

Endoskopická léčba neurogenní hyperaktivity detruzoru submukózní aplikací botulinumtoxinu A

MUDr. Vladimír Šámal, MUDr. Jan Mečl

Urologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

Léčba neurogenního hyperaktivního detruzoru aplikací botulinumtoxinu A je dnes metodou volby pro pacienty refrakterní na standardní terapii anticholinergiky. Práce se soustředí na novou možnost aplikace botulinumtoxinu A.

Soubor a metodika: Soubor 10 pacientů s neurogenní hyperaktivitou detruzoru po spinálním poranění byl tvořen muži ve věku 19–39 let. Léčba byla provedena cystoskopickou aplikací 300 U botulinumtoxinu A (Botox®) subsliční. Vyhodnocení sledovaných urodynamických parametrů a mikčního deníku je provedeno před léčbou a 12 týdnů po léčbě.

Výsledek: Tři měsíce po léčbě došlo k významnému zvýšení cystometrické kapacity z $212,2 \pm 84,2$ ml na $442,5 \pm 81,7$ ml ($p < 0,05$) a poklesu maximálního detruzorového tlaku z $84,2 \pm 25,3$ cmH₂O na $53,1 \pm 18,4$ cmH₂O. Počet epizod inkontinence klesl z $13,8 \pm 5,1$ na $3,2 \pm 0,9$ epizody inkontinence za sledované období ($p < 0,05$). Po léčbě bylo 90 % pacientů kontinentních.

Závěr: Submukózní aplikace botulinumtoxinu vedla ve sledovaném období k významnému zlepšení sledovaných urodynamických parametrů a poklesu počtu epizod inkontinence.

Klíčová slova: botulinumtoxin, hyperaktivní detruzor, inkontinence, submukózní aplikace.

Endoscopic treatment of neurogenic detrusor overactivity – submucosal application of botulinum A toxin

Treatment of neurogenic detrusor overactivity using botulinum A toxin is the first option for patients refractory to anticholinergic drugs. This study is aimed on new way of administration – submucosal application.

Material and Methods: 10 patients with neurogenic detrusor overactivity after spinal cord injury in age between 19 and 39 years. Treatment was performed by cystoscopic application 300 U of Botox®. The drug was administered submucosally. Evaluation of urodynamic parameters and voiding diary were done before and 12 weeks after treatment.

Results: Three months after treatment maximal cystometric capacity increased from 212.2 ± 84.2 ml to 442.5 ± 81.7 ml ($p < 0.05$). Maximal detrusor pressure during involuntary contraction decreased from 84.2 ± 25.3 cmH₂O to 53.1 ± 18.4 cmH₂O ($p < 0.05$). Number of incontinence episodes decreased from 13.8 ± 5.1 na 3.2 ± 0.9 ($p < 0.05$). Continence rate was 90 %.

Conclusion: Submucosal application of botulinum A toxin in period 3 month after treatment improved all monitored urodynamic parameters and reduced numbers of episodes of incontinence.

Key words: botulinum toxin, detrusor overactivity, incontinence, submucosal application.

Endoskopie 2011; 20(3 a 4): 96–99

Úvod

Botulinumtoxin A (BTA) patří mezi nejúčinnější neurotoxiny. První významný klinický objev provedl v roce 1953 Vernon Brooks, který aplikoval experimentálně injekčně botulinumtoxin A do hyperaktivních, spastických svalů a popsal blokádu uvolňování acetylcholinu, která způsobuje reverzibilní chemickou paralýzu v okolí, kam byl toxin aplikován.

Historicky se BTA začal nejprve používat pro léčbu onemocnění vyvolaných spasticitou příčně pruhovaného svalstva, jako je spastická tortikolis, hemifaciální spasmus, dynamický pes equinus u dětí či blefarospasmus. Nověji také u achalázie a parasympatických autonomních onemocnění, jako jsou hyperhidróza, patologické slinění, a dále v plastické chirurgii. V poslední době se také objevuje využití BTA v léčbě anorektálních onemocnění, jako jsou anální

fisury, fekální urgence, bolesti konečníku nebo Hirschprungova choroba. V urologii použil BTA poprvé Dykstra k léčbě detruzoro-sfinkterické dyssynergie (1).

