

С.А. Лихачев, А.В. Строчкий, Г.В. Забродец, А.А. Рагузин. **Первый опыт лечения нейрогенной гиперактивности детрузора препаратом ботулотоксина А Диспорт в Беларуси** // Медицинские новости. – 2010. – № 1. – С. 35–38.

Первый опыт лечения нейрогенной гиперактивности детрузора препаратом ботулотоксина А *Диспорт* в Беларуси

### ***ВВЕДЕНИЕ***

У большинства больных с супрасакральным поражением спинного мозга независимо от этиологической причины может наблюдаться нейрогенная гиперактивность детрузора, проявляющаяся его непроизвольными сокращениями. Клинически нейрогенная гиперактивность детрузора часто является компонентом синдрома гиперактивного мочевого пузыря (МП), характеризующегося появлением императивных позывов на мочеиспускание, обычно приводящих к учащению мочеиспускания и/или недержанию мочи. В данной ситуации традиционным является применение М-холиноблокаторов. Длительное их использование сопровождается нарушением зрения, сухостью слизистых оболочек ротовой полости, кишечными расстройствами и т.п. Поэтому в последние годы все больше публикаций посвящено поиску альтернативных методов лечения. Одним из наиболее перспективных направлений является применение препарата ботулотоксина (БТ). Европейская ассоциация урологов включила БТ в руководство по лечению нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей [9]. При анализе литературы выявляется множество зарубежных публикаций, посвященных использованию БТ при дисфункции мочеиспускания. Однако отечественных публикаций по данной тематике не выявлено.

### ***ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ***

Представляем клиническое наблюдение заболевания больной О., 40 лет, поступившей в 2009 г. в неврологическое отделение Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии Минздрава Беларуси с жалобами на частое императивное мочеиспускание от 17 до 19 раз в сутки, причем 3-4 раза во время сна с недержанием мочи, что являлось одним из основных факторов, ограничивающих социальную и трудовую активность больной.

*Анамнез заболевания.* В 1996 г. в автоаварии получила сочетанную черепно-мозговую (ушиб головного мозга) и спинальную травму. Остро развилась нижняя вялая параплегия, утратилась чувствительность на туловище ниже уровня пупка и в нижних конечностях, возникла задержка мочи. Выявлен перелом первого поясничного позвонка

Зст. Неоднократно оперирована в Белорусском НИИ травматологии и ортопедии: декомпрессия спинного мозга (1996 г.), корпородез L1 позвонка аутотрансплантантом (2002 г.), установка транспедикулярного фиксатора «Медбиотекс» (2004 г.). Отведение мочи осуществлялось по катетеру Фолея. Через 6 месяцев лечения появилась легкая спастичность в задней группе мышц бедер, восстановилось уретральное мочеиспускание, что указывало на окончание периода спинального шока. Несмотря на улучшение чувствительности по передней поверхности бедер и голеней, произвольные движения в нижних конечностях не восстановились. Позывы на мочеиспускание носили императивный характер. Частота мочеиспусканий достигала 8-10 в сутки, причем 2-3 раза в ночное время с пробуждением от сна. Мочеиспускание после появления позыва могла удерживать около 30 мин. В домашних условиях императивное недержание мочи отмечалось в единичных случаях в ночное время. Периодическую катетеризацию не использовала. Эпизодов острой задержки мочи не было. Больная признана инвалидом 1 группы бессрочно.

В 2000 г. без видимой причины спастичность мышц нижних конечностей уменьшилась. Императивные позывы на мочеиспускание при этом стали более выраженными. В 2004 г. при плановом стационарном лечении в НИИ травматологии и ортопедии проведена магнитно-резонансная томография грудного и поясничного отделов позвоночника. Выявлена гидромиелия в дистальных отделах спинного мозга. Компрессии структур дурального мешка не было. Показаний к оперативному лечению не выявлено. Длительность удержания мочи постепенно уменьшалась. На момент обследования В 2009 г. частота мочеиспусканий достигала 18-20 раз в сутки, причем 3-4 раза во время сна. Каждый 2-3-й императивный позыв на мочеиспускание в дневное время и всякий раз в ночное время сопровождался недержанием мочи. Прием М-холиноблокаторов (дриптан, новитропан) в дозе 5 мг 3 раза в день уменьшали выраженность и частоту (до 10-12 раз в сутки) императивных позывов на мочеиспускание, однако эпизоды недержания мочи сохранялись.

