**Интравезикальные инъекции ботулинического токсина А в лечении синдрома болезненного мочевого пузыря - пилотные исследования (European Urology)**

Шадеркина Виктория Анатольевна

Абстракт

Цель: мы оценили эффективность и переносимость внутрипузырных инъекций ботулинического токсина А (BTX-A) у пациентов, у которых имел место синдром болезненного мочевого пузыря с учащенным количеством мочеиспусканий, рефрактерный к обычным методам лечения.

Методы: в исследование были включены 12 женщин и 2 мужчины. После короткой общей анестезии им были выполнены инъекции 200 U BTX-A, разведенного в 20 мл 0,9% физиологического раствора. Инъекции были выполнены в подслизистый слой тригональной области и дна мочевого пузыря под цистоскопическим контролем. Нисходящая урограмма, визуальная аналоговая шкала оценки боли (Visual Analog Scale -VAS), уродинамика были оценены через 1 и 3 месяцев.

Результаты: в целом, 12 пациентов (85,7%) сообщили о субъективном улучшении через 1 и 3 месяца. Средние показатели по шкале VAS были значительно снижены через 1 и 3 месяца после лечения (p < 0.05 для обеих групп), дневная и ночная частота мочеиспусканий значительно уменьшилась (p < 0.01 и p < 0.05 соответственно), цистометрическая емкость мочевого пузыря увеличилась (p < 0.01). Два пациента сообщили о неполном опорожнении мочевого пузыря. Мы не обнаружили никаких системных побочных эффектов ни в течение лечения, ни после него.

Заключение: результаты этого пилотного исследования указывают, что внутрипузырная инъекция BTX-A является эффективным методом в краткосрочном лечении синдрома болезненного мочевого пузыря. Модулируя афферентную активность С-волокон в пределах стенки мочевого пузыря, BTX-A значительно улучшает уродинамические параметры, уменьшает боль в мочевом пузыре и частоту мочеиспускания.

**1. Введение**

Синдром болезненного мочевого пузыря характеризуется надлобковой болью, связанной с наполнением мочевого пузыря, вместе с такими дополнительными симптомами, как увеличение дневной и ночной частоты мочеиспускания, при отсутствии мочевой инфекции и другой очевидной патологии [1]. Заболевание является хроническим, крайне изнурительным и негативно влияет на качество жизни пациентов. В основе патогенеза лежит совокупность факторов: инфекция, аутоиммунный ответ, аллергические реакции, нейрогенные причины, эпителиальная дисфункция, наследственная предрасположенность [2]. Этиология же синдрома остается неизвестной. Среди множества лекарственных препаратов, применяемых для лечения этой патологии, в настоящее время проводится исследование нового перспективного метода - внутрипузырной инъекции ботулинического токсина А (botulinum A toxin - BTX-A). Внутрипузырные инъекции ботулинического токсина А продемонстрировали свою эффективность для лечения нейрогенной и ненейрогенной гиперактивности детрузора [3, 4].

Недавнее экспериментальное и клиническое исследование показывает влияние BTX-A на афферентные С-волокна, которое объясняет антиноцицептивный эффект в тканях мочевого пузыря в экспериментальной модели химического цистита на крысах [6] и у пациентов с интерстициальным циститом [7].

Способность каталитически активных дериватов BTX-A блокировать секрецию множества пузырьков в дорсальной вершине ганглия в нейрональной культуре, была продемонстрирована для выпуска субстанции Р и глутамата, которые участвуют в афферентной ноцицептивной передаче в центральной нервной системе [8]. Это заявление подтверждается клиническим применением BTX-A в лечении гиперчувствительности мочевого пузыря у людей.

Цель представленного исследования состояла в том, чтобы оценить эффективность и безопасность внутрипузырного лечения BTX-A у пациентов с синдромом болезненного мочевого пузыря, связанного с увеличением частоты мочеиспускания, рефрактерной к обычным методам лечения.