V příčně pruhovaném svalu botulinumtoxin způsobuje blokádu presynaptického uvolnění acetylcholinu (ACH) na neuromuskulární ploténce, která vede v intervalu 24–48 hodin k paralýze svalu. Efekt toxinu je reverzibilní, v horizontu šesti až devíti měsíců dochází k jevu zvanému „nerve sprouting“, kdy vedle nervového zakončení blokováného toxinem dojde k pučení nového zakončení (2). Recentní práce zkoumající mechanismus působení BTA na močový měchýř ovšem ukazují komplexní mechanismus účinku na detruzor močového měchýře.

Blokádou uvolnění ACH na neuromuskulární ploténce je ovlivněna eferentní část nervového

systému. Působení BTA na urotel a subsliční tkáň ovlivňuje uvolňování non-cholinergních neurotransmiterů a neuropeptidů (např. substance P, calcitonine gene-related peptid) (3). Dochází ke snížení uvolňování ATP z cytoplazmatických vezikul, což snižuje excitabilitu P2X3 receptorů senzitivních vláken urotelu a vaniloidních TRPV1 receptorů (4). Je také prokázáno, že aplikace BTA snižuje koncentraci „nerve growth factor“ ve tkáni detruzoru, což vede ke snížení excitability aferentních vláken, zejména demyelinizovaných C-vláken, která mají zásadní význam v patogenezi hyperaktivity detruzoru (5). BTA tak při intravezikální nebo subsliční aplikaci ovlivňuje také aferentní nervový přenos. Mechanismus účinku BTA na detruzor močového měchýře se tak jeví jako složitější a komplexní jev, kdy jsou patrně ovlivněny i aferentní nervové dráhy (6).

Vzhledem ke komplexnímu mechanismu účinku BTA na močový měchýř jsou tak předmětem intenzivního výzkumu především různé cesty aplikace. Při variabilní síle detruzoru může při intramurálním podání dojít k aplikaci léku do malých cév ve svalovině detruzoru, což významně zvyšuje riziko nežádoucích účinků léku. Kromě standardní cesty aplikace do detruzoru močového měchýře jsou proto nyní intenzivně zkoumány zejména subslizniční aplikace nebo instilace roztoku léku.

Soubor a metodika

Soubor tvořili pacienti s neurogenní detruzorovou hyperaktivitou v důsledku spinálního poranění. Jednalo se o muže ve věku od 19 do 39 let po spinálním poranění. Průměrná délka od spinálního poranění byla 33,3 měsíce (12–78 měsíců). Základní demografická data a charakteristiku souboru shrnuje tabulka 1.

Podmínkou zařazení do studie byla přetrvávající inkontinence moči při zavedené anticholinergní terapii, vstupní počet epizod inkontinence více než pět za sledované období (pět dní před zahájením studie), stabilní neurologický stav s minimálním odstupem od spinálního poranění 12 měsíců a zvládnutí techniky intermitentní autokatetrizace. Všichni pacienti po spinálním poranění s neurogenní detruzorovou hyperaktivitou v našem souboru používali před léčbou anticholinergní terapii a techniku čisté intermitentní autokatetrizace, přesto nebylo dosaženo dobré kontinence. Anticholinergní terapie byla vysazena minimálně týden před vstupním urodynamickým vyšetřením a po celou dobu studie.

Tabulka 1. Základní demografická data a charakteristika souboru

	N	%
Věk	27 (19–39)	
Muži	10	
Ženy	0	
Doba od spinálního úrazu (měsíce)	30,3±20,42	
BMI	26,1±1,54	
Výška léze		
C	6	60
Th	4	40
L	0	0
Stupeň postižení dle ASIA klasifikace		
A	8	80
B	2	20
C	1	10
D-E	0	0
BMI – body mass index ASIA –American Spinal Injury Association		

Urodynamické vyšetření: Neurogenní hyperaktivita detruzoru byla před zařazením do studie potvrzena urodynamickým vyšetřením. Mezi sledované urodynamické parametry jsme zařadili: maximální cystometrickou kapacitu (CC), objem močového měchýře při první netlumené kontrakci detruzoru (BCIDC), maximální detruzorový tlak při první netlumené kontrakci (Pdetmax) a compliance močového měchýře. Urodynamické vyšetření a jeho vyhodnocení jsme prováděli v souladu s doporučením International Continence Society (7).

