

Šlapinimosi sutrikimai po stuburo traumų ir jų gydymas botulino toksino A endovezikinėmis injekcijomis

Urinary disorders after spinal cord injury and their treatment using botulinum toxin-A endovesical injections

Aušra Černiauskiene^{1, 2}, Vaiva Genytė², Povilas Jukna²

¹ *Vilniaus universiteto Urologijos centras, Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius, Lietuva*

² *Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius, Lietuva*
El. paštas: ausra.cerniauskiene@santa.lt

¹ *Vilnius University, Urology Center, Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius*

² *Vilnius University, Faculty of Medicine, 21 M. K. Čiurlionio Str., LT-03101 Vilnius, Lithuania*
E-mail: ausra.cerniauskiene@santa.lt

Neurogeninės kilmės šlapinimosi sutrikimai, atsiradę dėl stuburo traumos, yra aktuali problema. Sunkus stuburo pažeidimas gali sukelti padidėjusį šlapimo pūslės jautrumą, tuštinamojo pūslės raumens (detruzoriaus) hiperaktyvumą, o dėl to šlapimo nelaikymą kaupimo fazės metu. Praradus spinalinę kontrolę, kuri normaliai koordinuoja detruzoriaus susitraukimą ir šlaplės sfinkterio atsipalaidavimą šlapinantis, vystosi detruzoriaus ir sfinkterio sinerginis susitraukinėjimas arba, atvirkščiai – veziko-sfinkterinė dissinergija, sukianti fiziologiškai nenormalų šlapimo pasišalinimą. Šie pokyčiai gali pakenkti paciento gyvenimo kokybei, todėl taikomi įvairūs gydymo būdai. Pirmo pasirinkimo medikamentai yra anticholinerginiai vaistai. Jiems tapus neveiksmingais ir norint išvengti chirurginio gydymo, naudojamos botulino toksino A injekcijos į šlapimo pūslės raumenį arba šlaplės sfinkterį. Botulino toksino A injekcijos – tai naujas gydymo metodas šlapinimosi sutrikimams gydyti. Jis yra veiksmingas ir sukelia mažai nepageidaujamų reiškinių, todėl ši procedūra vis dažniau atliekama klinikinėje praktikoje. Injekcijomis siekiama sumažinti slėgį pūslėje ir retinti šlapimo nelaikymo epizodų skaičių, be to, galima atlikti kartotines injekcijas.

Reikšminiai žodžiai: stuburo trauma, šlapinimosi sutrikimai, botulino toksinas

Neurogenic bladder in patients after spinal cord injury is a significant problem. A severe spinal cord injury might produce overactive bladder, detrusor's hyperactivity which results in urine leaking during storage phase. The loss of supraspinal control that normally coordinates detrusor contraction and sphincter relaxation during urination, can lead to segmental spinal cord reflex-mediated simultaneous contractions of detrusor and sphincter or on the contrary to detrusor-sphincter dyssynergia, resulting in inefficient urine voiding and high residual volume. These disease-related alterations may deteriorate patient's quality of life, therefore different approaches are being applied for patient's well-being. Anticholinergic medications are currently first choice for treatment of neurogenic detrusor over-activity. If anticholinergic drugs are not effective and surgery is not an option, injections of botulinum toxin-A to detrusor or urethral sphincter can be chosen for lowering bladder pressure and decreasing the number of urinary incontinence episodes. Botulinum toxin-A injections is a new highly efficient method with rare side effects, therefore this procedure is becoming a promising future in bladder dysfunction treatment. The botulinum toxin-A treatment can be performed repeatedly.

Key words: spinal cord injury, urinary disorders, botulinum toxin

Ižanga

Stuburo trauma – tai stuburo kanale ar greta jo esančių struktūrų tiesioginis mechaninis arba netiesioginis patofiziologinis pažeidimas. Stuburo traumų priežastis gali būti užpuolimas, šautinės žaizdos, nelaimingi atsitikimai, sporto traumos, tačiau beveik pusė stuburo pažeidimų atsiranda po avarijų (eismo įvykių), trečdalis – dėl kritimų [1]. Viena iš stuburo traumos komplikacijų yra neurogeninis šlapinimosi sutrikimas. Neurogeninė šlapinimosi disfunkcija gerokai sutrikdo paciento gyvenimo kokybę, sukelia medicininę bei ekonominę žalą [2]. Neurogeninis šlapinimosi hiperaktyvumas yra bendras neurologinių ligų bruožas, pasireiškiantis skubiu, dažnu noru šlapintis ir ūmiu šlapimo nelaikymu [3]. Pirmo pasirinkimo vaistai gydant neurogeninę šlapimo pūslę yra anticholinerginiai medikamentai, bet daugumai pacientų jie yra neveiksmingi arba sukelia nepageidaujamų reiškinių, todėl pasirenkama alternatyvi gydymo metodika [4]. Botulino toksino A injekcijos – vienas iš galimų gydymo būdų pacientams, kuriems pirmo pasirinkimo gydymo metodai tampa neveiksmingi. 1989 metais Jungtinėse Amerikos Valstijose botulino toksino injekcijos buvo patvirtintos strabizmui gydyti, nuo tada jis buvo naudojamas esant ne urologinėms medicininėms indikacijoms – raumenų distonijai, fokalinei hiperhidrozei, viršutinių galūnių spazmams, migreniniams galvos skausmams, taip pat kosmetinėje chirurgijoje [5]. Pirmą kartą botulino toksino A injekcijos į šlapimo pūslės detruzorių buvo atliktos 2000 metais. Ištirtas 21 pacientas, turintis stuburo smegenų traumas sukeltą šlapinimosi sutrikimą. Pacientams anticholinerginis gydymas buvo neveiksmingas, todėl skirtas gydymas botulino toksino A injekcijomis ir jis buvo veiksmingas [6]. Daugybės klinikinių tyrimų ir metaanalizių duomenys įrodė botulino toksino A gydymo veiksmingumą, ir 2013 metais Jungtinės Amerikos Valstijos patvirtino šį toksiną hiperaktyvios šlapimo pūslės gydymui [7].

