

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Pacientų, sergančių išsėtine skleroze, hiperaktyvios šlapimo pūslės gydymas botulino toksino A injekcijomis (literatūros apžvalga ir klinikinis atvejis)

Treatment of Overactive Bladder in Patients with Multiple Sclerosis with Botulinum Toxin A Injections (Literature Review and Clinical Case)

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Patricija Juozaitytė** VI kursas, 6 gr.

Katedra/ Klinikos kurioje ruošiamas ir ginamas darbas: **Klinikinės medicinos instituto Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika**

Darbo vadovas

Doc. dr. Aušra Černiauskiene
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

prof. (HP) dr. Kęstutis Strupas
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2022-05-18

Studento elektroninio pašto adresas: patricija.juozaityte@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA (SUMMARY).....	1
ĮVADAS.....	2
Išsėtinė sklerozė.....	2
Hiperaktyvios šlapimo pūslės epidemiologija ir rizikos faktoriai.....	3
Išsėtinė skleroze sergančiųjų hiperaktyvios šlapimo pūslės klinikinis pasireiškimas.....	4
Hiperaktyvios šlapimo pūslės diagnostika.....	5
Pacientų, sergančių išsėtinė skleroze, hiperaktyvios šlapimo pūslės gydymas.....	6
Hiperaktyvios šlapimo pūslės gydymas botulino toksino A injekcijomis.....	7
LITERATŪROS APŽVALGA.....	8
Literatūros paieškos strategija.....	8
Atrinktos literatūros apžvalga.....	8
Atrinktų studijų rezultatų apibendrinimas.....	10
KLINIKINIS ATVEJIS.....	11
DISKUSIJA.....	14
IŠVADOS.....	15
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	16

SANTRAUKA

Darbo tikslas: apžvelgti literatūrą apie išsėtine skleroze sergančių pacientų hiperaktyvios šlapimo pūslės gydymą botulino toksino A injekcijomis ir pristatyti klinikinį atvejį.

Metodika: literatūros apžvalga atlikta naudojant PubMed paieškos sistemą. Atrinkti pilno teksto straipsniai anglų kalba publikuoti 2017 – 2022 metais pagal žodžių junginius: „botulinum toxin“, „overactive bladder“, „multiple sclerosis“ „neurogenic bladder dysfunction“. Paieška praplėsta naudojant „susijusių straipsnių“ funkciją. Į apžvalgą įtrauktos publikacijos, kuriose vertinamas botulino toksino A endovezikinių injekcijų veiksmingumas gydant neurogeninės kilmės šlapimo pūslės hiperaktyvumą. Kartu pristatomas su apžvalga susijęs klinikinis atvejis.

Klinikinis atvejis: pacientė, gimusi 1980 metais, 2018-09-11 konsultuota urologo dėl dažno ir skubaus noro šlapintis (dieną šlapinasi kas 1 val., naktį kas 30 min.), šlapimo nelaikymo epizodų. Nuo 2001 metų pacientė serga išsėtine skleroze, remituojančia recidyvuojančia eiga, gydoma. Pagal surinktus duomenis pacientei nustatyta šlapimo pūslės neuroraumeninė disfunkcija, hiperaktyvi (neurogeninė) šlapimo pūslė. Paskirtas medikamentinis gydymas anticholinerginiais vaistais. Dėl nepasiekto pilno gydymo efekto 2018-11-15 pacientei atliktos botulino toksino A 200 VV endovezikinės injekcijos. Po operacijos suretėjo šlapinimosi dažnis, sumažėjo skubumas. Gydymo efektas truko 31 mėnesį. Pasikartojus šlapinimosi sutrikimams, 2021-09-22 atliktos pakartotinės botulino toksino A 200 VV endovezikinės injekcijos. Po operacijos pasiektas pilnas gydymo efektas be nepageidaujamų reiškinių.

Išvados: sergantiems išsėtine skleroze, botulino toksino A injekcijos yra veiksmingas, minimaliai invazinis hiperaktyvios šlapimo pūslės gydymo būdas. Po operacijos sumažėja šlapinimosi sutrikimų, pagerėja urodinaminiai rodikliai, gyvenimo kokybė. Vis dėlto, reikėtų atkreipti dėmesį į galimus nepageidaujamus gydymo reiškinius ir stengtis jų išvengti profilaktinėmis priemonėmis.

Raktažodžiai: botulino toksinas, hiperaktyvi šlapimo pūslė, išsėtinė sklerozė, neurogeninės šlapimo pūslės disfunkcija.

SUMMARY

Objective: to conduct a literature review about overactive bladder treatment with botulinum toxin A injections in multiple sclerosis patients and to present a clinical case.

Methods: review was conducted using PubMed search system. All relevant full text English language publications from 2017 to 2022 were identified, with data extracted for the role of botulinum toxin A in treatment of neurogenic bladder. The key phrases were: “botulinum

toxin”, “overactive bladder”, “multiple sclerosis”, “neurogenic bladder dysfunction”. The “related article” function was used to widen the results. A clinical case related to the review is presented.

Clinical case: female patient born in 1980, on 2018-09-11 consulted with frequency, urgency and incontinence by urologist. The patient was voiding in every hour during the daytime and had nocturia. Since 2001, she is treated for multiple sclerosis. According to the collected data, she was diagnosed with overactive (neurogenic) bladder and prescribed anticholinergic medications. As there was resistance to treatment, she underwent endovascular injections of botulinum toxin A 200 U on 2018-11-15. After surgery, reduction was noted in frequency, urgency. The effect lasted for 31 months. Following the recurrence of symptoms, repeated injections were performed on 2021-09-22. Full effect of treatment was achieved without side effects.

Conclusion: botulinum toxin A injections are effective, minimally invasive treatment for overactive bladder in multiple sclerosis patients. After surgery, urinary disorders decrease, urodynamic parameters and quality of life improves. However, possible side effects must be addressed, and preventive measures must be taken.

Keywords: botulinum toxin, overactive bladder, multiple sclerosis, neurogenic bladder dysfunction.

ĮVADAS

Išsėtinė sklerozė (IS) yra ne reta neurodegeneracinė liga, kurios pirmieji simptomai pasireiškia jauno amžiaus suaugusiems žmonėms. Ligos eigoje didžiąjai daliai pacientų išsivysto šlapinimosi sistemos sutrikimai, tarp kurių vyrauja detrusoriaus hiperaktyvumas. Dėl šios patologijos pacientus vargina dažnas noras šlapintis ir šlapimo nelaikymas, kas darbingo amžiaus žmonėms sukelia diskomfortą ir blogina gyvenimo kokybę. Kadangi šiai dienai IS nėra pagydoma liga, didelis dėmesys skiriamas jos eigoje išsivystančių simptomų mažinimui, kartu ir šlapimo organų funkcijos sutrikimų gydymui. Šio darbo tikslas yra apžvelgti naujausią literatūrą apie išsėtinę sklerozę sergančių pacientų hiperaktyvios šlapimo pūslės gydymą botulino toksino A injekcijomis ir pristatyti su darbo tema susijusį klinikinį atvejį.

