

Použití botulotoxinu v urologii

MUDr. Miroslava Romžová

Urologická klinika FN Hradec Králové

Botulotoxin je neurotoxin produkovaný anaerobním rodem *Clostridium*. V minulosti jeden z nejobávanějších jedů. V současnosti je hojně zkoumán v medicíně a používán ve více jak 250 indikacích. Kromě očního lékařství, estetické chirurgie, gastroenterologie nebo neurologie se jeho pozitivní účinky využívají i urologii. Nejčastěji se jedná o léčbu neurogenní a non-neurogenní hyperaktivity detruzoru močového měchýře. V menší míře i u jiných indikací. Kromě svých nesporně pozitivních účinků je nutno ale myslet i na závažné nežádoucí účinky.

Klíčová slova: botulotoxin, neurogenní a non-neurogenní hyperaktivní močový měchýř, benigní hyperplazie prostaty.

Use of botulinum toxin in urology

Botulinum toxin is a neurotoxin produced by anaerobic genus *Clostridium*. In the past it was one of the most feared poisons. Now is widely studied in medicine and used in more than 250 indications. In addition to ophthalmology, aesthetic surgery, gastroenterology and neurology with its positive effects are also used by urology. Most often it is the treatment of neurogenic and non-neurogenic detrusor overactivity of the bladder. In smaller extent it is used also for other indications. In addition to its undeniably positive effects but it is necessary to think of serious side effects.

Key words: botulinum toxin, neurogenic detrusor overactivity, non-neurogenic overactive bladder, benign prostatic hyperplasia.

Urol. praxi, 2012; 13(3): 117–118

Úvod

Botulotoxin (BTX) je neurotoxin produkovaný anaerobním rodem *Clostridium*. Nejznámějším producentem je *C. botulinum*, dalšími jsou například *C. baratii*, *C. butyricum* nebo *C. argentinense* (1). V současnosti je známo 7 imunologických typů toxinu BTX A – BTX G. Botulismus způsobuje jen BTX A, B a E (2). Sérotypy BTX A, B, E, F a G jsou patogenní pro savce, C a D jsou patogenní pouze pro ptáky (3).

Historie BTX sahá do roku 1817, kdy německý soudní lékař Justini Christian Kerner jako první popsal klinické příznaky otravy tímto toxinem (3). Poprvé použil také výraz botulismus – otrava klobásovým jedem. Izolace toxinu byla provedena až v roce 1897 belgicánem Pierrem Emilem Van Emergenem (4, 2). V klinickém experimentu se objevuje v roce 1953, kdy Vernon Brooks aplikoval injekčně toxin do spastických svalů a popsal blokádu acetylcholinu s následnou reverzibilní parálýzou v okolí aplikace (5, 2). V urologické indikaci byly jeho účinky poprvé popsány v roce 2000 Schurchovou u pacientů s neurogenní poruchou detruzoru (6).

Mechanismus účinku

Mechanismus jeho účinku je v presynaptické blokáde uvolňování acetylcholinu. Následně dochází k inhibici kontrakcí příčné pruhovalých svalů nebo hladké svaloviny. Výsledkem je reverzibilní parálýza těchto svalů.

BTX je molekula složená ze dvou různě dlouhých proteinových řetězců. Delší řetězec je farmakokinetickou jednotkou, která umožňuje penetraci toxinu do buněk. Má molekulovou hmotnost 100 tisíc Da a je označován také jako H-chain. Kratší řetězec, L-chain, má molekulovou hmotnost

50 tisíc Da a je farmakodynamickou jednotkou. Slouží jako navigace pro hledání cílových struktur. Oba řetězce jsou vzájemně propojeny disulfidickou vazbou, která je poměrně nestabilní a lze ji zničit například zvýšením pH nebo teploty.

Toxin vyvolá parálýzu ve čtyřfázovém ději. Nejprve se toxin naváže svým delším řetězcem na receptor nervového zakončení (který prozatím nebyl identifikován), poté se toxin internalizuje v nervovém zakončení. Kratší řetězec se internalizuje do cytosolu a poté dochází k inhibici uvolňování neurotransmiteru (acetylcholinu) (7).

Klinické využití v urologii

Klinické využití BTX v současnosti je velice široké. Poprvé byl BTX použit v léčbě strabismu americkým oftalmologem Alanem Scottem v roce 1981, od té doby má již více jak 250 indikací ke klinickému použití. Je užíván v léčbě svalové spasticity, fokálních dystonií, blefarospasmů, tenzní cefalei, migrén, hyperhidrózy, achalázie, análních fisur, vaginizmu. Široké uplatnění má v estetické chirurgii. V urologii se uplatňuje v léčbě hyperaktivního močového měchýře z neurogenních i non-neurogenních příčin. Klinicky byl s dobrým efektem vyzkoušen i u léčby chronického bolestivého pánevního syndromu, u intersticiální cystitidy, subvezikálních obstrukcí a chronických retencí a benigní hyperplazie prostaty.