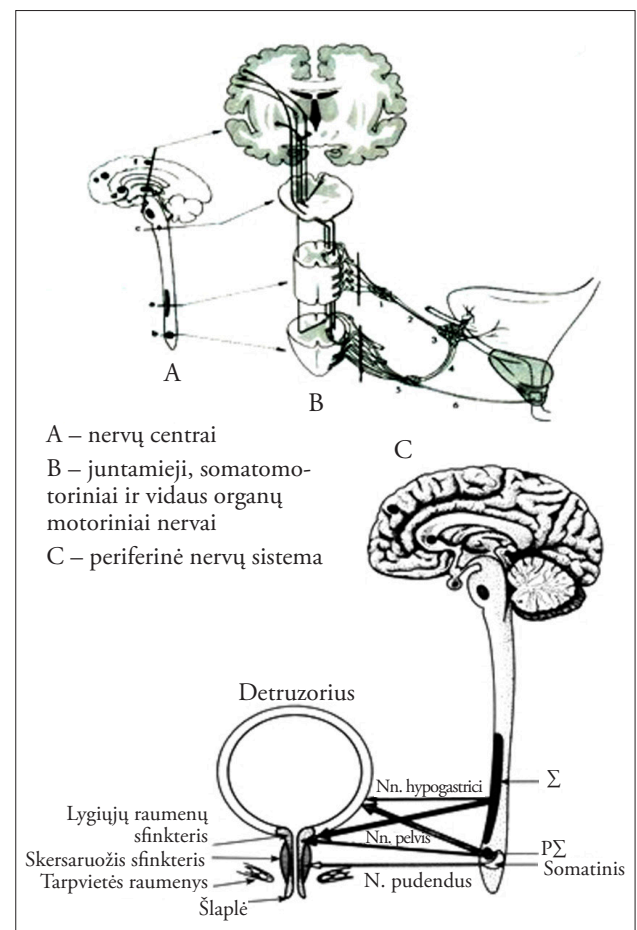
Šlapinimosi mechanizmas ir stuburo traumos poveikis šlapinimosi sutrikimams atsirasti

Normalus šlapinimasis susideda iš neurologinio reguliacinio ciklo tarp galvos smegenų, nugaros smegenų, šlapimo pūslės ir šlaplės. Šlapimo sistema skirstoma į viršutinę, kurią sudaro inkstai ir šlapimtakiai, ir apatinę,

kurią sudaro šlapimo pūslė ir šlaplė. Šlapimo ištekėjimą reguliuoja trys pagrindiniai nervų sistemos centrai [8]:

- 1) kryžmens centras, kuris yra kryžmeninėje nugaros smegenų dalyje S2S4 slankstelių srityse. Tai refleksų centras, kuriame eferentiniai parasimpatiniai impulsai šlapimo pūslę verčia susitraukti, o aferentiniai impulsai perduoda informaciją apie pūslės pilnumą;
- 2) tilto centras, esantis smegenų kamiene, atsakingas už išorinio šlapimo pūslės sfinkterio atsipalaidavimo reguliavimą kartu su šlapimo pūslės susitraukimu;
- 3) žievės centras galvos smegenų žievėje, kuris galutinai kontroliuoja šlapinimosi centrus, priklausomai nuo socialinės situacijos paskatina arba nutraukia šlapinimąsi (1 pav.).

Šlapimo pūslės ir šlaplės tarpusavio funkcijos (kauptimas ir šalinimas) yra periferiškai kontroliuojamos mediatoriaus acetilcholino, kuris jungiasi su muskarini-



1 pav. Šlapimo pūslės inervacija [46]

niais receptoriais detruzoriaus lygiuosiuose raumenyse, ir trijų nervų rinkinių – parasimpatinių, simpatinių ir somatinių periferinių, kurie yra sudėtingų aferentinių ir eferentinių kelių schemų dalis ir keliauja iš galvos smegenų į nugaros smegenis [9]. Parasimpatinė nervų sistema kontroliuoja šlapimo pūslės išsituštinimą, simpatinė – prisipildymą. Darni šių sistemų reguliacija užtikrina normalią šlapimo pūslės ir jos sfinkterio veiklą bei užtikrina normalų šlapimo sukauptumą ir pašalinimą [10].

