJU Int*, 2002, vol. 89, no. 6, p. 557-560.
87. COLE, A.T. – FRIED, F.A. Favorable experiences with imipramine in the treatment of neurogenic bladder. *J Urol*, 1972, vol. 107, no. 1, p. 44-45.

88. CASTLEDEN, C.M. – DUFFIN, H.M. – BRIGGS, R.S. – OGDEN, B.M. Clinical and urodynamic effect of ephedrine in elderly incontinent patients. *J Urol*, 1982, vol. 128, no. 6, p. 1250-1252.
89. DRAKE, M.J. Emerging drug for treatment of overactive bladder and detrusor overactivity. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2008, vol. 13, no. 3, p. 431-446.
90. BOSMA, R. – WYNIA, K. – HAVLÍKOVÁ, E. – DEKEYSER, J. – MIDDEL, B. Efficacy of desmopresin in patients with multiple sclerosis suffering from bladder dysfunction: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand*, 2005, vol. 112, no. 1, p. 1-5.
91. FREEMAN, R.M. – ADEKANMI, O. – WATERFIELD, M.R. – WATERFIELD, A.E. – WRIGHT, D. – ZAJICEK, J. The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomized placebo-controlled trial (CAMS-LUTS). *Int Urogynecol J Pelv Floor Dysfunct*, 2006, vol. 17, no. 6, p. 636-641.
92. DE RIDDER, D. – CHANDIRAMANI, V. – DASGUPTA, P. – VAN POPPEL, H. – BAERT, L. – FOWLER, C.J. Intravesical capsaicin as a treatment for refractory detrusor hyperreflexia: a dual center study with long-term follow up. *J Urol*, 1997, vol. 158, no. 6, p. 2087-2092.
93. GIANNANTONI, A. – DI STASI, S.M. – STEPHEN, R.L. – BINI, V. – COSTANTINI, E. – PORENA, M. Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: a prospective randomized study. *J Urol*, 2004, vol. 172, no. 1, p. 240-243.
94. FADER, M. – GLICKMAN, S. – HAGGAR, V. – BARTON, R. – BROOKS, R. – MALONE-LEE, J. Intravesical atropine compared to oral oxybutynin for neurogenic detrusor overactivity: a double-blind, randomized crossover trial. *J Urol*, 2007, vol. 177, no. 1, p. 208-213.
95. LAZZERI, M. – CALÒ, G. – SPINELLI, M. – MALAGUTI, S. – GUERRINI, R. – SALVADORI, S. – BENEFORTI, P. – REGOLI, D. – TURINI, D. Daily intravesical instillation of 1 mg nociceptin/orphanin FQ for the control of neurogenic detrusor overactivity: a multicenter, placebo controlled, randomized exploratory study. *J Urol*, 2006, vol. 176, no. 5, p. 2098-2102.
96. APOSTOLIDIS, A. – DASGUPTA, P. – FOWLER, C.J. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol*, 2006, vol. 49, no. 4, p. 644-650.

97. SCHURCH, B. - DE SÈZE, M. – DENYS, P. - CHARTIER-KASTLER, E. – HAAB, F. – EVERAERT, K. – PLANTE, P. - PERROUIN-VERBE, B. – KUMAR, C. - FRACZEK, S. – BRIN, M.F. Botulinumtoxin type A is safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of single treatment, randomized, placebo controlled 6 - month study. *J Urol*, 2005, vol. 174, no 1, p. 196 – 200.
98. GROSSE, J. – KRAMMER, G. – STÖHRER, M. Success of repeat detrusor injection of botulinum A toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur Urol*, 2005, vol. 47, no. 5, p. 653-659.
99. HAFERKAMP, A. – SCHURCH, B. – REITZ, A. – KRENGEL, U. – GROSSE, J. – KRAMER, G. – SCHUMACHER, S. – BASTIAN, P.J. – BÜTTNER, R. – MÜLLER, S.C. – STÖHRER, M. Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type a in overactive neurogenic bladder. *Eur Urol*, 2004, vol. 46, no. 6, p. 784-791.
100. FALL, M. – LINDSTRÖM, S. Electrical stimulation. A physiologic approach to the treatment of urinary incontinence. *Urol Clin North Am*, 1991, vol. 18, no. 2, p. 393-407.
101. PRIMUS, G. – KRAMER, G. Maximal external electrical stimulation for treatment of neurogenic or non-neurogenic urgency and/or urge incontinence. *Neurourol Urodyn*, 1996, vol. 15, no. 3, p. 187-194.
102. PRÉVINAIERE, J.G. – SOLER, J.M. – PERRIGOT, M. Is there a place for pudendal nerve maximal electrical stimulation for the treatment of detrusor hyperreflexia in spinal cord injury patients? *Spinal Cord*, 1998, vol. 36, no. 2, p. 100-103.
103. AMARENCO, G. – ISMAEL, S.S. - EVEN-SCHNEIDER, A. – RAIBAUT, P. - DEMAILE-WŁODYKA, S. – PARRATTE, B. – KERDRAON, J. Urodynamic effect of acute transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in overactive bladder. *J Urol*, 2003, vol.169, p. 6, p. 2210-2215.
104. KRHUT, J. - MAINER, K. Stollerova aferentní stimulace v léčbě hyperaktivního měchýře - dvouleté zkušenosti. *Urol pro Praxi*, 2001, vol. 2, no.. 5, p. 204-206.
105. SCHMIDT, R.A. – TANAGHO, E.A. Feasibility of controlled micturition through electric stimulation. *Urol Int*, 1979, vol. 34, no. 3, p. 199-230.