Išsėtinė sklerozė

Išsėtinė sklerozė yra lėtinė autoimuninė neurodegeneracinė liga, sukianti demielinizaciją ir progresuojantį neuronų nykimą centrinėje nervų sistemoje (CNS). Tiksliai jos atsiradimo priežastis vis dar nėra aiški, tačiau neabejotinai tai yra daugiafaktorinė liga. Tarptautinės

išsėtinės sklerozės federacijos duomenimis pasaulyje šia liga serga apie 2,8 milijono žmonių, Lietuvoje IS serga apie 2900 gyventojų. Moterys IS serga beveik 3 kartus dažniau nei vyrai. Įprastai pirmieji šios ligos požymiai pasireiškia jauname amžiuje nuo 20 iki 30 metų (1,2). Ankstyvą išsėtinę sklerozę padeda diagnozuoti pakitimai neurovizualiniuose tyrimuose ir oligokloninės juostos, aptinkamos cerebrospinaliniame skystyje. IS simptomai ir klinika labai skiriasi, priklausomai nuo pažeistų nervų kiekio ir lokalizacijos. Ši liga gali sukelti regėjimo, motorikos, jutimo ir pusiausvyros, pažinimo funkcijos sutrikimus bei sąlygoti kardiovaskulinės sistemos, apatinių šlapimo takų ir seksualinę disfunkciją (3,4). Demielinizuojantys pažeidimai virš smegenų tilto arba apimantys retikulospinalinį kelią gali sukelti nenormalius šlapimo pūslės susitraukimus, dėl to atsiranda staigus ir dažnas noras šlapintis, kuris gali būti su ar be šlapimo nelaikymo epizodais (5). Šiems pacientams taip pat dažnai pasireiškia emociniai sutrikimai, tokie kaip depresija ir nerimas. Galiausiai šie faktoriai lemia blogėjančią pacientų gyvenimo kokybę (6). Nustatyta, kad IS sergančiųjų pacientų su šlapimo pūslės disfunkcija gyvenimo kokybė yra žymiai blogesnė lyginant su IS sergančiųjų kontroline grupe, kuriems šlapinimosi sutrikimai nepasireiškė. Per pastarąjį dešimtmetį labai prasiplėtė ligos eiga modifikuojančio (LEM) gydymo galimybės, tačiau išsėtinė sklerozė vis dar nėra pagydoma liga. Šiems pacientams gydymas skiriamas siekiant pagerinti gyvenimo kokybę, lėtinant ligos progresavimą ir mažinant simptomų pasireiškimą (3).

Hiperaktyvios šlapimo pūslės epidemiologija ir rizikos faktoriai

Daugelis neurologinių ligų gali sukelti šlapinimosi sutrikimų. Tiek židininiai (insultas, navikas, stuburo traumas), tiek išplitę (Parkinsono liga, išsėtinė sklerozė, meningoencefalitas) CNS pažeidimai bei periferinės neuropatijos (cukrinis diabetas) gali sukelti šlapimo takų disfunkciją (7). Sergantiems išsėtine skleroze, šlapimo pūslės funkcijos sutrikimai dažniausiai pasireiškia per 6 ligos metus, sergant ilgiau nei 10 metų šlapinimosi sutrikimai nustatomi virš 90 % pacientų. Dažniausiai šioms pacientams diagnozuojama hiperaktyvi šlapimo pūslė (8). Šios patologijos simptomų pasireiškimas gali priklausyti ir nuo kitų rizikos veiksnių. Viena iš pagrindinių hiperaktyvios šlapimo pūslės išsivystymo priežasčių bendroje populiacijoje yra amžius. Šios patologijos paplitimas tarp asmenų virš 65 metų išauga 30,9 % bei būdingesnis moterims, postmenopauzės laikotarpiu dėl sumažėjusio estrogenų kiekio. Kitas rizikos veiksnys yra rasė. Žinoma, kad hiperaktyvi šlapimo pūslė dažniau nustatoma afroamerikiečių ir ispanų rasės žmonėms, ypač vyrams. Dar vienu rizikos veiksniu laikomas dubens organų prolapsas. Pastebėta, kad pagydzius prolapsą, pagerėja ir hiperaktyvios šlapimo pūslės simptomatika. Šlapimo nelaikymo operacija taip pat gali būti hiperaktyvios šlapimo pūslės

pasireiškimo priežastis. Nustatyta, kad po pošlapinio raiščio implantavimo operacijos praėjus 2 – 3 mėnesiams, *de novo* hiperaktyvi šlapimo pūslė išsivysto 15 – 29 % pacientų. Hiperaktyvios šlapimo pūslės riziką didina ir kitos ligos, tokios kaip artritas, depresija, pasikartojančios šlapimo takų infekcijos. Vyrams rizika didėja sergant širdies ligomis, hipertenzija, gerybine prostatos hipertrofija, prostatitu, turint judėjimo negalią. Moterims riziką didina dirgliosios žarnos sindromas, miego apnėja. Gyvenimo būdas taip pat turi reikšmingą įtaką hiperaktyvios šlapimo pūslės simptomų pasireiškimui. Rizika didėja pacientams, kurių kūno masės indeksas (KMI) $>30 \text{ kg/m}^2$. Kiti faktoriai, tokie kaip didelis kofeino vartojimas ($>400 \text{ mg/dieną}$), rūkymas, neadekvačiai didelis skysčių vartojimas, gazuoti gėrimai, aštrus maistas, dirbtiniai saldikliai, alkoholis gali padidinti hiperaktyvios šlapimo pūslės simptomų atsiradimo riziką ir intensyvumą (9).

Išsėtine skleroze sergančiųjų hiperaktyvios šlapimo pūslės klinikinis pasireiškimas

Šlapinimosi sutrikimų dažnis ir sunkumas tarp sergančių išsėtine skleroze priklauso nuo pacientų amžiaus ir ligos progresavimo. Pastebėta, kad staigus noras šlapintis su šlapimo nelaikymu dažniau pasireiškia vyresniems ir ilgiau išsėtine skleroze sergantiems pacientams (8). Tyrimų duomenimis, 37 – 99 % sergančių išsėtine skleroze kenčia nuo hiperaktyvios šlapimo pūslės, 34 – 79 % jaučia šlapimo takų obstrukcinius simptomus ir 25 % pasireiškia šlapimo susilaikymas. Dažniausiai pasitaikantys hiperaktyvios šlapimo pūslės simptomai yra staigus noras šlapintis kartu su dažnu šlapinimusi, šlapimo nelaikymas ir nikturija. Staigus noras šlapintis būdingesnis vyrams, kiti šlapinimosi simptomai tarp lyčių pasireiškia panašiai (10,11). 2019 metais Al Dandan ir kt. atliktos metaanalizės rezultatai atskleidė, kad bendras apatinių šlapimo takų disfunkcijos paplitimas tarp išsėtine skleroze sergančių pacientų remiantis tik klinika (klausimynais, šlapinimosi dienynais, sunaudojamų įklotų skaičiumi) yra 68,41 %. Taip pat nustatyta, kad dažnas šlapinimasis yra vyraujantis simptomas, kurio bendras paplitimas tarp tiriamųjų 73,45 %, kitas būdingas simptomas – staigus noras šlapintis, jo bendras paplitimas 63,87 % (12). K. M. Khalaf ir kt. atliktame tyrime pastebėta, kad pacientams, sergantiems išsėtine skleroze, kartu dažnai pasireiškia depresija (42 %), nerimas (25,5 %), hipertenzija (25,1 %), hiperlipidemija (22,8 %), migrena (20,5 %), akių ligos (18,7 %). Pacientų grupei, kuriems pasireiškė staigus noras šlapintis ir šlapimo nelaikymo simptomai, depresija ir nerimas buvo žymiai būdingesni, lyginant su pacientais, kuriems apatinių šlapimo takų simptomų nepasireiškė (8).