Normaliomis sąlygomis šlapimo pūslės prisipildymo ir išsituštinimo fazėse dalyvauja šlapimo pūslės detruzoriaus raumuo, pūslės kaklelis, proksimalinė šlaplės dalis ir dubens skersaruožiai raumenys. Šlapimo kaupimo metu pūslės kaklelis ir proksimalinė šlaplė yra užsidarę, o detruzorius atsipalaidavęs ir išlaikomas žemas slėgis šlapimo pūslėje. Šalinant šlapimą pirminiu būdu atsipalaiduoja dubens raumenys, atsidaro šlapimo pūslės kaklelis bei sfinkteris, susitraukia detruzoriaus raumuo tol, kol šlapimas pašalinama [11].

Parasimpatiniai eferentiniai signalai iš kryžmeninės stuburo smegenų dalies ties S2–S4 per dubens nervus atneša žadinamąjį impulsą šlapimo pūslei. Šlapimo pūslės susitraukimas priklauso nuo muskarininių receptorių stimuliacijos. Išorinis sfinkteris yra slopinamas per somatinius nervus ir gaktinius nervus (*n. pubendi*). Simpatiniai eferentiniai signalai kyla tarpmediolateralinėje pilkosios medžiagos dalyje T11–L2 slankstelių srityse ir keliauja iki šlapimo pūslės ir šlaplės. Šie nervai perduoda slopinamuosius signalus per papilvės nervus (*n. hypogastrici*). Simpatinė stimuliacija per beta receptorius sukelia pūslės atsipalaidavimą ir per alfa receptorius – šlaplės sfinkterio susitraukimą [12].

Spinalinis šokas įvykus stuburo traumai gali trukti iki 3 mėnesių. Autonominė šlapimo pūslės aktyvacija, veikiant parasimpatiniams nervams, yra neaktyvi. Pūslė tampa atoniška ir nebelieka sąmoningo pūslės prisipildymo suvokimo. Nutrukęs nervinis signalas žemiau tilto dėl įvykusios stuburo traumos eliminuoja šlapinimosi refleksą, todėl šlapimas susilaiko. Urodinaminiai tyrimai turėtų būti atlikti praėjus spinalinio šoko fazei, įstatomas nuolatinis šlapimo pūslės kateteris, atliekamas protarpinis šlapimo pūslės kateterizavimas arba įstatomas viršgaktinis kateteris (epicistostoma) [13]. Po spinalinio šoko gali atsirasti nevalingi ir nekoordinuoti pūslės susitraukimai [14].

Stuburo pažeidimas virš S1 slankstelio vadinamas suprasakraliniu (virškryžmeniniu) pažeidimu. Praėjus spinaliniam šokui, susijusiam su pažeidimu virš S1, šlapimo pūslės refleksinė funkcija sugrįžta. Sąmoningas šlapimo pūslės prisipildymo suvokimas nebūtinai išnykęs, visgi savanoriškas šlapinimosi slopinimo refleksas būna prarastas. Urodinaminiai tyrimai rodo detruzoriaus hiperaktyvumą bei detruzoriaus ir šlaplės sfinkterio sutrikusią sinergiją. Dėl nekoordinuotų susitraukimų padidėja šlapinimosi slėgis, liekamojo šlapimo tūris ir nelaikomas šlapimas. Jei negydoma, blogėja viršutinės šlapimo šalinimo sistemos dalies būklė ir sutrikdoma inkstų funkcija [15, 16].

Stuburo trauma kryžmeniniame lygyje vadinama sakraliniu (kryžmeniniu) pažeidimu. Tokio pažeidimo rezultatas yra parasimpatinė decentralizacija šlapimo pūslėje ir sfinkterio denervacija. Tais atvejais, kai įvyksta visiškas pažeidimas, prarandamas sąmoningas pūslės prisipildymo suvokimas, išnyksta šlapinimosi refleksas. Pacientams būdinga nekontraktili šlapimo pūslė ir neatsipalaiduojantis sfinkteris. Pakitęs simpatinis nervinio signalo kelias susijęs su sumažėjusia šlapimo pūslės talpa [17].

