

BOTULINUM TOXIN IN THE TREATMENT OF CHRONIC PELVIC PAIN¹¹

Assist. Veselka Mihaylova,
Department of Health Care,
University of Ruse "Angel Kanchev"
Phone: +359 79586861
E-mail: vmihaylova@uni-ruse.bg

Abstract: Chronic pelvic pain is a common multifactorial condition affecting 6% to 27% of women aged 18-50 years worldwide. It is defined as chronic or recurrent abdomino-perineal-pelvic pain, hypersensitivity, or discomfort lasting six months, usually associated with changes in sexual dysfunction without a clear etiology. A major source of morbidity in women worldwide, resulting in reduced quality of life, reduced ability to work and significant use of health resources. Treatment may include psychological therapy due to the presence of associated negative cognitive symptoms such as anxiety and behavioral sequelae, physical therapy, pharmacotherapy, and sometimes surgery. Chronic pelvic pain should be addressed in a multispecialty and multidisciplinary setting with the collaboration of various experts. Botulinum toxin treatment by injection into the pelvic floor muscles was first described twenty years ago. Administered in therapeutic doses, it causes localized muscle weakness or temporary paralysis. Its potential use has been recognized for the past ten years as a successful method of treating vaginismus. The aim of this paper is to review the literature on botulinum toxin as a treatment for female sexual and genitourinary dysfunction, focusing on recent empirical findings.

Keywords: botulinum toxin, vaginismus, pelvic pain syndrome, sexual dysfunction, dysmenorrhea, dyspareunia

JEL Codes: I1, I12

ВЪВЕДЕНИЕ

Хроничната болка в таза е често срещано многофакторно състояние, засягащо 6% до 27% от жените на възраст 18-50 години по света. Тя се дефинира като персистираща болка, продължаваща повече от шест месеца или с повтарящи се епизоди на коремно-перинео-тазова болка, свръхчувствителност или дискомфорт, често свързани със сексуална дисфункция при липса на определена етиология (Spruijt, A., Klerkx, M., Kelder, C., et al. 2022).

Тазовата болката може да бъде фокусирана в рамките на един орган или повече от един тазов орган, включително пикочен мехур, уретра, вагина, ректум, анус и цялата тазова мускулатура. При жени болката може да прояви с различни симптоми, включително диспареуния, вагинизъм, дисменорея, дисхезия и дисменорея. Може също да причини симптоми на долните пикочни пътища, като често, неотложно, затруднено уриниране и болка при уриниране (Chen, C., Meng, E., 2020).

Управлението на хроничната тазова болка се основава на био-психосоциален модел, който включва активно участие на пациентите. Фармакологичните и нефармакологичните интервенции като психотерапия, физиотерапия, лекарства и инвазивни лечения рядко работят изолирано и често трябва да се разглеждат заедно като част от персонализирана стратегия за лечение (Zhang, Y., Smith, P., 2018).

ИЗЛОЖЕНИЕ

Хроничната болка в таза е основен източник на заболяемост при жените по света, което води до понижено качество на живот, намалена способност за работа и значително използване на здравни ресурси (Latthe, A., Latthe, M., Say, L., et al. 2006). Често се свързва с отрицателни когнитивни, поведенчески, сексуални и емоционални последици, както и със симптоми предполагащи дисфункция на тазовото дъно. Причините могат да включват локална патология като инфекции, злокачествено заболяване или първично анатомично, функционално или неврогенно заболяване на тазовите органи (Panunzio, A., Tafuri, A., Mazzucato, G., et al. 2022).

¹¹ Докладът е представен на 27.10.2023 г. в секция Здравни грижи с оригинално заглавие на български език: Ботулинов токсин при лечение на хронична тазова болка

Освен ежедневната болка, пациентите често съобщават за симптоми като болезнен полов акт (диспареуния), болезнени движения на червата (дисхезия) и обостряне на менструалната болка (дисменорея) (Abbott, J., 2009).