Hiperaktyvios šlapimo pūslės diagnostika

Konsultuojant pacientus su neurogeninės kilmės hiperaktyvia šlapimo pūsle, pirmiausia, reikia surinkti išsamią anamnezę. Svarbu išsiaiškinti simptomų pradžią, skundų trukmę, šlapinimosi dažnį, šlapimo kiekį, dėl šlapimo nelaikymo sunaudojamų įklotų skaičių, suvartojamą skysčių kiekį, pasiteirauti apie šlapimo pokyčius ir buvusias šlapimo takų infekcijas. Taip pat reikėtų paklausti apie tuštinimosi sutrikimus (diarėją, konstipaciją), kurie dažnai pasireiškia neurodegeneracinėmis ligomis sergantiesiems pacientams. Svarbu išsiaiškinti apie gretutines ligas (cukrinį diabetą, nutukimą), buvusias operacijas, vartojamus vaistus, radioterapiją (7,13). Vertinti šlapinimosi sutrikimus, gali padėti šlapinimosi dienynų, kalendorių, klausimynų pildymas. Trijų dienų šlapinimosi dienynas suteikia informacijos apie paciento paros šlapimo kiekį, šlapinimosi dažnį, šlapimo nelaikymo epizodų skaičių ir suvartotų skysčių kiekį. Esant hiperaktyviai šlapimo pūslei, pacientas dienyne atžymi dažną šlapinimąsi (daugiau nei 8 kartus per 24 valandas), staigų norą šlapintis, nikturiją (kėlimasis naktį pasišlapinti 2 ar daugiau kartų) su ar be šlapimo nelaikymo epizodais (14). Fizinės apžiūros metu svarbu įvertinti urogenitalinius pakitimus (dubens organų prolapsą, prostatos hipertrofiją), nes tai gali turėti įtakos gydymo pasirinkimui. Taip pat reikėtų atlikti kosulio mėginį, norint nustatyti stresinį šlapimo nelaikymą, kuris pasireiškia fizinės įtampos metu. Šio mėginio metu šlapimo pūslė turėtų būti pilna ir normoje, paprašius paciento pakosėti, šlapimas neturėtų ištekėti. Visiems pacientams, kuriems įtariama hiperaktyvi šlapimo pūslė turi būti atliekami laboratoriniai šlapimo tyrimai, norint atmesti šlapimo takų infekciją ar hematuriją (13,15). Liekamojo šlapimo kiekis įvertinamas pacientą echoskopuojant arba įkišant šlapimo pūslės kateterį. Prieš šį tyrimą pacientas turi pasišlapinti, jei paskutinį kartą šlapinosi daugiau nei prieš 30 minučių. Normaliai liekamojo šlapimo turėtų būti ne daugiau 50 ml. Ultragarso tyrimo metu taip pat galima įvertinti inkstų būklę, aptikti šlapimo takų akmenis. Pacientams, sergantiems IS su neurogenine šlapimo pūslės disfunkcija, ypač būdinga hiperaktyvi šlapimo pūslė ir didelis likutinio šlapimo kiekis po pasišlapinimo. Likutinio šlapimo kiekio įvertinimas yra svarbus, nes didesnis jo kiekis gali pabloginti hiperaktyvios šlapimo pūslės simptomus, susijęs su šlapimo takų infekcijos pasireiškimu, didina viršutinių šlapimo takų dilatacijos ir inkstų nepakankamumo riziką (3,11). Nėra tikslių rekomendacijų, kada reikia atlikti urodinaminius tyrimus IS sergantiems pacientams, nes literatūroje aprašoma, kad šlapinimosi simptomų pasireiškimas ne visada sutampa su urodinaminių tyrimų rezultatais. Vis dėlto, šie tyrimai įprastai atliekami prieš invazines gydymo procedūras, siekiant nustatyti tikslesnę apatinių šlapimo takų patofiziologiją, įvertinti šlapimo takų pažeidimo riziką ir pagal tai pasirinkti tinkamiausią gydymo būdą (16). Urofloumetrija (šlapimo srovės tyrimas) yra neinvazinis

tyrimo metodas, padedantis nustatyti ar nėra šlapimo takų obstrukcijos ir įvertinti detrusoriaus išorinio sfinkterio funkciją. Atliekant šį tyrimą, pacientas šlapinasi į specialų indą, o floumetras fiksuoja įvairius šlapinimosi parametrus (šlapimo srovės greitį, šlapimo kiekį ir kt.), kurie apdorojami kompiuterine programa, nubrėžiama šlapinimosi kreivė. Siekiant tikslių rezultatų urofloumetrijos metu paciento išskirto šlapimo kiekis turėtų būti ne mažesnis kaip 150 ml. Kitas urodinaminis tyrimas yra cistometrija. Tai yra invazyvus tyrimo metodas, padedantis išmatuoti šlapimo pūslės slėgio ir tūrio santykį. Tyrimas atliekamas tiksliau, jei kartu vertinami intravezikinis ir intraabdominalinis slėgiai. Šių tyrimu metu aptikus detrusoriaus susitraukimus šlapimo pūslės pildymosi fazėje, nustatomas detrusoriaus hiperaktyvumas. Videourodinaminė matavimo technika bei fluoroskopija padeda įvertinti šlapimo pūslės kaklo, vidinio rauko funkciją (7,13). 2017 metais J. T. Stoffel ir kt. atlikta sisteminė literatūros analizė atskleidė, kad išsėtine skleroze sergantiems pacientams urodinaminiais tyrimais net 53 % diagnozuojamas detrusoriaus hiperaktyvumas, 43 % pacientų nustatoma detrusoriaus ir rauko dissinergija bei 12 % pacientų pasireiškia atoninė šlapimo pūslė (17). Jei pacientams nustatomas didelis šlapimo pūslės slėgis prisipildymo fazėje ar šlapinantis, padidėjęs kreatinino klirensas šlapime ar kiti rizikos faktoriai, tuomet reikėtų atlikti radiologinius tyrimus (kompiuterinės tomografijos tyrimą, cistouretrografiją ir inkstų scintigrafiją) (7).

Pacientų, sergančių išsėtine skleroze, hiperaktyvios šlapimo pūslės gydymas

Pacientų su neurogeninės kilmės hiperaktyvia šlapimo pūsle gydymo tikslas yra apatinių šlapimo takų funkcijų atstatymas, gyvenimo kokybės pagerinimas ir šlapimo takų infekcijos bei viršutinių šlapimo takų funkcijos sutrikimų prevencija. Elgesio terapija rekomenduojama kaip pirmos eilės pasirinkimas, siekiant išmokyti pacientą šlapimo pūslės valdymo strategijų, treniruoti dubens raumenis, planuoti suvartojamų skysčių ir šlapinimosi laiką, nerūkyti, palaikyti normalų KMI, rinktis tinkamą dietą. Laikantis šių nurodymų, elgesio terapijos efektyvumas mažinant šlapimo nelaikymo epizodų skaičių gali prilygti gydymui anticholinerginiais vaistais (9). Antros eilės gydymas yra medikamentinis. Šlapimo pūslės kaupimo funkcijai gerinti gali būti skiriami anticholinerginiai vaistai. Veikdami muskarininius receptorių, šie medikamentai sukelia detrusoriaus atsipalaidavimą ir sumažina intravezikinį spaudimą. Dažnas anticholinerginių vaistų šalutinis poveikis yra burnos sausumas, neryškus matymas žiūrint į artimus objektus, vidurių užkietėjimas, tachikardija. Kitas medikamentas, naudojamas hiperaktyvios šlapimo pūslės gydymui, yra desmopresinas. Tai sintetinis žmogaus hormono arginino vazopresino struktūrinis analogas, kuris skatina skysčių reabsorbiciją inkstuose ir taip laikinai sumažina šlapimo gamybą bei nuo tūrio priklausomą detrusoriaus

hiperaktyvumą. Desmopresinas naudojamas gydant IS sukeltą dažną šlapinimąsi, nikturiją. Vartojant šį preparatą svarbu palaikyti skysčių ir elektrolitų pusiausvyrą, ypač įvertinant hiponatremijos riziką (11). Jei nepavyksta pasiekti reikiamo efekto medikamentais, pereinama prie trečios eilės gydymo. Šiame gydymo etape yra du pasirinkimai – botulino toksino A endovezikinės injekcijos arba kryžkaulio ir blauzdos nervų neurostimuliacija. Įrodyta, kad išsėtine skleroze sergantiems pacientams elektros impulsais stimuliuojant blauzdinį nervą sumažėja hiperaktyvios šlapimo pūslės simptomų pasireiškimas ir pagerėja urodinaminiai parametrai. Nepaisant to, kad neurostimuliacija turi mažai šalutinių poveikių, gydymo efektas išlieka palyginti trumpai. Jei prieš tai išvardinti gydymo būdai neveiksmingi, tuomet taikomas chirurginis gydymas (pavyzdžiui, enterocistoplastika, cistektomija) (15). Taip pat svarbus liekamojo šlapimo pašalinimas, jei po pasišlapinimo jo lieka daugiau nei 100 ml. Likutinis šlapimas didina šlapimo takų infekcijos riziką, dirgina detrusorių ir blogina hiperaktyvios šlapimo pūslės simptomus. Tokiems pacientams turėtų būti atliekamos kateterizacijos 4 – 6 kartus per parą arba įkišamas ilgalaikis šlapimo pūslės kateteris, priklausomai nuo vartojamų skysčių kiekio, urodinaminių parametru, paciento būklės (11,18).