Simptomai

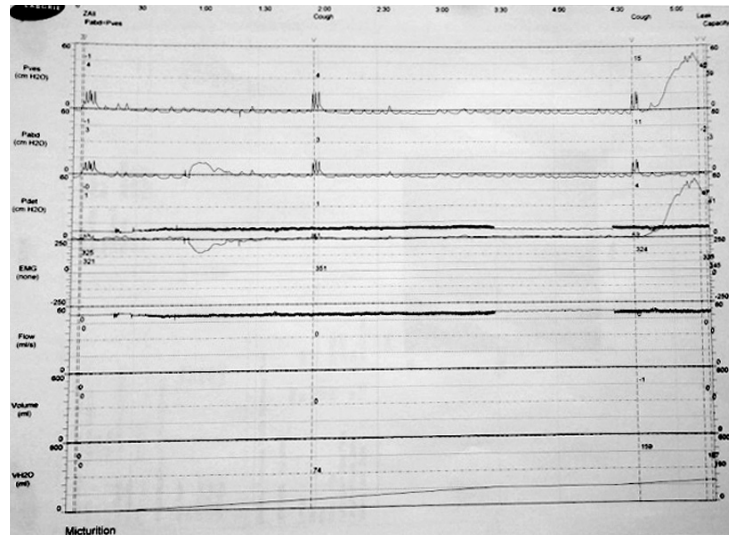
Dėl stuburo traumos atsiradusiems šlapinimosi sutrikimams būdinga [8, 18–21]:

- skubus ir staigus noras šlapintis, kurį sunku atidėti;
- per dažnas šlapinimasis dieną, t. y. daugiau nei 6 kartus;
- naktinis šlapinimasis dažniau nei 2 kartus;
- ūmus priverstinis šlapimo nesulaikymas;
- negebėjimas iki galo ištuštinti šlapimo pūslę, pasunkėjęs šlapinimasis;
- galimos šlapimo takų infekcijos, stenozės, hematurija, akmenligė, inkstų funkcijos nepakankamumas.

Šie pacientą varginantys simptomai sukelia ne tik fiziologinį, bet ir socialinį diskomfortą, todėl tokių pacientų priežiūra ir gydymas turi reikšmės tolesnei jų gerovei [22].

Diagnostika

Pradinis ištyrimas turėtų prasidėti nuo anamnezės surinkimo ir šlapinimosi kalendoriaus pildymo. Fizinis ištyrimas yra būtinas siekiant įvertinti dubens dugno



2 pav. Urodinaminiai tyrimai (VUL SK Urologijos centras)

raumenų ir nervų sistemos būklę. Gydytojas turi nustatyti nugaros smegenų pažeidimo lygį, apimtį, kokio sunkumo pažeidimas – visiškas ar dalinis, galūnių tonusą, rektalinį tonusą, bulbokavernozinį refleksą [20].

Bendro šlapimo tyrimo, šlapimo pasėlio ir bakterijų jautrumo antibiotikams, kraujo serumo kreatinino, kreatinino klirensu, urodinaminių tyrimų ir šlapimo takų vaizdinės diagnostikos duomenys įvertinami stuburo traumą patyrusių pacientų pradinio ištyrimo metu (2 pav.) [21, 22].

Esant indikacijų, echoskopu vertinami inkstai, liekamasis šlapimas, intraveninės urogramos (IVU) arba kompiuterinė tomografija (KT) padeda nustatyti šlapimo takų komplikacijas – vezikoureterinį refliuksą, hidronefrozę, akmenligę [23].

Stuburo traumą patyrę pacientai, kuriems atsirado šlapinimosi sutrikimų, turėtų apsilankyti pas gydytoją urologą bent kartą per metus. Bendro šlapimo tyrimą rekomenduojama kartoti kas šešis mėnesius, šlapimo pasėlio tyrimas atliekamas, jei pacientas turi simptominių nusiskundimų. Viršutinių šlapimo takų ultragarso tyrimą rekomenduojama atlikti kas šešis mėnesius, urodinaminius tyrimus – kas vienerius ar dvejus metus [8].

Gydymo algoritmas

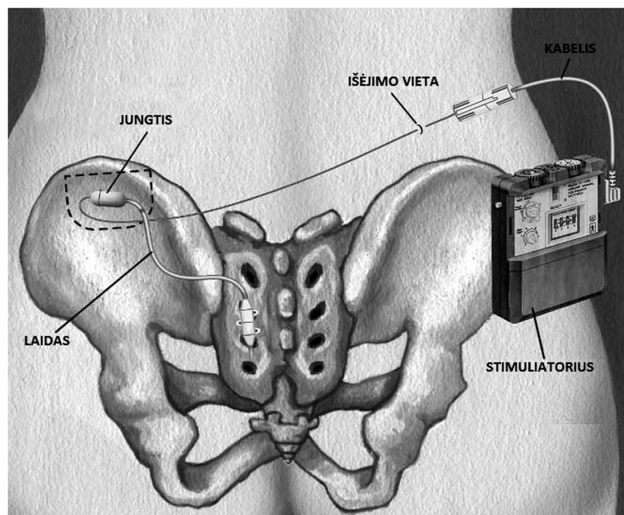
Nevisiško šlapimo pūslės ištuštinimo atveju gydymo gairės nerekomenduoja Crédé ir Valsalvos manevrų, nes

jie gali padidinti pūslės spaudimą ir silpninti dubens raumenis. Standartinė tokių pacientų priežiūra yra pro-tarpinis kateterizavimas, kurį pacientai atlieka patys arba kateterizuoja kiti asmenys [24].

