

Η καινοτόμος θεραπευτική εφαρμογή της αλλαντικής τοξίνης τύπου Α σε ουρολογικούς ασθενείς

Χρυσούλα Μπελαή¹, Μαρία Ζανιά², Πολυξένη Λιαμπούλου³

1. Νοσηλεύτρια, Ειδικευόμενη Παθολογικής Νοσηλευτικής, Π.Γ.Ν. Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ

2. Νοσηλεύτρια, MSc, Εξωτερικά Ιατρεία, Γ.Ν. Θεσσαλονίκης «Γ. Γεννηματάς»

3. Νοσηλεύτρια, PhD, Διευθύντρια Ν.Υ., Γ.Ν. Θεσσαλονίκης «Γ. Γεννηματάς»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην ιστορία της ιατρικής επιστήμης υπήρξε εντυπωσιακή η χρήση της αλλαντικής τοξίνης. Στις αρχές του 18ου αιώνα ορίστηκε ως η νευροτοξίνη που ενοχοποιήθηκε για τη θανατηφόρο νόσο της αλλαντίασης. Σήμερα, παρά την τοξική της δράση βρίσκει εφαρμογή στη θεραπεία ποικίλων παθήσεων σε ένα ευρύ φάσμα της Ιατρικής. Η χρήση της στη Ουρολογία υπήρξε επαναστατική στη θεραπεία της νευρογενούς κύστης, στην ανθεκτική ιδιοπαθή υπερλειειτουργικότητα του εξωστήρα μυός και σε άλλα επώδυνα σύνδρομα. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν να περιγραφεί η θεραπευτική επιλογή της ενδοκυστικής έγχυσης της αλλαντικής τοξίνης, σε νόσους του ουροποιητικού συστήματος. Η ανασκόπηση έδειξε ότι μετά από πολλές δοκιμαστικές εφαρμογές στο πλαίσιο πειραματικών μελετών, η αλλαντική τοξίνη τύπου Α κατόρθωσε να εδραιωθεί ως η νέα θεραπεία επιλογής, μετά την αποτυχία της συντηρητικής φαρμακευτικής αντιμετώπισης, σε περιπτώσεις ασθενών με νευρο-ουρολογικά συμπτώματα του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος. Οι περιπτώσεις εφαρμογής της αλλαντικής τοξίνης στην Ουρολογία αφορούν στην υπερδραστήρια κύστη, νευρογενούς ή ιδιοπαθούς αιτιολογίας, στο σύνδρομο του πόνου της ουροδόχου κύστεως και στο σύνδρομο του χρόνιου πυελικού πόνου. Σύμφωνα με της κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης Ουρολογίας, οι ενδοκυστικές ενέσεις αλλαντικής τοξίνης αποτελούν την πιο αποτελεσματική, ελάχιστα επεμβατική θεραπεία που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της νευρογενούς υπερδραστηριότητας του εξωστήρα μυός.

Συμπερασματικά, πρόκειται για μία ασφαλή, εύκολη και αποτελεσματική μέθοδο που μπορεί να εφαρμοστεί από τους επαγγελματίες υγείας, βοηθώντας στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με νευρο-ουρολογικές παθήσεις.

Λέξεις Κλειδιά: Ακράτεια ούρων, αλλαντική τοξίνη, επαγγελματίας υγείας, θεραπευτική παρέμβαση, υπερδραστήρια κύστη

ΒΑΣΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

- Η χρήση της αλλαντικής τοξίνης βρίσκει εφαρμογή στη θεραπεία της υπερδραστικής κύστης, νευρογενούς και ιδιοπαθούς αιτιολογίας.
- Μειώνει την επιτακτικότητα, αυξάνει τη χωρητικότητα της ουροδόχου κύστης και βελτιώνει την ποιότητα ζωής των νευρο-ουρολογικών ασθενών.
- Αποτελεί μια εύκολη, ασφαλή και αποτελεσματική εναλλακτική θεραπεία μετά από αποτυχία της αντιχολινεργικής αγωγής.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η προσθήκη της αλλαντικής τοξίνης, ενός από τα πιο γνωστά θανατηφόρα δηλητήρια, ήταν επαναστατική με τη χρήση της στις θεραπευτικές μεθόδους της Ιατρικής Επιστήμης. Αυτό το επίτευγμα αποτελεί αποτέλεσμα της ευφυΐας, του οραματισμού και των επίμονων δοκιμασιών πολλών επιστημόνων. Στη διαδρομή αυτή, σημαντικό ρόλο διαδραμάτισαν οι κατακτήσεις που σημειώθηκαν στους τομείς της Βιολογίας, της Παθολογοανατομίας και της Ιατρικής γενικότερα. Τον κυριότερο ρόλο ωστόσο, είχε ο ζήλος και η φαντασία των επιστημόνων, οι οποίοι κατόρθωσαν το δηλητήριο να το μετουσιώσουν σε φάρμακο. Ο Albert Einstein (1879-1955) σε ένα από τα αποφθέγματά του τονίζει αυτή την υπεροχή της φαντασίας έναντι της γνώσης λέγοντας χαρακτηριστικά, «*Η φαντασία είναι τα πάντα. Είναι η προεπισκόπηση των ανερχόμενων γεγονότων της ζωής. Η φαντασία είναι πιο σημαντική από τη γνώση. Η γνώση είναι περιορισμένη*».

