

BOTOX – טיפול חדשני בהפרעות בתפקוד מערכת השתן התחתונה

ד"ר יעקב גולומב

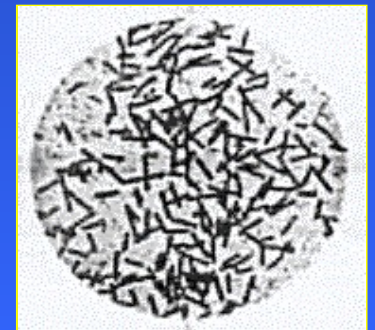
**מחלקה אורולוגית, מרכז רפואי ע"ש חיים שיבא
תל השומר**



Botulinum toxin (BTX) בודד לראשונה ע"י van Ermengem בשנת 1897.
זהו הטוקסין הטבעי הקטלני ביותר הידוע למין האנושי.

הוא פועל ע"י מניעת שחרור אצטילכולין בחיבור הכולינרגי שריר-עצב באזור הפרה-
סינפטי, וגורם ע"י כך דנרבציה כימית.

הרעלת בוטוליזם תוארה לראשונה בגרמניה ע"י KERNER בסוף המאה ה-17,
במקרים של הרעלת נקניקיות (בלטינית BOTULUS = SAUSAGE), והמחלה
נקראה "מחלת KERNER". רק בשנת 1897 בודד כאמור van Ermengem
את החיידק האנארובי *Clostridium botulinum*.



- קיימים שמונה נוירוטוקסינים ידועים של חיידק הבוטולינום, שמכונים A, B, 1C, 2C, D, E, F, ו-G. שבעה מהם קשורים בגרימת שיתוק.

- הסוגים A, B, E, F, ו-G קשורים בגרימת בוטוליזם במין האנושי.

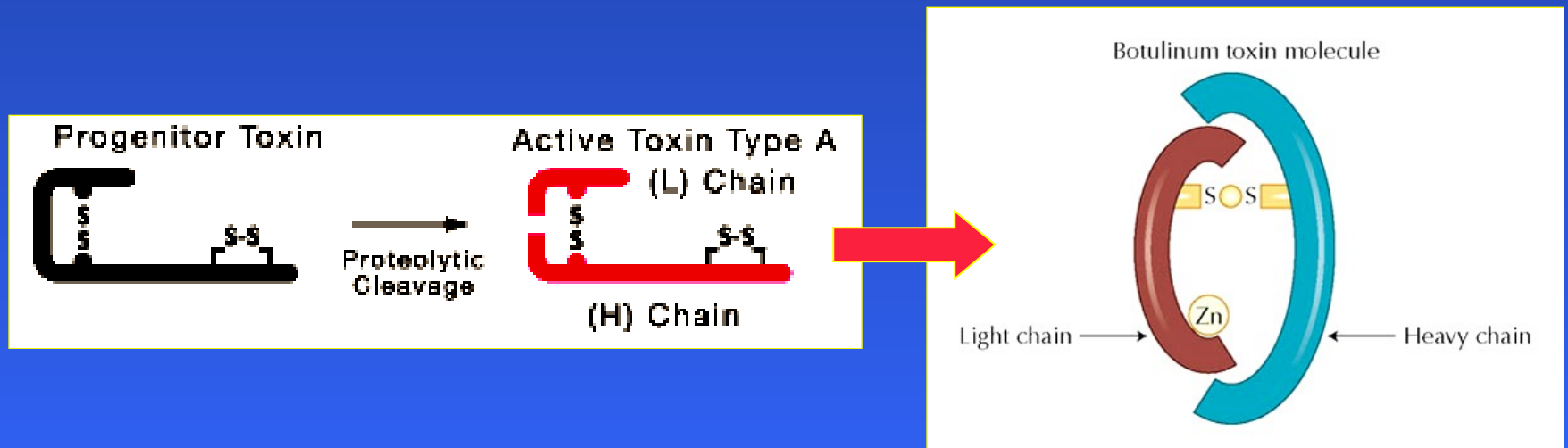
- בוטוליזם זו מחלה המתבטאת בשיתוק עצבי יורד, בצורה סימטרית דו צדדית, הנגרמת ע"י הנוירוטוקסין של חיידק הבוטולינום.

- התמונה הקלינית של בוטוליזם הינה חולשת שרירים מתקדמת, שלעתים קרובות מתחילה בשרירי העין או הפרינקס, ושהופכת בהדרגה לחולשת שרירים כללית. אין כל פגיעה תחושתית.

הטוקסינים של חיידק הבוטולינום מיוצרים כפוליפפטידים בעלי שרשרת אחת,

במשקל מוליקולרי של כ - 150 kD.

, שרשרת האם נחצית לצורתה הפעילה, שהיא פוליפפטיד בעל 2 שרשרות המורכב משרשרת כבדה המחוברת בקשר סולפידי לשרשרת קלה, שאליה קשור אטום אבץ.



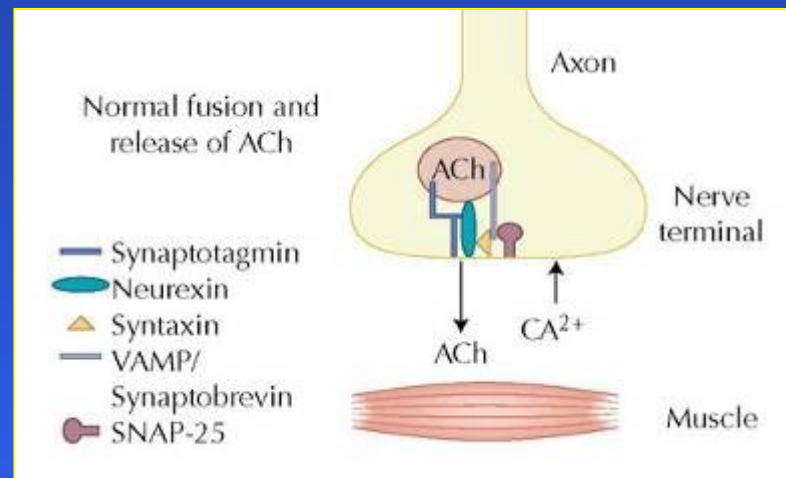
מכניזם הפעולה:

• ההעברה העצבית בחיבור שריר-עצב כרוכה בשחרור אצטילכולין מהקצה

הפרה-סינפטי של העצב.

• שחרור אצטילכולין מצריך עיגון וקשירה של וסיקולות המכילות את

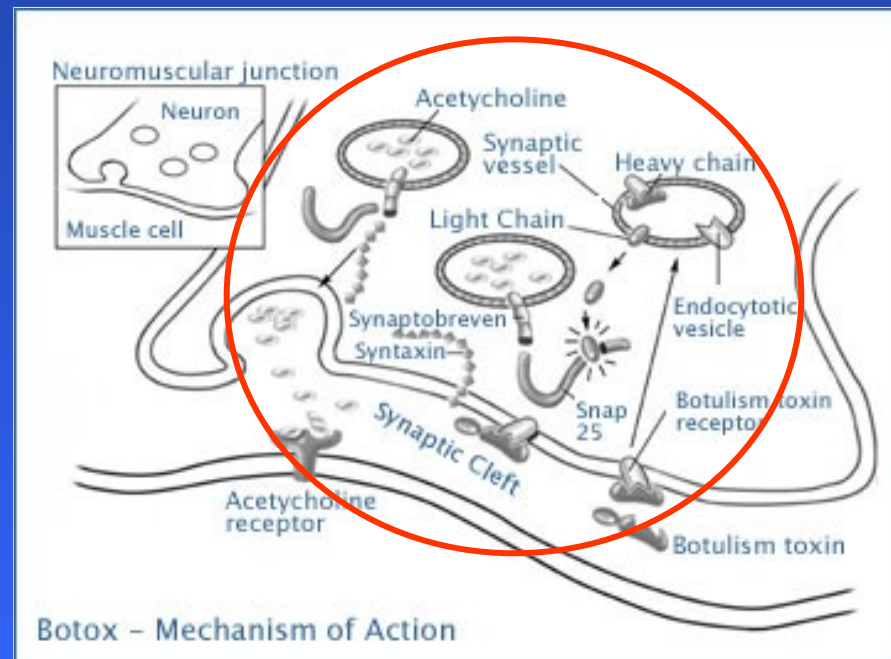
הנוירוטרנסמיטר למברנה הפרה-סינפטית.