**2. Материалы и методы**

**2.1. Пациенты**

Пациенты, принявшие участие в этом проспективном исследовании, страдали рефрактерной болью мочевого пузыря и синдромом ургентных позывов, при стерильном посеве мочи. Исследование было одобрено местным этическим комитетом и все пациенты подписали информированное согласие. Из изучения были исключены пациенты с миастенией gravis и другими заболеваниями, имеющими отношение к холинергическим нарушениям, беременные и пациенты, получающие гликозиды. Кроме того, мы исключили пациентов с сопутствующей инфравезикальной обструкцией, камнями мочевого пузыря и пациентов, перенесших лучевую терапию. Предшествующие методы лечения, включающие пероральную и интравезикальную терапию, были неэффективны у всех пациентов. Особенно, неудачным было лечение с применением холиноблокаторов per os, антидепрессантов, гидродистензии мочевого пузыря, пентозана сульфата (pentosan polysulfate per os), пассивной диффузией внутрипузырно ресинифератоксина (resiniferatoxin). Один пациент ранее перенес сакральную нейромодуляцию (Таблица 1).

Таблица 1. Предшествующее лечение у 14 пациентов, страдающих гиперчувствительностью мочевого пузыря и подвергшихся внутрипузырной инъекции BTX-A.

У всех пациентов увеличена частота дневного и ночного мочеиспускания (Таблица 2) и боли в мочевом пузыре и уретре, влагалище, промежности при заполнении мочевого пузыря или после мочеиспускания. Двое мужчин, которые ранее подвергались трансуретральной резекции опухоли мочевого пузыря, позднее лечились внутрипузырным введением бациллы Кальметта-Герена (авирулентный штамм бациллы туберкулеза), предъявляли жалобы на выраженные боли в мочевом пузыре и промежности с ургентными позывами на мочеиспускание. Оценка результатов включала историю, физикальный осмотр, анализ сыворотки крови, анализ мочи, бакпосев мочи, оценку состояния верхних и нижних мочевых путей. Пациентам была выполнена нисходящая урограмма, цистоскопия, уродинамическое исследование и оценка боли по шкале Visual Analog Scale (VAS). Уродинамическое исследование было рекомендовано International Continence Society Standards [9] и было выполнено за 1 месяц до обследования.

**2.2. План изучения и лечения**

В исследование были отобраны и включены 14 пациентов, отвечающие всем критериям. После кратковременной общей анестезии пациентам выполнялась инъекция 200 U BTX-A (Allergan, Irvine, CA), разведенного в 20 мл 0,9% физиологического раствора. Инъекции были выполнены через цистоскоп гибкой иглой в подслизистый слой треугольника и дна мочевого пузыря. В один участок вводилось количество токсина не более 10 U BTX-A. После инъекции BTX-A устанавливался катетер Фоллея диаметром 16 Ch на 24 часа. Ночью за пациентам проводилось наблюдение и слежение за выделением мочи и болью. Урофлоуметрия с определением остаточного объема мочи была выполнена после удаления катетера. Клиническая оценка, подсчет по шкале VAS, цистоскопия и уродинамика были повторены через 1 и 3 месяца. Локальные и системные побочные эффекты не были отмечены в течение лечения и после его завершения.

**2.3. Анализ данных**

Статистический анализ был выполнен, используя тесты Friedman, Wilcoxon, и Mann-Whitney для непараметрических данных. Коррекция Bonferroni была применена, чтобы оценить многократные сравнения. Статистическое сравнение было установлено в p < 0.05. Все данные исследования были выполнены SPSS release 10.1.1 для Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, 1999).