Mikční deník: Byl vyplňován pět dní před každou návštěvou. Podle mikčního deníku je vyhodnocován počet epizod inkontinence, počet mikcí/katetrizací za sledované období a mikční objem.

Endoskopická aplikace: Výkon byl prováděn v krátké celkové anestezii rigidním 22 FR cystoskopem s použitím flexibilní endoskopické 23 G jehly. K léčbě byl použit preparát Botox® v dávce 300 U, ředěný do 30 ml fyziologického roztoku. BTA byl aplikován do 30 míst (10 U/ml) močového měchýře mimo trigona. Endoskopická aplikace byla prováděna submukózně a vizuálně kontrolována. Permanentní močový katétr jsme nechali po výkonu zavedený po dobu 24 hod a po jeho odstranění se pacienti vraceli zpět k technice intermitentní autokatetrizace.

Délka základní části studie byla 12 týdnů, dále navazuje dlouhodobé sledování pacientů s vyplněním mikčního deníku každé čtyři týdny. Urodynamické vyšetření a vyplnění mikčního deníku bylo provedeno před léčbou a 12 týdnů po léčbě. Efektivitu léčby měříme změnou sledovaných urodynamických parametrů a poklesem počtu epizod inkontinence za sledované období 12 týdnů. Stav kontinence pacienta byl definován jako stav ve 12. týdnu léčby, kdy pacient přestal nosit inkontinenční pomůcky (pleny, kondomové urinály). Délku trvání účinku léčby vyhodnocujeme z mikčních deníků vyplňovaných při dlouhodobém sledování pacientů.

Tabulka 2. Výsledky sledovaných parametrů u jednotlivých skupin

Parametr	N = 10		
	Před léčbou	Po léčbě (12. týden)	p
BC_IDC (ml)	147,3±56,4	378,2±91,2	<0,05
Pdetmax (cm H ₂ O)	84,2±25,3	53,1±18,4	<0,05
CC (ml)	212,2±84,2	442,5±81,7	<0,05
Compliance (ml/cm H ₂ O)	5,2±1,9	17,1±15,8	<0,05
Frekvence katetrizace *	39,1±5,1	26,3±3,9	<0,05
Počet epizod inkontinence*	13,8±5,1	3,2±0,9	<0,05
BC_IDC – kapacita moč. měchýře při první netlumené kontrakci Pdetmax – maximální detruzorový tlak při netlumené kontrakci, CC – cystometrická kapacita * Frekvence katetrizace a počet epizod inkontinence je uváděn za sledované referenční období 5 dnů			

Pro analýzu skupiny jsme použili párový t-test. Jako hladinu významnosti stanovujeme p < 0,05. Výsledky jsou prezentovány jako průměr ± směrodatná odchylka výběru.

Studie byla schválena Multicentrickou etickou komisí při Krajské nemocnici Liberec a. s. a Státním úřadem pro kontrolu léčiv.