• טוקסין הבוטולינום חוסם שחרור אצטילכולין, וגורם ע"י כך דנרבציה כימית.

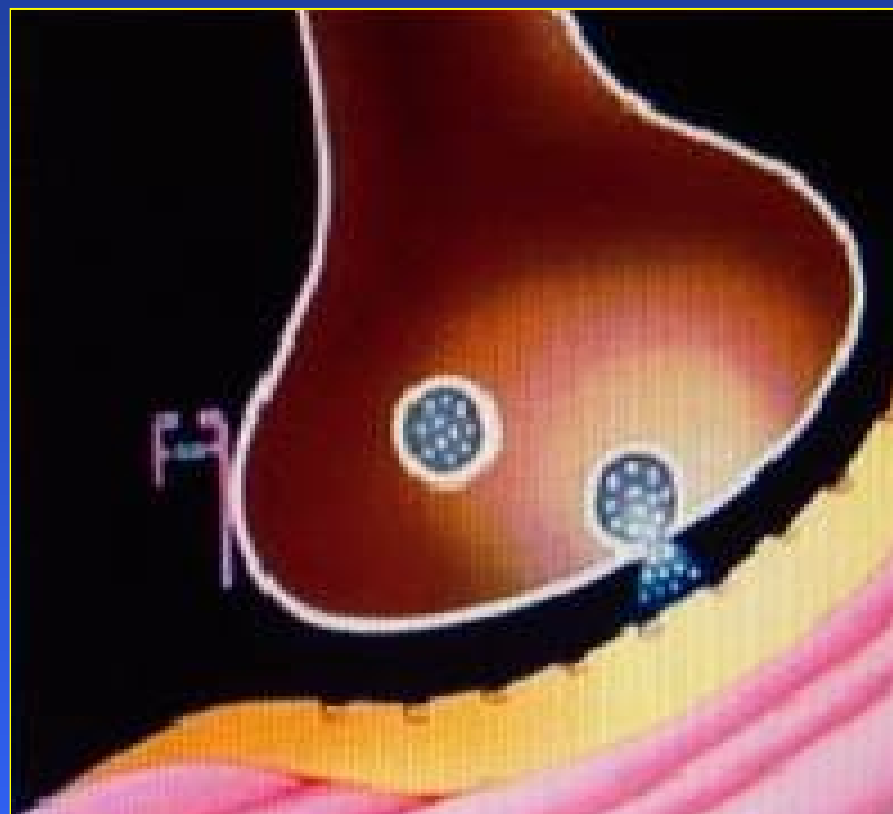
ארבעה שלבים כרוכים בשיתוק הנגרם ע"י הטוקסין:

2. קשירת הטוקסין לרצפטורים ספציפיים
3. הכללת הטוקסין (internalization) בתוך קצה העצב
4. העברת השרשרת הקלה לתוך הציטוזול (translocation)
5. חסימת שחרור אצטילכולין באמצעות השרשרת הקלה, ע"י ביקוע חלבון ציטופלזמי (SNAP-25)



קשירה:

הנוירוטוקסין נקשר לקצה העצב המוטורי באמצעות השרשרת הכבדה, שהינה סלקטיבית לקצות עצבים כולינרגיים



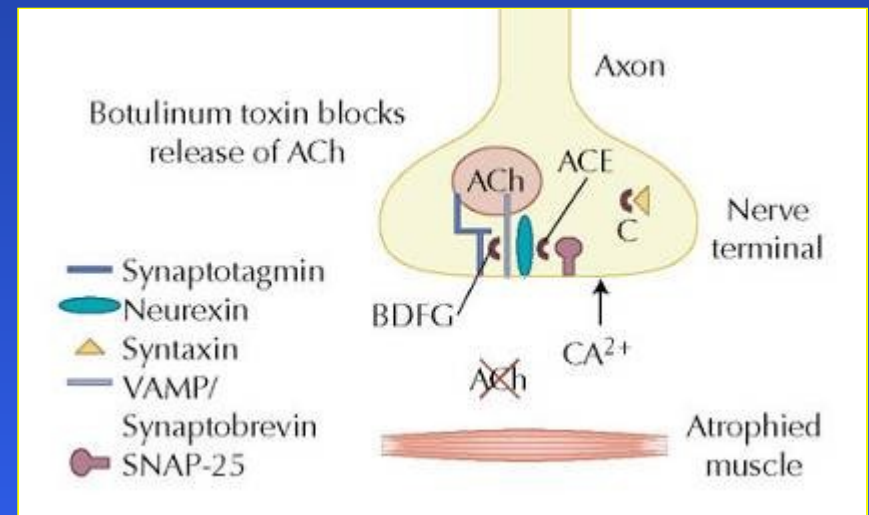
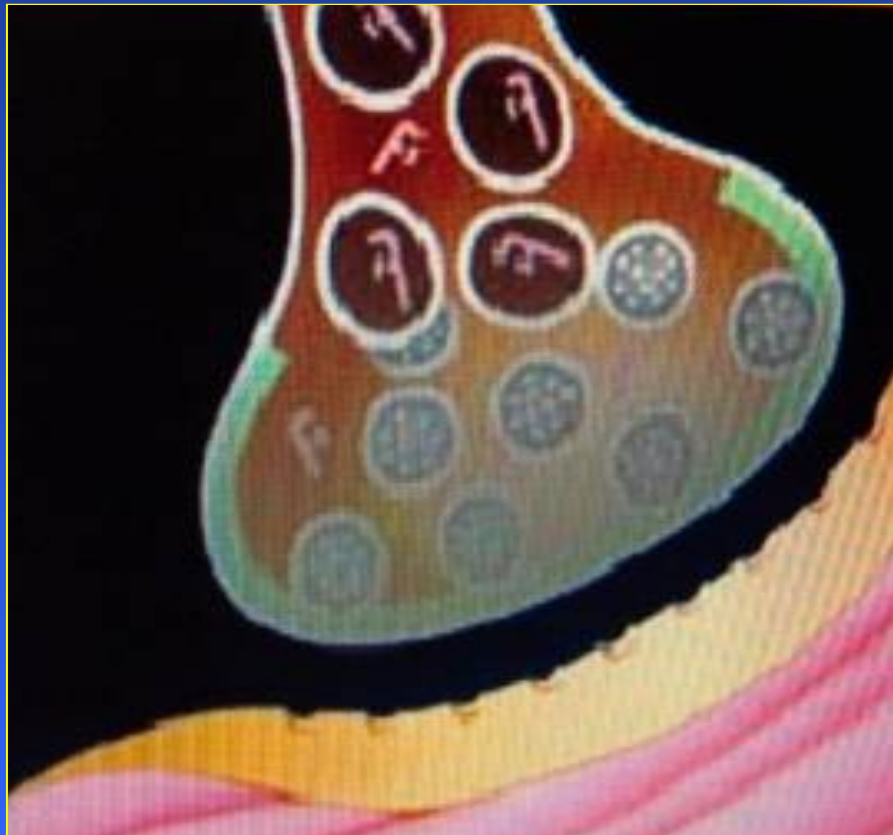
: Internalization and translocation