Η αλλαντική τοξίνη αφορά σε μια νευροτοξίνη η οποία παράγεται από το gram θετικό, αναερόβιο, σπορογόνο βακτήριο *Clostridium botulinum*. Είναι αυτή η νευροτοξίνη που προκαλεί τη σπάνια αλλά σοβαρή παραλυτική νόσο της αλλαντίασης. Ωστόσο, στις μέρες μας, παρά την τοξική της δράση βρίσκει εφαρμογή στη θεραπεία ποικίλων παθήσεων σε ένα ευρύ φάσμα της ιατρικής. Η χρήση της στη Ουρολογία υπήρξε επαναστατική στη θεραπεία της νευρογενούς κύστης, στην ανθεκτική ιδιοπαθή υπερλειειτουργικότητα του εξωστήρα μύος και σε άλλα επώδυνα σύνδρομα.

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση έχει ως σκοπό να παρουσιάσει την αποτελεσματική εφαρμογή της αλλαντικής τοξίνης σε ασθενείς με νευροουρολογικά προβλήματα. Γίνεται αναφορά επίσης, στη διαδικασία της εφαρμογής της αλλαντικής τοξίνης τύπου A ενδοκυστικά, παρουσιάζοντας τόσο τα ευεργετικά οφέλη που έχει, όσο και τις επιπλοκές που μπορεί να παρουσιάσει.

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Σε ιστορικές πηγές γίνεται περιγραφή της ασθένειας της αλλαντίασης ακόμη από τον 10ο αιώνα, από τους αρχαίους Έλληνες και τους Αιγύπτιους (Hanchanale et al

2010). Συγκεκριμένα, ο αυτοκράτορας του Βυζαντίου ο Λεωνίδας ο IV (886-911 μ.Χ), με ειδικό διάταγμα απαγόρευσε τη κατανάλωση του λουκάνικου γιατί θεωρήθηκε υπεύθυνο για θανατηφόρα ασθένεια (Hanchanale et al 2010, Truong et al 2014).

Στις αρχές του 18ου αιώνα, αναφέρονται και καταγράφονται πολλά μαζικά περιστατικά που σχετίζονται με θανατηφόρο δηλητηρίαση από λουκάνικα. Ο Ιουστίνος Κέρνερ, ο οποίος θεωρείται ο πατέρας στην έρευνα της αλλαντικής τοξίνης, ασχολήθηκε με επιμονή, πραγματοποιώντας πειράματα ακόμη και στον εαυτό του, στην διερεύνηση της προέλευσης του αιτίου αυτής της θανατηφόρου νόσου. Αυτές οι προσπάθειες είχαν ως αποτέλεσμα τη δημιουργία τριών υποθέσεων: α) ότι η τοξίνη αναπτύσσεται στα λουκάνικα κάτω από αναερόβιες συνθήκες, β) ότι η τοξίνη δρα στα κινητικά νεύρα και στο αυτόνομο νευρικό σύστημα και γ) ανέφερε ότι μικρές δόσεις της τοξίνης θα μπορούσαν να δράσουν ευεργετικά σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από παθολογική υπερδραστικότητα του νευρικού συστήματος (Erbguth & Naumann 1999, Truong et al 2014).

Το 1870 ο Γερμανός φυσικός Muller χρησιμοποίησε τον όρο «*botulism*», από τη λατινική λέξη *botulus* που σημαίνει λουκάνικο, για να αναφέρεται στα περιστατικά που σχετίζονταν με δηλητηρίαση από λουκάνικο (Hanchanale et al 2010). Ημερομηνία ορόσημο αποτελεί το 1875 όταν ο Βέλγος μικροβιολόγος Emile Pierre Marie van Ermengem από το Πανεπιστήμιο της Γάνδης κατάφερε να απομονώσει το παθογόνο βακτήριο και του έδωσε την ονομασία *Clostridium Botulinum* (Truong et al 2014).

Ημερομηνία σταθμός επίσης είναι το 1928, όταν ο Dr. Herman Sommer από το Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνια κατάφερε να απομονώσει σε καθαρή σταθερή μορφή ιζήματος τον υπότυπο A της αλλαντικής τοξίνης. Στην κρυσταλλική μορφή πρωτοεμφανίστηκε το 1946 από τον Edward Schantz και τους συνεργάτες του (Schantz & Johnson 1997, Hanchanale et al 2010).

Την ίδια χρονιά ο Dr. Vernon Brooks, διαπίστωσε ότι προκαλεί την προσωρινή παράλυση σε υπερδραστικούς μύες επειδή μπλοκάρει την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης από τις νευρικές απολήξεις του κινητικού νευ-

ρώνα. Αυτή η ανακάλυψη αποτέλεσε το ερέθισμα για να εκφραστούν απόψεις για δυνητική θεραπευτική χρήση της αλλαντικής τοξίνης (Hanchanale et al 2010, Truong et al 2014).