Neurogeninio detruzoriaus hiperaktyvumo ir nevisiško pūslės ištuštinimo pirmo pasirinkimo gydymas yra anticholinerginiai vaistai. Remiantis 2012 metų P. Madhuvrata metaanalize, anticholinerginė terapija mažina intravezikinį spaudimą, šlapimo nelaikymo epizodų dažnį ir padidina šlapimo pūslės talpą. Pagrindiniai šių vaistų neigiami poveikiai – konstipacija ir burnos sausėjimas [4]. Nors literatūroje šie nepageidaujami reiškiniai yra dažnai minimi, anticholinerginių vaistų nutraukimo dažnis nėra statistiškai reikšmingas, palyginti su placebo grupe [25–27]. Tačiau ligoniams, vartojantiems šiuos vaistus, tenka kateterizuotis tam, kad ištuštintų šlapimo pūslę.

Jei anticholinerginių vaistų poveikis yra nepakankamas arba dėl šalutinių reakcijų ar netoleravimo yra netinkamas, rekomenduojamos botulino toksino A injekcijos į šlapimo pūslės raumenį. Remiantis Europos urologų asociacija, botulino toksino A injekcijos taikant minimaliai invazinę techniką yra priskiriamos prie A klasės rekomendacijų neurogeninio detruzoriaus hiperaktyvumo simptomams mažinti [28].

Negaunant pakankamo poveikio medikamentiniais metodais, sprendžiamas klausimas dėl chirurginio gydymo būdo. Galima atlikti elektrinę neuromodulia-



3 pav. Sakralinė neuromoduliacija [47]

ciją, implantuojant specialų stimuliacijos elektrodą į trečiąją dešinę kryžkaulio šaknelę (S3) ir jį sujungiant su poodyje esančiu elektrinių impulsų generatoriumi, kuris slopina šlapimo pūslės aktyvumą (3 pav.). Kiti radikalesni chirurginiai būdai yra šlaplės endoprotezų implantavimas, sfinkterotomija, enterocistoplastika, rizotonija [13].

Botulino neurotoksinas

Botulino toksinas yra pats stipriausias biologinis toksinas ir buvo pirmasis atskirai išskirtas toksinas [29].

Botulino neurotoksinas yra išgaunamas iš gramteigiama *Clostridium botulinum* bakterijų, anaerobinių sporų. Apatinių šlapimo takų sutrikimų gydymą botulino neurotoksinu pirmą kartą paminėjo Dykstra ir bendraautorai 1988 metais [30]. Botulino neurotoksinas yra naudojamas lėtinei migrenai, lėtiniam skausmui, galvos ir kaklo distonijai, strabizmui, išangės fistulėms ir daugeliui kitų patologijų gydyti [31]. Yra skiriami septyni skirtingi botulino neurotoksino tipai (A, B, C, D, E, F, G). Medicinoje dažniausiai yra naudojamas botulino neurotoksinas A [32].

Botulino neurotoksino veikimo mechanizmas

Botulino neurotoksinas blokuoja acetilcholino atsipalaidavimą iš autonominių ir somatinių nervinių ląstelių galūnėlių. Neuroraumeninėje sinapsėje botulino neu-

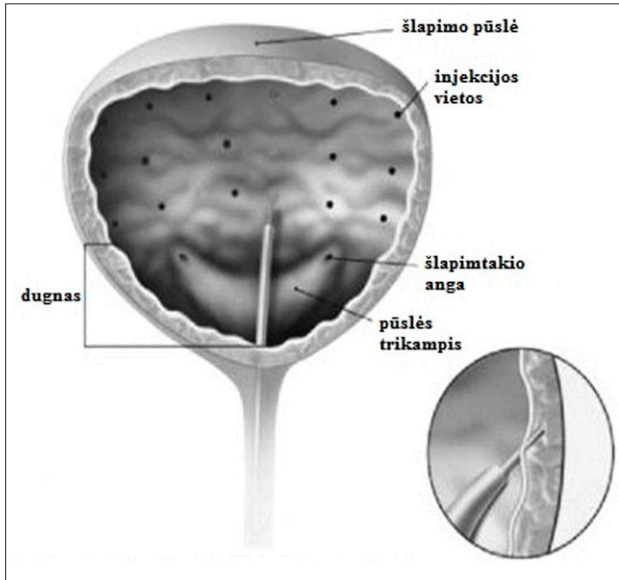
rotoksinas, blokuodamas acetilcholino atsipalaidavimą iš presinapsinių motorinių nervinių ląstelių, sukelia raumens paralyžių [33]. Sinapsėje neuromediatorių prisipildžiusios pūslės sąveikauja su plazmine membrana ir mediatoriai išleidžiami egzocitozės būdu. Botulino toksino veikimas blokuoja labai specifinį acetilcholino išsiskyrimą somatinių ir autonominių presinapsinių nervinių galūnėlių ląstelių sinapsėse [34]. Normaliam pasišlapinimui parasimpatiniai postgangliniai nervai atpalaiduoja acetilcholiną neuroraumeninėje sinapsėje, acetilcholiną jungiasi su M2 ir M3 muskariniais receptoriais šlapimo pūslės detruzoriaus raumenyje ir jis susitraukia [12]. Šis toksinas blokuoja ne tik acetilcholino išsiskyrimą, bet ir tokių neurotransmiterių kaip substancija P, su kalcitocino genu susijęs peptidas ir adenozino trifosfatas (ATP), kurie taip pat dalyvauja susitraukiant raumeniui [35].