הנוירוטוקסין נכנס לתוך התא באמצעות ,receptor-mediated endocytosis, ויוצר וסיקולה המכילה טוקסין בתוך קצה העצב. בשלב זה משתחררת השרשרת הקלה לתוך הציטופלזמה של קצה העצב (translocation)



חסימה:

הניירוטוקסין חוסם שחרור אצטילכולין ע"י ביקוע SNAP-25, חלבון ציטופלזמי הממוקם בממברנת תא העצב, וחיוני לצורך שחרור הניירו-טרנסמיטר



:Nerve sprouting

תחילת האפקט של הנוירוטוקסין כ – 24-72 שעות. שיא הפעולה הוא כעבור 4-6
שבועות. האפקט הקליני נמשך כ – 2-6 חודשים ואז הוא חולף.

הסיבה לאפקט הזמני היא, שבעקבות דנרבציה כימית קצוות האקסון יוצרות
שלוחות חדשות נטולות-מיילין, ואזור motor endplate מתרחב. כעבור מספר

חודשים, קצוות העצב המשותקות חוזרות

לפעילות בהדרגה, והשלוחות החדשות

מתנוונות. התאוששות קצוות העצב

המשותקות מהווה את הבסיס לכך שמשך

הפעולה של הנוירוטוקסין חולף כעבור מספר

חודשים.





Botulinum toxin formulations

BTX-A הינו תכשיר המיוצר מנוירוטוקסין בוטולינום **A**.
הוא משווק באריזות המכילות 100 יחידות טוקסין.

DYSPORT הינו תכשיר אחר המבוסס גם הוא על אותו נוירוטוקסין, ומשווק
באירופה ומקומות אחרים בעולם. הוא מיוצר באריזות של 500 יחידות

.שני התכשירים מיוצרים מאותו נוירוטוקסין, אולם הינם שונים אחד מהשני

BTX-A חזק בערך פי ארבעה מ - DYSPORT בהשוואת חוזקה של יחידה אחת, ולכן המינונים של DYSPORT הינם בדרך כלל פי ארבעה מאלו של BTX-A להשגת תוצאה קלינית דומה.

, את ההבדלים בין הטוקסינים ניתן לייחס לשוני בזני החיידק, צורת הכנת התכשיר , דיפוזיה שונה ומבחני חוזק שונים

מינון:

יחידה אחת של טוקסין בוטולינום מבוטאת ביחידות עכבר.

יחידה אחת שווה לכמות שתהרוג 50% מעכברים במשקל כ- 20 גרם מזן Swiss Webster mice, בהזרקה תוך-צפקית.

מיליגרם אחד של BTX-A יכול להרוג כמיליון חזירי ים.

באדם, LD50 עבור BTX-A הוא כ- 3000 יחידות.

משתמשים במינון BTX-A של פחות מ- 100 יחידות לצרכים קוסמטיים, ובמינון של 300-600 יחידות לצרכים אחרים, וע"י כך משאירים טווח בטיחות רחב.

חשוב מאד לזכור שהמינונים של התכשירים השונים של בוטולינום טוקסין
(Botox, Dysport, Myobloc) אינם זהים.

להשגת אותו אפקט קליני, יש להשתמש בתכשירים אלה במינונים שונים.

יישום קליני:

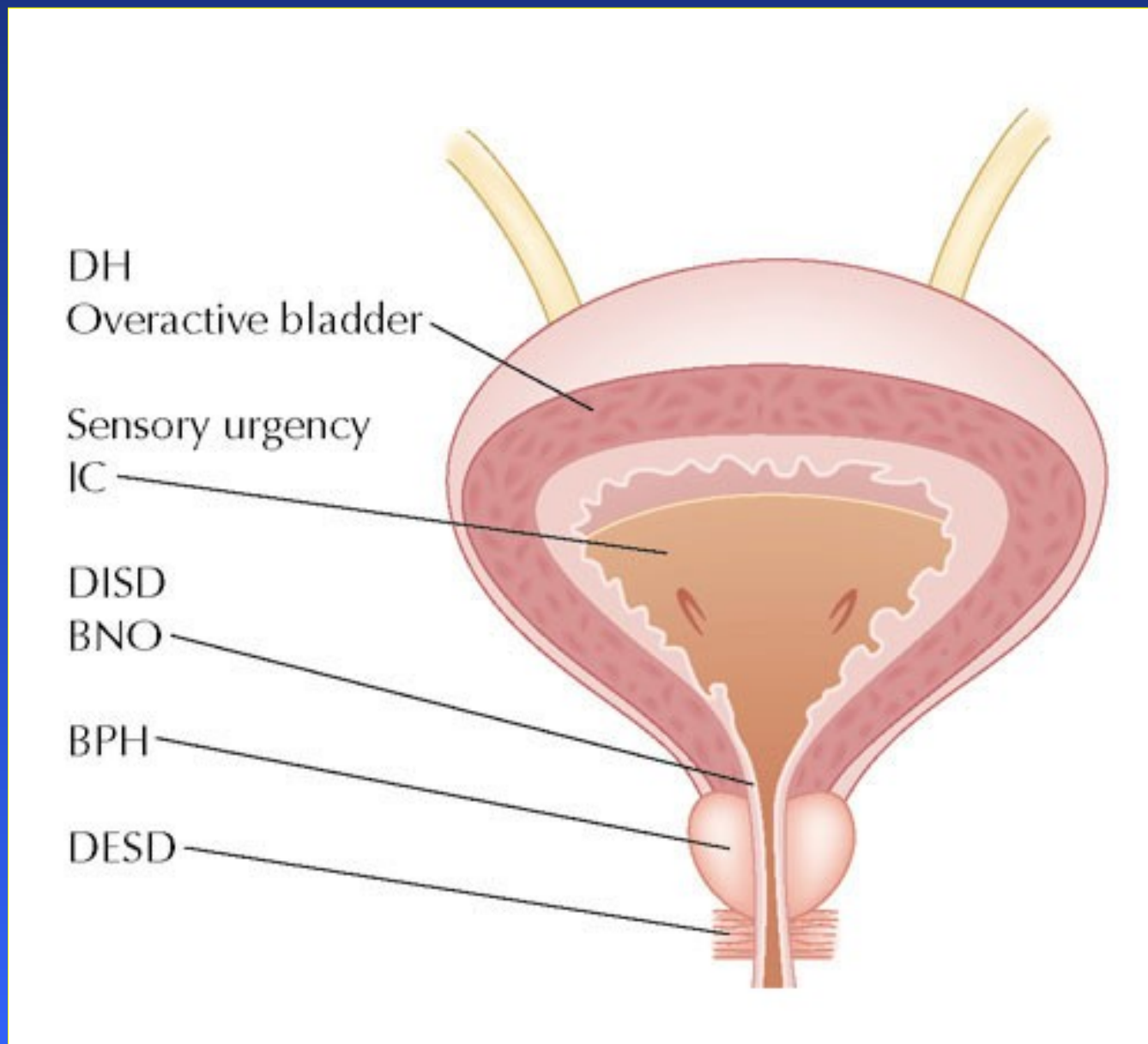
כאמור, קיימים 8 נוירוטוקסינים שונים של חיידק הבוטולינום: A, B, C1, C2, D, E, F, G