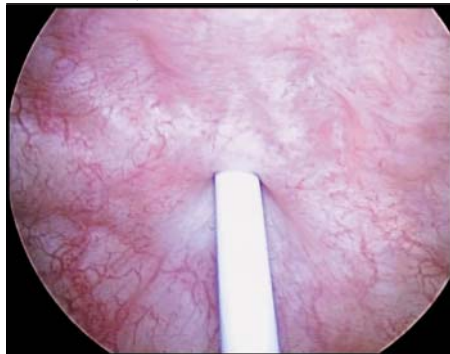
Výsledky

Průměrný počet epizod inkontinence ve sledovaném období (pět dní) před zahájením léčby byl 13,8±5,1. Po aplikaci BTA došlo ke zlepšení na 3,2±0,9 epizody inkontinence za sledované období tj. o 77 % (p<0,05). Počet mikcí/katetrizací po léčbě významně poklesl z 39,1±5,1 na 26,3±3,9 (p<0,05). Bylo pozorováno významné zlepšení sledovaných urodynamických parametrů. Došlo ke zvětšení maximální cystometrické kapacity z 212,2±84,2 ml na 442,5±81,7 ml (p<0,05), ke zvýšení objemu močového měchýře v době první netlumené kontrakce z 147,3±56,4 ml na 378,2±91,2 ml (p<0,05) a poklesu maximálního detruzorového tlaku v době netlumené kontrakce z 84,2±25,3 cm H₂O na 53,1±18,4 cm H₂O (p<0,05). Dvanáct týdnů po léčbě bylo kontinentních devět z deseti pacientů, tj. 90 % pacientů.

Délka trvání efektu léčby (kontinence) byla 7,5±2,2 měsíců. Výsledky shrnuje tabulka 2. Při aplikaci jsme nezaznamenali žádné komplikace.

Diskuze

Standardní cestou aplikace BTA je podání formou intramuskulární injekce (obrázek 1). Aplikace do detruzoru močového měchýře při jeho variabilní síle s sebou přináší riziko podání BTA mimo cílový prostor v případě tenkých detruzorů nebo riziko systémového podání v případě aplikace do cévy ve svalovině (významně zvyšuje možný systémový nežádoucí účinek léku). Stále častěji se pro podání BTA do detruzoru používá termín „intramurální“. Tento termín lépe vystihuje nejistotu přesné lokalizace

Obrázek 1. Aplikace léku do detruzoru

Jehla se zavádí kolmo nebo s minimálním sklonem do detruzoru močového měchýře do hloubky 4–5 mm bez možnosti opticky kontrolovat místo aplikace

aplikace BTA a nahrazuje výraz „intramuskulární“ aplikace.

Přesným zhodnocením cílového distribučního prostoru po aplikaci BTA do detruzoru se zabýval Mehnert, et al., kteří ve své pilotní práci hodnotili u šesti pacientů distribuci BTA v detruzoru. K léčbě použili standardně cystoskopicky aplikovaný BTA s přidáním magnetické kontrastní látky gadopentátu. Ihned po aplikaci provedli magnetickou rezonanci. Prokázali, že až 17,6 % objemu podané BTA látky bylo v perivezikální tukové tkáni a tedy mimo cílový distribuční prostor (8). Variabilita síly detruzoru je závislá především na pohlaví, věku, náplni měchýře a přítomnosti neurogenní léze či obstrukce. Ke zhodnocení tloušťky detruzoru lze použít ultrazvuk.

Bezesporu největší zkušenosti jsou s aplikací do detruzoru močového měchýře (9). Největší srovnávací studii publikoval Karsenty, který shrnul výsledky 15 randomizovaných studií na více než 600 pacientech s neurogenní poruchou mikce. Použití BTA významně snížilo počet inkontinencí až o 60–80 % v porovnání se vstupním stavem pacientů. 47–80 % pacientů je kompletně kontinentních mezi intervaly katetrizace. Počet denních mikcí se zredukoval o 40–60 % a 28–58 % pacientů je schopno snížit nebo vysadit anticholinergika. Podobně se zlepšila i většina sledovaných urodynamických parametrů. Došlo k poklesu maximálního detruzorového tlaku během netlumené kontrakce až u 40–60 % pacientů a ke zvýšení cystometrické kapacity od 40 % do 233 % (10).

V naší práci jsme použili submukózní podání léku. Hlavní výhodou této formy aplikace vidíme v tom, že se při tomto způsobu aplikace vytváří tzv. „bulking“ sliznice, který je vizuálně dobře patrný a lze tak přesně kontrolovat cílový prostor aplikace léku (obrázek 2a–c). Množství látky, které se při aplikaci dostává mimo distribuční prostor je prakticky nulové.