Hiperaktyvios šlapimo pūslės gydymas botulino toksino A injekcijomis

Botulino neurotoksinas A (BoNT-A) buvo išskirtas iš *Clostridium Botulinum* bakterijos ir pirmą kartą panaudotas detrusoriaus išorinio rauko dissinergijos gydymui 1988 metais (19). 2013 metais JAV Federalinė maisto ir vaistų administracija oficialiai patvirtino endovezikinių botulino toksino A injekcijų naudojimą suaugusių hiperaktyvios šlapimo pūslės gydymui, kai neveiksmingas ar negalimas medikamentinis gydymas. Šiuo metu patvirtinta BoNT-A 100 - 200 VV gydomoji dozė pacientams su neurogeniniu destrusoriaus hiperaktyvumu (20). Remiantis bendromis rekomendacijomis, botulino toksinas yra trečios eilės hiperaktyvios šlapimo pūslės gydymo būdas. Jo veikimo mechanizmas paremtas selektyviu presinaptiniu acetilcholino atpalaidavimo blokavimu neuroraumeninėje jungtyje, dėl to stabdomas nervinio impulso perdavimas ir sukiamas antrinis raumenų paralyžius injekcijos vietoje. Taip pat blokuojamas šlapimo pūslės sensorinių nervų aferentinis kelias. BoNT-A injekcijos į šlapimo pūslės raumenį yra minimaliai invazinis gydymo būdas, kai vietinėje arba bendrinėje nejautroje per cistoskopą, naudojant specialią adatą, suleidžiamas botulino toksinas A į šlapimo pūslės raumenį (14,21). Gydymo efektas pasireiškia praėjus 2 – 4 savaitėms po operacijos ir gali tęstis nuo 6 iki 12 mėnesių. Vėliau, atsinaujinus šlapinimosi sutrikimams, galimos pakartotinės BoNT-A injekcijos, pagal rekomendacijas kas 8 – 11 mėnesių (9,22). Ankstesni tyrimai įrodė, kad botulino toksino A endovezikinės injekcijos reikšmingai sumažina šlapinimosi dažnį,

skubaus noro šlapintis ir šlapimo nelaikymo epizodų skaičių, pagerina pacientų gyvenimo kokybę (23,24). Dažniausi nepageidaujami reiškiniai po injekcijų yra šlapimo takų infekcija, šlapimo susilaikymas, skausmas dubens ar pilvo srityje, laikina hematurija, raumenų silpnumas. Dėl to rekomenduojama prieš ir po operacijos profilaktinė antibiotikų terapija, siekiant išvengti šlapimo takų infekcijos bei patariama visus IS sergančius pacientus, kuriems planuojamos endovezikinės botulino toksino A injekcijos, pamokyti savarankiškai atlikti šlapimo pūslės kateterizaciją, jei būtų liekamojo šlapimo (25,26).

LITERATŪROS APŽVALGA

Literatūros paieškos strategija

Apžvalgai mokslinė literatūra buvo įtraukiama naudojant PubMed paieškos sistemą iš Medline elektroninės duomenų bazės. Šiai literatūros apžvalgai buvo ieškomi naujausi pilno teksto straipsniai anglų kalba publikuoti nuo 2017 iki 2022 metų pagal žodžių junginius: „botulinum toxin“, „overactive bladder“, „multiple sclerosis“, „neurogenic bladder dysfunction“. Taip pat paieška buvo praplėsta naudojant „susijusių straipsnių“ funkciją. Į apžvalgą įtraukti atsitiktinai kontroliuojami tyrimai, perspektyviniai ir retrospektyviniai kohortiniai tyrimai, sisteminės apžvalgos ir metaanalizės. Iš viso atrinktos 6 studijos, kuriose vertinamas botulino toksino A endovezikinių injekcijų veiksmingumas, gydant neurogeninės kilmės hiperaktyvią šlapimo pūslę.

Atrinktos literatūros apžvalga

2018 metų J. Ni ir kt. publikuota sisteminė apžvalga ir metaanalizė, kuria siekta nustatyti pakartotinių botulino toksino A injekcijų veiksmingumą pacientams su neurogeninės kilmės detrusoriaus hiperaktyvumu. Į studiją įtraukta 18 publikacijų ir bendrą imtį sudarė 1533 pacientai su hiperaktyvia šlapimo pūslė, kurių didžioji dalis buvo sergantys išsėtinę skleroze ar patyrę nugaros smegenų traumą. Studijos metu palyginus pacientų maksimalią šlapimo pūslės talpą, maksimalų detrusoriaus spaudimą, šlapimo pūslės tūrį, kai pajuntamas noras šlapintis, šlapinimosi kontrolę, nustatyta, kad po pirmo ir paskutinio gydymo botulino toksino A injekcijomis, urodinaminių tyrimų rezultatai išliko be žymių pakeitimų. Vidutinis intervalas tarp injekcijų svyravo nuo 8,3 iki 14,9 mėnesių tyrimuose, kuriuose pacientai gavo pakartotines injekcijas, atsižvelgiant į jų poreikius. Svarbu tai, kad pacientams, kuriems gydymas BoNT-A endovezikinėmis injekcijomis buvo taikytas ≤ 4 kartų, gyvenimo kokybės pagerėjimas po pirmų ir paskutinių injekcijų išliko stabilus. Tuo tarpu pacientų, kuriems injekcijos buvo taikomos ≥ 5 kartų gyvenimo kokybė po paskutinių injekcijų buvo nedaug, bet reikšmingai

blogesnė nei po pirmų injekcijų, nepaisant to, kad anksčiau minėti urodinaminiai rodikliai išliko be reikšmingų pakitimų (27).

Du atsitiktinių imčių dvigubai koduoti placebo kontroliuojami tyrimai vertino skirtingų dozių botulino A endovezikinių injekcijų veiksmingumą. 2018 metų M. Tullman ir kt. atlikta studija, kurios metu stebėtas mažų dozių (100 VV) BoNT-A endovezikinių injekcijų efektyvumas nekaterizuojamiems pacientams su IS. Šios studijos metu nustatyta, kad šlapimo nelaikymo epizodų skaičius per dieną reikšmingai sumažėjo po gydymo lyginant su placebo grupe (atitinkamai -3,3 ir -1,1). 53,0 % pacientų po botulino toksino A injekcijų pasiekė 100 % šlapinimosi kontrolę, tuo tarpu placebo grupėje tokį rezultatą pasiekė tik 10,3 % pacientų (28). Panašūs rezultatai buvo gauti 2021 metų M. Honda ir kt. atliktame tyrime su didesne BoNT-A doze (200 VV). Šiai studijai buvo atrinkti pacientai su įvairios kilmės neurogenine hiperaktyvia šlapimo pūsle. Lyginant tiriamuosius gydytus botulino toksino A injekcijomis su placebo grupe, šlapimo nelaikymo epizodų skaičius per dieną BoNT-A grupėje vidutiniškai sumažėjo 3,20 epizodais (iš jų 36 % pasiekė pilną šlapinimosi kontrolę) ir 0,18 placebo grupėje (29). Tiesioginis šių studijų palyginimas būtų netikslus, dėl skirtingų studijų dizainų, pacientų atrankos kriterijų. Tačiau abi studijos įrodė botulino toksino A injekcijų veiksmingumą, gydant neurogeninės kilmės hiperaktyvią šlapimo pūslę.