Το 1960 έγιναν τα πρώτα πειράματα για τη διόρθωση του στραβισμού σε ζώα και αργότερα το 1980 σε ανθρώπους. Το 1989 εγκρίθηκε ως θεραπεία στον στραβισμό και στο βλεφαρόσπασμο. Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε στην αισθητική ιατρική ως μέσο διόρθωσης των ρυτίδων, καθώς και σε άλλες παθήσεις όπως στην πρωτοπαθή υπεριδρωσία, στη σπαστική παράλυση, στην ημικρανία, στο ραιβόκρανο (Hanchanale et al 2010, Truong et al 2014).

Στην ουρολογία τα πρώτα πειράματα πραγματοποιήθηκαν από τον Dykstra και τους συνεργάτες του το 1988 σε ασθενείς με κάκωση της σπονδυλικής στήλης που παρουσίαζαν προβλήματα ούρησης οφειλόμενα σε δυσσενέργεια του έξω σφιγκτήρα (Dykstra 1988, Hanchanale et al 2010). Τις επόμενες δεκαετίες ακολούθησαν αρκετές μελέτες και δοκιμασίες. Όλες αυτές οι προσπάθειες είχαν ως αποτέλεσμα την εδραίωση των ενδοκυστικών ενέσεων της αλλαντικής τοξίνης ως θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με νευρο-ουρολογικά συμπτώματα του κατώτερου ουροποιητικού (Truong et al 2014, Bayrak et al 2015).

ΑΛΛΑΝΤΙΚΗ ΤΟΞΙΝΗ

Χαρακτηριστικά της Αλλαντικής Τοξίνης

Έως σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί επτά διαφορετικοί αντιγονικοί ορότυποι της αλλαντικής τοξίνης, οι Α, Β, C, D, E, F, και G, αλλά μόνο οι ορότυποι Α, Β και Ε έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση αλλαντίασης στον άνθρωπο (Βακαλόπουλος & Χατζηζήσης 2008, Fowler et al 2008, Simpson 2013). Στην κλινική πράξη χρησιμοποιούνται μόνο οι ορότυποι Α και Β.

Η κατανόηση της σύστασης του μορίου της αλλαντικής τοξίνης συνεχίζει να αποτελεί πεδίο μελέτης για πολλούς επιστήμονες (Simpson 2013). Τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών θα βοηθήσουν σημαντικά στη διεύρυνση της χρήσης της πιθανότατα ως θεραπευτικής επιλογής και σε άλλες κλινικές διαταραχές.

Μηχανισμός δράσης

Η λειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού βρίσκεται υπό τον έλεγχο τόσο του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, όσο και του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος μέσω πολύπλοκων αλληλεπιδράσεών τους. Κυρίαρχο ρόλο στη επικοινωνία των νευρώνων που συμμετέχουν στη ρύθμιση της λειτουργίας του κατώτερου ουροποιητικού έχει η ακετυλοχολίνη (Smith 2004, Fowler et al 2008). Αποτελεί το βασικό νευροδιαβιβαστή για αμφότερες τις προ- και μεταγαγγλιακές παρασυμπαθητικές ίνες (Fowler et al 2008). Βρίσκεται αποθηκευμένη στα συναπτικά κυ-

στίδια που υπάρχουν στο άκρο του κινητικού νευρώνα στη περιοχή της νευρομυϊκής σύναψης (Βακαλόπουλος & Χατζηζήσης 2008). Απελευθερώνεται μεταξύ του προγαγγλιακού νευρώνα, τόσο του συμπαθητικού όσο και του παρασυμπαθητικού, καθώς και στις μεταγαγγλιακές απολήξεις του παρασυμπαθητικού (Fowler et al 2008) και επιτρέπει τη μετάδοση του ερεθίσματος για τη σύσπαση του μυϊκού κυττάρου (Βακαλόπουλος & Χατζηζήσης 2008). Τα συναπτικά κυστίδια, στα οποία βρίσκεται η ακετυλοχολίνη, συνδέονται στη βασική μεμβράνη του κυττάρου μέσω ενός συμπλέγματος πρωτεϊνών γνωστών ως Soluble N-ethylamide Sensitive Factor Attachment (SNARE) (Sahai 2005).

Το μόριο της αλλαντικής τοξίνης αποτελείται από μια βαριά άλυσσο – μοριακού βάρους 100 kD – και από μια ελαφριά άλυσσο – μοριακού βάρους 50 kD οι οποίες συνδέονται με δισουλφιδικούς δεσμούς (Φλωράτος 2006, Apostolidis et al 2009, Kuo & Kuo 2013, Linsenmeyer 2013). Με την είσοδο στη συστηματική κυκλοφορία η αλλαντική τοξίνη πηγαίνει στη νευρομυϊκή σύναψη. Το τμήμα της βαριάς αλύσου είναι αυτό που αναγνωρίζει το προσυναπτικό νευρικό άκρο, συνδέεται με αυτό και επιτρέπει στην αλλαντική τοξίνη να εισέλθει στο νευρικό κύτταρο με την ενδοκύτωση. Ακολουθεί η διάσπαση του δισουλφιδικού δεσμού και η ελαφριά άλυσσος του μορίου γίνεται τώρα το ενεργό τμήμα (Linsenmeyer 2013), η οποία με τη σειρά της διασπά το σύμπλεγμα των SNARE πρωτεϊνών με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης (Βακαλόπουλος & Χατζηζήσης 2008).

ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΑΛΛΑΝΤΙΚΗΣ ΤΟΞΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΟΥΡΟΛΟΓΙΑ

Η πρώτη ένεση αλλαντικής τοξίνης τύπου Α έγινε από τον Schurch και τους συνεργάτες του στον εξωστήρα μυ της κύστης, μέσω κυστεοσκοπίου, σε ασθενείς με τραυματισμό του νωτιαίου μυελού που εμφάνιζαν υπεραντιδραστικότητα του εξωστήρα μυ (Schurch 2005, Φλωράτος 2006, Jhang & Kuo 2015).

Σήμερα, μετά από πολλές δοκιμαστικές εφαρμογές στο πλαίσιο πειραματικών μελετών, η αλλαντική τοξίνη τύπου Α κατόρθωσε να εδραιωθεί ως η νέα θεραπεία επιλογής, μετά την αποτυχία της συντηρητικής φαρμακευτικής αντιμετώπισης, σε περιπτώσεις ασθενών με νευρο-ουρολογικά συμπτώματα του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος (Ginsberg et al 2015).

Ενδείξεις

Ενδείξεις για την εφαρμογή της αποτελούν προβλήματα που σχετίζονται με υπερδραστικότητα του εξωστήρα μυός, νευρογενούς και ιδιοπαθούς αιτιολογίας (Φλωράτος 2006, Βακαλόπουλος & Χατζηζήσης 2008, Bayrak et al 2015, Jhang & Kuo 2015). Επίσης, σε καταστάσεις

που διαπιστώνεται δυσσενέργεια μεταξύ του εξωστήρα και του έξω σφιγκτήρα, σε ασθενείς που εμφανίζουν διαπιστωμένη επιτακτικότητα στην ούρηση, καθώς και σε επώδυνα σύνδρομα όπως είναι ο χρόνιος πυελικός πόνος, ο οποίος μπορεί να εντοπίζεται στη κύστη, στον προστάτη, στις μυϊκές περιτονίες της πυέλου ή σε περιπτώσεις διάμεσης κυστίτιδας (Kuo & Kuo 2013, Bayrak et al 2015, Jhang & Kuo 2015, Ginsberg 2015).

Το 2011 η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων έδωσε έγκριση για τη χρήση της εφαρμογής της αλλαντικής τοξίνης ενδοκυστικά σε περιπτώσεις νευρογενούς αιτιολογίας ακράτειας ούρων (Linsentmeyer 2013, Jhang & Kuo 2015) και το 2013 ενέκρινε και τη χρήση της σε περιπτώσεις ιδιοπαθούς υπερδραστήριας κύστης (Jhang & Kuo 2015). Το 2012 δόθηκε έγκριση και από τον αντίστοιχο οργανισμό στην Ευρώπη (Andersson 2013). Το 2014 συμπεριλήφθηκε στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ουρολόγων EAU ως η καλύτερη εναλλακτική ανάμεσα στις λιγότερο επεμβατικές θεραπευτικές επιλογές για την νευρογενή υπερδραστήρια κύστη (Bayrak et al 2015).

Αντενδείξεις

Στις αντενδείξεις για την χρήση της αναφέρεται η ύπαρξη ενεργούς λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος, η εγκυμοσύνη και η γαλουχία, η λήψη αμινογλυκοσιδών ή κάθε άλλου φαρμάκου που μπορεί να επηρεάσει την νευρομυϊκή μετάδοση, κινητικές νευροπάθειες καθώς και διαταραχές που επηρεάζουν την νευρομυϊκή σύναψη (Φλωράτος 2006, Bayrak et al 2015).

Πρέπει να σημειωθεί ότι στις αντενδείξεις αναφέρεται και η άρνηση του ασθενή στην προτεινόμενη θεραπεία, που σχετίζεται με την πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών μετά από τις ενδοκυστικές ενέσεις. Τέλος, γνωστή υπερευαισθησία στην αλλαντική τοξίνη ή τα παράγωγα της αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για την έναρξη θεραπείας (Bayrak et al 2015, Liao & Kuo 2015).

ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΕ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΕΣ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Σύνδρομο Υπερδραστήριας Ουροδόχου Κύστεως