106. CHARTIER-KASTLER, E.J. - RUUD BOSCH, J.L. - PERRIGOT, M. - CHANCELLOR, M.B. - RICHARD, F. - DENYS, P. Long-term results of sacral nerve stimulation (S3) for the treatment of neurogenic refractory urge incontinence related to detrusor hyperreflexia. *J Urol*, 2000, vol. 164, no. 5, p. 1476-1480.
107. SAUERWEIN, D. - INGUNZA, W. - FISCHER, J. - MADERSBACHER, H. - POLKEY, C.E. - BRINDLEY, G.S. - COLOMBEL, P. - TEDDY, P. Extradural implantation of sacral anterior root stimulators. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1990, vol. 53, no. 8, p. 681-694.
108. BRINDLEY, G.S. An implant to empty the bladder or close the urethra. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1977, vol. 40, no. 4, p. 358-369.
109. DOLEŽEL, J. - ČEJPEK, P. - MIKLÁNEK, D. Sakrální deaferentace a neurostimulace předních kořenů míšních v léčbě neuropatického močového měchýře u pacientů s kompletní míšní lézí – první klinické zkušenosti. *Rozhl Chir*, 2002, vol. 81, no. 4, p. 203-209.
110. MADERSBACHER, H. - SCOTT, F.B. The twelve o'clock sphincterotomy: Technique, indications, results. *Paraplegia*, 1976, vol. 13, no. 4, p. 261-267.
111. CHANCELLOR, M.B. - GAJEWSKI, J. - ACKMAN, C.F. - APPELL, R.A. - BENNETT, J. - BINARD, J. - BOONE, T.B. - CHETNER, M.P. - CREWALK, J.A. - DEFALCO, A. - FOOTE, J. - GREEN, B. - JUMA, S. - JUNG, S.Y. - LINSENMEYER, T.A. - MACMILLAN, R. - MAYO, M. - OZAWA, H. - ROEHRBORN, C.G. - SHENOT, P.J. - Long-term follow-up of the North American multicenter UroLume trial for the treatment of external detrusor-sphincter dyssynergia. *J Urol*, 1999, vol. 161, no. 5, p. 1545-50.
112. ZACHOVAL, R. - PIŤHA, J. - MEDOVÁ, E. et al. Augmentation cystoplasty in patients with multiple sclerosis. *Urol Int*, 2003, vol. 70, no. 1, p. 21-26.
113. DVOŘÁČEK, J. - KOČVARA, R. - DÍTĚ, Z. Gastrocystoplastika: výroční konference České urologické společnosti ČLS JEP, Plzeň 30.9.-2.10.1999. Abstrakt přednášky. *Ces Urol*, 1999, vol. 3, no. 2, p. 18.
114. HANUŠ, T. - NOVÁK, J. - DVOŘÁČEK, J. - VOBOŘIL, V. Ureterocystoplastika - ureterální augmentace močového měchýře. *Rozhl Chir*, 1998, vol. 77, no. 11, p. 483-486.

115. JONAS, U. - CASTRO-DIAZ, D. – BEMELMANS, B.L. – MADERSBACHER, H. – LYCKLAMA, A.A. Neurogenic voiding dysfunction (NVD). *Eur Urol*, 2003, vol. 44, vol. 3, Curric Urol I-XV.
116. DVOŘÁČEK, J. - KOČVARA, R. Appendix vermiformis a jeho využití v urologii. *Rozhl Chir*, 1995, vol. 74, no. 4, p. 176-179.
117. KRHUT, J. Botulotoxin - struktura, mechanismus účinku a klinické použití. *Urol pro Praxi*, 2006, vol. 7, no. 6, p. 278-282.
118. CHANCELLOR, M. – FOWLER, C. – APOSTOLIDIS, A. - DE GROAT, W. – SMITH, C. – SOMOGYI, G. – AOKI, K. Drug insight: biological effects of botulinum toxin A in the lower urinary tract. *Nature*, 2008, vol. 5, no. 6, p. 319-328.
119. AOKI, K.R. – GUYER, B. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur J Neurol Suppl*, 2001, vol. 8, no. 5, p. 21-29.
120. DRESSLER, D. - ADIB SABERI, F. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Eur Neurol*, 2005, vol. 53, vo. 1, p. 3-9.
121. DONG, M. – YEH, F. – TEPP, W.H. – DEAN, C. – JOHNSON, E.A. – JANZ, R. – CHAPMAN, E.R. SV2 is the protein receptor for botulinum neurotoxin A. *Science*, 2006, vol. 312, no. 5776, p. 592-596.
122. COELHO, A. – DINIS, P. – PINTO, R. – GORGAL, T. – SILVA, C. – SILVA, A. – SILVA, J. – CRUZ, C.D. – CRUZ, F. – AVELINO, A. Distribution of the high-affinity binding site and intracellular target of botulinum toxin type A in the human bladder. *Eur Urol*, 2010, vol. 57, no. 5, p. 884-890.
123. KELLER, J. – NEALE, E. The role of the synaptic protein SNAP-25 in the potency of botulinum neurotoxin type A. *J Biol Chem*, 2001, vol. 276, no. 16, p. 13476-13482.
124. KORIAZOVA, L. – MONTAL, M. Translocation of botulinum neurotoxin light chain channel. *Nat Struct Biol*, 2003, vol. 10, no. 1, p. 13-18.
125. ANGAUT-PETIT, D. – MOLGÓ, J. – COMELLA, J.X. – FAILLE, L. – TABTI, N. Terminal sprouting in mouse neuromuscular junctions poisoned with botulinum type A toxin: morphological and electrophysiological features. *Neuroscience*, 1990, vol. 37, no. 3, p. 799-808.

126. ROSALES, R.L. – ARIMURA, K. – TAKENAGA, S. – OSAME, M. Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental botulinum toxin A injection. *Muscle Nerve*, 1996, vol. 19, no. 4, p. 488-496.
127. FILIPPI, G.M. – ERRICO, P. – SANTARELLI, R. – BAGOLINI, B. – MANNI, E. Botulinum A toxin effects on rat jaw muscle spindles. *Acta Otolaryngol*, 1993, vol. 133, no. 3, p. 400-404.
128. BIRDER, L. Role of the urothelium in bladder dysfunction following spinal cord injury. *Prog Brain Res*, 2006, vol. 152, p. 135-146.
129. RUMMEL, A. – MAHRHOLD, S. – BIGALKE, H. – BINZ, T. The HCC domain of botulinum neurotoxins A and B exhibits a singular gangliosides binding site displaying serotype specific carbohydrate interaction. *Mol Microbiol*, 2004, vol. 51, no. 3, p. 631-643.
130. European Association of Urology: Abstracts online. GIANNANTONI, A. - AMANTINI, C. - PROIETTI, S. -FARFARIELLO, V. -VIANELLO, A. – SANTONI A, PORENA, M. *European Association of Urology* [online]. [cit.2012-03-30]. Dostupné z: <http://www.uroweb.org/events/abstracts-online/?AID=36695LK>.
131. VIANELLO, A. – PROIETTI, A. – GIANNANTONI, A. Effect of botulinum neurotoxin on the urinary bladder: novel insights on mechanism of action. *Minerva Urol Nephrol*, 2010, vol. 62, no. 3, p. 259-271.
132. SMITH, C.P. – VEMULAKONDA, V.M. – KISS, S. – BOONE, T.B. – SOMOGYI, G.T. Enhanced ATP release from rat bladder urothelium during chronic bladder inflammation: effect of botulinum toxin A. *Neurochem Int*, 2005, vol. 47, no. 4, p. 291-297.
133. CHUANG, Y.C. – YOSHIMURA, N. – HUANG, C.C. – CHIANG, P.H. – CHANCELLOR, M.B. Intravesical botulinum toxin a administration produces analgesia against acetic acid induced bladder pain responses in rats. *J Urol*, 2004, vol. 172, no. 4 Pt 1, p. 1529-1532.
134. BRADY, C.M. – APOSTOLIDIS, A. – YIANGOU, Y. – BAECKER, P.A. – FORD, A.P. – FREEMAN, A. – JACQUES, T.S. – FOWLER, C.J. – ANAND, P. P2X3-immunoreactive nerve fibres in neurogenic detrusor overactivity and the effect of intravesical resiniferatoxin. *Eur Urol*, 2004, vol. 46, no. 2, p. 247-253.