*Общесоматический статус при поступлении:* правильного телосложения. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки без особенностей. Тоны сердца ритмичные. Пульс 78 ударов в минуту. Артериальное давление 125/80 мм.рт.ст. Дыхание везикулярное. Живот мягкий, безболезненный. Периферические лимфоузлы не увеличены. Поясничный лордоз усилен, сколиоз 2 степени влево. Сухость кожи ладоней и стоп. Крупный «звездчатый» рубец в пояснично-крестцовой области вследствие заживления пролежня. Легкая пастозность стоп.

*Неврологический статус при поступлении.* Контактна, ориентирована, адекватна. Глазные щели равновеликие, движения глазных яблок в полном объеме. Зрачки D=S, реакция зрачков на свет живая, нистагма нет. Оскал симметричен, язык по средней линии. Глоточный рефлекс живой. Речь не изменена. Сила, мышечный тонус, сухожильные и периостальные рефлексы с верхних конечностей в норме. Нижняя параплегия. Атрофии мышц ног. На фоне гипотонии в ногах периодически отмечается легкая спастичность в задней группе мышц (1 степень по модифицированной шкале Ashworth). Контрактур нет. Коленные и ахилловые, подошвенные и патологические стопные рефлексy отсутствуют. Болевая гиперэстезия от T11 с 2-сторон. Гипестезия от L3 с переходом в анестезию всех видов чувствительности от L5-S5 с 2-х сторон. Пальце-носовую пробу выполняет удовлетворительно.

Рефлекс наружного анального сфинктера вызывается. Произвольные сокращения сфинктера отсутствуют. При выполнении разовой катетеризации отмечается преходящее затруднение проведения уретрального катетера вследствие спастичности наружного уретрального сфинктера.

Анализ дневника мочеиспусканий за 3 суток: позывы императивные со средней частотой мочеиспускания 18 раз в сутки, никтурия (3-4 мочеиспускания), длительность удержания мочи 1-10 минут в зависимости от выраженности позыва, 3-7 эпизодов неудержания мочи в дневное время в среднем объеме до 50 мл. Неудержание мочи периодически провоцировалось физической нагрузкой (пересаживание с кровати в кресло-коляску) и сопровождалось ургентностью. Периодически отмечалось затруднение инициации мочеиспускания. При этом больная провоцировала мочеиспускание легким постукиванием или давлением в надлобковой области. Средний объем мочеиспускания составил 50-55 мл. Ультразвуковой контроль остаточной мочи: 25-50 мл. Стресс-неудержания мочи при пробе Вальсальвы не выявлено. Заключение: нейрогенная гиперактивность детрузора с явлениями детрузорно-сфинктерной диссинергии?

Уровень качества жизни, связанный с недержанием мочи по визуально-аналоговой 10 балльной шкале составил 1 балл; по шкале I-QoL снизился со 100% до 33%.

*Результаты проведенного обследования.* Общий и биохимический анализ крови без патологии. Общий анализ мочи: удельный вес- 1020, белок, сахар – не обнаружен, лейкоциты-7-10 в поле зрения, эпителий в большом количестве, бактерии +, слизь +. Клиренс креатинина 37-35 мл/мин, реабсорбция 96-98%. Посев мочи на стерильность:

синегнойная палочка  $10^6$  чувствительная к офлоксацину, ципрофлоксацину, тобрамицину, амикацину.

УЗИ почек и МП: размеры правой почки 9,6/6,0см, толщина почки 5,6 см, паренхима 1,2 см; левой: 10/5,0 см, толщина 5,1 см, паренхима 1,6 см. Дифференциация структур паренхимы снижена. МП наполнен до 99 см<sup>3</sup>. Стенка МП повышенной трабекулярности, утолщена до 6 мм. Мочеточниковые выбросы без особенностей, определяются с 2-х сторон.

ЭКГ: синусовый ритм, нормальная электрическая ось сердца, ЧСС 80; изменения в миокарде левого желудочка.