Разграничават се няколко основно установени генито-тазови разстройства:

- ✓ **Диспареуния** е болезнен полов акт, при който може да възникне болка по външните гениталии, във влагалището или по-дълбоко в таза поради множество медицински, физически, социални или психологически причини. Като цяло се съобщава, че разпространението на диспареуния засяга между 8%–21,1% от жените (Bautrant, E., Franke, O., Amiel, C., et al. 2021).
- ✓ **Вулвдиния** се характеризира като генитална болка без ясна етиология, която може да е резултат от полов акт и причинява сексуално болково разстройство. В общата популация изчисленото разпространение на вулвдиния варира от 10% до 28% при жени в репродуктивна възраст (Sorensen, J., Bautista, E., Lamvu G., et al. 2018).
- ✓ **Вагинизъм** е психологическо разстройство проявяващо се със страх, безпокойство от проникване и физическо разстройство, което се отбелязва чрез вагинален спазъм. Различни психологически фактори са свързани с вагинизма, като травматични сексуални преживявания, сексуално насилие, строго религиозно и/или строго сексуално възпитание, страх и/или тревожност, но не винаги са свързани с психологически проблеми и някои пациенти дават отрицателна анамнеза за тези фактори (Lahaie, M. A., Boyer, S. C., Amsel, R., et. all. 2010).
- ✓ **Дисменорея** често се свързва с хронична тазова болка от маточен произход, включително болезнени маточни контракции и диспареуния. Асоциативно наречена **«Синдром на болезнената матка»**. Тежките и инвалидизиращи форми на дисменорея са често срещано оплакване със значително въздействие върху качеството на живот на жените, производителността на труда и използването на здравни грижи. Първична дисменорея се среща при 60 % – 91 % от жените (Hong, J., Mark, J., Gita, M., 2014).

Диспареуния, вагинизъм, вестибулодиния и персистиращо разстройство на гениталната възбуда са женски сексуални дисфункции със загадъчна патофизиология и ограничени възможности за лечение. Това е друг важен проблем, който може да намали качеството на живот и да увеличи разходите за здравеопазване (Dick, B., Natale, C., Reddy, A., 2021).

Стратегиите за лечение на хроничната тазова болка от неизяснен характер включва когнитивно-поведенческа терапия, сексуална терапия, физиотерапия на тазовото дъно и прогресивна вагинална дилатация. Могат да бъдат включени невромодулиращи подходи като TENS (транскутанна електрическа нервна стимулация) и електромиографски (EMG) биофийдбек. Фармакологично лечението включва хормони, локални анестетици и перорални лекарства, които обикновено се използват за болка. През последните 10-сет години, като комплекс от терапевтичния план успешно се прилага и ботулинов токсин (Erbguth, J., 2008).

Ботулинът е бактериален невротоксин, действащ като пресинаптичен невромускулен блокиращ агент и инхибиращ освобождаването на ацетилхолин от окончанията на нервните влакна. Този ефект определя преходна релаксация на скелетните мускули и предизвиква аналгетичен ефект чрез намаляване на мускулната хиперактивност. Ноцицептивните ефекти на ботулинов токсин А също са показани върху сензорните неврони чрез предотвратяване на освобождаването на невротрансмитер от сензорни периферни нервни влакна, участващи в генеза на болка. Ботулиновият токсин е призната възможност за лечение на автономни разстройства, спастичност и хиперкинетични нарушения на движението, за лечение на бръчки в козметика, за спастичност на горните крайници, хемифациален спазъм, блефароспазм и хиперидроза (Wheeler, A., Smith, S., 2013).

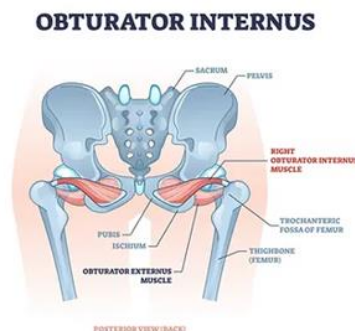
Ботулиновият невротоксин (BoNT) включва седем различни серотипа (А до G) и повече от 40 подтипа. Тези серотипове имат подобен механизъм за инхибиране на освобождаването на ацетилхолин (ACh), но имат различна мощност на действие. Сред различните подтипове на BoNT-A, A1 е единствената изоформа за терапевтична цел поради високата ефективност и дългата продължителност на парализата (Peck, M., Smith, T., Anniballi, F., et al. 2017).

BoNT-A е използван за първи път за терапевтични цели през 60-те години на миналия век, когато д-р Алън Б. Скот, офталмолог инжектира BoNT-A в екстраокуларните мускули на маймуни за лечение на страбизъм. Неговите резултати са довели до успешно приложение при хора (Joo, J., Agachan, F., Wolff, B., et al. 1996). Инжекцията BoNT-A се използва за парализиране на мускулите и нейният ефект е локализиран, частичен и обратим. След инжектиране BoNT-A може да намали хипертоничното налягане и да подобри спазмите на тазовите мускули. Настъпва парализа на мускула след 2-5 дни. Функционалните ефекти обикновено могат да продължат от три до шест месеца. Този дългосрочен, но обратим ефект прави BoNT-A важна терапия за голямо разнообразие от невромускулни заболявания (Chen, C., Meng, E., 2020).