Botulino neurotoksino veikimo pradžia yra 24–72 valandos nuo suleidimo, o maksimalus efektas pasiekiamas 7–14 parą. Toksinas autonominius nervus (gydant hiperaktyvią šlapimo pūslę) veikia 6–9 mėnesius, skersaruožius raumenis – 3–4 mėnesius [36]. Šlapimo pūslei botulino toksinas A atlieka gydomąjį vaidmenį moduliudamas aferentinius ir referentinius impulsus, vadinasi, tiek motorines, tiek sensorines skaidulas [37].

Gydymas botulino neurotoksinu A

Botulino neurotoksinas A yra leidžiamas per kietą arba lankstų cistoskopą į šlapimo pūslę, sukėlus lokalią, regioninę ar bendrąją nejautrą. Europos urologų asociacija rekomenduoja naudoti lankstų cistoskopą ir ypač ploną adatą [38]. Likus 10–30 minučių iki injekcijos, į šlapimo pūslę yra suleidžiama 30 mg 2 % lidokaino. JAV maisto ir vaistų administracija yra patvirtinusi naudoti 100 TV onabotulino neurotoksiną A (onaBoNT-A), atskiestą 10 ml fiziologiniu tirpalu, arba 200 TV onaBoNT-A, atskiestą 20 ml fiziologiniu tirpalu. Po 1 ml tirpalas yra leidžiamas į skirtingus šlapimo pūslės taškus 1–1,5 cm atstumu. Injekcija į šlapimo pūslės raumenį atliekama švirškiant į penkias zonas, išskyrus trikampį (*trigonum*), arba į sfinkterį [39] (4 pav.).

Atsitiktinių imčių, dvigubai akla, placebo kontroliuojama studija tyrė botulino neurotoksino A efektyvumą ir saugumą stuburo traumą patyrusiems ir išsėtine skleroze sergantiems pacientams, kuriems išsivystė



4 pav. Botulino toksino A endovezikinės injekcijos [48]

neurogininis detruzoriaus hiperaktyvumas. Pacientams buvo suleista po 30 injekcijų 200 TV onaboNT-A, 300 TV onaboNT-A arba fiziologinio skysčio į detruzoriaus raumenį. Botulino neurotoksino A teigiamas poveikis, lyginant su placebo grupe, pasireiškė po dviejų savaičių ir tolesnis pagerėjimas – po šešių savaičių. OnaboNT-A teigiamas poveikis buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,001$) maksimaliai cistometrinei talpai, maksimaliam detruzoriaus spaudimui ir pagerėjusiai gyvenimo kokybei po šešių savaičių, lyginant su placebo grupe. Vidutinis laikas antrai injekcijai buvo 42 savaitės. Efektyvumo ar poveikio trukmės reikšmingo skirtumo tarp dviejų botulino neurotoksino A dozių nerasta, bet 300 TV botulino neurotoksinas A sukėlė daugiau nepageidaujamų reakcijų [40].

Japonijoje buvo atliktas daugiacentris tyrimas, kurio pacientams būtent po stuburo traumos išsivystė neurogininis detruzoriaus hiperaktyvumas. Šiems pacientams dvi savaites buvo nutraukti anticholinerginiai vaistai ir suleista 200 TV onaboNT-A į šlapimo pūslės sieną. Urodinaminiai rodikliai buvo matuojami mėnesį iki injekcijos ir mėnesį po injekcijos. Kateterizacijos

ir šlapimo nelaikymo duomenys ir klausimynai buvo vertinami prieš procedūrą ir kiekvieną mėnesį, kol baigėsi onaboNT-A poveikis. Praėjus mėnesiui po injekcijos, šlapimo nelaikymo epizodai sumažėjo nuo 4,3 iki 1,5 karto per dieną, maksimali cistometrijos talpa padidėjo nuo 100 ml iki 296 ml. Botulino toksino A efektyvumas vidutiniškai truko 8,5 mėnesio. Tyrimo duomenimis, pacientų lytis, amžius ir stuburo pažeidimo lygis procedūros efektyvumui įtakos neturi [41].

Botulino neurotoksino A saugumas

Liekamasis šlapimas pasitaiko maždaug pusei pacientų, šlapimo susilaikymas – 23,7 % [42]. Dėl didelės šlapimo takų infekcijos rizikos protarpinis kateterizavimas turi būti privalomas. Svarbu paminėti, kad prieš botulino neurotoksino A injekciją net 84,8 % pacientų, patyrusių stuburo traumą, jau buvo atliktas protarpinis kateterizavimas [43].