Электронейромиография нервов нижних конечностей: ответы с мало- и большеберцовых нервов с обеих сторон не получены.

После проведенного амбулаторного курса лечения офлоксацином в таблетках в суточной дозе 400 мг №10 в повторном бактериологическом анализе мочи роста бактерий не было.

При повторной госпитализации проведено дообследование:

Водная цистометрия: (уродинамическая система Duet Logic G2 Medtronic, Дания): ощущение наполнения МП – 19 мл; формирование позыва на мочеиспускание с появлением фазной гиперактивности детрузора – 94 мл; появление выраженного императивного позыва на фоне фазного повышения внутридетрузорного давления до 92 см H<sub>2</sub>O – 109 мл; подтекание мочи при наполнении МП до 117 мл. Растяжимость мочевого пузыря оценивалась до момента появления произвольных сокращений детрузора: 23 мл/см H<sub>2</sub>O. Заключение: нейрогенная гиперактивность детрузора с детрузорно-сфинктерной диссинергией (рисунок 1 А).

При ретроградной цистографии объем наполнения составил 100мл (90мл физиологического раствора хлорида натрия, 10 мл урографина), пузырно-мочеточникового рефлюкса не выявлено. Контур МП ровные (рисунок 2).

Осмотр уролога: нейрогенный мочевой пузырь с гиперактивностью детрузора и детрузорно-сфинктерной диссинергией. Хронический пиелонефрит. Хронический цистит, вне обострения.

**Клинический диагноз:** отдаленные последствия травматического поражения дистальных отделов спинного мозга вследствие перелома L1 позвонка 3ст (1996г.) с наличием нижней

вялой параплегии, нарушением функции тазовых органов (нейрогенная гиперактивность детрузора с детрузорно-сфинктерной диссинергией). Состояние после оперативного лечения в 1996г. (декомпрессия), 2002г (корпородез L1 аутотрансплантантом), 2004г – ТПФ «Медбиотекс». Хронический пиелонефрит. Хронический цистит, вне обострения.

В связи с сохранением частых императивных позывов на мочеиспускание и эпизодов недержания мочи на фоне приема М-холиноблокаторов, выраженным нарушением социальной адаптации вследствие нарушения мочеиспускания были назначены инъекции в детрузор ботулинического токсина А (БТ-А) *Диспорт*. Под седацией сибазоном 0,5% 2 мл внутривенно эндоскопически проведено введение *Диспорта* в 20 точек детрузора, исключая устья мочеточников и треугольник Лъето, в суммарной дозе 500 Ед. Предварительно флакон *Диспорта* (500 Ед) был разведен в 10 мл физиологического раствора хлорида натрия. Разовая инъекция содержала 25 Ед (0,5 мл). С целью дренирования МП был установлен катетер Фолея, который был удален через 18 часов. Незначительное геморрагическое отделяемое в моче отмечалось на протяжении первых суток. Осложнений от введения препарата не было. Больная выписана домой в удовлетворительном состоянии.

При амбулаторном наблюдении за больной начала действия препарата БТ-А *Диспорт* проявилось через 2 недели после инъекции и достигло наибольшей эффективности через 1 месяц. Дневник мочеиспусканий за 3 суток через 4 недели после инъекций *Диспорта*: выраженность императивных позывов значительно уменьшилась; средняя частота мочеиспускания – 7-8 раз в сутки, никтурии не отмечено; длительность удержания мочи после появления позыва составляла 30-60 минут; отмечен 1 эпизод недержания мочи в дневное время в объеме до 30 мл. Недержание мочи вследствие физической нагрузки (пересаживание с кровати в кресло-коляску) не отмечалось. Сохранялось затруднение инициации мочеиспускания. Мочеиспускание провоцировалось легким постукиванием или давлением в надлобковой области. Средний объем мочеиспускания составил 150 мл (100-200 мл). Ультразвуковой контроль остаточной мочи: 50-75 мл. Стресс-недержания мочи при пробе Вальсальвы не выявлено.