Relativním problémem může nastat při aplikaci BTA u pacientů s výraznou trabekulární hypertrofií svaloviny detruzoru, kde jsou vytvořeny hypertrofické svalové trávce s množstvím pseudodivertiklů mezi nimi. Zde se nám osvědčilo aplikovat BTA do vrcholu svalového trávce. Při aplikaci se snažíme aplikovat lék do 30 míst detruzoru tak, aby byla vytvořena rovnoměrná síť aplikačních míst. Vzhledem k tomu, že pro submukózní aplikaci je třeba zavést jehlu hodně tangenciálně, osvědčilo se nám vynechat pruh sliznice o šířce asi 30 mm na zadní stěně v přímém směru k nástroji, kam se jehla tangenciálně špatně zavádí. Při výkonu, stejně jako většina jiných autorů, šetříme trigonum močového měchýře z obavy před vznikem vezikoureterálního refluxu (VUR). Existují ovšem i práce, které vznik nebo zhoršení pre-existujícího VUR po aplikaci BTA do oblasti trigonu nepotvrzují (11).

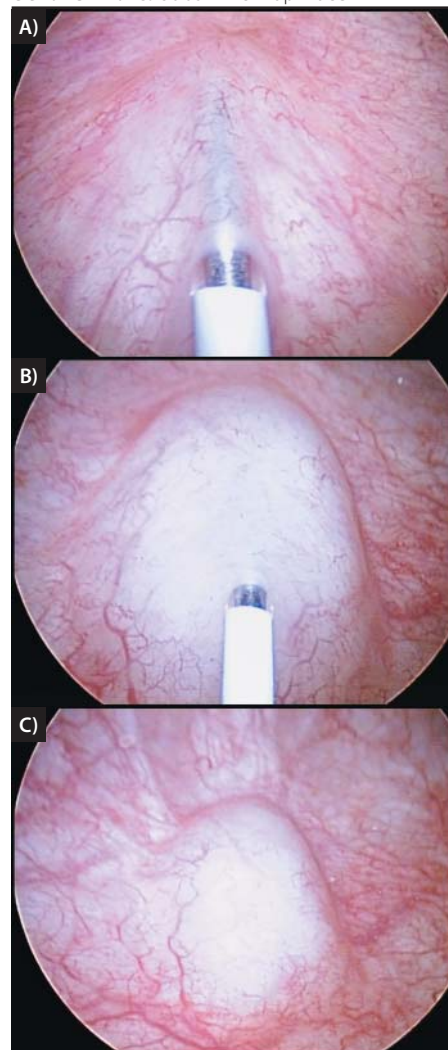
Při subslizniční aplikaci jsme v naší studii prokázali významné zlepšení sledovaných urodynamických parametrů. Nejobsáhlejší práci o subslizniční aplikaci publikoval Kuo, který referoval výsledky léčby souboru 45 pacientů s idiopatickou detruzorovou hyperaktivitou refrakterních na klasickou anticholinergní medikaci. Soubor rozdělil na třetiny a BTA aplikoval v dávce 100 U do detruzoru močového měchýře, subslizničně a ve formě roztoku k instilační léčbě. Úspěšnost hodnotil dle dotazníku, poklesu počtu inkontinencí a efekt dosáhl u 93 %, 80 %, resp. 67 % pacientů. Efekt léčby klesl po 6 měsících u 67 %, 47 %, resp. u 13 % pacientů. Výsledky aplikace léku do detruzoru a subslizničně se v této práci jeví při limitovaném počtu pacientů jako srovnatelné, efektivita léčby formou instilace léku je nižší a časem rychle klesá (12).

Prokázali jsme délku efektu srovnatelnou s výsledky prací při aplikaci BTA do detruzoru močového měchýře. Karsenty, et al. (10) referuje, že klinický a urodynamický efekt terapie BTA kulminuje mezi 1–4 týdnem po aplikaci a udržuje se po dobu 24–36 týdnů, některé práce ale udávají výrazně delší efekt terapie (9, 13). Krhut, et al. prokázali na souboru devíti pacientek s neurogenní hyperaktivitou detruzoru při roztroušené skleróze, které byly léčeny aplikací 1000 U Dysportu®, efekt léčby 12,3 (10–15) měsíce (17). Při porovnání podání BTA intramurálně do detruzoru nebo subslizničně Krhut, et al. na souboru 32 pacientů s neurogenní hyperaktivitou detruzoru po spinálním poranění neprokázali rozdíl mezi oběma formami aplikace (18).