135. APOSTOLIDIS, A. – POPAT, R. – YIANGOU, Y. – COCKAYNE, D. – FORD, A.P. – DAVIS, J.B. – DASGUPTA, P. – FOWLER, C.J. – ANAND, P. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibres following intradetrusor injection of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol*, 2005, vol. 174, no. 3, p. 977-982.
136. BRADY, C.M. – APOSTOLIDIS, A.N. – HARPER, M. – YIANGOU, Y. – BECKETT, A. – JACQUES, T.S. – FREEMAN, A. – SCARAVILLI, F. – FOWLER, C.J. – ANAND, P. Parallel changes in bladder suburothelial vanilloid receptor TRPV1 and panneuronal marker PGP9.5 immunoreactivity in patients with neurogenic detrusor overactivity after intravesical resiniferatoxin treatment. *BJU Int*, 2004, vol. 93, no. 6, p. 770-776.
137. GIANNANTONI, A. - DI STASI, S.M. – NARDICCHI, V. – ZUCCHI, A. – MACCHIONI, L. – BINI, V. – GORACCI, G. – PORENA, M. Botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle decrease nerve growth factor bladder tissue levels in patients with neurogenic detrusor overactivity. *J Urol*, 2006, vol. 175, no. 6, p. 2341-2344.
138. WISEMAN, O.J. – FOWLER, C.J. – LANDON, D.N. The role of the human bladder lamina propria myofibroblast. *BJU Int*, 2003, vol. 91, no. 1, p. 89-93.
139. SMITH, C.P. – FRANKS, M.E. – McNEIL, B.K. – GHOSH, R. - DE GROAT, W.C. – CHANCELLOR, M.B. – SOMOGYI, G.T. Effect of botulinum toxin A on the autonomic nervous system of the rat lower urinary tract. *J Urol*, 2003, vol. 169, no. 5, p. 1896-900.
140. SMITH, C.P. – BOONE, T.B. - DE GROAT, W.C. – CHANCELLOR, M.B. – SOMOGYI, G.T. Effect of stimulation intensity and botulinum toxin isoform on rat bladder strip contractions. *Brain Res Bull*, 2003, vol. 61, no. 2, p. 165-171.
141. MORRIS, J.L. – JOBLING, P. – GIBBINS, I.L. Botulinum neurotoxin A attenuates release of norepinephrine but not BPY from vasoconstrictor neurons. *Am. J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, vol. 283, no. 6, p. H2627-2635.
142. WONNACOTT, S. Inhibition by botulinum toxin of acetylcholine release from synaptosomes: latency of action and the role of gangliosides. *J Neurochem*, 1980, vol. 34, no. 6, p. 1567-1573.

143. MA, J. – SHEN, J. – LEE, C.A. – ELSAIDI, G.A. – SMITH, T.L. – WALKER, F.O. – RUSHING, J.T. – TAN, K.H. – KOMAN, L.A. – SMITH, B.P. Gene expression of nAChR, SNAP-25 and GAP-43 in skeletal muscles following botulinum toxin A injection: a study in rats. *J Orthop Res*, 2005, vol. 23, no. 2. p. 302-309.
144. CUI, M. – KHANIJOU, S. – RUBINO, J. – AOKI, K.R. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain*, 2004, vol. 107, no. 1-2, p. 125-133.
145. ISHIKAWA, H. – MITSUI, Y. – YOSHITOMI, T. – MASHIMO, K. – AOKI, S. – MUKUNO, K. – SHIMIZU, K. Presynaptic effects of botulinum toxin type A on the neuronally evoked response of albino and pigmented rabbit iris sphincter and dilator muscles. *Jpn J Ophthalmol*, 2000, vol. 44, no. 2, p. 106-119.
146. McMAHON, H.T. – FORAN, P. – DOLLY, J.O. – VERHAGE, M. – WIEGANT, V.M. – NICHOLLS, D.G. Tetanus toxin and botulinum toxin type A and B inhibit glutamate, gamma-aminobutyric acid, aspartate and met-enkephalin release from synaptosomes: Clues to the locus of action. *J Biol Chem*, 1992, vol. 267, no. 30, p. 21338-24343.
147. CHUANG, Y.C. – YOSHIMURA, N. – HUANG, C.C. – WU, M. – CHIANG, P.H. – CHANCELLOR, M.B. Intraprostatic botulinum toxin a injection inhibits cyclooxygenase-2 expression and suppresses prostatic pain on capsaicin induced prostatitis model in rat. *J Urol*, 2008, vol. 180, no. 2, p. 742-748.
148. DRESSLER, D. – BENECKE, R. Pharmacology of therapeutic botulinum toxin preparations. *Disabil Rehabil*, 2007, vol. 29, no. 23, p. 1761-1768.
149. LEIPPOLD, T. – REITZ, A. – SCHURCH, B. Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorders: current state of the art. *Eur Urol*, 2003, vol. 44, no. 2, p. 165-174.
150. WOHLFARTH, K. – SYCHA, T. – RANOUX, D. – NAVER, H. – CAIRD, D. Dose equivalence of two commercial preparations of botulinum neurotoxin type A: time for reassessment? *Curr Med Res Opin*, 2009, vol. 25, no. 7, p. 573-1584
151. BENECKE, R. – JOST, W.H. – KANOVSKY, P. – RUZICKA, E. – COMES, G. – GRAFE, S. A new botulinum toxin types A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology*, 2005, vol. 64, no. 11, p. 1949-1951.

152. WENZEL, R. – JONES, D. – BORREGO, J.A. Comparing two botulinum toxin type A formulations using manufactures product summaries. *J Clin Pharm Ther*, 2007, vol. 32, no. 4, p. 387-402.
153. GOMES, C.M. - DE CASTRO FILHO, J.E. – REJOWSKI, R.F. - TRIGO-ROCHA, F.E. – BRUSCHINI, H. – BARROS FILHO T.E. – SROUGI, M. Experience with different botulinum toxins for the treatment of refractory neurogenic detrusor overactivity. *Int Braz J Urol*, 2010, vol. 36, no. 1, p. 66-67.
154. DRESSLER, D. – BENECKE, R. Autonomic side effects of botulinum toxin type B treatment of cervical dystonia and hyperhidrosis. *Eur Neurol*, 2003, vol. 49, no. 1, p. 34-38.
155. REITZ, A. – SCHURCH, B. Botulinum toxin type B injection for management of type A resistant neurogenic detrusor overactivity. *J Urol*, 2004, vol. 171, no. 2 Pt 1, p. 804-805.
156. FORAN, P.G. – MOHAMMED, N. – LISK, G.O. – NAGWANNEY, S. – LAWRENCE, G.W. – JOHNSON, E. – SMITH, L. – AOKI, K.R. – DOLLY, J.O. Evaluation of the therapeutic usefulness of botulinum neurotoxin B, C1, E and F compared with the long lasting type A. Basis for distinct durations of inhibition of exocytosis in central neurons. *J Biol Chem*, 2003, vol. 278, no. 2, p. 1363-1371.
157. ELOPRA, R. – TUGNOLI, V. – ROSSETTO, O. - DE GRANDIS, D. – MONTECUCCO, C. Different time course of recovery after poisoning with botulinum neurotoxin serotypes A and E in humans. *Neurosci Lett*, 1998, vol. 256, no. 3, p. 135-138.
158. DRESSLER, D. Dysport produces intrinsically more swallowing problems than Botox: unexpected results from conversion factor study in cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, vol. 73, no. 5, p. 604.
159. DRESSLER, D. – DIRNBERGER, G. Botulinum toxin therapy: risk factors for therapy failure. *Mov Disord Suppl*, 2000, vol. 15, no. 5, p. 51.
160. SCOTT, A.B. – SUZUKI, D. Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. *Mov Disord*, 1988, vol. 3, no. 4, p. 333-335.
161. ŠRÁMOVÁ, H. - BENEŠ, Č. Výskyt botulismu v České republice v období 1990-1998. *Praktický lékař*, 1999, vol. 79, no. 5, p. 260-263.