При выполнении контрольной цистометрии через 30 дней после инъекций препарата *Диспорт* уродинамические параметры улучшились более, чем в 2 раза (рисунок №1 Б): ощущение наполнения МП – 43 мл; формирование позыва на мочеиспускание без появления признаков гиперактивности детрузора – 191 мл; появление выраженного императивного позыва при внутридетрузорном давлении 6 см H<sub>2</sub>O – 109 мл; подтекания

мочи при наполнении МП до 450 мл не отмечено. Растяжимость мочевого пузыря: 45 мл/см H<sub>2</sub>O.

При ретроградной цистографии (объем наполнения 300 мл физиологического раствора, 20 мл урографина): пузырно-мочеточникового рефлюкса не выявлено. Контуры МП ровные.

Уровень качества жизни, связанный с недержанием мочи по визуально-аналоговой 10 балльной шкале увеличился с 1 до 5 баллов; по шкале I-QoL – с 33 до 60 %.

За прошедший период побочного действия препарата *Диспорт* не отмечалось. Больная была обучена периодической самокатетеризации. С целью улучшения опорожнения МП была рекомендована в дальнейшем 2-х кратная вспомогательная периодическая катетеризация МП перед сном и в утреннее время.

### ***ОБСУЖДЕНИЕ***

Необходимость активной терапии при нейрогенной гиперактивности детрузора обусловлена не только значимым нарушением качества жизни, но и высоким риском нарушения функции почек. Непроизвольные сокращения детрузора в процессе наполнения МП при надсакральном поражении спинного мозга обычно сопровождаются наличием рассогласованности в работе детрузора и замыкательного аппарата МП при мочеиспускании – детрузорно-сфинктерной диссинергии. Поэтому при опорожнении МП внутридетрузорное давление значительно превышает пограничный уровень 40 смH<sub>2</sub>O. При этом значительно возрастает риск пузырно-мочеточникового рефлюкса, появляется остаточная моча [9,10]. Хронизация мочевой инфекции в комплексе с пузырно-мочеточниковым рефлюксом в конечном итоге приводят к восходящей инфекции и поражению почек. Данные факты нашли отражение в рассмотренном клиническом случае. Уродинамические нарушения у больной приводили к персистированию патогенной флоры в моче в значимой концентрации и периодическим обострениям хронического цистита и пиелонефрита, что способствовало нарушению секреторной функции почек.

Применяемая в настоящее время терапия нейрогенной гиперактивности МП преследует 2 цели: удержание мочи и нормализацию внутрипузырного давления. Антихолинэргические препараты (АХП) этой целью используют в качестве терапии

«первой линии». Однако недостаточная эффективность применения АХП в нашем случае явилась основанием для проведения терапии БТ. Данный пример не является исключением из правил. Так в ряде случаев имеется непереносимость, противопоказания к применению АХП или лечение не приносит ожидаемого эффекта. По результатам исследований Madersbacher [2] в 30% случаев сохраняются признаки гиперактивности детрузора при использовании АХП в среднетерапевтических дозах.

Одним из перспективных методов коррекции нейрогенной гиперактивности МП является применение препарата БТ [1,3]. Это универсальное средство для лечения локальных мышечных спазмов различной природы. БТ необратимо блокирует транспортные белки, что приводит к нарушению высвобождения ацетилхолина из пресинаптических терминалей. Развивающаяся хемоденервация способствует расслаблению мышцы. *Clostridium botulinum* (возбудитель ботулизма) выделяет 8 подтипов нейротоксина. В 1979 году E. Schantz получил высокоочищенный БТ типа А (БТ-А), а офтальмолог A. Scott успешно применил его на практике в лечении косоглазия у людей. К настоящему времени БТ широко используется в лечении не только блефароспазма, спастической кривошеи, лицевого гемиспазма, но и иных заболеваний, сопровождающихся соматическими и автономными моторными нарушениями. Наиболее часто используемый серотип препарата БТ в клинической практике – БТ-А. Первое плацебо-контролируемое мультицентровое рандомизированное исследование БТ-А было проведено Schurch и сотр. в 2004-2005 годах [8]. В процессе лечения эпизоды недержания мочи регрессировали в среднем на 50% с сохранением эффекта в течение 6 месяцев наблюдения. При этом у 55% пациентов хотя бы в одном из контрольных уродинамических исследований признаков гиперактивности детрузора не выявлялось. Побочных явлений, связанных с введением препарата, не обнаружено.