В акушеро-гинекологичната практика изследователите Брийн и Вапнек за първи път съобщават за инжектиране на BoNT-A за лечение на вагинизъм през 1997 г. (Yingchun, Z., Christopher, S., 2018). Постепенно започват редица проучвания за ефективността на метода. Серия от случаи съобщава за 24 жени със значителен вагинизъм, при които стандартните терапии са се провалили. При средно 12 месеца проследяване, 96% са имали малко или никакво мускулно съпротивление при прегледа, а 75% са постигнали успешен полов акт. Няма рецидиви, нито са отбелязани значителни странични ефекти. Друго пилотно проучване на прилага инжектиране на токсина в pubococcygeus и puborectalis за лечение на хронична тазова болка при 12 жени. Проследявайки ефекта след приложението с мускулна хипертоничност на тазовото дъно демонстрира подобрения в хипертоничността и симптомите. Поради обратимия ефект и естествения метаболизъм от тялото, често се налага лечение с многократно инжектиране на BoNT-A. Ниска доза BoNT-A се инжектира в други мускулни групи на тялото на тримесечни интервали, тъй като е малко вероятно да предизвика значителни странични ефекти (Jarvis, K., Abbott, A., Lenart, B., 2004).

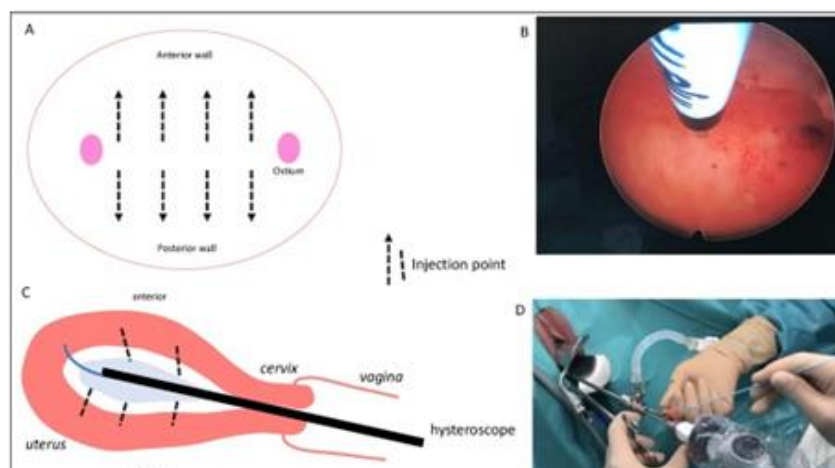
Италианска група докладва за техния опит при лечение на 67 жени с комбинация от прояви, всички от които са имали сексуална дисфункция, която те класифицират като доживотен вагинизъм или доживотна диспареуния, довела до хронична тазова. Интервенцията се състои от инжектиране на 20 U BoNT-A на всеки 2-3 месеца в мускул Леватор ани. Те документират намаляване на симптомите с 46–76% със степен на „излекуване“ от 20–46% със среден брой от 3 периодични апликации на токсина. Проследявайки чрез експерт невролог активността в мускулите на тазовото дъно с електромиография (ЕМГ). Поради обратимия ефект и естествения метаболизъм от тялото, често се налага лечение с многократно инжектиране на BoNT-A. Ниска доза BoNT-A се инжектира в други мускулни групи на тялото на тримесечни интервали, тъй като е малко вероятно да предизвика значителни странични ефекти (Tarazona-Motes, M., Albaladejo-Belmonte, M., Nohales-Alfonso., et al. 2021).

Акушер-гинеколози от Австралия описват опростен метод за приложение на ботулиновия токсин при пациенти със силен спазъм на тазовата мускулатура довела до затруднено, дори невъзможно движение. Ботулиновият токсин в доза от 300 единици се разрежда в 15 ml 0,75% разтвор на Ропивакаин в спринцовка от 20 ml. Токсинът се въвежда в мускул пубококцигеус и мускул обтуратор интернус. След приложената интервенция авторите отбелязват, че процедура е ценна при лечение на жени, при които спазъмът на тазовия мускул е довел до значително функционално увреждане (Evans, F., Porter, M., 2015).