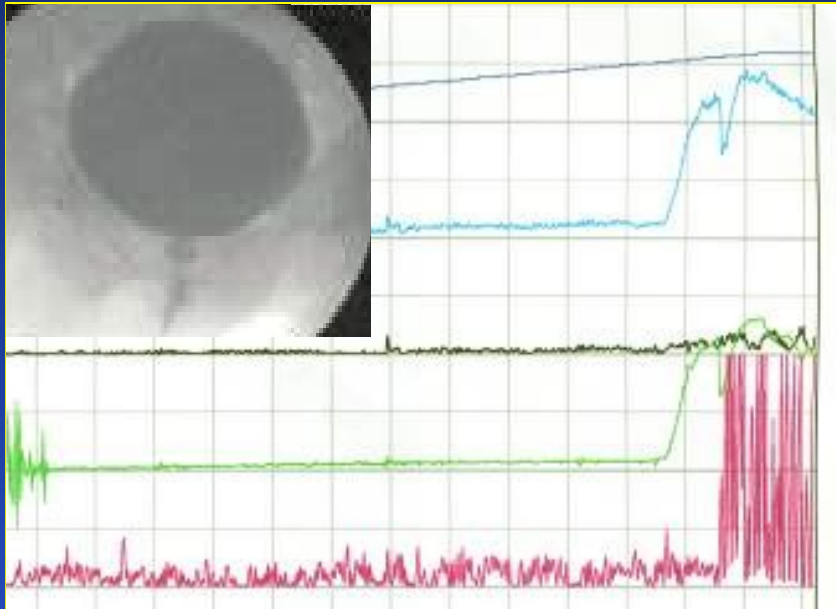
FDA אישר עד כה יישום קליני מוגבל של התכשירים הקיימים:

BTX-A (Botox; Allergan, Irvine, CA) - קיבל אישור לטיפול ב
strabismus, blepharospasm והפרעות בעצב הקרניאלי השמיני

Myobloc (botulinum toxin type B) - קיבל אישור לטיפול ב
cervical dystonia

יישומים אורולוגיים של BTX-A





DESD בנפגעי חוט שדרה:

BTX-A מהווה אופציה טיפולית

לטיפול ב- DESD.

הנוירוטוקסין פועל בחיבור עצב-שריר של הסוגר החיצוני וחוסם שחרור
אצטילכולין, וגורם ע"י כך דנרבציה כימית.

האפקט הקליני מתחיל תוך 2-3 ימים, והינו הפיך תוך 3-6 חודשים עקב
.terminal nerve sprouting

:Botox and DESD

Sidi ו- Dykstra חקרו את האפקט של הזרקת BTX-A בשני מחקרים בנפגעי חוט שדרה שסבלו מ- DESD.

במחקר הראשון, שפורסם בשנת 1988, בכל 10 החולים שקיבלו הזרקת BTX-A. והוערכו ע"י אלקטרומיוגרפיה נמצאה עדות לדנרבציה של הסוגר

כמו כן נמצאה ירידה בערכי UPP בערך ממוצע של 27 סמ' מים, ושאריות השתן קטנו בערך ממוצע של 146 סמ"ק לאחר הזרקת הטוקסין.

בשנת Dykstra 1990, ו- Sidi פרסמו מחקר שהיה double-blind placebo-controlled
לגבי הזרקת בוטוקס A לסוגר החיצוני ב- 5 נפגעי חוט שדרה עם DESD.

ב- 3 חולים שקבלו הזרקת טוקסין נמצאה עדות לדנרבציה של הסוגר. כמו כן
ערכי UPP ירדו בערך ממוצע של 25 סמ' מים, שאריות השתן קטנו בערך ממוצע
של 125 סמ"ק, והלחצים בשלפוחית בזמן השתנה ירדו לערך ממוצע של
30 סמ' מים.

בשני חולים שקיבלו הזרקת סליין, הפרמטרים לא השתנו לעומת נתוני הבסיס.

Schurch וחב' טיפלו ב- 24 נפגעי חוט שדרה שסבלו מ- DESD בהזרקות
BTX-A, במינון 100 יחידות, לסוגר החיצוני. הם דיווחו על שיפור
משמעותי ב- DESD ב- 21 מתוך 24 החולים (88%), עם ירידה בשאריות השתן
במרבית החולים.

האפקט של ההזרקה נמשך 3-9 חודשים, ולא דווחו כל תופעות לוואי מההזרקה.

ניתן לכן לסכם, כי הזרקות BTX-A לסוגר החיצוני כטיפול ב- DESD
הן בטוחות ויעילות.

Botox and detrusor overactivity

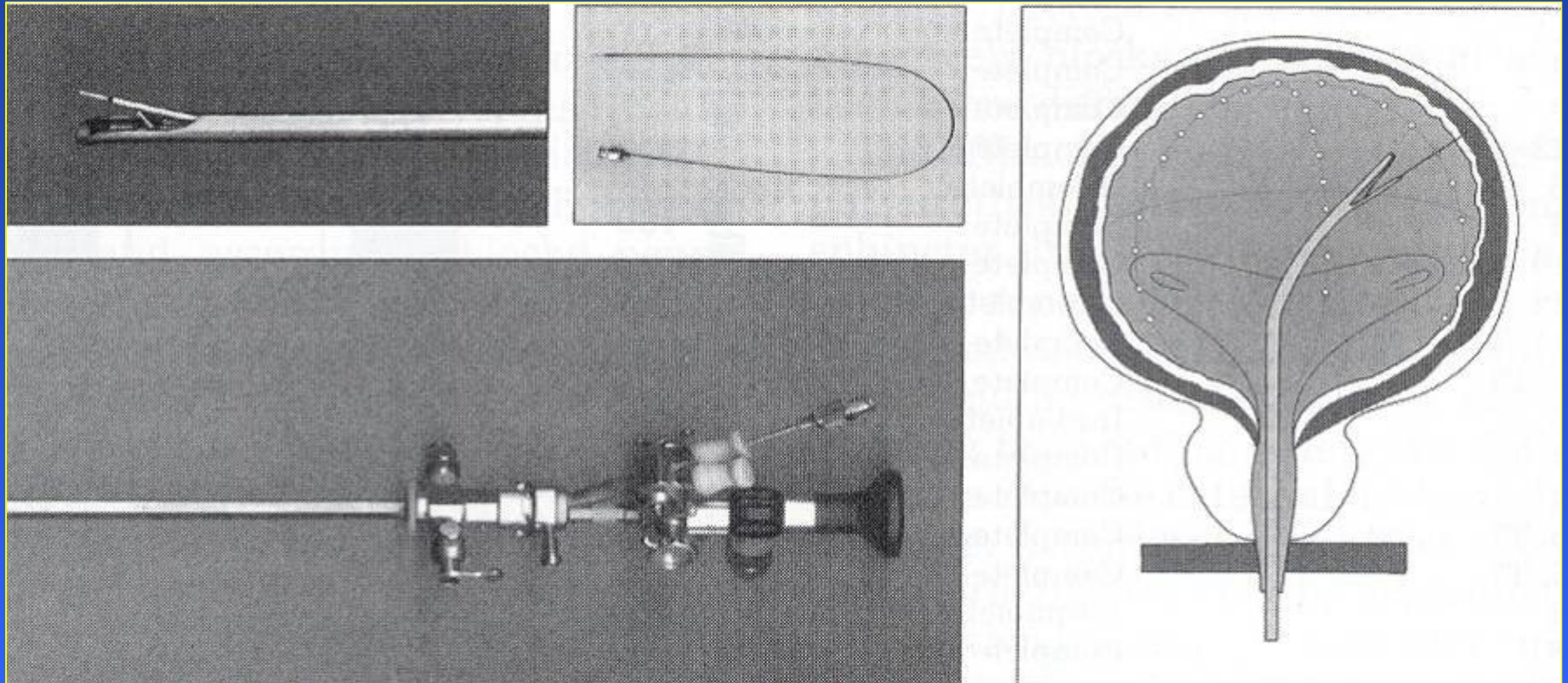
עד כה נאספו נתונים רבים לגבי היישום הקליני של הזרקות BTX-A לשריר הדטרוזור במקרים של DO בנפגעי חוט שדרה (NDO).