Выпускается два лицензионных препарата БТ-А: Ботокс и Диспорт. На основе ряда исследований выявлено соответствие эффективности 1Ед Ботокса и 3-5 Ед Диспорта [4, 5, 6]. В настоящее время БТ широко используется при лечении нейрогенной или идиопатической гиперактивности детрузора. В настоящее время БТ широко используется при лечении нейрогенной или идиопатической гиперактивности детрузора. Так по анализу

литературы с 1999 по 2006 год лечение данной патологии с помощью БТ-А получили более чем у 600 пациентов. За этот период было окончено 66 клинических исследований. В 8 из них использовался ВТХ-А *Dysport* (в некоторых случаях в сравнении с *Botox*). В 8 из них использовался ВТХ-А *Диспорт* в дозах 500-750 Ед. Несмотря на относительно малое количество пациентов, в большинстве исследований отмечено статистически значимое улучшение уродинамических показателей, коррелирующее с улучшением удержания мочи и повышением качества жизни по оценочным шкалам [7]. Клинический эффект БТ развивался постепенно в течение 1-3 недель и сохранялся на протяжении от 6 до 12 месяцев и более. При этом эффективность при повторных инъекциях не снижалась.

По сообщениям различных авторов побочные эффекты, связанные с БТ-А, немногочисленные, преходящие и не имеют серьезных последствий. По долговременным наблюдениям нашего РНПЦ неврологии и нейрохирургии имелся единичный случай появления преходящей общей мышечной слабости. После инъекции БТ-А может развиваться затруднение опорожнения МП и увеличение остаточной мочи, поэтому все пациенты, нежелающие или редко выполняющие периодическую самокатетеризацию, должны быть предупреждены о возможных последствиях лечения.

В большинстве исследований сообщается о введении препарата в 20-30 точек детрузора по 0,5-1мл. При этом в большинстве работ указывается на исключение *trigonum vesicae* из зон инъекций, так как при инъекциях вокруг устьев повышается вероятность пузырно-мочеточникового рефлюкса, болевой реакции, снижается прогнозируемость эффекта. Этим же рекомендациям следовали при введении препарата и мы. Анализ уродинамических показателей подтверждает достаточность подобранной дозировки Диспорта (500 Ед) с целью полного предотвращения произвольных сокращений детрузора при низком внутридетрузорном давлении в фазе наполнения МП в физиологических пределах. Улучшение уродинамических показателей соответствовало в полной мере и клиническому улучшению, что нашло отражение в улучшении качества жизни больной.

Таким образом, представленный случай заболевания наглядно демонстрирует эффективность применения препарата БТ-А *Диспорт* в лечении гиперрефлекторного



нейрогенного МП. Очевидность роли БТ в терапии нарушений мочеиспускания в настоящее время не подвергается сомнению. Применение БТ при нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей одобрено Европейской ассоциацией урологов и включено в руководство по лечению нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей [9]. Инъекции БТ-А являются малоинвазивной процедурой. При тщательном отборе кандидатов для лечения, наряду со значимой клинической эффективностью и улучшением качества жизни, вероятность возможных осложнений невысока.

#### Литература

1. Мазо Е. Б., Кривобородов Г. Г., Школьников М. Е. Ботулинический токсин у больных с нейрогенной дисфункцией нижних мочевых путей // Урология. – 2004. – № 4. – С. 44–48.
2. Amend B., Hennenlotter J., Schafer T. et al. Effective treatment of Neurogenic Detrusor Dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects // Eur.Urol. – 2008. – Vol. 53. – P. 1021–1028.
3. Apostolidis A., Haferkamp A., Aoki A.R. Understanding the Role of Botulinum Toxin A in the Treatment of the Overactive Bladder More than Just Muscle Relaxation // Eur Urol. – 2006. – Suppl. 5. – P. 670–678.
4. Grosse J., Kramer G., Stohrer M. Success of Repeat Detrusor Injections with Severe Neurogenic Detrusor Overactivity and Incontinence // Eur Urol. – 2005. – Vol. 47. – P. 653–659.
5. Harper M., Fowler C.J., Dasgupta P. Botulinum toxin and its applications in the lower urinary tract // BJU Int. – 2004. – Vol. 93. – P. 702–706.
6. Maria G., Cadeddu F., Brisinda D. et al. Management of bladder, prostatic and pelvic floor disorders with botulinum neurotoxin // Curr Med Chem. – 2005. – Vol. 12. – P. 247–265.
7. Patel A., Patterson J., Chapple Ch. Botulinum Toxin Injection for Neurogenic and Idiopathic Detrusor Overactivity: A Critical Analysis of Results // Eur Urol. – Vol. 50. – 2006. – P. 684–710.