162. SCHNIDER, P. – BRICHTA, A. – SCHMIED, M. Gallbladder dysfunction induced by botulinum A toxin. *Lancet*, 1993, vol. 342, no. 8874, p. 811-812.
163. ADAMOŤÁ, B - LEBEROŤÁ, D. - VOHÁŤKA, S. Dlouhodobý vzdálený účinek lokálně aplikovaného botulotoxinu A na nervosvalový přenos. *Cesk Slov Neurol N*, 2003, vol. 66/99, no. 3, p. 174-177.
164. SCHURCH, B. – STÖHRER, M. – KRAMER, G. – SCHMID, D.M. – GAUL, G. – HAURI, D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol*, 2000, vol. 164, no. 3 Pt 1, p. 692-697.
165. GIANNANTONI, A. – MEARINI, E. - DI STASI, S.M. – COSTANTINI, E. – ZUCCHI, A. – MEARINI, L. – FORNETTI, P. - DEL ZINGARO, M. – NAVARRA, P. – PORENA, M. New therapeutic options for refractory neurogenic detrusor overactivity. *Minerva Urol Nefrol*, 2004, vol. 56, no. 1, p. 79-87.
166. KARSENTY, G. – DENYS, P. – AMARENCO, G. - DE SEZE, M. – GAMÉ, X. – HAAB, F. – KERDRAON, J. - PERROUIN-VERBE, B. – RUFFION, A. – SAUSSINE, C. – SOLER, J.M. – SCHURCH, B. - CHARTIER-KASTLER, E. Botulinum toxin A (Botox®) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity /neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol*, 2008, vol. 53, no. 2, p. 275-287.
167. PATEL, A.K. – PATTERSON, J.M. – CHAPPLE, C.R. Botulinum Toxin injections for neurogenic and idiopathic detrusor overactivity: A critical analysis of results. *Eur Urol*, 2006, vol. 50, no. 4, p. 684-710.
168. MANGERA, A. - ANDERSON, K.E. - APOSTOLIDIS, A. - CHAPPLE, C.R. - DASGUPTA, P. - GIANNANTONI, A. - GRAVAS, S. - MADERSBACHER, S. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of Botox (OnabotulinumtoxinA) and Dysport (AbobotulinumtoxinA). *Eur Urol*, 2011, vol. 60, no. 4, s. 784-795.
169. AKBAR, M. – ABEL, R. – SEYLER, T.M. – BEDKE, J. – HAFERKAMP, A. – GERNER, H.J. – MÖHRING, K. Repeated botulinum-A toxin injections in the treatment of myelodysplastic children and patients with spinal cord injuries with neurogenic bladder dysfunction. *BJU Int*, 2007, vol. 100, no 3, p. 639-645.

170. KRHUT, J. – ŠÁMAL, V. – NĚMEC, D. Porovnání efektivity intradetrusorové a subslizniční injekce botulinumtoxinu A u pacientů s neurogenní hyperaktivitou detruzoru. *Ces Urol Suppl*, 2011, vol. 15, no. 12, p. 75, (abstrakt 107).
171. KRHUT, J. – ZVARA, P. Intravesical instillation of botulinum toxin A: an in vivo murine study and pilot clinical trial. *Int Urol Nephrol*, 2011, vol. 43, no. 2, p. 337-343.
172. MUNOZ, A. – SOMOGYI, G.T. – BOONE, T.B. – SMITH, C.P. Central inhibitory effect of intravesically applied botulinum toxin A in chronic spinal cord injury. *Neurourol Urodyn*, 2011, vol. 30, no. 7, p. 1376-1381.
173. SILVA, J. – SILVA, C. – SARAIVA, L. – SILVA, A. – PINTO, R. – DINIS, P. – CRUZ, F. Intraprostatic botulinumtoxin A injection in patient unfit for surgery presenting with refractory urinary retention and benign prostatic enlargement. Effect on prostate volume and micturition resumption. *Eur Urol*, 2008, vol. 53, no. 1, p. 153-159.
174. OECOMONOU, A. – MADERSBACHER, H. – KISS, G. – BERGER, T. – MELEKOS, M. – REHDER, P. Is botulinum neurotoxin type A (BoNT/A) a novel therapy for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement? A review of literature. *Eur Urol*, 2008, vol. 54, no. 4, p. 765-777.
175. DMOCHOWSKI, R. – CHAPPLE, C. – NITTI, V.W. – CHANCELLOR, M.B. – EVERAERT, K. – THOMPSON, C. – DANIELL, G. – ZHOU, J. – HAAG-MOLKENTELLER, C. Efficacy and safety of onabotulinumtoxin A for idiopathic overactive bladder: a double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. *J Urol*, 2010, vol. 184, no. 6, p. 2416-2422.
176. TINCELLO, D.G. – KENYON, S. – ABRAMS, K.R. – MAYNE, C.J. – TOOZS-HOBSON, P.M. – TAYLOR, D.J. – SLACK, M.C. Botulinum Toxin A Versus Placebo for Refractory Detrusor Overactivity in Women: A Randomised Blinded Placebo-Controlled Trial of 240 Women (the RELAX Study). *Eur Urol*, 2012, doi:10.1016/j.eururo.2011.12.056.
177. GIANNANTONI, A. – CONSTANTINI, E. – DI STASI, S. – TACINI, M. – BINI, V. – PORENA, M. Botulinum A toxin intravesical injection in the treatment of painful bladder syndrome: A pilot study. *Eur Urol*, 2006, vol. 49, no. 4, p. 704-709.
178. KUO, H.C. – CHANCELLOR, M.B. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for treatment of refractory