Schurch וחב' דיווחו על 31 חולים עם NDO שטופלו בהזרקות BTX-A לדטרוזור, במינון של 200-300 יחידות, עם שיפור משמעותי בקיבולת שלפוחית ציסטומטרית מקסימלית ממוצעת (מ- 296 סמ"ק ל- 480 סמ"ק, $P < 0.016$) וירידה משמעותית בלחץ הדטרוזור המקסימלי בהשתנה (מ- 65 ל- 35 סמ' מים, $P < 0.016$).

מעקב ארוך-טווח ע"י אותם חוקרים ב- 87 חולים נוספים עם NDO אישר את תוצאותיהם הקודמות. הם דיווחו על שיפור קליני למשך 4-14 חודשים, ללא תופעות לוואי מההזרקה.

שיטת ההזרקה:

חוקרים אלה הזריקו לתוך שריר הדטרוזור, בכ- 30 נקודות הזרקה, 200-300 יחידות של BTX-A, או 500-750 יחידות של Dysport. הם לא נהגו להזריק לאזור המשולש, וזאת כדי למנוע סיבוך אפשרי של רפלוקס כלייתי.



Do repeat intradetrusor botulinum toxin type A injections yield valuable results? Clinical and urodynamic results after five injections in patients with neurogenic detrusor overactivity

Reitz & al, Eur Urol, 52:1729, 2007

- קבוצת החולים כללה 13 גברים ו- 7 נשים, שקיבלו לפחות 5 הזרקות בוטוקס לשלפוחית, עם מעקב קליני ואורודינמי, סה"כ כ- 100 הזרקות.
- לא היו תופעות לוואי הקשורות לטוקסין בהזרקה ראשונה או חוזרת.
- השליטה בשתן השתפרה משמעותית לאחר ההזרקה הראשונה, ונשארה יציבה.
- קיבולת השלפוחית הממוצעת עלתה מ- 200 סמ"ק ל- 440-500 סמ"ק.
- התכווצויות לא רצוניות של הדטרוזור פחתו ב- 60-75%.
- לחץ הדטרוזור המקסימלי פחת פי 5.8 מ- 70 סמ' מים ל-20 סמ' מים.
- היענות השלפוחית לא השתנתה לרעה.
- מסקנה - זריקות בוטוקס חוזרות לדטרוזור במקרים של פגיעה עצבית הן בטוחות ויעילות בטווח של מספר שנים, והאפקט המועיל נשאר יציב בהזרקות חוזרות.

(BOTOX IN OVERACTIVE BLADDER (IDO

OUTCOME OF A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF BOTULINUM TOXIN A FOR REFRACTORY OVERACTIVE BLADDER

Flynn & al, J Urol, 181:2608, 2009

- קבוצה של 22 נשים עם OAB יציב לטיפול אנטיכולינרגי, אירועים יומיים רבים של דליפת שתן, ו- PAD TEST של 24 שעות < 100 גרם.
- לאחר רנדומיזציה, ב- 7 נשים הוזרק סליין, וב- 15 בוטוקס A במינון של 200 או 300 יחידות לדופן האחורי של השלפוחית.
- מעקב בוצע כעבור 3 ו- 6 שבועות ממועד ההזרקה, וכלל יומן השתנה, משקל הפדים, שאלוני איכות חיים ובדיקה אורודינמית.
- הושג שיפור משמעותי סטטיסטית במספר אירועי הדליפה, מספר הפדים ליום ושאלוני איכות חיים בקבוצת הבוטוקס, וללא שינוי בקב' הפלצבו.
- לא חל שינוי בנוקטוריה, תכיפות יומית, PFR או לחץ דטרזור ב-2 הקבוצות.
- ב- 4\15 מקב' בוטוקס היה $PVR > 200$ סמ"ק, ו- 1 נזקק לצינטור עצמי.

IMPROVEMENT IN QUALITY OF LIFE AFTER BOTULINUM TOXIN-A INJECTIONS FOR IDIOPATHIC DETRUSOR OVERACTIVITY: RESULTS FROM A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED TRIAL

Sahai & al, BJU Int, 103:1509, 2009

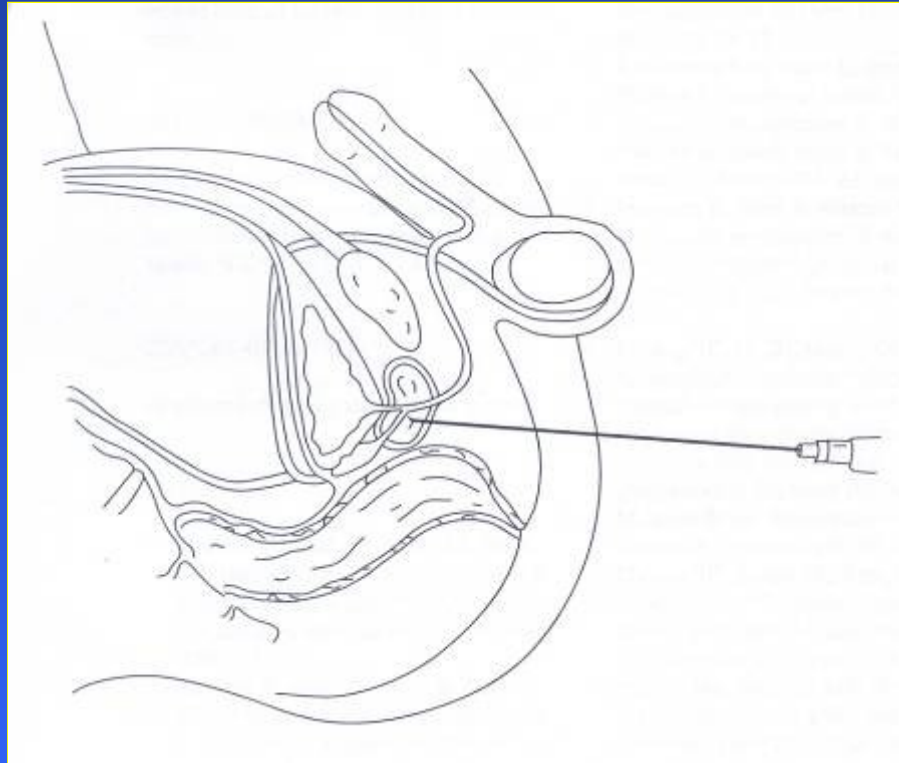
- 34 נשים וגברים עם IDO, ללא תגובה לטיפול אנטיכולינרגי.
- לאחר רנדומיזציה, ב- 16 הוזרק בוטוקס A וב- 18 סליין לדופן השלפוחית.
- מולא שאלון איכות חיים כעבור 4 ו- 12 שבועות מההזרקה.
- כעבור 12 שבועות הסמיות בוטלה, ונמשך מעקב עד 24 שבועות.
- איכות חיים השתפרה משמעותית סטטיסטית בקב' בוטוקס לעומת פלצבו.
- בשלב הפתוח של המחקר, השיפור באיכות החיים נשמר עד 24 שבועות.