V našem souboru pacienti po celou dobu studie neužívali anticholinergika, tím je možné zdůvodnit relativně kratší dobu trvání účinku

léčby (udržení kontinence) v porovnání s dostupnými údaji. Délka účinku terapie je modifikována v závislosti na současném používání anticholinergik. Právě v nesourodosti protokolů, jak jsou během aplikace BTA podávána anticholinergika, je slabina některých z citovaných prací. Po vymizení efektu je aplikaci BTA možno opakovat. Doposud nebylo prokázáno, že by opakovaná aplikace BTA měla negativní vliv na dolní močové cesty (6, 13).

K léčbě jsme použili dávku 300 U Botoxu®. Dávka BTA není dosud jednoznačně určena. Pro léčbu neurogenní aktivity detruzoru je akceptovaná dávka 200–300 U Botoxu®. S rostoucí dávkou roste efektivita léčby (14), nižší dávky (100–150 U Botoxu®) jsou v léčbě neurogenní hyperaktivity detruzoru často neúčinné (15). Používáme preparát Botox®, se kterým jsou největší klinické zkušenosti. V klinické praxi se nyní používají sérotypy A a B. Na trhu

Obrázek 2a–c. Subslizniční aplikace

Jehla se zavádí tangenciálně pod sliznici močového měchýře (2a). Při aplikaci se vytváří typická bubla jako důkaz aplikace do subslizničního prostoru (2b–c)

jsou tři firemní preparáty sérotypu A (BOTOX®, DYSPORT®, XEOMIN®) a dva preparáty sérotypu B (MYOBLOC®, NEUROBLOC®). Ve světě jsou zatím běžně používány preparáty sérotypu A. Ačkoli jde o stejný sérotyp, nelze je považovat za genericky shodné, liší se také výrobní proces. Historicky je považováno, že 1 U Botoxu® odpovídá 3 až 5 U Dysportu®. V porovnání efektivity Dysportu® a Botoxu® v poměru dávky 3:1 má Dysport® silnější efekt, delší dobu trvání léčby, ale také více nežádoucích účinků než Botox®. To potvrzuje, že v praxi lze použít asi lépe poměr <3:1 (19). Sérotyp B, který byl nedávno uveden na trh vykazuje jinou míru efektivity, délky trvání účinku, imunitního profilu a pravděpodobně i mechanismu účinku (16). Udává se také více vedlejších účinků po aplikaci sérotypu B. Sérotyp typu A vykazuje dle dosud provedených studií lehce delší interval efektu. Sérotyp B se jeví jako výhodné podat tehdy, pokud se po opakovaných aplikacích sérotypu A pacient imunizuje a tím se sníží jeho léčebná odpověď.

Výkon lze u pacientů s kompletní míšní lézí provést bez anestezie, přesto se nám pro lepší komfort pacienta osvědčilo jeho provedení v krátké celkové anestezii. Zvláště u pacientů s malou kapacitou měchýře je výkon bez anestezie provázen nepříjemnými vegetativními příznaky a zvýšenou spasticitou dolních končetin. Zvýšenou pozornost je třeba věnovat pacientům s anamnézou syndromu autonomní dysreflexie. K aplikaci BTA postačí zcela standardní endoskopické vybavení.

Při aplikaci jsme nezaznamenali žádné komplikace během výkonu. Obvyklé je zcela minimální kapilární krvácení z místa vpichu, které rychle ustupuje. Při větším krvácení lze místo vpichu koagulovat. Aplikace BTA se může projevit také systémovými komplikacemi či nežádoucími účinky. Nejčastěji jde o přechodnou svalovou slabost, obštipace, sucho v ústech

nebo poruchy vizu. Ke kontraindikacím patří: myastenia gravis, současné podávání aminoglykosidových antibiotik, koagulopatie a močový měchýř s nízkou compliance při strukturálních změnách detruzoru.

Závěr

Submukózní aplikace BTA v léčbě neurogení hyperaktivity detruzoru je novou alternativou intramurální aplikace. Po léčbě došlo k významnému zlepšení sledovaných urodynamických parametrů. Dobré výsledky subsliční aplikace nabízí pacientům novou cestu aplikace s minimalizací rizika systémového podání a možných nežádoucích účinků léku.