Trys retrospektyviniai kohortiniai tyrimai stebėjo ilgalaikį pakartotinių botulino toksino A endovezikinių injekcijų efektyvumą. 2017 metų D. Ginsberg ir kt. studijos vidutinis stebėjimo laikas buvo 3,4 metai. Imtį sudarė 829 dalyviai (90,3 % buvo moterys) su neurogeninės kilmės detrusoriaus hiperaktyvumu ir kitos kilmės hiperaktyvia šlapimo pūsle, kuriems taikytos pakartotinės botulino toksino A endovezikinės injekcijos. Palyginus nuo pirmų iki šeštų pakartotinių injekcijų etapų rezultatus, nustatyta, kad po gydymo 45 – 61 % pacientų atžymėjo sumažėjusį šlapimo nelaikymo epizodų skaičių, 56 – 72 % pacientų pranešė apie pagerėjimą darbe ir kasdienėje veikloje, 74 – 78 % pastebėjo seksualinio gyvenimo pagerėjimą. Be to, 55 – 67 % pranešė, kad rečiau vargina depresinės būklės dėl hiperaktyvios šlapimo pūslės simptomų (30). 2020 metų I. Dominique ir kt. atliktame tyrime dalyvavo 107 (iš jų 36,4 % sergantys IS) pacientai, kuriems diagnozuota neurogeninės kilmės hiperaktyvi šlapimo pūslė. Vidutinis pacientų sekimo laikotarpis buvo 7 metai, per kurį pacientams BoNT-A injekcijos vidutiniškai atliktos 8,9 kartų. Šio tyrimo metu nustatyta, kad tolerancija BoNT-A išsivystė apie 25 % pacientų, tačiau pasibaigus sekimo laikotarpiui net 72 (67,3 %) pacientai liko patenkinti gydymo rezultatais ir tęsė gydymą botulino toksino A injekcijomis (31). 2017 metų M. S. Rahnama'ī ir kt. atliko tyrimo tikslas buvo nustatyti ilgalaikį botulino toksino A injekcijų veiksmingumą vyrų populiacijoje. Šio tyrimo imtį sudarė 88 vyrai su hiperaktyvia šlapimo

pūsle (25-iems nustatytas neurogeninės kilmės detrusoriaus hiperaktyvumas, tarp jų ir dėl išsėtinės sklerozės). Vidutinė pacientų sekimo trukmė buvo 5,8 metai. Iš visos grupės pacientų, gydytų endovezikinėmis BoNT-A injekcijomis, 22 pacientai tęsė gydymą BoNT-A iki tyrimo pabaigos, o tai rodo 25 % ilgalaikį sėkmės rodiklį (36 % neurogeninės kilmės grupėje) (32).

Atrinktų studijų rezultatų apibendrinimas

Visų analizuotų tyrimų rezultatai atskleidė, kad šis gydymo būdas didžiajai pacientų daliai veiksmingai sumažina šlapimo nelaikymo epizodų skaičių, pagerėja urodinaminiai rodikliai. Taip pat nustatyta, kad gydymo eigoje gerėja pacientų gyvenimo kokybė. Šie tyrimų duomenys sutampo su Ni ir kt. metaanalizės ir sisteminės apžvalgos išvada (27–32). Analizuotų studijų metu dažniausi nepageidaujami gydymo efektai buvo šlapimo takų infekcija (12,5 – 25,8 %) ir šlapimo susilaikymas, dėl kurio prireikė šlapimo pūslės kateterizacijos (2,0 – 15,2 %) (27,28,30,32). Kai kurie straipsniai nurodė nedidelei daliai pacientų po injekcijų pasireiškusią laikiną hematuriją (29,31). Viena publikacija prie nepageidaujamų reiškinių po injekcijų nurodė epididimito atvejį (29). Nė vienoje studijoje nebuvo aprašyta sunkių ir labai sunkių nepageidaujamų reiškinių po BoNT-A injekcijų. Kai kurie pacientai nebetęsdavo gydymo, dėl nepakankamo BoNT-A poveikio, šalutinių efektų pasireiškimo ar pasirinkdavo alternatyvų gydymo būdą (27–32).

1 lentelė. **Studijų charakteristikos ir rezultatai.**

Eil. Nr.	Studija	Imtis	BoNT-A dozė (VV)	Vidutinis intervalas tarp injekcijų (mėnesiais)	Vidutinis sekimo laikas (metais)	Pacientai, nutraukę tyrimą
1.	Ni (27)	1533	200 – 300	8,3 – 14,9	-	-
2.	Tullman (28)	144	100	12,9	1,1	14
3.	Honda (29)	21	200	8,8	-	0
4.	Ginsberg (30)	829	100	7,6	3,4	399
5.	Dominique (31)	107	200 – 400	6,5	7,0	35
6.	Rahnama'i (32)	88	100 – 300	19,0	5,8	66

KLINIKINIS ATVEJIS

Pacientas: moteris, gimusi 1980 m. (42 metai), ūgis 165 cm, svoris 51 kg, KMI 18,73 (norma 18,5 – 25).

2001 m. VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose (VUL SK), nervų ligų skyriuje pacientei diagnozuota išsėtinė sklerozė, remituojanti recidyvuojanti eiga. Pagal surinktą anamnezę pirmieji ligos požymiai pasireiškė 1997 – 2000 m. epizodiniu galvos skausmu, dešinės kojos nuovargiu, dešinės pėdos kliuvimu vaikstant, kairės juosmens pusės aptirpimu, regos pablogėjimu, vargino padažnėjęs šlapinimasis. Pacientei atliktas akių ištyrimas: matymo perimetrijos tyrimu nustatytas koncentrinis regėjimo susiaurėjimas raudonai ir žaliai spalvai, akių dugno tyrimo metu aptikti seni eksudatai tinklainėje. Atlikus somatosensorinių potencialų tyrimą registruotas patologiškai sulėtėjęs impulso plitimas centriniais takais abipus kojose. Cerebrospinaliniame skystyje nustatytas imunoglobulino G indeksas 1,67 (norma <1,7). Įvertinus galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) vaizdą aptikti demielinizacijos židiniai CNS. Paskirtas gydymas *sol. Methylprednisoloni* 1 g 1 kartą per dieną į veną 3 dienas.

2002 m. pradėtas išsėtinės sklerozės gydymas *sol. Interferoni beta 1-a* 30 mcg 1 kartą per savaitę į raumenį. Kartojantis paūmėjimams **2003 m.** gydymas koreguotas ir paskirtas *sol. Interferoni beta 1-a* 44 mcg 3 kartus per savaitę po oda.

Nuo **2006-11-24** iki **2007-09-20** ligos eigą modifikuojantis gydymas buvo laikinai sustabdytas dėl nėštumo. Po to pratęstas *sol. Interferoni beta 1-a* 44 mcg 3 kartus per savaitę po oda.

2014 m. LEM gydymas buvo laikinai sustabdytas dėl pakartotinio nėštumo. Pratęstas 2014-05-15, po gimdymo. Pagal Kurtzkės išplėstinę neįgalumo būklės įvertinimo skalę (EDSS) pacientė surinko 4 balus (0 balų – nėra neįgalumo, 5 balai – neįgalumas trukdo kasdieni veiklai, bet pacientas gali vaikščioti, 10 balų – miręs nuo išsėtinės sklerozės).

2016 m. sausio mėnesį pasireiškė ligos paūmėjimas, pacientei pasilpo kojos, pagal EDSS įvertinta 5 balais. Skirtas *sol. Methylprednisoloni* 1 g 1 kartą per dieną į veną 3 dienas, pratęstas *sol. Interferoni beta 1-a* 44 mcg 3 kartus per savaitę po oda.

2016-10-25 atlikus galvos smegenų MRT tyrimą gauti vaizdai be neigiamos dinamikos, daugybiniai demielinizuojantys židiniai be MRT aktyvumo požymių.

2017 m. kovo mėnesį pasireiškė ligos paūmėjimas, taikyta plazmaferezė ir *sol. Methylprednisoloni* 1 g 1 kartą per dieną į veną 3 dienas.

2017-07-26 atlikto MRT tyrimo vaizdas be neigiamos dinamikos. Pagal EDSS pacientė įvertinta 4,5 balo. Dėl pasikartojančių paūmėjimų konsiliumo metu nuspręsta pradėti antros eilės gydymą infuzijomis *sol. Natalizumabi* 300 mg/ 15 ml kas 4 savaites.

2018-07-10 atlikto MRT tyrimo vaizdai dinamikoje nepakitę, naujų židinių nerasta. Pratęstas gydymas *sol. Natalizumabi* 300 mg/ 15 ml kas 4 savaites.

2018-07-16 privačioje gydymo įstaigoje atlikti urodinaminiai tyrimai ir nustatytas detrusoriaus hiperaktyvumas.