EARLY EFFECT ON THE OVERACTIVE BLADDER SYMPTOMS FOLLOWING BOTULINUM NEUROTOXIN TYPE A INJECTIONS FOR DETRUSOR OVERACTIVITY

Kalsi & al, Eur Urol, 54:181, 2008

- נבדק האפקט המיידי של הזרקת בוטוקס בשבוע הראשון לאחר ההזרקה.
- 24 חולים (16 עם NDO ו-8 עם IDO) טופלו בהזרקת בוטוקס A במינון 300 יחידות ל- NDO ו- 200 יחידות ל- IDO.
- מולא יומן השתנה לפני ההזרקה, מדי יום בשבוע לאחר ההזרקה, וכן כעבור 4 שבועות.
- בקבוצת NDO חל שיפור משמעותי סטטיסטית בדחיפות, תכיפות ונוקטוריה החל מיום 2 לאחר ההזרקה, ובדליפה מיום 3, והשיפור נשמר ב- 4 שבועות.
- בקבוצת IDO, שיפור משמעותי סטטיסטית בדחיפות, תכיפות ודליפת שתן נצפה ביום 4, כשבדחיפות השינוי היה הכי עקבי. השיפור נשמר ב- 4 שבועות (פונקציה של מינון?)

BOTOX IN BPE



Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled study

Maria & al, Urology 62:259, 2003

- שלושים חולים שעברו רנדומיזציה.

- ל-15 הוזרקו 200 יחידות BOTOX A לערמונית בתוך 4 סמ"ק תמיסה בהזרקה טרנס-פרינאלית מונחת US, ול-15 הוזרק סליין.

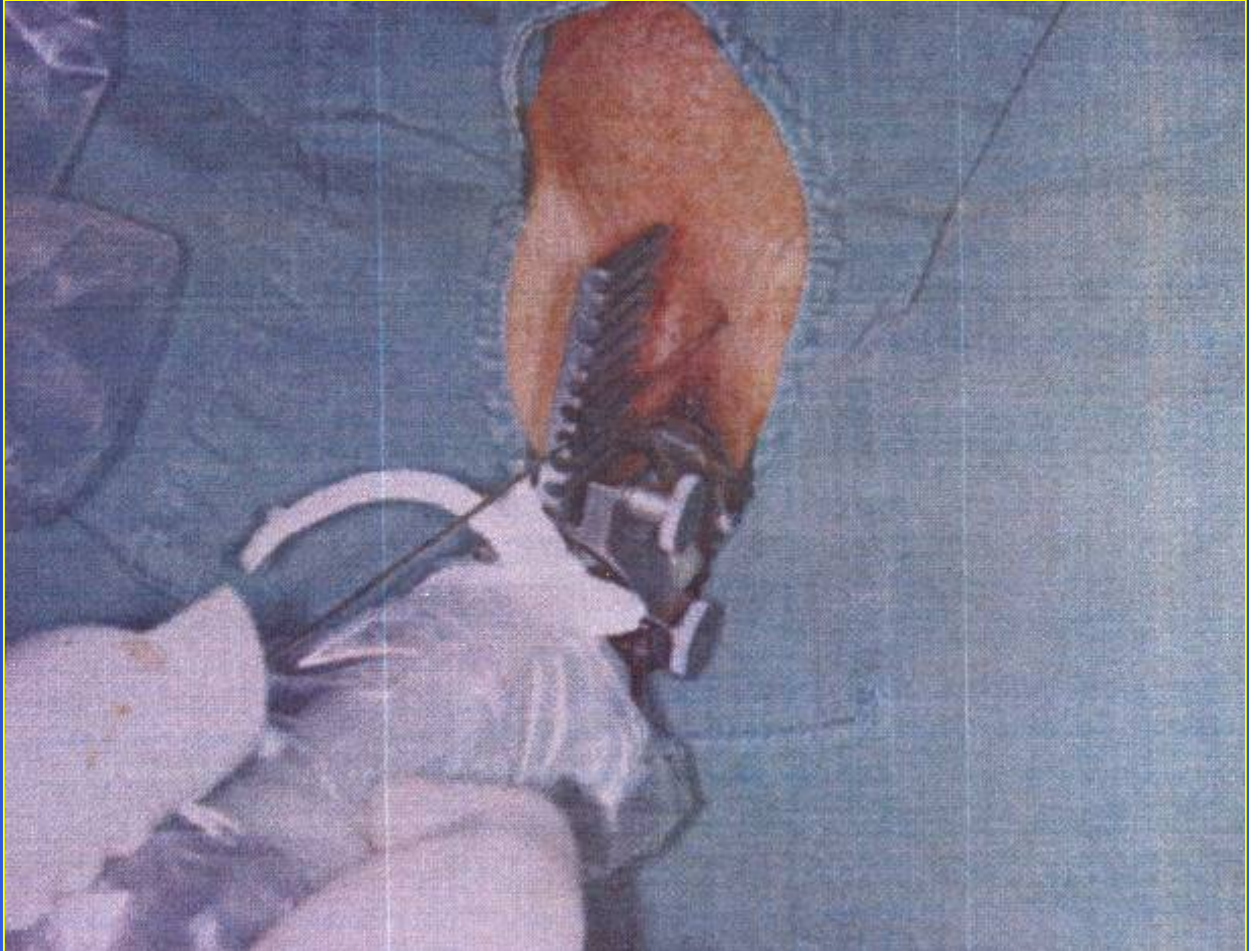
- נבדק שיפור ב- AUASS וזרם השתן המקסימלי (primary endpoint), וכן נבדק נפח הערמונית, רמת PSA ונפח שארית השתן ((secondary endpoint).

- במעקב עד 12 חודשים, ב-13 חולים בקבוצת הטיפול לעומת 3 בקבוצת הפלצבו,

- חל שיפור סימפטומטי, ובקבוצת הטיפול AUASS השתפר ב-65%, רמת PSA

- ירדה ב-51%, זרם השתן המקסימלי עלה מ-8.1 ל-15.4, נפח הערמונית ושאריות השתן קטנו ב-68% ו-83% בהתאמה.

- לא היו סיבוכים או תופעות לוואי.



Intraprostatic botulinum toxin A injection in patients unfit for surgery presenting with refractory urinary retention and benign prostatic enlargement. Effect on prostate volume and micturition resumption.

Silva & al, Eur Urol, 53:153, 2008

- 21 מטופלים עם הגדלת הערמונית וקטטר קבוע לפחות במשך 3 חודשים.
- הוזרקו 200 יחידות BOTOX A בגישה טרנס-רקטלית מונחית US, ללא הרדמה, בצורה אמבולטורית.
- נפח הערמונית ירד מ- 70 סמ"ק ל- 57 סמ"ק כעבור חודש ו- 47 סמ"ק כעבור 3 חודשים.
- כעבור חודש, 16 (76%) נגמלו מהקטטר עם PFR ממוצע של 9 סמ"ק לשניה.
- כעבור 3 חודשים, 17 (81%) הטילו שתן עם PFR 10.3 סמ"ק לשניה.
- שאריות השתן הממוצעות היו 80 ו- 92 סמ"ק בהתאמה.
- ערכי PSA ממוצעים ירדו מ- 6.0 ל- 5.0 ב- 3 חודשים.