Фиг. № 1 Мускул за апликация на ботулинов токсин (Evans, F., Porter, M., 2015)

През 2018 г. френски лекари провеждат отворено несравнително проучване върху 30 пациентки с тежка дисменорея. Всички жени са имали неуспех от обичайното лечение с болкоуспокояващи, противовъзпалителни лекарства, контрацептиви, терапия за потискане на менструалния цикъл и отрицателен резултат от ЯМР и лапароскопия за ендометриоза. При тези жени с неуспех от обичайната терапия се предлага ново лечение с инжектиране на 200 единици ботулинов токсин в миометриума на матката, под хистероскопски контрол. Основните резултати посочват, че качество на живот при тези жени се е подобрило драстично. На 6-ия месец от интервенцията 47% от изследваните жени не дават данни за поява на болка, 40% са апликирани с по-ниска доза, поради проява на лека симптоматика (Eric, B., Oona F., Christophe, A., et all. 2021).



Фиг. № 2 Хистероскопско апликиране на ботулинов токсин (Eric, B., Oona F., Christophe, A., et all. 2021)

Проучването демонстрира значителен успех при лечението на дисменорея и хроничната тазова болка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализът на настоящата литература предполага, че инжекциите на BoNT-A осигуряват обещаващи резултати при облекчаване на симптомите на болка в тазовото дъно и иридиращ мускулен спазъм. Ефективността на инжекциите с ботулинов токсин при мускулна хипертония и спазъм на тазовото дъно е демонстрирана в множество проспективни и рандомизирани проучвания. Употребата е безопасна и лесно приложима и в амбулаторни условия. Изявата на странични ефекти е сведена до минимум, което ясно посочва въвеждането на токсина в стратегиите за лечение на хроничната тазова болка.

Невротоксинът е известен с успешното лечение на редица автономни разстройства в офталмология, дерматология и неврология. За лечение на хронична болка в таза са необходими повече изследвания, за да се оцени неговата ефективност. Към днешна дата по-малко от 200 жени са били лекувани по света. Поради малката извадка са необходими висококачествени клинични изпитвания за това нововъзникващо лечение.

REFERENCES

Abbott J. (2009). Gynecological indications for the use of botulinum toxin in women with chronic pelvic pain. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*, 54(5), 647–653. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2009.01.036>

Barbara I. Karp, Pamela Stratton, Applications of botulinum toxin to the female pelvic floor: Botulinum toxin for genito-pelvic pain penetration disorder and chronic pelvic pain in women, *Toxicon*, 2023,107162, ISSN 0041-0101, <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2023.107162>.

Bautrant, E., Franké, O., Amiel, C., Bensousan, T., Thiers-Bautrant, D., & Levêque, C. (2021). Treatment of acute dysmenorrhoea and pelvic pain syndrome of uterine origin with myometrial

botulinum toxin injections under hysteroscopy: A pilot study. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*, 50(4), 101972. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101972>

Chen, C. L., & Meng, E. (2020). Can Botulinum Toxin A Play A Role In Treatment Of Chronic Pelvic Pain Syndrome In Female Patients-Clinical and Animal Evidence. *Toxins*, 12(2), 110. <https://doi.org/10.3390/toxins12020110>

Dick, B., Natale, C., Reddy, A., Akula, K. P., Yousif, A., & Hellstrom, W. J. G. (2021). Application of Botulinum Neurotoxin in Female Sexual and Genitourinary Dysfunction: A Review of Current Practices. *Sexual medicine reviews*, 9(1), 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2020.01.003>

Erbguth F. J. (2008). From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria: 1996), 115(4), 559–565. <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0728-2>

Eric Baurant, Oona Franké, Christophe Amiel, Thierry Bensousan, Dominique Thiers-Baurant, Christine Levêque, Treatment of acute dysmenorrhoea and pelvic pain syndrome of uterine origin with myometrial botulinum toxin injections under hysteroscopy: A pilot study, *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, Volume 50, Issue 4, 2021, 101972, ISSN 2468-7847, <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101972>.