2018-09-11 VšĮ VUL SK, nervų ligų skyriuje pacientė konsultuota urologo, dėl dažno šlapinimosi dieną (kas 1 val.), nikturijos (kas 30 min.), kartais skubaus noro šlapintis metu ištekančio šlapimo. Pacientė 7 dienas pildė šlapinimosi dienyną. Jame kasdien atžymėjo dažnus šlapimo nelaikymo epizodus, dėl kurių sunaudodavo po 5 – 6 įklotus per dieną, priklausomai nuo suvartojamų skysčių kiekio. Pacientės teigimu, pirmieji šlapinimosi sutrikimai prasidėjo 2001 metais, prieš 7 metus pajuto simptomų pablogėjimą, kurie vis labiau vargino. Dėl to du metus vartoja *tab. Oxybutinini* 5 mg 1 kartą per dieną, bet gydymas be žymaus efekto. Iš anamnezės išsiaiškinta, kad pacientė turėjo kaklo srities stuburo traumą, operuota. Menopauzė neprasidėjusi. Nerūko, alkoholį vartoja labai retai, kavą geria retai. Objektyvios apžiūros metu patologinių pakitimų nenustatyta. Echoskopinio tyrimo metu stebėta nepilna šlapimo pūslė, liekamojo šlapimo 25 ml, inkstai be patologinių pakitimų. Įvertinus anamnezę, kliniką, objektyvios apžiūros ir tyrimų rezultatus, pacientei diagnozuota šlapimo pūslės neurorauemeninė disfunkcija, hiperaktyvi (neurogeninė) šlapimo pūslė. Gydymui paskirtos *tab. Solifenacini* 5 mg 1 kartą per parą. **Po 3 mėnesių** pacientė atvyko konsultacijai, dėl nepasiekto pilno gydymo efekto medikamentais, todėl numatytas operacinis gydymas endovezikinėmis botulino toksino A injekcijomis.

2018-11-15 pacientė planine tvarka hospitalizuota į VšĮ VUL SK, urologijos skyrių, botulino toksino A 200 VV endovezikinėms injekcijoms. Prieš operaciją intraveniškai paskirtas cefazolinas. Intraveninėje nejauroje į šlapimo pūslės raumenį už trikampio srities, į abi šonines bei priekinę sienelę, išskyrus šlapimo pūslės trikampio sritį, per cistoskopo darbinį kanalą specialia adata suleista 200 VV botulino toksino A. Vaistas leistas į 30 taškų, po 1 ml į kiekvieną tašką. Po operacijos bendra pacientės būklė buvo patenkinama, skundų neturėjo, nekarščiavo. Objektyviai apžiūrėjus patologinių pakitimų nenustatyta. Ištraukus šlapimo pūslės kateterį, šlapinosis normaliai. Kontrolinės echoskopijos metu šlapimo pūslėje liekamojo šlapimo nenustatyta. Po operacijos paskirtas *sol. Diclofenaci* 75 mg į raumenį, *tab. Sulfamethoxazoli et Trimethoprini* 960 mg 2 kartus per parą 5 dienas, vartoti bent 2 litrus skysčių per parą, kontrolė po 3 mėnesių. Kitą dieną, įvykdžius tyrimų ir gydymo planą, pacientė išrašyta ambulatoriniam gydymui.

2019-02-14 pacientė atvyko kontrolei praėjus 3 mėnesiams po botulino toksino A endovezikinių injekcijų. Jos teigimu, po operacijos sumažėjo šlapinimosi dažnis (dieną

šlapinasi kas 3 – 4 val., priklausomai nuo skysčių vartojimo, naktį iki 1 karto), nebėra šlapimo nelaikymo epizodų, nebereikia įklotų. Echoskopišškai nustatyta 50 ml liekamojo šlapimo (norma \leq 50 ml). Atlikus bendrą šlapimo tyrimą, nustatyta šlapimo takų infekciją ir paskirtas gydymas *tab. Nitrofurantoini* 100 mg 2 kartus per parą 10 dienų, kontrolė po 3 mėnesių dėl liekamojo šlapimo.

2019-02-25 atliktas galvos smegenų MRT tyrimas, kuriame naujų židinių nestebėta, vaizdas dinamikoje be pakeitimų.

2019-04-30 VšĮ VUL SK, neurologijos centro gydytojų konsiliumo sprendimu nutraukiamas gydymas *sol. Natalizumabum*, dėl padidėjusios progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos rizikos. Recidyvo profilaktikai paskirtas *sol. Metilprednizoloni* 1 g 1 kartą per mėnesį.

Nuo **2019-07-25** atnaujintas LEM gydymas skiriant *sol. Ocrelizumabi* 600 mg kas 6 mėnesius.

Nuo **2020-03-03** iki **2020-03-04** pacientė hospitalizuota į VšĮ VUL SK, nervų ligų skyrių, stebėjimui dėl išsėtinės sklerozės. Objektyvios apžiūros metu pastebėta kairės kojos hipestezija blauzdoje, sausgyslių refleksai labiau išreikšti kairėje pusėje, patologiniai Babinskio refleksai teigiami abipus. Kojų jėga abipus įvertinta 4 balais (galimas pilnas judesys, bet įveikia tik nedidelį pasipriešinimą), rankų jėga 5 balais (norma), kulno-kelio mėginį atlieka su saikia dismetrija abipus, Rombergo pozoje svyruoja, nueina 300 metrų. Pagal EDSS skirti 4 balai. Laboratoriniais šlapimo tyrimais nustatčius šlapimo takų infekciją, paskirtas gydymas *tab. Nitrofurantoini* 100 mg 2 kartus per parą 10 dienų.

2021-08-12 pacientė ambulatoriškai atvyko į VšĮ VUL SK urologo konsultacijai, dėl vėl atsiradusio dažno šlapinimosi ir šlapimo nelaikymo. Dieną šlapinasi kas 1 val., naktį 3 – 4 kartus. Simptomai vargina 2 mėnesius. Objektyviai apžiūrint patologinių požymių nenustatyta, kosint šlapimas neištekėjo, atlikto bendro šlapimo tyrimo rezultatai normos ribose, echoskopuojant stebėti inkstai be patologijos, šlapimo pūslė nepilna. Įvertinus nusiskundimus, anamnezę ir tyrimų rezultatus, pacientei buvo indikuotinos pakartotinės endovezikinės botulino toksino A injekcijos.

2021-09-22 pacientė planine tvarka hospitalizuota į VšĮ VUL SK, urologijos skyrių, botulino toksino A endovezikinėms injekcijoms. Prieš operaciją paskirta *sol. Cefazoloni* 1,0 g intraveninė infuzija. Paruošus genitalijas, bendroje nejauroje į šlapimo pūslę įkištas cistoskopas (30° optika). Ištekėjo apie 30 ml skaidraus šlapimo. Nustatyta šlapimo pūslės talpa 300 ml, stebėta gleivinė be patologijos, šlapimtakių angos tipinėse vietose, plyšio formos. Į šlapimo pūslės raumenį už trikampio srities, į abi šonines bei priekinę sienelę, išskyrus šlapimo pūslės trikampio sritį, per cistoskopo darbinį kanalą specialia adata (23-G 5 Ch 35 cm) suleista

200 VV botulino toksino A. Vaistas leistas į 30 taškų, po 1 ml į kiekvieną tašką. Ištraukus cistoskopą, įkištas 16 Ch šlapimo pūslės kateteris. Po operacijos pacientės būklė buvo gera, hemodinamiškai stabili, pacientė nekarščiavo. Ištraukus kateterį, šlapinosi pati. Echoskopiskai liekamojo šlapimo nestebėta. Kitą dieną pacientė išleista ambulatoriniam gydymui, paskyrus *tab. Sulfamethoxazoli et Trimethoprini* 960 mg 2 kartus per parą 5 dienas ir kontrolę ambulatoriškai po 3 mėnesių.

2022-01-03 Vši VUL SK ambulatoriškai konsultuota neurologo, dėl išsėtinės sklerozės. Pagal EDSS pacientei skirta 4,5 balo. Tęsiamas gydymas *sol. Ocrelizumabi* 600 mg kas 6 mėnesius.