Το σύνδρομο της υπερδραστήριας κύστης αποτελεί μια συχνή πάθηση με χαρακτηριστικό σύμπτωμα την επιτακτική ούρηση, η οποία όμως δεν συνοδεύεται πάντα και από ακράτεια ούρων (Yoshida et al 2010, Kuo & Kuo 2013). Συνυπάρχει συχνουρία και νυκτουρία (Abrams et al 2002, Kuo & Kuo 2013). Τα αίτια μπορεί να είναι νευρογενή, οπότε αναφερόμαστε στη νευρογενή υπερδραστήρια κύστη ή ιδιοπαθή, οπότε αναφερόμαστε στην ιδιοπαθή υπερδραστήρια κύστη. Στα νευρογενή αίτια συμπεριλαμβάνονται οι τραυματισμοί του νωτιαίου μυελού μετά από βλάβη της σπονδυλικής στήλης (Chancellor et al 2013). Επίσης, μπορεί να εμφανιστεί ως επιπλοκή νευρολογικών παθήσεων όπως είναι το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η σκλήρυνση κατά πλάκας, Ν. Parkinson κ.ά. Συνήθεις όμως είναι και οι περιπτώσεις κατά τις οποίες δεν υπάρχει κάποια νευρολογική νόσος οπότε είναι ιδιοπαθούς αιτιολογίας. Κοινό επακόλουθο όμως και στις δύο περιπτώσεις αποτελεί η έκπτωση της ποιότητας ζωής αυτών των ασθενών (Yoshida et al 2010, Chancellor et al 2013).

Οι θεραπευτικές επιλογές που έχουν αυτοί οι ασθενείς περιλαμβάνουν: α) συντηρητικά μέτρα, όπως είναι η επανεκπαίδευση της κύστης και οι ασκήσεις πυελικού εδάφους, β) φαρμακευτική αγωγή, αντιχολινεργικά, ενδοκυστικές ενέσεις αλλαντικής τοξίνης γ) χειρουργική αντιμετώπιση, τοποθέτηση νευροδιεργέτη, αυξητική κυστεοπλαστική ή τεχνική εκτροπής των ούρων.

Το 2013 το Αμερικανικό Κογκρέσο Ιατρικής Αποκατάστασης, πραγματοποίησε μια μετα-ανάλυση σχετικά με την αποτελεσματικότητα της εφαρμογής της αλλαντικής τοξίνης τύπου Α σε ασθενείς με τραυματισμό του νωτιαίου μυελού που παρουσίαζαν δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστεως (American Congress of Rehabilitation Medicine 2013). Τα αποτελέσματα συνηγόρησαν θετικά υπέρ της χρησιμοποίησης των ενδοκυστικών ενέσεων σε περιπτώσεις που η από του στόματος αντιχολινεργική αγωγή δεν μπορεί να γίνει ανεκτή από τον ασθενή (Mehta et al 2013). Την ίδια χρονιά η Αμερικανική Ακαδημία των Νευρολόγων δημοσίευσε τα αποτελέσματα μελέτης σε ασθενείς με νευρογενή υπερδραστήρια κύστη, σύμφωνα με τα οποία η χρήση της αλλαντικής τοξίνης τύπου Α είχε σημαντικές επιπτώσεις στην καλύτερη ποιότητας ζωής αυτών των ασθενών (Chancellor et al 2013).

Το σύνδρομο της Υπερδραστήριας Κύστης αποτελεί ένα πρόβλημα με ιατρικές, ψυχοκοινωνικές και οικονομικές παραμέτρους που απασχολεί την ιατρική κοινότητα (Ginsberg 2015). Η βελτίωση της ποιότητας ζωής αυτών των ασθενών αποτελεί ύψιστη προτεραιότητα για τον ίδιο τον ασθενή, αλλά και για τον ιατρικό κόσμο. Η Ευρωπαϊκή Ουρολογική Εταιρεία συγκαταλέγει τις ενδοκυστικές ενέσεις αλλαντικής τοξίνης στη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών ως την καλύτερη εναλλακτική επιλογή στις περιπτώσεις που αποτυγχάνει η αντιχολινεργική αγωγή (Nambiar & Lucas 2014, Ginsberg 2015).

Το σύνδρομο της Υπερδραστήριας Κύστης αποτελεί ένα πρόβλημα με ιατρικές, ψυχοκοινωνικές και οικονομικές παραμέτρους που απασχολεί την ιατρική κοινότητα (Ginsberg 2015). Η βελτίωση της ποιότητας ζωής αυτών των ασθενών αποτελεί ύψιστη προτεραιότητα για τον ίδιο τον ασθενή, αλλά και για τον ιατρικό κόσμο. Η Ευρωπαϊκή Ουρολογική Εταιρεία συγκαταλέγει τις ενδοκυστικές ενέσεις αλλαντικής τοξίνης στη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών ως την καλύτερη εναλλακτική επιλογή στις περιπτώσεις που αποτυγχάνει η αντιχολινεργική αγωγή (Nambiar & Lucas 2014, Ginsberg 2015).

Σύνδρομο Χρόνιου Πυελικού Πόνου

Ο χρόνιος πυελικός πόνος περιλαμβάνει μεγάλο αριθμό κλινικών εκδηλώσεων και παθήσεων. Εντοπίζεται στα όργανα και στις παρακείμενες δομές που βρίσκονται στην πυέλο. Χαρακτηρίζεται από μεγάλη διάρκεια, τουλάχιστον 6 μήνες. Η παθογένεια παραμένει άγνωστη. Το ιστορικό και η κλινική εξέταση αποτελούν πολύτιμα διαγνωστικά εργαλεία. Η Ευρωπαϊκή Ουρολογική Εταιρεία κατατάσσει τους ασθενείς αναφορικά με την περιοχή που αναφέρεται ο πόνος καθώς και με τα όργανα που έχει ως στόχο