- interstitial cystitis/painfull bladder syndrome. *BJU Int*, 2009, vol. 104, no. 5, p. 657-661.
179. REITZ, A. – STÖHRER, M. – KRAMER, G. – DEL POPOLO, G. – CHARTIER-KASTLER, E. – PANNEK, J. – BURGDÖRFER, H. – GÖCKING, K. – MADERSBACHER, H. – SCHUMACHER, S. European experience of 200 cases treated with botulinum toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol*, 2004, vol. 45, no. 4, p. 510-115.
180. 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, vol. 174, no. 4, p. 984-988.
181. DEL POPOLO G, FILOCAMO MT, LI MARZI V, MACCHIARELLA A, CECCONI F, LOMBARDI G, NICITA G. Neurogenic detrusor overactivity treated with English botulinum toxin A: 8-year experience of one single centre. *Eur Urol*, 2008, vol. 53, no. 5, p. 1013-1020.
182. KRHUT, J. – KOPECKÝ, J. – HRADÍLEK, P. – ZAPLETALOVÁ, O. – TVRDÍK, J. Využití léčby neurogeních dysfunkcí dolních cest močových aplikací botulinumtoxinu do detruzoru. *Ces Urol*, 2007, vol. 11, no. 3, p. 77-81.
183. CRUZ, F. – HERSCHON, S. – ALIOTTA, P. – BRIN, M. – THOMPSON, C. – LAM, W. – DANIELL, G. – HEESAKKERS, J. – HAAG-MOLKENTELLER, C. Efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol*, 2011, vol. 60, no. 4, p. 742-750.
184. GINSBERG, D. – GOUSSE, A. – KEPPELNE, V. – SIEVERT, K.D. – THOMPSON, C. – LAM, W. – BRIN, M.F. – JENKINS, B. – HAAG-MOLKENTELLER, C. Phase 3 Efficacy and Tolerability Study of OnabotulinumtoxinA for Urinary Incontinence From Neurogenic Detrusor Overactivity. *J Urol*, 2012, DOI: 10.1016/j.juro.2012.01.125.
185. KUO, H.C. Clinical effects of suburothelial injection of botulinum A toxin on patients with nonneurogenic detrusor overactivity refractory to anticholinergics. *Urology*, 2005, vol. 66, no. 1, p. 94-98.

186. KUO, H.C. Preliminary results of suburothelial injection of botulinum a toxin in the treatment of chronic interstitial cystitis. *Urol Int*, 2005, vol. 75, no. 2, p. 170-174.
187. KUO, H.C. Therapeutic effects of suburothelial injection of botulinum a toxin for neurogenic detrusor overactivity due to chronic cerebrovascular accident and spinal cord lesions. *Urology*, 2006, vol. 67, no. 2, p. 232-236.
188. KUO, H.C. Will suburothelial injection of small dose of botulinum A toxin have similar therapeutic effects and less adverse events for refractory detrusor overactivity? *Urology*, 2006, vol. 68, no. 5, p. 993-997.
189. SANTANIELLO, F. – PROIETTI, S. – ZUCCHI, A. – COSTANTINI, E. – VIANELLO, A. – PORENA, M. – GIANNANTONI, A.. Intravesical administration of botulinum A toxin in spinal cord injured patients: suburothelial versus intradetrusorial injections. *Eur Urol Suppl*, 2007, vol. 6, no. 2, p. 245 (abstract 889).
190. TRUZZI, J.C. – BRUSCHINI, H. – SIMONETI, R. – MIGUEL, S. What is the best dose for intravesical botulinum A toxin injection in overactive bladder treatment? A prospective randomized preliminary study. Join Meeting of the International Continence Society (ICS) and the International Uro-Gynecological association (IUGA), 2004 Aug 25-27, Paris, France (abstract 254).
191. GAUSSE, A. – TUNUGUNTLA, H.S. – RODROIGUEZ, G. – VELZAZQUEZ, D. Dose finding prospective randomized study to evaluate the efficacy and safety of botulinum A toxin for refractory idiopathic overactive bladder. International Continence Society Annual Meeting; 2005 Aug 28-Sep 02; Montreal, Canada (abstract 254).
192. KLAPHAJONE, J. – KITASOMPRAYOONKUL, W. – SRIPLAKIT, S. Botulinum toxin type A injections for treating neurogenic detrusor overactivity combined with low-compliance bladder in patients with spinal cord lesions. *Arch Phys Med Rehabil*, 2005, vol. 86, no. 11, p. 2114-2118.
193. GRISE, P. – RUFFION, A. – DENYS, P. – EGON, G. - CHARTIER-KASTLER, E. Efficacy and tolerability of botulinum toxin type A in patients with neurogenic detrusor overactivity and without concomitant anticholinergic therapy: comparison of two doses. *Eur Urol*, 2010, vol. 58, no. 5, p. 759-766.

194. GROSSE, J. – KRAMER, G. – JAKSE, G. Comparing two types of botulinum-A toxin detrusor injections in patients with severe neurogenic detrusor overactivity: a case-control study. *BJU Int*, 2009, vol. 104, no. 5, p. 651 – 656.
195. SCHURCH, B. - STÖHRER, M. - KRAMER, G. Botulinum toxin A to treat detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patient. *Neurol Urodyn*, 2001, vol. 20, p. 521-522.
196. SAMPAIO, C. - COSTA, J. - FERREIRA, J.J. Clinical comparability of marketed formulations of botulinum toxin. *Mov Disord*, 2004, vol. 19, Suppl 8, p.129-136.
197. SCHURCH, B. – HODLER, J. – RODIC, B. Botulinum A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury: MRI controlled transperineal injections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997, vol. 63, no. 4, p. 474-476.
198. European Association of Urology: Abstracts online. SIEVERT, K.D - HEESAKKERS, J. -GINSBERG, D - CRUZ, F. -JENKINS, B. - THOMPSON, C. - LAM, W. -HAAG-MOLKENTELLER, C. *Efficacy of onabotulinumtoxinA in neurogenic detrusor overactivity is independent of concomitant anticholinergic use* [online]. [cit. 2012-03-30]. Dostupné z: <http://www.uroweb.org/events/abstracts-online/?AID=37763>.
199. KLEIN, A.W. Dilution and storage of botulinum toxin. *Dermatol Surg*, 1998, vol. 24, no. 11, p. 1179-1180.
200. COELHO, A. – CRUZ, F. – CRUZ, C. – AVELINO, A. Spread of onabotulinum A after injection in the bladder wall. Experimental study using the distribution of cleaved SNAP-25 as the marker of toxin action. *Eur urol*, 2012, vol. 61, no. 6, p. 1178-1184.
201. KUO, H.C. Urodynamic evidence of effectiveness of botulinum A toxin injection in treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergic agents. *Urology* 2004, vol. 63, no. 5, p. 868-872.
202. RAPP, D.E. - LUCIONI, A. – KATZ, E.E. - O'CONNOR, R.C. – GERBER, G.S. – BALES, G.T. Use of botulinum-A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: initial experience. *Urology*, 2004, vol. 63, no. 6, p. 1071-1075.
203. STÖHRER, M. – SCHURCH, B. – KRAMER, G. – SCHMID, D. – GAUL, G. – HAURI, D. Botulinum toxin in the treatment of detrusor hyperreflexia in spinal cord injury. A new alternative to medical and surgical procedures ? [abstract 130] *Neurol Urodyn*, 1999, vol. 18, p. 401-402.