2022-03-30 pacientė konsultuota urologo telefonu. Ji teigė, kad šlapinimosi sutrikimų šiuo metu neturi: dieną šlapinasi 4 – 5 kartus, priklausomai nuo suvartotų skysčių kiekio, naktį iki 1 karto. Šlapimo nelaikymo epizodų neatžymi. Šiuo metu pacientei skiriamas *sol. Ocrelizumabi* 600 mg kas 6 mėnesius išsėtinės sklerozės gydymui, kitų vaistų nevartoja. Pacientė teigė, esanti patenkinta gydymo rezultatu bei efektu.

DISKUSIJA

Aptartas klinikinis atvejis iliustruoja išsėtine skleroze sergančios pacientės sėkmingą hiperaktyvios šlapimo pūslės gydymą botulino toksino A endovezikinėmis injekcijomis. Sergantiems išsėtine skleroze labai būdingi šlapimo takų sutrikimai, kurie, sergant ilgiau nei 10 metų, pasireiškia virš 90 % pacientų (8,33). Šio klinikinio atvejo pacientei pirmieji šlapinimosi sutrikimo simptomai pasireiškė ligos pradžioje padažnėjusiu šlapinimusi. Nuo 2001 iki 2018 metų šlapimo takų simptomai dažnėjo, vis labiau vargino, blogėjo gyvenimo kokybė. Pacientės ištyrimo ir gydymo eiga atitiko Europos Urologų Asociacijos parengtas šlapimo nelaikymo gydymo rekomendacijas (13). Įvertinus pacientės anamnezę, be demielinizuojančios ligos, nebuvo atžymėta kitų rizikos faktorių, kurie galėjo turėti įtakos hiperaktyvios šlapimo pūslės simptomų pasireiškimui. Prieš pasirenkant gydymo būdą, pacientei buvo atliktas fizinis urogenitalinis ištyrimas, laboratoriniai ir urodinaminiai tyrimai, kuriais pagrįsta hiperaktyvios (neurogeninės) šlapimo pūslės diagnozė. Pirmiausia, buvo koreguotas gydymas anticholinerginiais vaistais ir osibutininas pakeistas į solifenaciną, tačiau per 3 mėnesius nepasiekus pilno efekto, pasiūlytas minimaliai invazyvus gydymo būdas botulino toksino A endovezikinėmis injekcijomis. Tyrimais įrodyta, kad botulino toksino A 200 VV injekcijos yra veiksmingesnės už kryžkaulio nervų neuromoduliaciją. Per 6 mėnesius 20 % BoNT-A gydytų grupėje visiškai išnyko skubaus noro šlapintis iš šlapimo nelaikymo epizodai, tuo tarpu kryžkaulio nervų neuromoduliacijos grupėje šis rezultatas buvo pasiektas tik 4 % pacientų ($p < 0,001$) (34,35). Aptariamas klinikinis atvejis įdomus tuo, kad botulino

toksino A endovezikinių injekcijų gydymo efektas buvo labai ilgas ir truko 31 mėnesį. Tuo tarpu literatūroje aprašytuose tyrimuose, kuriuose naudojamos BoNT-A 200 – 300 VV dozės, vidutinis intervalas tarp pakartotinių injekcijų yra 8,3 – 14,9 mėnesiai (24,27). Daugelis šaltinių, pavyzdžiui, Amerikos Urologų Asociacijos ar botulino toksino A vaisto gamintojo gairės, rekomenduoja antibiotikų profilaktiką 1 – 3 dienos prieš ir po endovezikinių botulino toksino injekcijų operacijos (25,26,36–38). Siekiant išvengti su procedūra susijusios šlapimo takų infekcijos, pacientei buvo paskirta profilaktinė antibiotikų terapija prieš ir po operacijos. Stebėjimo laikotarpiu nuo pirmų BoNT-A injekcijų pacientei šlapimo takų infekcija nustatyta 2 kartus, praėjus 3 ir 16 mėnesių po injekcijų, kitų šlapinimosi sutrikimų nenustatyta, likutinio šlapimo kiekis echoskopuojant normos ribose. Nepaisant to, šiame klinikiniame atvejuje buvo pasiekti gydymo tikslai: pacientės šlapinimosi dažnis suretėjo, išnyko staigus noro šlapintis ir šlapimo nelaikymo epizodai, pacientei nebereikia dėvėti įklotų, ženkliai pagerėjo gyvenimo kokybė. Po pakartotinių botulino toksino A injekcijų praėjus 6 mėnesiams, sumažėjusio gydymo veiksmingumo pacientė neatžymėjo. Literatūroje nurodoma, kad pakartotinas gydymas BoNT-A injekcijomis didina riziką susidaryti antikūnams prieš botulino toksiną, kas lemtų sumažėjusį gydymo efektyvumą (27,31,39). Šiai pacientei yra mažesnė tikimybė išsivystyti atsparumui botulino toksinui, nes gydymo efektas išlieka ilgai, rečiau reikia pakartotinių BoNT-A injekcijų.

Taigi, šis klinikinis atvejis iliustruoja veiksmingą ir saugų pakartotinių botulino toksino A endovezikinių injekcijų pritaikymą hiperaktyvios šlapimo pūslės gydyme pacientei su išsėtine skleroze.

IŠVADOS

Didelė dalis išsėtine skleroze sergančių pacientų kenčia dėl hiperaktyvios šlapimo pūslės sukeltų simptomų. Botulino toksino A endovezikinės injekcijos yra veiksmingas, minimaliai invazinis hiperaktyvios šlapimo pūslės gydymas išsėtine skleroze sergantiems pacientams, kuomet medikamentinis gydymas yra neveiksmingas. Po operacijos sumažėja šlapinimosi skubumas, dažnumas ir šlapimo nelaikymo epizodų skaičius, pagerėja urodinaminiai rodikliai, gyvenimo kokybė, ką iliustruoja ir šiame darbe pristatytas klinikinis atvejis. Vis dėlto, reikėtų atkreipti dėmesį į galimus nepageidaujamus reiškinius (šlapimo takų infekcija, šlapimo susilaikymas, laikina hematurija) ir prieš operaciją apie tai informuoti pacientus bei imtis profilaktinių priemonių.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Number of people with MS | Atlas of MS [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. balandžio 12 d.]. Adresas: <https://www.atlasofms.org/map/lithuania/epidemiology/number-of-people-with-ms>
2. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA*. 2021 m. vasario 23 d.;325(8):765–79.
3. Sakakibara R. Neurogenic lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis, neuromyelitis optica, and related disorders. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc*. 2019 m. birželio;29(3):313–20.
4. Le Breton F, Chesnel C, Lagnau P, Haddad R, Lacroix P, Miget G, ir kt. Is There a Relationship Between Overactive Bladder and Sexual Dysfunction in Women With Multiple Sclerosis? *J Sex Med*. 2022 m. kovo 31 d.;S1743-6095(22)00601-4.
5. Riley C. Multiple Sclerosis and Allied Demyelinating Diseases [Prieiga per internetą]. 2016 [žiūrėta 2022 m. balandžio 20 d.]. Adresas: <https://www.semanticscholar.org/paper/Multiple-Sclerosis-and-Allied-Demyelinating-Riley/c12b0c81f010445ce4eea2296d79f3116ebe8ac7>
6. Gil-González I, Martín-Rodríguez A, Conrad R, Pérez-San-Gregorio MÁ. Quality of life in adults with multiple sclerosis: a systematic review. *BMJ Open*. 2020 m. lapkričio;10(11):e041249.
7. Amarenco G, Sheikh Ismaël S, Chesnel C, Charlanes A, LE Breton F. Diagnosis and clinical evaluation of neurogenic bladder. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017 m. gruodžio;53(6):975–80.
8. Khalaf KM, Coyne KS, Globe DR, Malone DC, Armstrong EP, Patel V, ir kt. The impact of lower urinary tract symptoms on health-related quality of life among patients with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn*. 2016 m. sausio;35(1):48–54.
9. Willis-Gray MG, Dieter AA, Geller EJ. Evaluation and management of overactive bladder: strategies for optimizing care. *Res Rep Urol*. 2016 m.;8:113–22.
10. Akkoç Y, Ersöz M, Yüceyar N, Tunç H, Köklü K, Yoldaş TK, ir kt. Overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: Frequency, severity, diagnosis and treatment. *J Spinal Cord Med*. 2016 m.;39(2):229–33.
11. Panicker JN. Neurogenic Bladder: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Semin Neurol*. 2020 m. spalio;40(5):569–79.
12. Al Dandan HB, Coote S, McClurg D. Prevalence of Lower Urinary Tract Symptoms in People with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J MS Care*. 2020 m. balandžio;22(2):91–9.
13. EAU-Guidelines-on-Urinary-Incontinence-2020.pdf [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. balandžio 12 d.]. Adresas: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/media/EAU-Guidelines-on-Urinary-Incontinence-2020.pdf>