8. Schurch B., De Seze M., Denys P. et al. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study // J Urol. – 2005. – Vol. 174. – P. 196–200.
9. Stohrer M., Castro-Diaz D., Chartier-Kastler E. et al. Guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction / European Association of Urology, 2003.
10. Suzuki T., Ushiyama T. Vesicoureteral reflux in the early stage of spinal cord injury: a retrospective study // Spinal Cord. – 2001. – Vol. 39. – P. 23–25.

Приложение

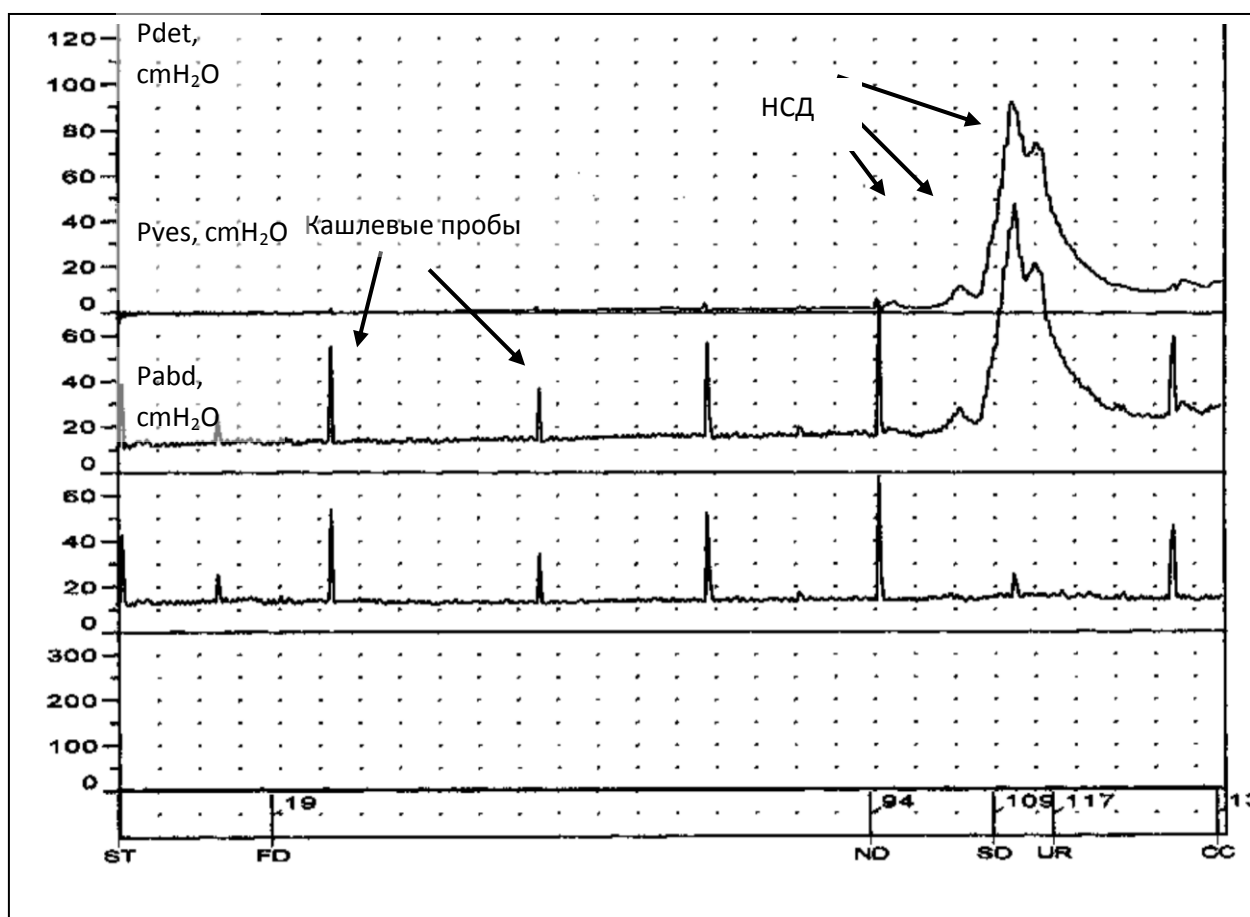


Рисунок №1 (А). Водная цистометрия до лечения (уродинамическая система Duet Logic G2 Medtronic, Дания). FD – ощущение наполнения мочевого пузыря (19 мл); ND – четко сформированный позыв (94 мл); SD – выраженный императивный позыв (109 мл); подтекание мочи (117 мл). Растяжимость мочевого пузыря оценивалась до появления произвольных сокращений детрузора (НСД): 23 мл/см H<sub>2</sub>O.