στα ακόλουθα επώδυνα σύνδρομα (Jhang & Kuo 2015). Στο σύνδρομο του πυελικού πόνου που σχετίζεται με τη χρόνια προστατίτιδα, σε αυτό που ο πόνος εντοπίζεται στην κύστη, όπως συμβαίνει στη διάμεση κυστίτιδα είτε αναφέρεται ως μυαλγία που αφορά τους μύες και τις περιτονίες της πυέλου (Dellis & Papatsoris 2014, Jhang & Kuo 2015). Ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τις παθήσεις που συμπεριλαμβάνονται στο Σύνδρομο του Χρόνιου Πυελικού πόνου η Ευρωπαϊκή Ουρολογική Εταιρεία έχει προτείνει τα απλά αναλγητικά, π.χ. τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ακολουθούν τα οπιοειδή ή οι νευροπαθητικοί παράγοντες (Fall et al 2010, Jhang & Kuo 2015). Χωρίς να μπορούν πάντα να προσφέρουν το απαιτούμενο αποτέλεσμα.

Τα ευεργετικά αποτελέσματα της ενδοκυστικής εφαρμογής της αλλαντικής τοξίνης τύπου Α στη νευρογενή και ιδιοπαθή υπερδραστήρια κύστη αποτέλεσαν το ερέθισμα για την δοκιμαστική εφαρμογή και στις περιπτώσεις του χρόνιου πυελικού πόνου. Οι δοκιμαστικές μελέτες που διεξήχθησαν οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η οι ενδοκυστικές ενέσεις αλλαντικής τοξίνης διαθέτουν αναλγητική και αντιφλεγμονώδη ιδιότητα, καθώς επίσης μπορούν και χαλαρώνουν τους μύς (Dellis & Papatsoris 2014, Jhang & Kuo 2015).

ΕΝΔΟΚΥΣΤΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΑΛΛΑΝΤΙΚΗΣ ΤΟΞΙΝΗΣ ΤΥΠΟΥ Α

Προετοιμασία

Η θεραπεία με ενδοκυστικές ενέσεις αλλαντικής τοξίνης τύπου Α προτείνεται κυρίως σε ασθενείς που δεν ανέχονται την από του στόματος αντιχολινεργική αγωγή και στους οποίους δεν συντρέχει κάποιος παράγοντας που αποτελεί αντένδειξη (Φλωράτος 2006, Linsentmeyer 2013). Απαραίτητη προϋπόθεση αποτελεί να μην υπάρχει κάποια ενεργός φλεγμονή στον οργανισμό. Ο ασθενής δεν θα πρέπει να λαμβάνει αντιπηκτικά (Linsentmeyer 2013).

Διαδικασία

Αποτελεί μια ελάχιστη επεμβατική θεραπευτική αντιμετώπιση. Πραγματοποιείται σε άσηπτο περιβάλλον. Γίνεται είτε με τοπική, είτε με γενική αναισθησία, αξιολογώντας τις ανάγκες του κάθε ασθενή (Bayrak et al 2015, Ginsberg 2015). Πριν την έναρξη της διαδικασίας γίνεται ανασύσταση του φαρμάκου με φυσιολογικό ορό (Bayrak et al 2015, Liao & Kuo 2015). Αρχικά, γίνεται κυστεοσκόπηση με ένα εύκαμπτο ή άκαμπτο κυστεοσκόπιο. Αφού πραγματοποιηθεί μια χαρτογράφηση της ουροδόχου κύστης από τον ουρολόγο, προσαρμόζεται στο κυστεοσκόπιο μια ειδική εύκαμπτη βελόνα, δια μέσου της οποίας γίνονται οι ενέσεις. Ο τρόπος και το βάθος εισαγωγής της βελόνας, όπως επίσης και το σύνολο των ενέσεων ποικίλλουν (Liao & Kuo 2015). Ο αριθμός των ενέσεων μπορεί να

είναι 10-40 σε διαφορετικά σημεία του τοιχώματος της κύστης διατηρώντας 1cm διαφορά μεταξύ τους (Bayrak et al 2015, Ginsberg et al 2015). Αποφεύγεται η περιοχή του θόλου γιατί μπορεί να γίνει διάτρηση καθώς και εντερικές λοιμώξεις (Bayrak et al 2015).

Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα θα αρχίσουν να φαίνονται μετά την πάροδο δύο εβδομάδων (Bayrak et al 2015, Liao & Kuo 2015). Είναι πιθανό οι ασθενείς να παρουσιάσουν αμέσως μετά την διαδικασία επίσχεση ούρων, η οποία τις περισσότερες φορές επανέρχεται μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα (Ginsberg et al 2015). Σε αυτό το μεσοδιάστημα προτείνεται η χρήση διαλειπόντων καθετηριασμών. Μολονότι, τηρούνται άσηπτες συνθήκες κατά τη διαδικασία, και ενώ λαμβάνει χώρα σε άσηπτο περιβάλλον δεν είναι σπάνιες οι λοιμώξεις του κατώτερου ουροποιητικού (Bayrak et al 2015, Liao & Kuo 2015, Ginsberg et al 2015). Άλλες επιπλοκές μπορεί να είναι η αιματουρία και ο πόνος στην περιοχή των ενέσεων (Linsentmeyer 2013), όπως επίσης η κακουχία και η αύπνία (Ginsberg et al 2015). Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου δρα για περίπου 6-9 μήνες. Στη συνέχεια θα πρέπει να επαναληφθεί η διαδικασία (Bayrak et al 2015, Ginsberg et al 2015). Ο ακριβής αριθμός των επαναλήψεων εξαρτάται από την αποτελεσματικότητα που εμφανίζει στον ασθενή, από την καλή ανοχή του φαρμάκου καθώς και από την εμφάνιση ή όχι επιπλοκών (Bayrak et al 2015, Ginsberg et al 2015, Linsentmeyer 2013).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η χρησιμότητα της εφαρμογής της αλλαντικής τοξίνης τύπου Α στη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με νευρο-ουρολογικά προβλήματα είναι αδιαμφισβήτητη. Οι ασθενείς με νευρο-ουρολογικά προβλήματα αυξάνονται ραγδαία. Αποτελούν μια ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών, που αντιμετωπίζουν πολλές λειτουργικές και ψυχοκοινωνικές δυσλειτουργίες, και είναι δυνατόν να απαντηθούν σε όλα τα νοσηλευτικά τμήματα.

Η ενδοκυστική εφαρμογή της αλλαντικής τοξίνης τύπου Α αποτελεί μια ασφαλή, εύκολη και αποτελεσματική μέθοδο θεραπείας. Ασθενείς που πάσχουν από νευρογενή ή ιδιοπαθή υπερδραστήρια κύστη αναφέρουν μείωση της επιτακτικότητας, αύξηση της χωρητικότητας της κύστης και σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. Η ενημέρωση του νοσηλευτικού προσωπικού για τις δυνατότητες που υπάρχουν για την ανακούφιση αυτών των ασθενών και την καλύτερευση της ποιότητας της ζωής τους είναι σημαντική, τόσο για τον ίδιο τον ασθενή, όσο και για την διευκόλυνση του νοσηλευτικού έργου. Ως θεραπεία κερδίζει ολοένα και περισσότερους υποστηρικτές, ενώ βρίσκεται υπό μελέτη η εφαρμογή της και σε άλλες παθήσεις του ουροποιητικού συστήματος.