Literatura

1. Dykstra D, Sidi A, Scott A, et al. Effects of botulinum-A toxin on detrusor sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol* 1988; 139: 919–922.
2. Leippold T, Reitz A, Schurch B. Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorders: current state of the art. *Eur Urol* 2003; 44: 165–174.
3. Dong M, Yeh F, Tepp WH, et al. SV2 is the protein receptor for botulinum neurotoxin A. *Science* 2006; 312: 692–696.
4. Apostolidis A, Papat R, Yiangou Y, Cockayne D, Ford A, Davis J, et al. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibres following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *JUrol* 2005; 174: 977–983.
5. Giannantonì A, Di Stasi S, Nadricchi V, Zuchi A, Machcioni L, Bini V, et al. Botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle decrease nerve growth factor bladder tissue levels in patients with neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2006; 175: 2341–2344.
6. Haferkamp A, Schurch B, Reitz A, Krengel U, Grosse J, et al. Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type A in overactive neurogenic bladder. *Eur Urol* 2004; 46: 784–791.
7. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, Van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A. Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003; 61(1): 37–49.
8. Mehnert U, Boy S, Schmid M, Reitz A, von Hessling A, Hodler J, et al. A morphological evaluation of botulinum neuro-

toxin A injections into detrusor muscle using magnetic resonance imaging. *J Urol* 2009; 27: 397–409.

9. Patel A, Patterson J, Chapple C. Botulinum Toxin injections for neurogenic and idiopathic detrusor overactivity: A critical analysis of results. *Eur Urol* 2006; 50: 684–710.

10. Karsenty G, Denys P, Amarengo G, et al. Botulinum toxin A (Botox®) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol* 2008; 53: 275–87.

11. Meguid TA. Botulinumtoxin-A injections into neurogenic overactive bladder – to include or exclude the trigone? A prospective randomized, controlled trial. *J Urol* 2010; 184: 2423–2428.

12. Kuo HC. Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injection of botulinum toxin A for idiopathic detrusor overactivity. *J Urol* 2007; 178: 1359–1363.

13. Giannantonì A, Mearini E, Del Zengrano M, Perena M. Six year follow-up of botulinum toxin A intradetrusorial injection in patient with refractory neurogenic detrusor overactivity: clinical and urodynamic results. *EurUrol*. In press; doi: 10.1016/j.eururo.2008.08.048.

14. Truzzi JC, Bruschini H, Simoneti R, Miguel S. What is the best dose for intravesical botulinum A toxin injection in overactive bladder treatment? A prospective randomised preliminary study. Join meeting of the International Continence Society (ICS) and the International Uro-Gynecological association (IUGA), Paris, France, Aug 25–27, 2004.

15. Gausse A, Tunuguntla HS, Rodroiguez G, Velazquez D. Dose finding prospective randomized study to evaluate the efficacy and safety of botulinum A toxin for refractory idiopathic overactive bladder. Interanational Continence Society Annual Meeting, Montreal, Canada, Aug 2005: Abstract 254.

16. Reitz J, Schurch B. Botulinum toxin type B injection for management of type A resistant neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2004; 171: 804–805.

17. Krhut J, Zachoval R, Hradílek O, Zapletalová O. Botulotoxin v léčbě detruzorové hyperaktivity u pacientek s roztroušenou sklerózou. *Cesk Slov neurol N* 2008; 71/104(4): 429–434.

18. Krhut J, Šámal V, Němec D. Porovnání efektivity intradetrusorové a subsliční injekce botulinumtoxinu A u pacientů s neurogení hyperaktivitou detruzoru. *Ces Urol* 2011; 15(Suppl. 2): 75 (abstrakt 107).

19. Sampaio C, Costa J, Ferreira JJ. Clinical comparability of marketed formulations of botulinum toxin. *Mov Disord* 2004; 19(Suppl. 8): 129–136.

MUDr. Vladimír Šámal

*Urologické oddělení
Krajská nemocnice Liberec, a.s.
Husova 10, 460 63 Liberec
vladimir.samal@nemlib.cz*