**3. Результаты**

12 женщин и 2 мужчин в возрасте 64 ± 9,6 лет и средней продолжительностью болезни 3,7 ± 2,2 года. Перед лечением средняя частота дневного и ночного мочеиспускания была 14,2 ± 3,8 и 4,5 ± 1,3 соответственно, шкала VAS 9,3 ± 0,9. На уродинамическом исследовании все пациенты продемонстрировали нарушения ощущений (первый позыв на мочеиспускание при объеме менее 150 мл) при отсутствии гиперактивности детрузора. Средняя цистометрическая емкость была 261,6 ± 34,8 мл. Через 24 часа лечения BTX-A 2 пациента (1 мужчина и 1 женщина) нуждались в дополнительной интермиттирующей катетеризации из-за большого объема остаточной мочи. Через 1 месяц после терапии средняя частота дневного и ночного мочеиспускания была значительно меньше (8,4 ± 1,9 и 2,1 ± 1,5; p < 0,01 и p < 0,05, соответственно). 12 пациентов (85.7%) сообщили о субъективном уменьшении боли в области мочевого пузыря, в общем, по шкале VAS показатели составили 5,8 ± 2,4 (p < 0,01). 10 пациентов предъявляли жалобы на различную степень дизурии и нуждались в напряжении брюшных мышц для полного опорожнения мочевого пузыря. Более того, было зарегистрировано статистически значимое улучшение уродинамических параметров. Средней объем максимальной цистометрической емкости увеличился с 261,6 ± 34,8 до 359,7 ± 48,4 ml (p < 0,01). В общем, мы могли зарегистрировать значительное уменьшение детрузорного давления при максимальном потоке мочи, что созранялось через 1 и 3 месяца после лечения. У 2 мужчин и 4 женщин мы наблюдали нестабильные сокращения детрузора, при которых наблюдалось выраженное напряжение брюшной стенки, прерывистый поток мочи в фазу опорожнения, указывающий на уменьшение сократимости детрузора. Клинические и уродинамические результаты показаны в таблице 2. Через 3 месяца после лечения показатель боли по шкале VAS составил 6,1 ± 2,8 (p < 0,01). 12 пациентов повторно сообщили о последовательном улучшении, но у 4 пациентов сохранялась дизурия. 2 пациента продолжали выполнять интермиттирующую самокатетеризацию. Средняя частота дневного и ночного мочеиспускания составила 9,1 ± 2,3 и 2,4 ± 1,7 соответственно (p < 0.01 и p < 0.05). Максимальная цистометрическая емкость была равна емкости, измеренной через 1 месяц после лечения. Мы не наблюдали никаких значимых местных и системных побочных эффектов во время лечения и после него. Все пациенты были интервьюированы по телефону спустя 5 месяцев после лечения. Боли в области мочевого пузыря возобновились у 10 пациентов, и средние показатели по шкале VAS составили 8,6 ± 0,2. У 2 пациентов сохранилась дизурия и один пациент все еще выполнял интермиттирующую самокатетеризацию.

Таблица 2. Клинические и уродинамические результаты перед лечением, и спустя 1 и 3 месяца после инъекции BTX-A у пациентов с синдромом болезненного мочевого пузыря.

**4. Обсуждение**

Кроме терапевтического эффекта, заключающегося в блокировании поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры, появились сведения о аналгезирующем действии BTX-A у животных и людей. Периферический антиноцицептивный эффект этого нейротоксина заключался в прекращении головной боли при мигрени, спазматической кривошее, при хронических миофасциальных болях [10, 12]. Welch и его коллеги наблюдали, что различные виды нейротоксинов блокировали выработку нейропептидов в спинальных ганглиях крыс [13]. Jabbari и коллеги сообщили, что многократные подкожные инъекции BTX-A уменьшили сегментарные боли [14].

Некоторые исследования показали положительный эффект инъекций BTX-A у пацинетов, страдающих синдромом ургентного недержания мочи или интерстициальным циститом. Zermann и коллеги показали уменьшение частоты и увеличение емкости мочевого пузыря у 4 из 7 пациентов с рефрактерным синдромом ургентного недержания, которые получали Botox интравезикально, прицельно в тригональную область и дно мочевого пузыря [15]. Недавняя серия мультицентровых исследований исследовала эффект интравезикального введения Botox или Dysport у 13 пациентов с рефрактерным интерстициальным циститом [16]. В целом, 9 из 13 пациентов (69%) сообщили о субъективном улучшении, которое продолжалось в среднем 3,72 месяца (диапазон 1-8 месяцев).