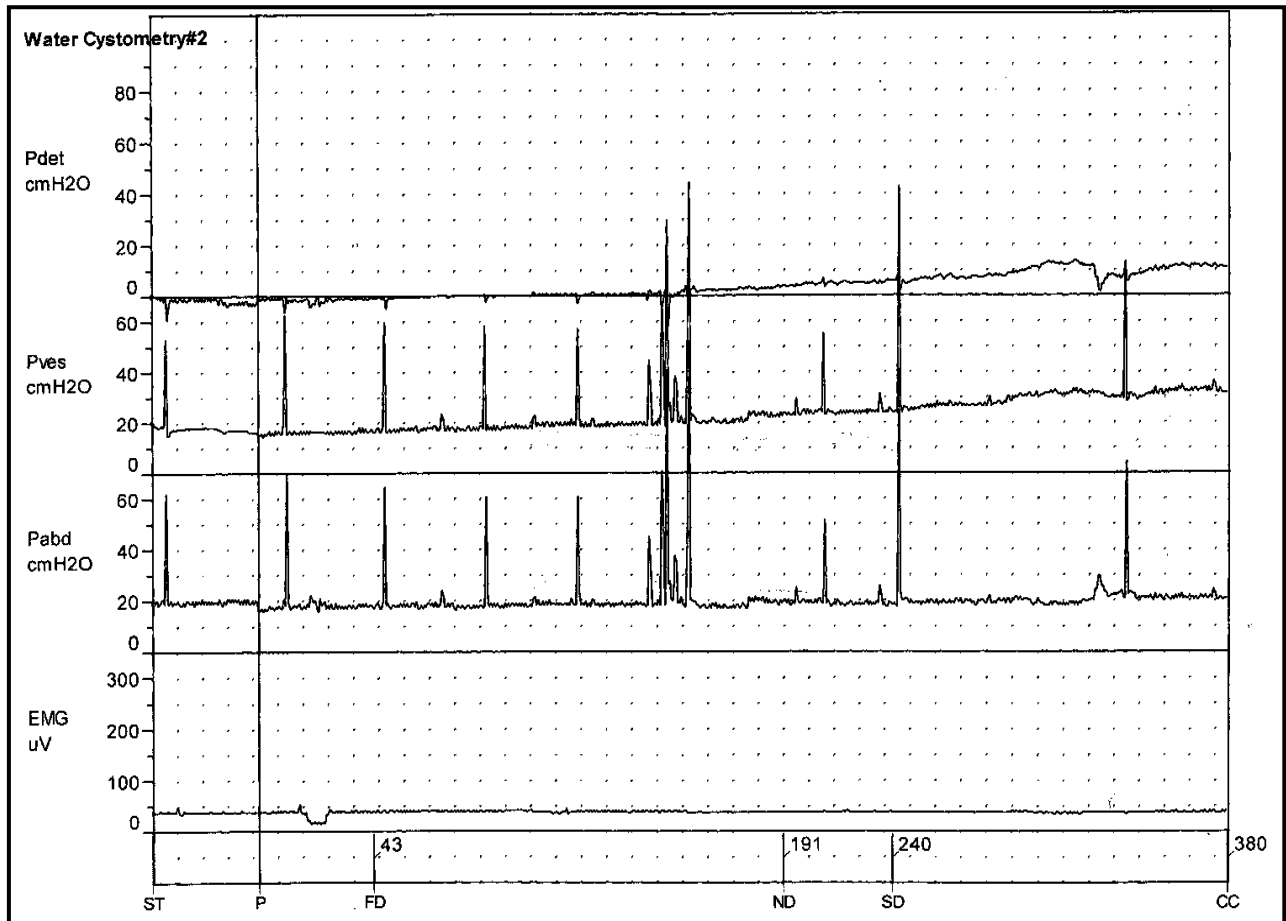


Рисунок №1 (Б). Водная цистометрия, контрольное исследование через 30 дней (уродинамическая система Duet Logic G2 Medtronic, Дания). FD – ощущение наполнения мочевого пузыря (43 мл); ND – четко сформированный позыв (191 мл); SD – выраженный позыв (240 мл); подтекания