204. KARSENTY, G. – BOY, S. – REITZ, A. Botulinum toxin A (BTA) in the treatment of neurogenic detrusor overactivity incontinence (NDOI): a prospective randomized study to compare 30 vs. 10 injections sites [abstract 93]. *Neurourol Urodyn*, 2005, vol. 24, p. 547-548.
205. HAKENBERG, O.W. – LINNE, C. – MANSECK, A. – WIRTH, M.P. Bladder wall thickness in normal adults and men with mild lower urinary tract symptoms and benign prostatic enlargement. *Neurourol Urodyn*, 2000, vol. 19, no. 5, p. 585-593.
206. MANIERI, C. – CARTER, S.S. – ROMANO, G. – TRUCCHI, A. – VALENTI, M. – TUBARO, A. The diagnosis of bladder outlet obstruction in men by ultrasound measurement of bladder wall thickness. *J Urol*, 1998, vol. 159, no. 3, p. 761-765.
207. BLATT, A.H. – TITUS, J. – CHAN, L. Ultrasound measurement of bladder wall thickness in the assessment of voiding dysfunction. *J Urol*, 2008, vol. 179, no. 6, p. 2275-2278.
208. ROBINSON, D. – ANDERS, K. – CARDOZO, L. – BIDMEAD, J. – TOOZS-HOBSON, P. – KHULLAR, V. Can ultrasound replace ambulatory urodynamics when investigating women with irritative urinary symptoms? *BJOG*, 2002, vol. 109, no. 2, p. 145-148.
209. LEKSKULCHAI, O. – DIETZ, H.P. Detrusor wall thickness as a test for detrusor overactivity in women. *Ultrasound Obstet Gyneacol*, 2008, vol. 32, no. 4, p. 535-539.
210. CRUZ, F. – HEESAKKERS, J. – KHULLAR, V. – TUBARO, A. Bladder wall thickness in overactive bladder: does it have a role? *Eur Urol Suppl*, 2009, no. 8, p. 769 – 771.
211. MEHNERT, U. – BOY, S. – SCHMID, M. – REITZ, A. – VON HESSLING, A. – HODLER, J. – SCHURCH B. A morphological evaluation of botulinum neurotoxin A injections into detrusor muscle using magnetic resonance imaging. *World J Urol*, 2009, vol. 27, no. 3, p. 397-409.
212. BOY, S. – SCHMID, M. – REITZ, A. – VON HESSLING, A. – HODLER, J. – SCHURCH, B. Botulinum toxin injections into the bladder wall – a morphological evaluation of the injections technique using magnetic resonance imaging. [abstract 1106]. *Eur Urol Suppl*, 2006, vol. 5, no. 2, p. 299 .
213. KUO, H.C. Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injection of botulinum toxin A for idiopathic detrusor overactivity. *J Urol*, 2007, vol. 178, no. 4, p. 1359-1363.

214. VEMULAKONDA, V. – SOMOGYI, G. – KISS, S. – SALAS, N. – BOONE, T. – SMITH, C. Inhibitory effect of intravesically applied botulinum toxin A in chronic bladder inflammation. *J Urol*, 2005, vol. 173, no. 2, p. 621-624.
215. KHERA, M. – SOMOGYI, G. – SALAS, N. – KISS, S. – BOONE, T. – SMITH, C. In vivo effects of botulinum toxin A on visceral sensory function in chronic spinal cord-injured rats. *Urology*, 2005, vol. 66, no. 1, p.208-212.
216. KAJBAFZADEH, A.M. – AHMADI, H. - MONTASER-KOUHSARI, L. - SHARIFIRAD, L. – NEJAT, F. - BAZARGAN-HEJAZI, S. Intravesical electromotive botulinum toxin type A administration--part II: Clinical application. *Urology*, 2011, vol. 77, no. 2, p. 439-445.
217. CHUANG, Y. C. – TYAGI, P. – HUANG, C.C. – YOSHIMURA, N. – WU, M. – KAUFMAN, J. – CHANCELLOR, M.B. Urodynamic and immunohistochemical evaluation of intravesical botulinum toxin A delivery using liposomes. *J Urol*, 2009, vol. 182, no. 2, p. 786-792.
218. MEGUID, T.A. Botulinumtoxin-A injections into neurogenic overactive bladder – to include or exclude the trigone? A prospective randomized, controlled trial. *J Urol*, 2010, vol. 184, no. 6, p. 2423-2428.
219. KARSENTY, G. – ELZAYAT, E. – DELAPPARENT, T. - ST-DENIS, B. – LEMIEUX, M.C. – CORCOS, J. Botulinum toxin type a injections into the trigone to treat idiopathic overactive bladder do not induce vesicoureteral reflux. *J Urol*, 2007, vol. 177, no. 3, p. 1011-1014.
220. SCHULTE-BAUKLOH, H. – SCHOBERT, J. – STOLZE, T. – STURZEBECKER, B. – WEISS, C. – KNISPEL, H.H. Efficacy of botulinum-A toxin bladder injection for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients: an objective analysis. *Neurol Urodyn*, 2006, vol. 25, no. 2, p. 110-115
221. MASCARENHAS, F. – COCUZZA, M. – GOMES, C.M. – LEAO, N. Trigonal injection of botulinum toxin-A does not cause vesicourethral reflux in neurogenic patient. *Neurol Urodyn*, 2008, vol. 27, no. 4, p. 311-314.
222. CHAPPLE, C.R. Finding the correct starting dose for onabotulinumtoxinA. *Eur Urol*, 2011, doi:10.1016/j.eururo.2011.12.008.
223. HARPER, M. – POPAT, R.B. – DASGUPTA, R. – FOWLER, C.J. –DASGUPTA, P. A minimally invasive technique for outpatient local anaesthetic administration of