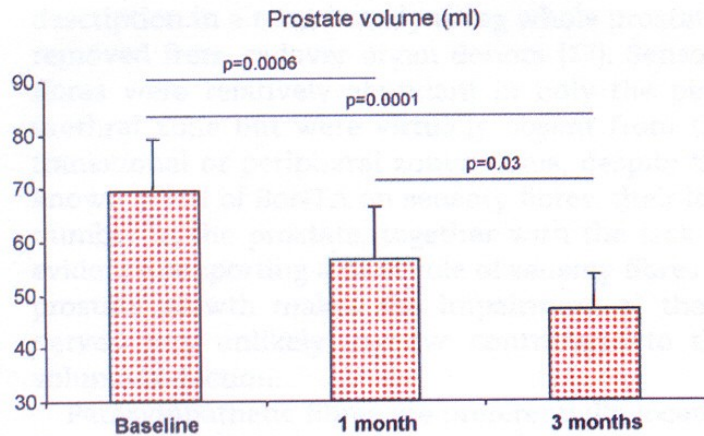


Fig. 2 – Graphic of bars showing the mean prostate volume at baseline and at 1 and 3 mo after botulinum toxin A (BoNTA) injection.

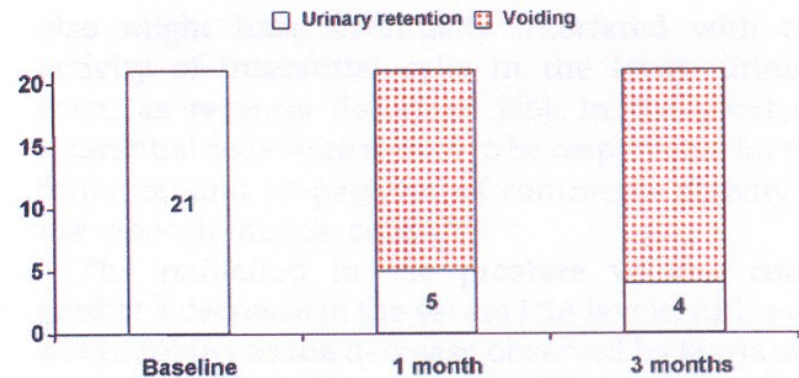


Fig. 3 – Graphic of bars showing the number of patients in urinary retention and voiding spontaneously at baseline, and 1 and 3 mo after botulinum toxin A (BoNTA) injection.

Botulinum toxin type A improves benign prostatic hyperplasia symptoms in patients with small prostates

Chuang et al, Urology 66:775, 2005

- ב-16 חולים עם **BPH סימפטומטי וערמונית קטנה מ-30 סמ"ק** הוזרקו 100 יחידות בוטוקס A בגישה טרנספרינאלית.
- שיפור סובייקטיבי דווח כשבוע לאחר ההזרקה.
- האפקט המקסימלי הושג לאחר חודש, ונשמר עד 12 חודשים.
- נפח הערמונית הממוצע ו- IPSS ירדו ב- 13.3% ו- 52.6% בהתאמה.
- זרם השתן המקסימלי עלה ב- 39.8%.
- לא היו תופעות לוואי מקומיות או סיסטמיות.

Is botulinum neurotoxin type A (BoNT-A) a novel therapy for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement? A review of the literature.

Oeconomou & al, Eur Urol, 54:765, 2008

- פורסמו 5 עבודות אקספרימנטליות ו-10 מחקרים קליניים בין השנים 2005-2007.
- במחקרים האקספרימנטליים דווחו הממצאים הבאים- הרפייה של רקמת הערמונית, אטרופיה והקטנת הגודל, וזאת ע"י עיכוב האפקט הטרופי של המערכת האוטונומית על הערמונית.
- במחקרים הקליניים, המינן היה 100-300 יחידות בוטוקס A.
- דרך ההזרקה היתה טרנספרינאלית, טרנסרקטלית וטרנסאורתלית, תחת הרדמה כללית, מקומית או ללא הרדמה.
- משך המעקב נע בין 3 ו- 19.8 חודשים, ובכל המחקרים דווח שיפור ב- PFR וב- IPSS, ירידה בערכי PSA, שאריות שתן ונפח הערמונית.
- תופעות לוואי מקומיות או סיסטמיות היו נדירות.

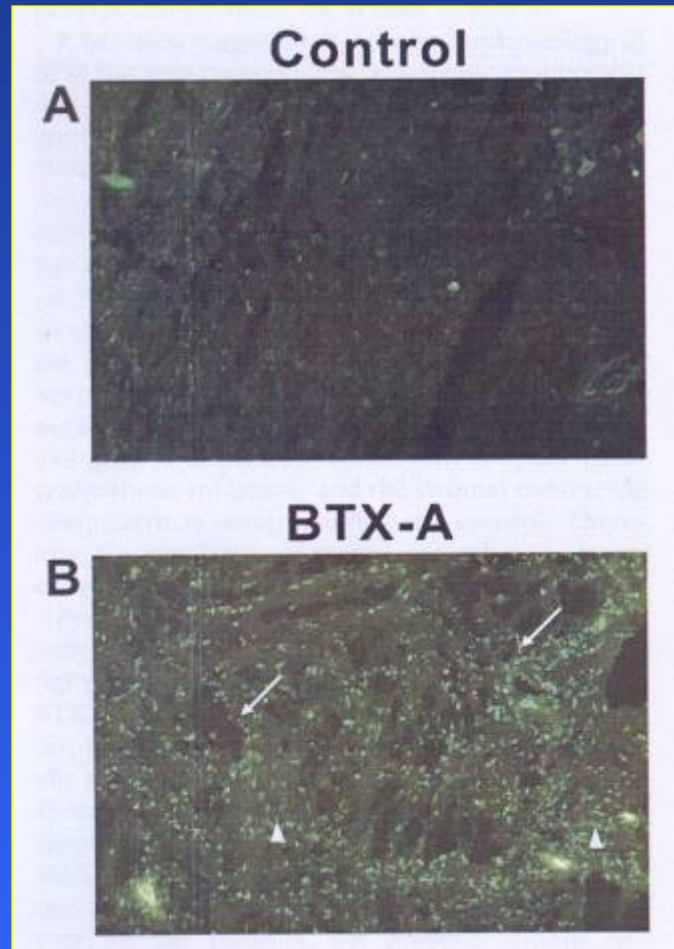
מכניזם הפעולה של בוטוקס על הערמונית המוגדלת:

- בוטוקס פועל על המרכיב הדינמי (שריר) והסטטי (רקמה) של הערמונית.
- הקטנת נפח הערמונית בעקבות הזרקת בוטוקס נגרמת עקב אפופטוזיס נרחבת, הפועלת על המרכיב הסטטי של חסימת מוצא השלפוחית.
- תופעת האפופטוזיס נגרמת עקב פעולת בוטוקס על עיצבוב הבלוטה.
- לערמונית 3 מערכות עיצבוב- תחושתית, פרסימפתטית וסימפתטית.
- סיבים תחושתיים קיימים בעיקר בחלק הפריפרי, ולמרות שהוכחה פעולת בוטוקס עליהם, תרומתם לאפופטוזיס קטנה.
- סיבים פרסימפתטיים קיימים בעיקר סביב המרכיב הגלנדולרי, המהווה כ- 70% מנפח הבלוטה המוגדלת. הקטנת הערמונית נובעת כנראה מהקטנה מסיבית במספר התאים הגלנדולריים ובהפרשה שהיא cholinergic-mediated - וכתוצאה מכך ירידה בערכי PSA.