Evans, S. F., & Porter, J. M. (2015). Simplified technique for injection of Botulinum Toxin to Obturator Internus muscle using ultrasound-guided nerve stimulation for persistent pelvic pain. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*, 55(6), 612–614. <https://doi.org/10.1111/ajo.12381>

Hong Ju, Mark Jones, Gita Mishra, The Prevalence and Risk Factors of Dysmenorrhea, *Epidemiologic Reviews*, Volume 36, Issue 1, 2014, Pages 104–113, <https://doi.org/10.1093/epirev/mxt009>

Jarvis, S.K., Abbott, J.A., Lenart, M.B., Steensma, A. and Vancaillie, T.G. (2004), Pilot study of botulinum toxin type A in the treatment of chronic pelvic pain associated with spasm of the levator ani muscles. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 44: 46-50. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2004.00163.x>

Joo JS, Agachan F, Wolff B, Nogueras JJ, Wexner SD. Initial North American experience with botulinum toxin type A for treatment of anismus. *Dis Colon Rectum*. 1996 Oct;39(10):1107-11. doi: 10.1007/BF02081409. PMID: 8831524.

Lahaie, M. A., Boyer, S. C., Amsel, R., Khalifé, S., & Binik, Y. M. (2010). Vaginismus: a review of the literature on the classification/diagnosis, etiology and treatment. *Women's health* (London, England), 6(5), 705–719. <https://doi.org/10.2217/whe.10.46>

Latthe, P., Latthe, M., Say, L., Gülmezoglu, M., & Khan, K. S. (2006). WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. *BMC public health*, 6, 177. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-6-177>

Panunzio, A., Tafuri, A., Mazzucato, G., Cerrato, C., Orlando, R., Pagliarulo, V., Antonelli, A., & Cerruto, M. A. (2022). Botulinum Toxin-A Injection in Chronic Pelvic Pain Syndrome Treatment: A Systematic Review and Pooled Meta-Analysis. *Toxins*, 14(1), 25. <https://doi.org/10.3390/toxins14010025>

Peck MW, Smith TJ, Anniballi F, Austin JW, Bano L, Bradshaw M, Cuervo P, Cheng LW, Derman Y, Dorner BG, Fisher A, Hill KK, Kalb SR, Korkeala H, Lindström M, Lista F, Lúquez C, Mazuet C, Pirazzini M, Popoff MR, Rossetto O, Rummel A, Sesardic D, Singh BR, Stringer SC. Historical Perspectives and Guidelines for Botulinum Neurotoxin Subtype Nomenclature. *Toxins* (Basel). 2017 Jan 18;9(1):38. doi: 10.3390/toxins9010038. PMID: 28106761; PMCID: PMC5308270.

Sorensen, J., Bautista, K. E., Lamvu, G., & Feranec, J. (2018). Evaluation and Treatment of Female Sexual Pain: A Clinical Review. *Cureus*, 10(3), e2379. <https://doi.org/10.7759/cureus.2379>

Spruijt, M. A., Klerkx, W. M., Kelder, J. C., Kluivers, K. B., & Kerkhof, M. H. (2022). The efficacy of botulinum toxin a injections in pelvic floor muscles in chronic pelvic pain patients: a

systematic review and meta-analysis. International urogynecology journal, 33(11), 2951–2961. <https://doi.org/10.1007/s00192-022-05115-7>

Tarazona-Motes, M., Albaladejo-Belmonte, M., Nohales-Alfonso, F. J., De-Arriba, M., Garcia-Casado, J., & Alberola-Rubio, J. (2021). Treatment of Dyspareunia with Botulinum Neurotoxin Type A: Clinical Improvement and Influence of Patients' Characteristics. International journal of environmental research and public health, 18(16), 8783. <https://doi.org/10.3390/ijerph18168783>

Wheeler, A., & Smith, H. S. (2013). Botulinum toxins: mechanisms of action, antinociception and clinical applications. Toxicology, 306, 124–146. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.02.006>

Whitcup S. M. (2021). The History of Botulinum Toxins in Medicine: A Thousand Year Journey. Handbook of experimental pharmacology, 263, 3–10. https://doi.org/10.1007/164_2019_271

Yingchun Zhang, Christopher P. Smith, Botulinum toxin to treat pelvic pain, Toxicon, Volume 147, 2018, Pages 129-133, ISSN 0041-0101, <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2017.08.017>.

Zhang, Y., & Smith, C. P. (2018). Botulinum toxin to treat pelvic pain. Toxicon: official journal of the International Society on Toxinology, 147, 129–133. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2017.08.017>

Докладът отразява резултати от работата по проект № 2023 – ФОЗЗГ – 01, финансиран от фонд „Научни изследвания“ на Русенския университет.