- intradetrusor botulinum toxin in intractable detrusor overactivity. *BJU Int*, 2003, vol. 92, no. 3, p. 325-326.
224. Highlights from the World Health Organization 2nd International Consultation on Incontinence 2001, July 1–4, Paris, France. Dostupné na URL: http://www.icsoffice.org/Publications/ICI_2/MENUS/MAIN.PDF
225. BUSCHNELL, D.M. – MARTIN, M.L. – SUMMERS, K.H. – SVIHRA, J. – LIONIS, C. – PATRICK, D.L. Quality of life of women with urinary incontinence: cross-cultural performance of 15 language versions of the I-QOL. *Qual Life Res*, 2005, vol. 14, no. 8, p. 1901-1913.
226. WAGNER, T.H. – PATRICK, D.L. – BAVENDAM, T.G. – MARTIN, M.L. – BUESCHING, D.P. Quality of life of patients with urinary incontinence: development of new measure. *Urology*, 1996, vol. 47, no. 1, p. 67-71.
227. KALSI V, APOSTOLIDIS A, POPAT R, GONZALES G, FOWLER CJ, DASKYGYPTA P. Quality of life changes in patient with neurogenic versus idiopathic detrusor overactivity after intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A and correlations with lower urinary tract symptoms and urodynamic changes. *Eur Urol*, 2006, vol. 49, no. 3, p. 528-535.
228. SCHURCH, B. – DENYS, P. – KOZMA, C.M. – REESE, P.R. – SLATON, T. – BARRON, R.L. Botulinum toxin A improves the quality of life of patients with neurogenic urinary incontinence. *Eur Urol*, 2007, vol. 52, no. 3, p. 850-859.
229. KALSI, V. – GONZALES, G. – POPAT, R. – APOSTOLIDIS, A. – ELNEIL, S. – DASGUPTA, P. – FOWLER, C.J. Botulinum injections for the treatment of bladder symptoms of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2007, vol. 62, no. 5, p. 452-457.
230. EHREN, I. – VOLZ, D. – FARRELLY, E. – BERGLUND, L. – BRUNDIN, L. – HULTLING, C. – LAFOLIE, P. Efficacy and impact of botulinum toxin A on quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Scand J Urol Nephrol*, 2007, vol. 41, no. 4, s 335-340.
231. REITZ, A. – DENYS, P. – FERMANIAN, C. – SCHURCH, B. – COMPERAT, E. - CHARTIER-KASTLER, E. Do repeat intradetrusor botulinum toxin type A injections yield valuable results ? Clinical and urodynamic results after five injections in patients with neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol*, 2007, vol. 52, no. 6, p. 1729-1735.
232. GIANNANTONI, A. – MEARINI, E. - DEL ZENGRANO, M. – PERENA, M. Six year follow-up of botulinum toxin A intradetrusorial injection in patient with refractory

- neurogenic detrusor overactivity: clinical and urodynamic results. *Eur Urol*, 2009, vol. 55, no. 3, p. 705-711.
233. KARSENTY, G. – REITZ, A. – LINDEMANN, G. – BOY, S. – SCHURCH, B. Persistence of therapeutic effect after repeated injections of botulinum toxin type A to treat incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Urology*, 2006, vol. 68, no. 6, p.1193-1197.
234. SCHULTE-BAUKLOH, H. – KNISPEL, H.H. – STOLZE, T. – WEISS, C. – MICHAEL, T. – MILLER, K. Repeated botulinum-A toxin injections in treatment of children with neurogenic detrusor overactivity. *Urology*, 2005, vol. 66, no. 4, p. 865-870.
235. COMPÉRAT, E. – REITZ, A. – DELCOURT, A. – CAPRON, F. – DENYS, P. - CHARTIER-KASTLER, E. Histologic features in the urinary bladder wall affected from neurogenic overactivity: a comparison of inflammation, oedema and fibrosis with and without injection of botulinum toxin type A. *Eur Urol*, 2006, vol. 50, no. 5, p. 1058-1064.
236. SCHULTE-BAUKLOH, H. – BIGALKE, H. – MILLER, K. – MILLER, K. – HEINE, G. – PAPE, D. – LEHMANN, J. – KNISPEL, H.H. Botulinum neurotoxin type A in urology: antibodies as a cause of therapy failure. *Int J Urol*, 2008, vol. 15, no. 5, p. 407-415.
237. DRESSLER, D. Five-year experience with incobotulinumtoxinA (Xeomin®): the first botulinum toxin drug free of complexing proteins. *Eur J Neurol*, 2011 Oct 28. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03559.
238. PISTOLESI, D. – SELLI, C. – ROSSI, B. – STAMPACCHIA, G. Botulinum toxin type B for type A resistant bladder spasticity. *J Urol*, 2004, vol. 171, no. 2 Pt 1, p. 802-803.
239. PISTOLESI, D. – GIANNARINI, G. – STAMPACCHIA, G. – SELLI, C. Should we stop using botulinum neurotoxin type a in patients with neurogenic detrusor overactivity after development of secondary resistance? *Eur Urol*, 2011, vol. 60, no. 4, p. 872-873.
240. GHEI, M. – MARAJ, B.H. – MILLER, R. – NATHAN, S. - O'SULLIVAN, C. – FOWLER, C.J. – SHAH, P.J. - MALONE-LEE, J. Effects of botulinum toxin B on refractory detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo controlled, crossover trial. *J Urol*, 2005, vol. 174, no. 5, p. 1873-1877.

241. SCHULTE-BAUKLOH, H. – MICHAEL, T. – STURZEBECKER, B. – KNISPEL, H.H. Botulinum-A toxin detrusor injection as a novel approach in the treatment of bladder spasticity in children with neurogenic bladder. *Eur Urol*, 2003, vol. 44, no. 1, p. 139 -143.
242. RICCABONA, M. – KOEN, M. – SCHINDLER, M. – GOEDELE, B. – PYCHA, A. – LUSUARDI, L. – BAUER, S.B. Botulinum-A toxin injection into the detrusor: a safe alternative in the treatment of children with myelomeningocele with detrusor hyperreflexia. *J Urol*, 2004, vol. 171, no. 2, p. 845-848.
243. SAFARI, S. – JAMALI, S. – HABIBOLLAHI, P. – ARSHADI, H. – NEJAT, F. – KAJBAFZADEH, A.M. Intravesical injections of botulinum toxin type A for management of neuropathic bladder: a comparison of two methods. *Urology*, 2010, vol. 76, no. 1, p. 225- 230.
244. ZERHAU, P. – HUSÁR, M. První zkušenosti s aplikací botulinumtoxinu A u dětí s hyperaktivitou detruzoru. *Ces Urol*, 2009, vol. 13, no. 3, p. 207-210.
245. ZERHAU, P. - HUSÁR, M. - BRICHTOVÁ, E. et al. Opakovaná intradetruzorová aplikace botulinomtoxinu A u dětí s hyperaktivitou detruzoru. *Cesk Slov Neurol N*, 2011, vol. 74, no. 4, p. 471-474.
246. SCHULTE-BAUKLOH, H. – MICHAEL, T. – SCHOBERT, J. – STOLZE, T. – KNISPEL, H.H. Efficacy of botulinum-a toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results. *Urology*, 2002, vol. 59, no. 3, p. 325-327.
247. DE LAET, K. – WYNDAELE, J.J. Adverse events after botulinum A toxin injection for neurogenic voiding disorders. *Spinal Cord*, 2005, vol. 43, no. 7, p. 397-399.
248. BAKKE, A. – DIGRANES, A. – HØISAETER, P.A. Physical predictors of infection in patients treated with clean intermittent catheterization: a prospective 7-year study. *Br J Urol*, 1997, vol. 79, no. 1, p. 85-90.
249. MOUTTALIB, S. – KHAN, S. - CASTEL-LACANAL, E – GUILLOTREAU, - DE BOISSEZON, X. – MALAUDAUD, B – MARQUE, P. – RISCHMANN, P. – GAMÉ, X. Risk of urinary tract infection after detrusor botulinum toxin A injections for refractory neurogenic detrusor overactivity in patients with no antibiotic treatment. *BJU Int*, 2010, vol. 106, no. 11, p. 1677-1680.
250. BOY, S. – SEIF, C. – BRAUN, P.M. – BREMER, J. – BURGDÖRFER, H. – CHLAEN, R. – DOMURATH, B. – EHLKEN, B. – HAMPEL, C. – KUTZENBERGER, J. – SIEVERT, K.D. – WEFER, B. – BÄR, K. – BERGER, K. –