מכניזם הפעולה של בוטוקס על הערמונית המוגדלת (המשך):

- סיבים סימפטיים קיימים בעיקר בחלק הסטרומלי, שבו בוטוקס גורם אפופטוזיס ניכרת. למערכת הסימפתטית אפקט טרופי על הערמונית, ודיכויו גורם להצטמקות הבלוטה.
- בנוסף לאפקט האפופטוטי, בוטוקס גורם להקטנת טונוס סיבי השריר החלק - המרכיב הדינמי בחסימת מוצא השלפוחית, וזאת ע"י הקטנת הפרשת נוראפינפרין הפועל על הרצפטורים האדרנרגיים α -1A, ובנוסף הקטנת מספר הרצפטורים האדרנרגיים.
- במעקב של 12 חודשים לאחר הזרקת בוטוקס בודדת, לא חל גידול מחדש בנפח הערמונית לאחר הצטמקותה, כנראה עקב השפעה מתמשכת על המערכת האוטונומית.

האפקט האפופטוטי של בוטוקס על BPH, חודש לאחר ההזרקה
(צביעה של גרעיני התאים)



BOTOX IN PAINFUL BLADDER SYNDROME



BOTULINUM TOXIN A HAS ANTINOCICEPTIVE EFFECTS IN TREATING INTERSTITIAL CYSTITIS

Smith & al, urology 64:871, 2004

- קבוצה של 13 נשים עם IC לפי הקריטריונים של NIDDK עברו הזרקה של DYSPOORT או בוטוקס לשלפוחית, לאזור המשולש ובסיס השלפוחית.
- המעקב בוצע באמצעות שאלונים, יומן השתנה ו-VAS, חודש לאחר טיפול ואח"כ במרווחים של 3 חודשים. בחלק מהנשים בוצעה בדיקה אורודינמית לפני ואחרי טיפול.
- ב- 9\13 נשים הושג סה"כ שיפור סובייקטיבי, שנמשך בממוצע 3.7 חודשים.
- בשאלונים חל שיפור ב- score של 69-71%.
- ב- VAS (תכיפות, נוקטוריה, כאב) חל שיפור של 44%, 45% ו- 79% בהתאמה.
- בבדיקה האורודינמית, FDV ו- MCC השתפרו ב- 58% ו- 57% בהתאמה.
- קושי קל זמני במתן שתן נצפה ב- 2 נשים.

BOTULINUM A TOXIN INTRAVESICAL INJECTIONS IN THE TREATMENT OF PAINFUL BLADDER SYNDROME: A PILOT STUDY.

Giannantoni & al, Eur Urol, 49:704, 2006

- קבוצה של 12 נשים ו- 2 גברים עם IC נכללו במחקר.
- הוזרקו 200 יחידות בוטוקס A למשולש ובסיס השלפוחית, בהרדמה כללית.
- המעקב בוצע ע"י יומן השתנה, VAS לכאב ובדיקה אורודינמית.
- במעקב של עד 3 חודשים, 12\14 דיווחו על שיפור סובייקטיבי.
- VAS השתפר במעקב של 1 ו- 3 חודשים, עם שיפור בתכיפות יומית ולילית ובקיבולת הציסטומטרית.
- קושי במתן השתן נצפה ב- 2 גברים ו- 4 נשים, ו- 1 נזקק לצינטור עצמי לסירוגין גם כ- 5 חודשים לאחר ההזרקה.
- במעקב כעבור 5 חודשים, הכאב חזר ב- 10 חולים.

BOTULINUM A TOXIN INTRAVESICAL INJECTION IN PATIENTS WITH PAINFUL BLADDER SYNDROME: 1 YEAR FOLLOWUP.

Giannantoni & al, J Urol, 179:1031, 2008

- קבוצה של 12 נשים ו- 3 גברים נכללה במחקר.
- הוזרקו 200 יחידות בוטוקס A למשולש ולקירות הצדדיים של השלפוחית.
- המעקב בוצע ע"י יומן השתנה, VAS ובדיקה אורודינמית 1, 3, 5 ו-12 חודשים לאחר הטיפול.

- במעקב של 1 ו- 3 חודשים, 13\15 (86.6%) דיווחו על שיפור, כאשר VAS לכאב והתכיפות למתן שתן השתפרו משמעותית.

- ב- 5 חודשים השיפור נשמר ב- 26.6% בלבד.
- ב- 12 חודשים הכאב חזר בכל החולים.



PRELIMINARY RESULTS OF SUBUROTHELIAL INJECTION OF BOTULINUM A TOXIN IN THE TREATMENT OF CHRONIC INTERSTITIAL CYSTITIS

Kuo, Urol Int, 75:170, 2005

- קבוצה של 8 נשים ו- 2 גברים עם IC נכללו במחקר.
- ב- 5 הוזרקו 100 יחידות בוטוקס לשלפוחית, וב- 5 נוספים הוזרקו 100 יחידות נוספות לאזור המשולש.
- בוצע מעקב אורודינמי, VAS לכאב ויומן השתנה עד 3 חודשים.
- רק ב- 2 חולים הכאב והתכיפות השתפרו במעקב של 3 חודשים.
- קושי קל בהשתנה נצפה ב- 7 חולים.
- מסקנת החוקר- התוצאה מאכזבת.

מנגנוני הפעולה של בוטוקס ב-IC:

- מספר מחקרים אקספרימנטליים הדגימו את יכולתו של בוטוקס להקטין תחושת כאב ע"י השפעה על עצבי התחושה.
- בשלפוחית, מערכת העצבים הפרסימפתטית והסימפתטית, יחד עם האורותליום, יכולים להשפיע על הפעלת עצבי התחושה.
- באורותליום קיים עושר של רצפטורים מוסקריניים, וכן ביכולתו להפריש אצטילכולין ו-ATP, ובדרך זו להפעיל עצבים תחושתיים.
- בוטוקס יכול לעכב הפרשת אצטילכולין ונוראפינפרין, לעכב הפרשת ATP מהאורותליום, להקטין הפרשת NGF, וכן לעכב הפעלת נוירונים תחושתיים ברמת חוט השדרה.
- לכן הפעולה של בוטוקס היא במספר אתרים לאורך הציר התחושתי של השלפוחית.

מסקנות:

טוקסין הבוטולינום הוכיח את עצמו כטיפול יעיל ובטוח בהפרעות סומטיות
ואוטונומיות מוטוריות שונות.

בתחום האורולוגי, הושגו הצלחות בהזרקת BTX-A לשלפוחית ולשופכה כטיפול
במצבים כמו DESD, פעילות יתר של הדטרוזור שלא על בסיס עצבי וכן ב-
NDO. כמו כן הודגמו הישגים משמעותיים בטיפול בהגדלת הערמונית וב-
PAINFUL BLADDER SYNDROME.

שאלות רבות נשארו פתוחות לגבי הפעילות של BTX-A על המנגנונים העצביים
של מערכת השתן התחתונה. עם זאת, לא נותר אלא להשתאות מול החשיבה
החדשנית שרתמה את הטוקסין הקטלני של *C. botulinum* לשירות הרפואה
המודרנית.

Botulinum toxin molecule