**1^ο Βραβείο Βιβλιογραφικής ανασκόπησης
στο 9ο Πανελλήνιο και 8ο Πανευρωπαϊκό Επιστημονική και
Επαγγελματικό Νοσηλευτικό Συνέδριο.
Καλαμάτα 19-22 Μαΐου, 2016.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abrams P., Cardozo L., Fall M., Griffiths D., Rosier P., Ulmsten U., Kerrebroeck P., Victor A. & Wein A. (2002). The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the standardization sub-committee of international continence society. *Neurourology and Urodynamics* 21(2): 167-178.
- Andersson KE. (2013). New developments in the management of overactive bladder: focus on mirabegron and onabotulinumtoxin A. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 9: 161-170
- Apostolidis A., Dasgupta P., Denys P., Elneil S., Fowler C.J., Giannantoni A., Karsenty G., Schulte-Baukloh H., Schurch B. & Wyndaele JJ. (2009). Recommendations on the Use of Botulinum Toxin in the Treatment of Lower Urinary Tract Disorders and Pelvic Floor Dysfunctions: A European Consensus Report. *European Urology* 55: 100-120.
- Bayrak Ö., Sadioglu E. & Onur R. (2015). Botulinum Toxin injections for treating detrusor overactivity. *Turkish Journal of Urology* 41: 221-227.
- Chancellor M.B., Patel V., Leng WW., Shenot P.J., Lam W., Globe DR., Loeb AL. & Chapple CR. (2013). Onabotulinumtoxin A improves quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity. *Neurology* 81: 841-848.
- Dellis A. & Papatsoris AG. (2014). Intravesical treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis: from the conventional regimens to the novel botulinum toxin injections. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 23(6): 751-757.
- Dykstra DD., Sidi AA., Scott AB., Pagel JM. & Goldish G.D. (1988). Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *The Journal of Urology* 139(5): 919-922.
- Erbguth, F. & Naumann M. (1999). Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786-1862) and the "sausage poison". *Neurology* 53(8): 1850-3.
- Fall M., Baranowski AP., Elneil S., Engeler D., Hughes J., Messelink E.J., Oberpenning F. & de C Williams AC. (2010). EAU guidelines on chronic pelvic pain. *European Urology* 57(1): 35-48.
- Fowler CJ., Griffiths D. & de Groat WC. (2008). The neural control of micturition. *Neuroscience* 9: 453-466.
- Ginsberg DA., Schneider LK. & Watanabe TK. (2015) Improving Outcomes in Patients With Refractory Idiopathic and Neurogenic Detrusor Overactivity: Management Strategies. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 96(9 Suppl 4): 341-357.
- Hanchanale VS., Rao AR., Martin FL. & Matanhelia SS. (2010). The Unusual History and the Urological Applications of Botulinum Neurotoxin. *Urologia Internationalis* 85(2): 125-130.
- Jhang JF. & Kuo HC. (2015). Novel treatment of Chronic Bladder Pain Syndrome and Other Pelvic Pain Disorders by Onabotulinumtoxin A Injection. *Toxins* 7: 2232-2250.
- Kuo Y-C. & Kuo H-C. (2013). Botulinum toxin injection for lower urinary tract dysfunction. *International Journal of Urology* 20: 40-55.
- Liao CH. & Kuo HC. (2015). Practical Aspects of Botulinum Toxin-A Treatment in Patients with Overactive Bladder. *International Neurourology Journal* 19(4): 213-219.
- Linsensmeyer TA. (2013). Use of botulinum toxin in individuals with neurogenic detrusor overactivity: State of the art review. *The Journal of Spinal Cord Medicine* 36(5): 402-419.
- Mehta S., Hill D., McIntyre A., Foley N., Hsieh J., Ethans K., Teasell RW., Loh E., Welk B. & Wolfe D. (2013). Meta-Analysis of Botulinum Toxin A Detrusor Injections in the Treatment of Neurogenic Detrusor Overactivity After Spinal Cord Injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 94(8): 1473-8.
- Nambiar A. & Lucas M. (2014). Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (OAB) and Neurogenic Detrusor Overactivity (NDO). *Neurourology and Urodynamics* 33(3): 21-25.
- Sahai A., Khan M., Fowler CJ. & Dasgupta P. (2005). Botulinum toxin for the treatment of lower urinary tract symptoms: a review. *Neurourology and Urodynamics* 24(1): 2-12.
- Schantz EJ & Johnson EA. (1997). Botulinum toxin: the story of its development for the treatment of human disease. *Perspectives in Biology and Medicine* 40(3): 317-27.
- Schurch B., de Sèze M., Denys P., Chartier-Kastler E., Haab F., Everaert K., Plante P., Perrouin-Verbe B., Kumar C., Fraczek S. & Brin M.F. (2005). Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *The Journal of Urology* 174(1): 196-200.
- Simpson L. (2013). The life history of a botulinum toxin molecule. *Toxicon* 68:40-59.
- Smith C. & Chancellor M. (2004). Emerging role of botulinum toxin in the management of voiding dysfunction. *The Journal of Urology* 171(6): 2128-2137.
- Truong D., Dressler D. & Hallett M. (2014). Manual of Botulinum Toxin Therapy (2nd eds). New York. *Cambridge University Press*.
- Yoshida M., Masunaga K., Nagata T., Yono M. & Homma Y. (2010). The Forefront for Novel Therapeutic Agents Based on the Pathophysiology of Lower Urinary Tract Dysfunction: Pathophysiology and Pharmacotherapy of Overactive Bladder. *Journal of Pharmacological Sciences* 112: 128-134.
- Βακαλόπουλος Ι. & Χατζηζήσης Ε. (2008). Η χρήση της Βουτυλινικής τοξίνης στην αντιμετώπιση της υπερδραστικής κύστης και της δυσσυνέργειας σφιγκτήρα-εξωστήρα. *Info Urology* 52: 2-6.
- Φλωράτος Δ. (2006). Η αλλαντική τοξίνη και οι εφαρμογές της στη Νευροουρολογία. *Info Urology* 41: 8-11.

The innovative therapeutic application of botulinum toxin type A in urology patients

Chrysoula Belai¹, Maria Zania², Polixeni Liamopoulou³

1. RN, Resident Internal Medicine Nursing, Hospital Thessaloniki AHEPA

2. RN, MSc, Emergency Department, G.H.Thessalonikis "G. Gennimatas"

3. RN, PhD, Director N.S. G.H.Thessalonikis "G. Gennimatas"

ABSTRACT

In the history of medical science the use of botulinum toxin was impressive. In the early 18th century it was defined as the neurotoxin implicated in the deadly disease botulism. Today, despite the toxic action finds application in the treatment of various diseases in a wide range of Medicine. Its use in urology was revolutionary in the treatment of neurogenic bladder, refractory idiopathic detrusor overactivity and other painful syndromes. The purpose of this review was to describe the treatment option of intravesical injection of botulinum toxin, in diseases of the urinary tract. The review showed that after many test applications under the experimental studies, the botulinum toxin type A has already established itself as the new treatment of choice after failure of conservative drug dealing in patients with neuro-urological symptoms of lower urinary tract. Cases of application of botulinum toxin in Urology are related to overactive bladder, neurogenic or idiopathic etiology, as bladder pain syndrome and chronic pelvic pain syndrome. According to the guidelines of the European Union directives Urology, the intravesical botulinum toxin injections are the most effective, minimally invasive treatment which results in reducing neurogenic hyperactivity of detrusor.

In conclusion, this is a safe, easy and effective method that can be applied by health professionals, helping improve patients' quality of life with neuro-urological diseases.

Keywords: Urinary incontinence, Botulinum toxin, health professional, therapeutic intervention, overactive bladder

Corresponding Author: Chrysoula Belai
E-mail: xrisabelai@gmail.com
Telephone Number: +306932362168

Submission Date: 05/04/2016
Publication Date: 10/06/2016