Kitos retos nepageidaujamos reakcijos gali būti hematurija, pykinimas, silpnumas, depresija, raumenų spazmai, konstipacija, raumenų silpnumas, nemiga, viduriavimas, galvos svaigimas [44].

Prieš leidžiant botulino neurotoksiną A į šlapimo pūslės sieną, rekomenduojama profilaktinė antibiotikų terapija. 2010 metų studijoje, kurioje dalyvavo 42 pacientai, 17 turėjo stuburo traumą ir visiems nebuvo skirta antibiotikų. Praėjus savaitei po procedūros, 7 % tiriamųjų išsivystė simptominis šlapimo takų uždegimas [45].

Išvados

Neurologiniai pokyčiai po sunkios stuburo traumos sutrikdo šlapinimosi funkciją ir pablogina paciento gyvenimo kokybę. Botulino toksino A endovezikinės injekcijos yra vienas iš gydymo būdų, pagerinančių šlapinimosi sutrikimų turinčių pacientų medicininę būklę ir socialinę adaptaciją. Skirtingos toksino skyrimo technikos, leisiančios pasiekti dar geresnių rezultatų, ateityje gali pakeisti po stuburo traumų atsiradusių šlapinimosi sutrikimų gydymo praktiką.

LITERATŪRA

1. National Spinal Cord Injury Statistical Center. Facts and figures at a glance. 2009. Available at: https://www.nscisc.uab.edu/public_content/facts_figures_2009.aspx. Accessed January 14, 2010.
2. Panicker JN, Fowler CJ, Kessler TM. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 720–32.
3. King A, Quirouet A, Moore CK. Urologic applications of botulinum toxin. *Cleve Clin J Med.* 2015; 82: 456–64.
4. Madhuvrata P, Singh M, Hasafa Z, Abdel-Fattah M. Anticholinergic drugs for adult neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2012; 62: 816–30.
5. Verheyden J, Blitzer A. Other noncosmetic uses of BOTOX. *Dis Mon.* 2002 May; 48(5): 357–66.
6. Schurch B, Stöhrer M, Kramer G, Schmid DM, 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; 164: 692–7.
7. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves Botox to Treat Overactive Bladder. Available online: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm336101.htm>.
8. Taweel WA, Seyam R. Neurogenic bladder in spinal cord injury patients. *Research and Reports in Urology.* 2015; 7: 85–99. doi:10.2147/RRU.S29644.
9. Yoshimura N, Chancellor MB. Physiology and pharmacology of the bladder and urethra. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh urology.* 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2011, p. 1786–833.
10. Yoshimura N, Kaiho Y, Miyazato M, Yunoki T, Tai C, Chancellor MB, Tyagi P. Therapeutic receptor targets for lower urinary tract dysfunction. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2008; 377: 437–48.
11. Yoshimura N, Ogawa T, Miyazato M, Kitta T, Furuta A, Chancellor MB, Tyagi P. Neural Mechanisms Underlying Lower Urinary Tract Dysfunction. *Korean J Urol.* 2014; 55(2): 81–90.
12. Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci.* 2008; 9(6): 453–66.
13. Černiauskiene A, Januškevičius T, Grigutis M, Lapteva O. Šlapinimosi sutrikimai, sergant Parkinsono liga. *Neurologijos seminarai.* 2015; t. 19(66), nr. 4: 245–51.
14. Rossier AB, Fam BA, Dibenedetto M, Sarkarati M. Urodynamics in spinal shock patients. *J Urol.* 1979; 122(6): 783–7.
15. McGuire EJ, Savastano JA. Long-term follow-up of spinal cord injury patients managed by intermittent catheterization. *J Urol.* 1983; 129(4): 775–6.
16. Rudy DC, Awad SA, Downie JW. External sphincter dyssynergia: an abnormal continence reflex. *J Urol.* 1988; 140(1): 105–10.
17. McGuire EJ, Morrissey SG. The development of neurogenic vesical dysfunction after experimental spinal cord injury or sacral rhizotomy in non-human primates. *J Urol.* 1982; 128(6): 1390–3.
18. McDonald JW, Becker D. Spinal cord injury: Promising interventions and realistic goals. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2003; 82 (10 Suppl): S38–S49.
19. Hou S, Rabchevsky AG. Autonomic consequences of spinal cord injury. *Compr Physiol.* 2014; 4(4): 1419–53.
20. Panicker JN, de Sèze M, Fowler CJ. Rehabilitation in practice: neurogenic lower urinary tract dysfunction and its management. *Clin Rehabil.* 2010; 24(7): 579–89.
21. Mahfouz W, Corcos J. Management of detrusor external sphincter dyssynergia in neurogenic bladder. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2011; 47(4): 639–50.
22. Klausner AP, Steers WD. The neurogenic bladder: an update with management strategies for primary care physicians. *Med Clin North Am.* 2011; 95(1): 111–20.
23. Denys P. Troubles vesicosphinctériens du blessé médullaire. Enseignement National DES de Médecine Physique et de Readaptation – DIU de Reeducation. Module: “Seminaire DES/ DIU troubles sphinctériens”. Pour savoir plus: <http://diu-neurourologie.iimdo.com/>.
24. Mahajan ST, Patel PB, Marrie RA. Under Treatment of Overactive Bladder Symptoms in Patients with Multiple Sclerosis: An Ancillary Analysis of the NARCOMS Patient Registry. *J Urol.* 2010; 183 (4): 1432–37. doi:10.1016/j.juro.2009.12.029.
25. 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; 54: 740–63.
26. Kessler TM, Bachmann LM, Minder C, Lohrer D, Umbehre M, Schunemann HJ, Kessels AG. Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: a network meta-analytic approach. *PLoS One.* 2011; 6: e16718.
27. Meek PD, Evang SD, Tadrous M, Roux-Lirange D, Triller DM, Gumustop B. Overactive bladder drugs and constipation: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Dig Dis Sci.* 2011; 56: 7–18.
28. Blok B, Pannek J, Castro Diaz D, Del Popolo G, Groen J, Gross T, Hamid R, Karsenty G, Kessler TM, Schneider MP, Hoen LA. EAU guidelines on neuro-urology 2016.
29. Schiavo G, Santucci A, DasGupta BR, Mehta PP, Jontes J, Benfenati F, Wilson MC, Montecucco C. Botulinum neurotoxins serotypes A and E cleave Snap-25 at distinct COOH-terminal peptide bonds. *FEBS Lett.* 1993; 335: 99.
30. 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: 919–22.
31. Montecucco C, Molgó J. Botulinum neurotoxins: Revival of an old killer. *Curr Opin Pharmacol.* 2005; 5: 274–9.