Представленное исследование показало, что интравезикальная инъекция BTX-A значительно уменьшает боль в течение нескольких месяцев у большинства пациентов с синдромом болезненного мочевого пузыря. Точный механизм действия BTX-A в мочевом пузыре еще неясен. Холинергическая блокада в нейромышечных синапсах не объясняет таких сенсорных эффектов. Maggi и коллеги сообщили, что сенсорные нервы мочевого пузыря имеют двойные афферентные и эфферентные нервные функции [17]. Сенсорные эфферентные действия включают выделение трансмиттеров типа аденозина-трифосфата (АТФ - ATP), субстанции P, генетически родственный кальцитонину пептид (calcitonin gene-related peptide - CGRP), которые могут воздействовать на близлежащие ткани и на афферентные нервы, и аутокринным способом увеличить активацию афферентных нервов [17]. Образование и выделение этих трансмиттеров увеличивается при воспалении и боли [7, 16]. Кроме того, С-волокна, располагающиеся в слизистой оболочке мочевого пузыря, содержат нейропептиды, такие как субстанция Р, нейрокинин А, генетически родственный кальцитонину пептид (calcitonin gene-related peptide - CGRP), которые выделяясь, могут смоделировать болезненный позыв на мочеиспускание и сформировать гиперактивность мочевого пузыря [18].

Одним из нейротрансмиттеров, участвующим в воспалении, является АТФ. Недавно было замечено, что BTX-A ингибирует выделение АТФ из уротелия мочевого пузыря крыс (18), и увеличивает продолжительность активации и выделения АТФ в клетках человеческого уротелия из мочевого пузыря пациентов с интерстициальным циститом и повреждением спинного мозга [19].

Наконец, было замечено, что интравезикальные инъекции BTX-A уменьшают содержание фактора роста нервов (nerve growth factor - NGF) в тканях мочевого пузыря у пациентов с повреждением спинного мозга (SCI), и пациентов с гиперактивностью детрузора [20].

Фактор роста нервов (nerve growth factor -NGF), который увеличивается не только после повреждений спинного мозга (SCI), но и в воспаленных тканях и в сыворотке пациентов, у которых имеет место воспалительные процессы, может действовать на trkA-рецепторы, для последующего биосинтеза и выделения медиатора субстанции Р из афферентных нейронов [20]. После выделения из афферентных терминалов субстанция Р активирует NK1-рецепторы и ведет к нейрогенному воспалению, заключающемуся в повышении проницаемости сосудов, экстравазации плазмы, железистой секреции, провоспалительной клеточной индурации.

Действительно, механизмы, лежащие в основе антиноцицептивного действия BTX-A могут быть более сложными, потому, что недавние исследования показали, что человеческий уротелий тоже получает холинергическую иннервацию и может выделять ацетилхолин в покое [22]. Этот ненейрогенный ацетилхолин может связывать мускариновые рецепторы в пределах уротелия или афферентных нервов, модулируя сенсорность мочевого пузыря и импульсацию в центральную нервную систему.

В представленном исследовании значительное увеличение емкости мочевого пузыря и сокращение частоты мочеиспусканий, наблюдающееся через 1 и 3 месяца после лечения, можно объяснить способностью BTX-A распространяться в окружающие ткани. Таким образом, по крайней мере, латеральные стенки мочевого пузыря находились под влиянием нейротоксина. Действительно, уменьшение импульсов от мочевого пузыря к центральной нервной системе может объяснить уменьшение частоты мочеиспусканий. Кроме того, освобождение от боли само по себе может дополнительным фактором, влияющим на восстановление нарушений мочеиспускания.

Одним большим поводом для беспокойства в представленном исследовании было то, что BTX-A уменьшал сократимость детрузора у 6 из 14 пациентов, несмотря введение его в подслизистую. Действительно, неполное опорожнение мочевого пузыря представляет серьезное осложнение у ненейрогенных пациентов, которые не используют самокатетеризацию. BTX-A может распространиться в окружающие ткани, таким образом, достигая мускариновых рецепторов в мышце детрузора. В будущих исследованиях это осложнение следует избегать путем уменьшения дозировки, или разведением, или применением интравезикальных инстилляций, которые могут проводиться без общей анестезии.