- PANNEK, J. Retrospective analysis of treatment outcomes and medical care of patients with neurogenic detrusor overactivity (NDO) receiving BOTOX therapy. *Eur Urol Suppl*, 2008, vol. 7, no. 3, s 212. [abstract 566]
251. WYNDAELE, J.J. - VAN DROMME, S.A. Muscular weakness as side effect of botulinum toxin injection for neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord*, 2002, vol. 40, no. 11, p. 599-600.
252. DYKSTRA, D.D. – SIDI, A.A. Treatment of detrusor –sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: a double-blind study. *Arch Phys Med Rehabil* 1990, vol. 71, no. 1, p. 24-26.
253. FOWLER, C.J. Systematic review of therapy for neurogenic detrusor overactivity. *Can Urol Assoc J Suppl*, 2011, vol. 5, no. 2, p. 146-148.
254. KALSI, V. - POPAT R. – APOSTOLIDIS, A. – KAVIA, R. – ODEYEMI, I. – DAKIN, H. – WARNER, J. – ELNEIL, S. – FOWLER, C. – DASGUPTA, P. Cost-consequence analysis evaluating the use of botulinum neurotoxin-A in patients with detrusor overactivity based on clinical outcomes observed at a single UK centre. *Eur Urol*, 2006, vol. 49, no. 3, p. 519-527.
255. SIDDIQUI, N. – AMUNDSEN, C. – VISCO, A. - MYERS, E. - WU J. Cost-effectiveness of sacral neuromodulation versus intravesical botulinum A toxin for treatment of refractory urge incontinence. *J Urol*, 2009, vol. 182, no. 6, p. 2799-2804.
256. LEONG, R. K. - DE WACHTER, S. G. – JOORE, M.A. - VAN KERREBROECK, P. E. Cost-effectiveness analysis of sacral neuromodulation and botulinum toxin A treatment for patients with idiopathic overactive bladder. *BJU Int*, 2011, vol. 108, no. 4, p. 558-564.
257. FLYN, M.K. – WEBSTER, G.D. – AMUNDSEN, C.L. The effect of botulinum-A toxin on patients with severe urge urinary incontinence. *J Urol*, 2004, vol. 172, no. 6 Pt 1, p. 2316-2320.
258. KESSLER, T.M. – DANUSER, H. – SCHUMACHER, M. – STUDER, U. E. – BURKHARD, F.C. Botulinum A toxin injections into the detrusor: an effective treatment in idiopathic and neurogenic detrusor overactivity? *Neurourol Urodyn*, 2005, vol. 24, no. 3, p. 231-236.
259. JEFFERY, S. – FYNES, M. – LEE, F. – WANG, K. – WILLIAMS, L. – MORLEY, R. Efficacy and complications of intradetrusor injection with botulinum toxin A in patients

- with refractory idiopathic detrusor overactivity. *BJU Int*, 2007, vol. 100, no. 6, p. 1302-1326.
260. MARTE, A. – BORRELLI, M. – SABATINO, M.D. – BALZO, B.D. – PREZIOSO, M. – PINTOZZI, L. – NINO, F. – PARMEGGIANI, P. Effectiveness of botulinum-A toxin for the treatment of refractory overactive bladder in children. *Eur J Pediatr Surg*, 2010, vol. 20, no. 3, p. 153-157.
261. DYKSTRA, D.D. – SIDI, A.A. – SCOTT, A.B. – PAGEL, J.M. – GOLDISH, G.D. Effects of botulinum-A toxin on detrusor sphincter dyssynergie in spinal cord injury patients. *J Urol*, 1988, vol. 139, no. 5, p. 919-922.
262. SCHURCH, B. – HAURI, D. – RODIC, B. – CURT, A. – MAYER, M. – ROSIER, A.B. Botulinum-A toxin as a treatment of detrusor – sphincter dyssynergia in spinal cord disease. *Spinal cord*, 1998, vol. 36, no. 2, p. 91-94.
263. DE SÈZE, M. – PETIT, H. – GALLIEN, P. - DE SÈZE, M.P. – JOSEPH, P.A. – MAZAUX, J.M. – BARAT, M. Botulinum A toxin and detrusor sprinter dyssynergie: A double-blind lidocain-controlled study in 13 patient with spinal cord disease. *Eur Urol*, 2002, vol. 42, no. 1, p. 56-62.
264. PHELAN, M.W. – FRANKS, M. – SOMOGYI, G.T. – YOKOYAMA, T. – FRASER, M.O. – LAVELLE, J.P. – YOSHIMURA, N. – CHANCELLOR, M.B. Botulinum toxin urethral sphincter injection to restore bladder emptying in men and women with voiding dysfunction. *J Urol*, 2001, vol. 165, no. 4, p. 1107-1110.
265. FOWLER, C.J. – BETTS, C.D. – CHRISTMAS, T.J. – SWASH, M. – FOWLER, C.G. Botulinum toxin in the treatment of chronic urinary retention in woman. *Br J Urol*, 1992, vol. 70, no.4, p. 387-389.
266. DOGWEILLER, R. – ZERMANN, D.H. – ISHIGOOKA, M. – SCHMIDT, R. Botox-induced prostatic involution. *Prostate*, 1998, vol. 37, no. 1, p. 44-50.
267. PARK, D.S. – CHO, T.W. – LEE, Y.K. – LEE, Y.T. – HONG, Y.K. – JANG, W.K. Evaluation of short term clinical effects and presumptive mechanism of botulinum toxin type A as a treatment modality of benign prostatic hyperplasia. *Yonsei Med J*, 2006, vol. vol. 47, no. 5, p. 706-714.
268. KUO, H.C. – LIU, H.T. Therapeutic effect of add-on botulinum toxin A on patients with large benign prostatic hyperplasia and unsatisfactory response to combined medical therapy. *Scand J Urol Nephrol*, 2009, vol. 43, no. 3, p. 206-211.

269. PINTO, R. – SILVA, A. – LOPES, T. Intra-trigonal injection of botulinum toxin A in patients with bladder pain syndrome. Results at 9-month of follow-up (abstract). *J Urol*, 2009, vol. 181, p. 20.