14. Leron E, Weintraub AY, Mastrolia SA, Schwarzman P. Overactive Bladder Syndrome: Evaluation and Management. *Curr Urol*. 2018 m. kovo;11(3):117–25.
15. Nitti VW, Patel A, Karram M. Diagnosis and management of overactive bladder: A review. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021 m. gegužės;47(5):1654–65.
16. Vergheze TS, Middleton LJ, Daniels JP, Deeks JJ, Latthe PM. The impact of urodynamics on treatment and outcomes in women with an overactive bladder: a longitudinal prospective follow-up study. *Int Urogynecology J*. 2018 m.;29(4):513–9.
17. Stoffel JT. Chronic Urinary Retention in Multiple Sclerosis Patients: Physiology, Systematic Review of Urodynamic Data, and Recommendations for Care. *Urol Clin North Am*. 2017 m. rugpjūčio;44(3):429–39.
18. Černiauskiėnė A. Išsėtinė sklerozė ir šlapinimosi sutrikimai. *Neurol Semin*. 2014 m.;18(1):10–4.
19. 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 m. gegužės;139(5):919–22.
20. Fala L. Botox (OnabotulinumtoxinA) Now FDA Approved for Overactive Bladder. 2014 m. balandžio 15 d. [žiūrėta 2022 m. balandžio 13 d.]; Adresas: <https://www.ahdbonline.com/issues/2014/march-2014-volume-7-special-feature-fifth-annual-payers-guide-to-new-fda-approvals/1709-botox-onabotulinumtoxina-now-fda-approved-for-overactive-bladder>
21. Dan Spinu A, Gabriel Bratu O, Cristina Diaconu C, Maria Alexandra Stanescu A, Bungau S, Fratila O, ir kt. Botulinum toxin in low urinary tract disorders - over 30 years of practice (Review). *Exp Ther Med*. 2020 m. liepos;20(1):117–20.
22. Černiauskiėnė A. Botulino toksinas urologijoje. *Liet Chir*. 2005 m.;3(4):256–61.
23. Nitti VW, Ginsberg D, Sievert KD, Sussman D, Radomski S, Sand P, ir kt. Durable Efficacy and Safety of Long-Term OnabotulinumtoxinA Treatment in Patients with Overactive Bladder Syndrome: Final Results of a 3.5-Year Study. *J Urol*. 2016 m. rugsėjo;196(3):791–800.
24. Rovner E, Kohan A, Chartier-Kastler E, Jünemann KP, Del Popolo G, Herschorn S, ir kt. Long-Term Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity Who Completed 4 Years of Treatment. *J Urol*. 2016 m. rugsėjo;196(3):801–8.
25. Jiang YH, Chen SF, Kuo HC. Frontiers in the Clinical Applications of Botulinum Toxin A as Treatment for Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction. *Int Neurourol J*. 2020 m. gruodžio;24(4):301–12.
26. Kaviani A, Khavari R. Disease-Specific Outcomes of Botulinum Toxin Injections for Neurogenic Detrusor Overactivity. *Urol Clin North Am*. 2017 m. rugpjūčio;44(3):463–74.

27. Ni J, Wang X, Cao N, Si J, Gu B. Is repeat Botulinum Toxin A injection valuable for neurogenic detrusor overactivity-A systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn*. 2018 m. vasario;37(2):542–53.
28. Tullman M, Chartier-Kastler E, Kohan A, Keppenne V, Brucker BM, Egerdie B, ir kt. Low-dose onabotulinumtoxinA improves urinary symptoms in noncatheterizing patients with MS. *Neurology*. 2018 m. rugpjūčio 14 d.;91(7):e657–65.
29. Honda M, Yokoyama O, Takahashi R, Matsuda T, Nakayama T, Mogi T. Botulinum toxin injections for Japanese patients with urinary incontinence caused by neurogenic detrusor overactivity: Clinical evaluation of onabotulinumtoxinA in a randomized, placebo-controlled, double-blind trial with an open-label extension. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc*. 2021 m. rugsėjo;28(9):906–12.
30. Ginsberg DA, Drake MJ, Kaufmann A, Radomski S, Gousse AE, Chermansky CJ, ir kt. Long-Term Treatment with OnabotulinumtoxinA Results in Consistent, Durable Improvements in Health Related Quality of Life in Patients with Overactive Bladder. *J Urol*. 2017 m. spalio;198(4):897–904.
31. Dominique I, Tremblais B, Charvier K, Nogueira MCS, Paparel P, Journal NM, ir kt. How long does the effect of botulinum toxin in neurogenic patients last? An analysis of the subset of “good responders”. *LUTS Low Urin Tract Symptoms*. 2020 m.;12(2):155–61.
32. Rahnama’i MS, Marcelissen TAT, Brierley B, Schurch B, de Vries P. Long-term compliance and results of intravesical botulinum toxin A injections in male patients. *Neurourol Urodyn*. 2017 m. rugsėjo;36(7):1855–9.
33. Tracey JM, Stoffel JT. Secondary and tertiary treatments for multiple sclerosis patients with urinary symptoms. *Investig Clin Urol*. 2016 m. lapkričio;57(6):377–83.
34. Groenendijk PM, Lycklama à Nyeholt AAB, Heesakkers JPFA, van Kerrebroeck PEV, Hassouna MM, Gajewski JB, ir kt. Urodynamic evaluation of sacral neuromodulation for urge urinary incontinence. *BJU Int*. 2008 m. vasario;101(3):325–9.
35. Siegel S, Noblett K, Mangel J, Griebing TL, Sutherland SE, Bird ET, ir kt. Results of a prospective, randomized, multicenter study evaluating sacral neuromodulation with InterStim therapy compared to standard medical therapy at 6-months in subjects with mild symptoms of overactive bladder. *Neurourol Urodyn*. 2015 m. kovo;34(3):224–30.
36. Reconstitution Guidelines | BOTOX® (onabotulinumtoxinA) for Medical Professionals [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. balandžio 24 d.]. Adresas: <https://www.botoxmedical.com/Office/Reconstitution>
37. Khan MH, Baldo O, Koenig P, Shaikh N. Use of prophylactic antibiotics for intra-vesicle Botox® injection. *Neurourol Urodyn*. 2017 m.;36(3):828–828.
38. Urologic Procedures and Antimicrobial Prophylaxis (2019) - American Urological Association [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. balandžio 24 d.]. Adresas: [https://www.auanet.org/guidelines/guidelines/urologic-procedures-and-antimicrobial-prophylaxis-\(2019\)](https://www.auanet.org/guidelines/guidelines/urologic-procedures-and-antimicrobial-prophylaxis-(2019))

39. Tiburtius C, Böthig R, Kowald B, Hirschfeld S, Thietje R. Can clinical and urodynamic parameters predict the occurrence of neutralizing antibodies in therapy failure of intradetrusor onabotulinumtoxin A injections in patients with spinal cord injury? *BMC Urol.* 2020 m. rugpjūčio 2 d.;20(1):113.



ORIGINALAS NEBUS SIUNČIAMAS

VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. A. Utkui
mf@mf.vu.lt

2022-03-04 Nr. SR-1285
Į 2021-11-09 Nr. GR-9969

patricija.juozaityte@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Patricija Juozaitytė** rengdama mokslinį darbą – klinikinio atvejo aprašymą „Pacientų, sergančių išsėtine skleroze, hiperaktyvios šlapimo pūslės gydymas botulino toksino A injekcijomis“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateiktų pacientų duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė A. Černiauskienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktoriaus valdymui pavaduotoja
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaitė

G. Burneikaitė greta.burneikaite@santa.lt