Учитывая тот факт, что молекулярная масса BTX-A 150 kD, а проникновение через неповрежденный уротелий является трудным, возможно, перед введением BTX-A герметичность слизистой оболочки необходимо увеличить. Это позволит препятствовать достижению BTX-A мышечного слоя и ограничит его действие на слизистую мочевого пузыря, таким образом, уменьшая боль мочевого пузыря без изменения детрузорной сократимости. Стоит упомянуть о заключительном пункте. Поскольку эффект BTX-A является кратковременным, повторные дозы, которые требуют наши пациенты, необходимы при строгом контроле боли и ургентных позывов. Доза с самым продолжительным действием и самым низким риском задержки мочеиспускания еще должна быть установлена.

**5. Заключение**

Результаты проведенного пилотного исследования показывают, что интравезикальные инъекции BTX-A являются эффективными для кратковременного лечения синдрома боли мочевого пузыря. Модулируя активность афферентных С-волокон в пределах стенок мочевого пузыря, BTX-A значительно улучшает уродинамические параметры и уменьшает боль мочевого пузыря и частоту мочеиспусканий. Инъекции нейротоксина в стенку мочевого пузыря уменьшает сократимость детрузора у меньшинства пациентов. Во время и после лечения не было отмечено никаких системных побочных эффектов. Необходимо выполнение дальнейших исследований, чтобы изучить основные механизмы (нейронные, афферентные, эфферентные) анестезии, вызванной использованием BTX-A.

**Список литературы**

 [1] Chancellor MB, Yoshimura N. Treatment of interstitial cystitis. Urology 2004;63(suppl 3A):85-92.

[2] Diokno AC, Homma Y, Sekiguchi Y, Suzuki Y. Interstitial cystitis, gynaecologic pelvic pain, prostatitis, and their epidemiology. Int J Urol 2003;10:S3-6.

[3] Popat R, Apostolidis A, Kalsi V, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P. A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum A toxin. J Urol 2005;174:984-9.

[4] Reitz A, Stohrer M, Kramer G, Del Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J, et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. Eur Urol 2004;45:510-5.

[5] Haferkamp A, Schurch B, Reitz A, Krengel U, Grosse J, Kramer G, et al. Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type A in overactive neurogenic bladder. Eur Urol 2004;46:784-91.

[6] Cayan S, Coskun B, Bozlu M, Acar D, Akbay E, Ulusoy E. Botulinum toxin type A may improve bladder function in a rat chemical cystitis model. Urol Res 2003;30:399-404.

[7] Smith CP, Chancellor MB. Emerging role of botulinum toxin in the management of voiding dysfunction. J Urol 2004;171:2128-37.

[8] Duggan MJ, Quinn CP, Chaddock JA, Purkiss JR, Alexander FCG. Doward S, et al. Inhibition of release of neurotransmitters from rat dorsal root ganglia by a novel conjugate of a clostridium botulinum toxin A endopeptidase fragment and erythrina cristagalli lectin. J Biol Chem 2002;277:34846-52.

[9] Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation subcommittee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn 2002;21:167.

[10] Tsui JK, Eisen A, Stoessl AJ, et al. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. Lancet 1986;2: 245-7.

[11] Cheshire WP, Abashian SW, Mann JD. Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain syndrome. Pain 1994;59: 65-9.

[12] Silberstein B, Maher N, Difasio MP. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. Headache 2000;40: 445-50.

[13] Welch MJ, Purkiss JR, Foster KA. Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins. Toxicon 2000;38:245-8.

[14] Jabbari B, Maher N, Difazio MP. Botulinum toxin-A improved burning pain and allodynia in two patients with spinal cord pathology. Pain Med 2003;4:206-8.

[15] Zermann DH, Ishigooka M, Schubert J. Trigonum and bladder base injection of severe urgency-frequency syndrome refractory to conservative medical treatment and electrical stimulation. Neurourol Urodyn 2001;20:412-3.

[16] Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, Somogyi GT, Boone TB, Chancellor MB. Botulinum toxin A has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. Urology 2004;64:871-5.