32. Franciosa G, Floridi F, Maugliani A, Aureli P. Differentiation of the gene clusters encoding botulinum neurotoxin type A complexes in *Clostridium botulinum* type A, Ab, and A(B) Strains. *Appl Environ Microbiol.* 2004; 70: 7192–9.
33. Burgen AS, Dickens F, Zatman LJ. The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction. *J Physiol.* 1949; 109: 10–24.
34. Coelho A, Dinis P, Pinto R, Gorgal T, Silva C, Silva A, Silva J, Cruz CD, 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; 57: 884–90.
35. Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache.* 2003; 43: 9–15.
36. Almeida AR, Secco LC, Carruthers A. Handling botulinum toxins: an updated literature review. *Dermatol Surg.* 2011; 37: 1553–65.
37. Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol.* 2006; 49: 644–50.
38. Karsenty G, Elzayat E, Delapparent T, St-Denis B. Botulinum toxin type a injections into the trigone to treat idiopathic overactive bladder do not induce vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2007; 177: 1011–4.
39. Černiauskienė A. Botulinum Toxin in Urology. *Lietuvos chirurgija.* 2005; 3(4): 256–61.
40. Cruz F, Herschorn 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 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2011; 60: 742–50.
41. Sengoku, Atsushi, Kikuo Okamura, Yasusuke Kimoto, Takatoshi Ogawa, Takashige Namima, Tomonori Yamanishi, Teruhiko Yokoyama, Hironobu Akino, and Yoshiko Maeda. Botulinum Toxin A Injection for the Treatment of Neurogenic Detrusor Overactivity Secondary to Spinal Cord Injury: Multi-Institutional Experience in Japan. *International Journal of Urology.* 2015; 22 (3): 306–9. doi:10.1111/iju.12668.
42. Soljanik I. Efficacy and safety of botulinum toxin A intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic review. *Drugs* 2013; 73: 1055–66.
43. Ginsberg D, Cruz F, Herschorn S, Gousse A, Keppenne V, Aliotta P et al. OnabotulinumtoxinA is effective in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity regardless of concomitant anticholinergic use or neurologic etiology. *Adv Ther.* 2013; 30: 819–33.
44. Weckx F, Tutolo M, De Ridder D, Van der Aa F. Role of Botulinum Toxin A in Treating Neurogenic Bladder. *Translational Andrology and Urology.* 2016; 5 (1): 63–71. doi:10.3978/j.issn.2223-4683.2016.01.10.
45. Mouttalib S, Khan S, Castel-Lacanal E, Guillotreau J, De Boissezon X, Malavaud 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; 106: 1677–80.
46. Černiauskienė A. Moterų šlapimo nelaikymo operacinis gydymas implantuojant pošlaplinius raiščius užgaktiniu būdu ir per užtvarinę angą. Mokomoji priemonė. Vilnius: Vilniaus universitetas, 2012. 46 p.
47. Černiauskienė A, Januškevičius T, Grigutis M. Šlapinimosi sutrikimai, sergant Parkinsono liga. *Neurologijos seminarai.* 2015; t. 19 (66), nr. 4: 24551.
48. Černiauskienė A, Jankevičius F. Botulin toxin therapy for non neurogenic overactive bladder: first experience. *Acta Medica Lituanica* 2011; 18 (3):120–26.