Detruzor-sfinkterická dyssynergie

Pontinní mikční centrum má roli přepínače mezi jímací a vyprazdňovací funkcí močového měchýře. Koordinuje správné fungování detruzoru a sfinkteru v jedné době. Při jeho poruše nejčastěji dochází právě k detruzoro-sfinkterické dyssynergii

(DSD). Nejčastěji ji najdeme u pacientů s lézí míchy, s roztroušenou sklerózou nebo s transversální myelitidou. Medikamentózní léčba nebývá účinná (analytika, spasmolytika, ...). V roce 1988 americký lékař Dennis Dykstra jako první popsal použití BTX v těchto indikacích s pozitivním efektem (8). Klinické studie jsou prováděny od 90. let a ukazují vysokou efektivitu této léčby. Aplikace BTX může být intravezikální nebo transperineální. Intravezikálně možno BTX aplikovat subslizničně nebo intramuskulárně do detruzoru. Výkon je možné provádět v celkové nebo lokální anestezii (3, 9, 10).

Neurogenní hyperaktivní detruzor

Neurogenní hyperaktivita detruzoru je způsobená poruchou v nervovém řízení močových cest nad spinálním sakrálním mikčním centrem. Nejčastější příčinou je míšní trauma, dále cerebro-vaskulární onemocnění, morbus Parkinson, roztroušená skleróza nebo protruze disku. Tento stav vede ke zvýšení intravezikálního tlaku, dochází ke zmenšení kapacity močového měchýře, snižuje compliance močového měchýře a může vést k ohrožení horních močových cest (HMC). Hlavním úkolem léčby je proto ochrana HMC, a to útlumem aktivity detruzoru. Nejčastější léčbou je využití anticholinergik, které utlumí aktivitu detruzoru. U skupiny pacientů však taková léčba nezabírá nebo má nežádoucí účinky (obstipace, sucho v ústech, dyspepsie, slabost, somnolence, atd.). Další metodou léčby může být sakrální nervová stimulace nebo rizotomie sakrálních kořenových nervů. Chirurgické metody jako autoaugmentace měchýře, derivace moči konduitem, enterocystoplastiky, jsou jen poslední alternativou, když jiná léčba selže.

BTX se jeví jako vhodná alternativa. Poprvé byla tato léčba publikována v roce 2000 Brigittou Schurchovou (6).

Aplikace BTX způsobí paralýzu svalů detruzoru, a tím blokádu jeho aktivity. Bylo prokázáno signifikantní zvýšení objemu močového měchýře a také pokles intravezikálního tlaku. To vede ke zlepšení kontinence u pacientů a v konečném důsledku k ochraně funkce horních močových cest. Nežádoucí je rozvoj retence moči v důsledku nedostatečného vyprazdňování močového měchýře. U pacientů, kteří se před aplikací necévkovali, byl prokázán vyšší výskyt močové retence (11). V takových případech je nutné zahájení čisté intermitentní katetrizace. Délka trvání účinku je 4–6 měsíců, někdy až 1 rok. Subjektivní spokojenost pacientů je udávána v 70–80 %, kontinence až v 90 % (3).

Non-neurogenní (idiopatická) hyperaktivita detruzoru

Aplikace BTX v této indikaci byla poprvé popsána Radziszewskym a Borkowskym. Ti popsali signifikantní snížení frekvencí, urgencí a urgentní inkontinence u testovaných pacientů. Z jejich studie vyplývá, že aplikace BTX se jeví jako vhodná léčebná alternativa u pacientů, kteří nereagují na standardní medikamentózní terapii (5, 12).

Močová retence

Použití BTX u močové retence vyvolané akontraktilitou detruzoru nebo subvezikální obstrukcí bylo testováno americkým urologem Michaellem Phelanem a jeho týmem. Aplikací BTX do zevního uretrálního sfinkteru došlo u sledovaných pacientů k obnovení mikce. Riziko následné inkontinence po aplikaci BTX bylo minimalizováno vzhledem k aplikaci BTX do zevního svěrače (5, 13).

Retenci moči u pacientů s hypoaktivním detruzorem nebo nerelaxujícím uretrálním sfinkterem lze také ovlivnit aplikací BTX. Zejména u pacientů nereagujících na standardní konzervativní terapii. Studie dále ukázala, že aplikace BTX snižuje odpor močové trubice a usnadňuje močení (14).

Chronický pánevní bolestivý syndrom

Jedná se o onemocnění, se kterým se setkal snad každý urolog, a jeho léčba je poměrně složitá. Většina konzervativních postupů není účinná. V některých klinických studiích se aplika-

ce BTX jeví jako vhodná alternativa konzervativní terapie s dobrými výsledky. Pacienti subjektivně udávali menší bolestivost po aplikaci BTX kolem svěrače. Uroodynamika ukázala zkrácení funkční délky močové trubice, snížení postmikčního rezidua a zlepšila průtoky močení pacientů (15).