[17] Maggi CA. The dual sensory and efferent functions of the capasaicin-sensitive primary sensory nerves in the bladder and urethra. In: Maggi, C.A., editor. The Autonomic Nervous System: Nervous Control of the Urogenital System, vol. 3. London, Harwood Academic Publisher, London, p. 383.

[18] Khera M, Somogyi GT, Kiss S, Boone TB, Smith CP. Botulinum toxin A inhibits ATP release from bladder urothelium after chronic spinal cord injury. Neurochem Int 2004;45:987-93.

[19] Sun Y, Keay S, De Deyne PG, Chai TC. Augmented stretch activated adenosine triphosphate release from bladder uroepithelial cells in patients with interstitial cystitis. J Urol 2001;166:1951-6.

[20] Giannantoni A, Di Stasi SM, Nardicchi V, Macchioni L, Guercini F, Goracci G, et al. Botulinum A toxin intravesical treatment induces a reduction of nerve growth factor bladder tissue levels in patients with neurogenic detrusor overactivity. J Urol 2005;173:330.

[21] Dinh QT, Groneberg DA, Peisert C, Springer J, Joachim RA, Arck PC, et al. Nerve growth factor-induced substance P in capsaicin insensitive vagal neurons innervating the lower mouse airway. Clin Exp Allergy 2004;34:1474-9.

[22] Andersson KE, Yoshida M. Antimuscarinics and the overactive detrusor-which is the main mechanism of action. Eur Urol 2003;43:1-5.

**7. Редакционные комментарии**

F. Burkhard, University Hospital Bern, Switzerland E-mail address: fiona.burkhard@insel.ch

Синдром хронических тазовых болей (CPPS) - явление неизвестного происхождения, которым страдает большое количество мужчин и женщин. Влияние синдрома хронических тазовых болей на качество жизни пациентов огромно - это отрицательное влияние на социальную активность, личные отношения, сексуальную и физическую активность [1].

После клинического подозрения на наличие синдрома хронических тазовых болей (CPPS) диагноз не устанавливается как при большинстве других болезней на основании объективных обследований, а скорее, на основании обширной диагностической работы, включающей и другие урологические нарушения. Это происходит потому, что истинная патофизиология этого синдрома остается загадкой. [2]. Многие авторы верят в наличие воспалительного процесса, однако до настоящего времени патоген не найден. Другой потенциальный механизм - нейрогенный каскад, вызывающий ответ в виде боли.

Та же самая проблема возникает при обследовании и лечении пациента. Существуют многочисленные варианты лечения - от применения антибиотиков до цистоэктомии и замещения мочевого пузыря. В этом пилотном исследовании представлено применение инъекций ботулинического токсина А в треугольник и дно мочевого пузыря для лечения синдрома хронических тазовых болей (CPPS). 86% пациентов сообщили о субъективном улучшении в течение 1-3 месяцев. Это свидетельствует о том, что ботулинический токсин А обладает антиноцицептивным эффектом.[3]. Другим интересным моментом является роль треугольника Льето в возникновении синдрома хронических тазовых болей (CPPS), которая остается неясной, а опубликованные материалы по этому поводу - сомнительными. [3,4].

В целом, использование ботулинического токсина А для лечения синдрома хронических тазовых болей (CPPS) - многообещающий минимально инвазивный способ. В будущем, лучшее понимание патогенетических механизмов CPPS позволит выбирать оптимальный способ лечения для каждого индивидуального пациента.

 [1] Ku JH, Kim SW, Paick JS. Quality of life and psychological factors in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urology 2005;66:693.

[2] Moldwin RM, Sant GR. Interstitial cystitis: a pathophysiology and treatment update. Clin Obstet Gynecol 2002;45: 259.

[3] Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, Somogyi GT, Boone TB, Chancellor MB. Botulinum toxin a has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. Urology 2004;64:871.

[4] Kuo HC. Preliminary results of suburothelial injection of botulinum A toxin in the treatment of chronic interstitial cystitis. Urol Int 2005;75:170.