мочи при наполнении до 450 мл не отмечено. Растяжимость мочевого пузыря: 45 мл/см H<sub>2</sub>O.

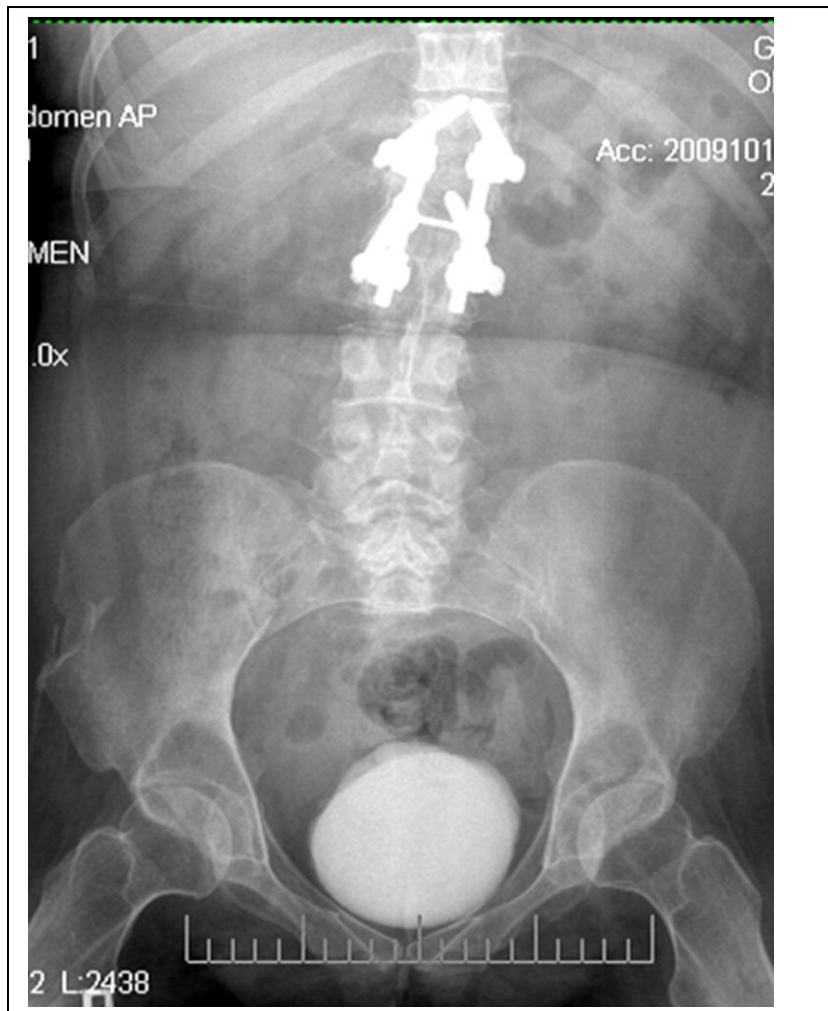


Рисунок 3. Ретроградная цистография с урографинем (объем наполнения мочевого пузыря 110 мл): пузырно-мочеточникового рефлюкса не выявлено. Контуры мочевого пузыря ровные.