Nežádoucí účinky botulotoxinu

Terapie BTX má kromě svých pozitivních účinků i účinky nežádoucí, jak je tomu u všech léků. Některé jsou méně závažné, jiné mohou vyvolat i život ohrožující stavy. Nejčastějším mechanismem vzniku nežádoucího účinku je rozšíření působnosti toxinu do svalu nebo jeho přiléhajících strukturách v místě aplikace.

Nežádoucí účinky můžeme rozdělit na lokální a systémové. Ty druhé vzpomenuť jsou méně časté, ale zato mnohem závažnější. Můžeme se setkat s celkovou slabostí pacienta, modročerveným viděním, dvojitým viděním nebo poruchami polykání. Z lokálních účinků lze vzpomenout hematom v místě vpichu, krvácení v místě vpichu nebo bolestivost. Podání BTX vzhledem k žádoucí paralýze detruzoru může vést k rozvoji retence moči. Také byl pozorován vyšší výskyt močových infekcí než u pacientů neléčených BTX, dle studie RELAX až v 31 % (11). Opakované podání BTX může vést k trvalému poškození svalu a jeho znečitlivění.

Předějit nežádoucím účinkům toxinu můžeme použitím minimální efektivní dávky, nebo aplikováním menšího množství látky do postižených svalů. Také přesnější zacílení snižuje riziko nežádoucích účinků.

Kontraindikace aplikace botulotoxinu

V některých případech není možno aplikovat BTX, zejména když je podezření, že komplikace převyšují efekt terapie. Patří sem:

- přecitlivělost na některou ze složek preparátu
- generalizované svalové onemocnění
- hereditární senzitivně-motorická neuropatie
- užívání aminoglykosidových antibiotik – ty mohou zesilovat efekt BTX interferencí s nervově-svalovým přenosem
- těhotenství a laktace
- poruchy nervově-svalového přenosu – myastenia gravis, Lambertův-Eatonův myastenický syndrom, kongenitální myastenické syndromy
- koagulopatie

Závěr

Botulotoxin je v současné době hojně zkoumaný neurotoxin pro využití v medicíně. Jeví se jako velice přínosný i v urologii. Probíhající i uzavřené studie ukazují jeho pozitivní účinky v léčbě hyperaktivního močového měchýře z neurogenních nebo non-neurogenních příčin. Dále je využíván u detruzor-sfinkterické dyssynergie a chronického pánevního bolestivého syndromu. Také léčba močové retence z důvodu hypo- a akontraktility detruzoru nebo subvezikální obstrukce se jeví jako vhodná diagnóza pro léčbu tímto preparátem.

Literatura

1. Šámal V. Botulinumtoxin a jeho aktuální možnosti použití v urologii. *Ces Urol*, 2009; 13(3): 199–206.
2. Schantz EJ, Johnson EA. Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. *Microbiological Reviews*, 1992; 56(1): 80–99.
3. Krhut J. Botulotoxin – struktura, mechanismus účinku a klinické použití. *Urol. praxi*, 2006; 5: 278–282.
4. Krhut J. *Neurourologie*. Praha, Galen; 2005: 44–46.
5. Leippold T, Reitz A, Schurch B. Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorders: current state of the art. *Eur Uro*, 2003; 44: 165–174.
6. Schurch B, Stöhrer M, Kramer G, Schmid D, Gaul G, Hauri D. Botulinum – a-toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to a nictolinergic drugs? Preliminary results. *J Urol*, 2000; 164: 692–699.
7. Mahfouz W, Corcos J. Role botulotoxinu při léčbě dysfunkce dolních cest močových u pacientů s roztroušenou sklerózou. *Urol List*, 2011; 9(3): 53–57.
8. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol*, 1988; 139: 919–922.
9. Jost WH. Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum toxin. *J Neurol*, 1999; 246: 89.
10. Moore C, Rackley R, Goldman H. Urologic applications of botox. *Current Bladder Dysfunction Reports*, 2006; 1(2): 99–103.
11. Tincello DG, Kenyon S, Abrams KR, Mayne C, Toozs-Hobson P, Taylor D, Slack M. 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; 5.
12. Radziszewski P, Borkowski A. Botulinum toxin type A intravesical injections for instable bladder overactivity. *Eur Urol Suppl*, 2002; 1(1): 134.
13. Phelan MW, Franks M, Somogyi GT, Yokoyama T, Fraser MO, Lavelle JP. Botulinum toxin urethral sphincter injection to restore bladder emptying in men and women with voiding dysfunction. *J Urol*, 2001; 165(4): 1107–1110.
14. Kuo H. Effectiveness of periurethral botulinum toxin injection in the treatment of voiding dysfunction due to detrusor underactivity and non-relaxing urethra. *NeuroUrol Urodyn*, 2002; 21(4): 387–388.
15. Zermann D, Ishigooka M, Schubert J, Schmidt RA. Perisphincteric injection of botulinum toxin type A. A treatment option for patients with chronic prostatic pain? *Eur Urol*, 2000; 38(4): 393–399.

Článek přijat redakcí: 31. 1. 2012

Článek přijat k publikaci: 8. 3. 2012

MUDr. Miroslava Romžová

Urologická klinika FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
romzova@fnhk.cz

