

IMPORTANȚA DIAGNOSTICULUI PREOPERATOR URODINAMIC ÎN TRATAMENTUL INJECTABIL CU TOXINA BOTULINICĂ LA PACIENTE CU DETRUSOR HIPERACTIV IDIOPATIC

CZU: 616.62-008.22-07-085

<https://doi.org/10.52673/18570461.22.1-64.07>Doctoranda **Mihaela IVANOV**E-mail: mihaela.litovcenco@gmail.comORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5990-320x>Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar **Emil CEBAN**E-mail: emil.ceban@usmf.mdORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1583-2884>

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

PRE-OPERATIVE DIAGNOSIS IMPORTANCE OF URODYNAMICS IN BOTULINUM TOXIN INJECTION TREATMENT FOR PATIENTS WITH IDIOPATHIC OVERACTIVE DETRUSOR

Summary. In this research, there were obtained clinical data based on the necessity and importance of performing urodynamic tests up to the actual injection procedure with botulinum toxin type A of the detrusor muscle, at the patient diagnosed with overactive bladder and detrusor overactivity, offering a guarantee of an effective and long-term result of treatment and providing predictive parameters for some postoperative complications. Urodynamic diagnosis is suitable for patients with OAB refractory to conservative empirical therapy and for providing additional information about the cause of urinary symptoms by confirming the diagnosis of detrusor overactivity.

Keywords: overactive bladder, overactive detrusor, botulinum toxin, intravesical injection, inferior urinary tract.

Rezumat. În cercetarea efectuată au fost obținute date clinice despre necesitatea și importanța efectuării testelor urodinamice până la procedura propriu-zisă de injectare cu toxina botulinică tip A al mușchiului detrusor, la pacientele diagnosticate cu vezică urinară hiperactivă și hiperactivitatea detrusorului, oferind o garanție în obținerea unui rezultat eficient și de durată al tratamentului și asigurând parametri predictivi pentru unele complicații postoperatorii. Diagnosticul urodinamic este potrivit pentru pacienții cu OAB refractari la terapia empirică conservatoare sau pentru oferirea informațiilor suplimentare în ce privește simptomele urinare prezente, în vederea confirmării diagnosticului de hiperactivitate a detrusorului.

Cuvinte-cheie: vezică urinară hiperactivă, detrusor hiperactiv, toxină botulinică, injecții intravezicale, tract urinar inferior.

INTRODUCERE

Vezica urinară hiperactivă idiopatică (*idiopathic overactive bladder* – OABi) este un sindrom clinic caracterizat prin urgență micțională, de obicei însoțită de frecvență și nocturie, cu sau fără incontinență urinară, în absența infecției tractului urinar (ITU) sau a altor patologii [1]. Simptomele vezicii urinare hiperactive idiopatice (OABi) afectează ~17 % dintre femei, iar prevalența acestora crește odată cu vârsta pacientei, atingând 30,9 % la pacientele vârstnice [2].

Conform recomandărilor Ghidului NICE (Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire), tratamentul conservator inițial include: modificări ale stilului de viață, antrenamentul vezicii urinare și exerciții ale planșeului pelvin și terapia farmacologică (anticolinergice și/sau beta-3 agoniști). Numeroase

studii clinice au demonstrat că 46,2 % dintre pacienții cu OABi au întrerupt tratamentul medical din cauza răspunsului slab ori mai puțin eficient după cum se așteptau sau a efectelor secundare (xerostomie, constipație, tulburări ale vederii etc.) în urma cărora terapia orală a fost retrasă. În aproximativ 25-40 % din cazuri tratamentul medicamentos în genere nu a avut succes, fiind clasificat ca OAB refractar. Pentru aceste femei, NICE recomandă investigarea „urodinamică”, în vederea confirmării diagnosticului de hiperactivitate a detrusorului (*detrusor overactivity* – DO) înainte de a efectua tratamentul minim-invaziv precum injectarea cu toxina botulinică tip A (BoNT-A) [3-5].

Societatea Internațională de Continență definește hiperactivitatea detrusorului drept contracții involuntare ale acestuia în timpul fazei de umplere, care poate

fi spontană sau provocată, catalogând în continuare detrusorul hiperactiv în două subgrupe distincte: neurogen și idiopatic (DOi). Simptomele clinice ale DOi sunt asociate cu contracții fazice involuntare ale mușchiului detrusor, care împiedică stocarea eficientă a urinei, manifestându-se prin urgența micțională și/sau incontinența urinară de urgență. Aceste contracții fazice pot fi diagnosticate doar în baza investigației de urodinamică, prin cistometrie micțională. Urodinamica este un test de diagnostic ce implică introducerea unui cateter în vezică și a altuia în vagin sau rect, având ca scop reproducerea simptomelor urinare și identificarea patologiei de bază [5-7].

În cadrul studiului clinic efectuat de către Brubaker și colab. s-a stabilit faptul că pacientele cu OAB refractară, diagnosticate prin urodinamică cu DO și supuse ulterior tratamentului chirurgical de injectare cu BoNT-A, în aproximativ 60 % din cazuri au avut un răspuns clinic pozitiv. După cum arată însă numeroase alte studii, confirmarea urodinamică a hiperactivității detrusorului înainte de tratament poate să nu fie predictivă în determinarea succesului tratamentului [5; 8].

Institutul NICE din Marea Britanie, Asociația Americană de Urologie (AUA) și Asociația Europeană de Urologie (EAU) recomandă injectarea mușchiului detrusor al vezicii urinare cu BoNT-A la femeile cu OAB refractare și DOi asociat și care sunt dispuse și capabile să se autocateterizeze [1].

BoNT-A duce la paralizia selectivă a contracțiilor mușchiului detrusor de amplitudine mică, în același timp inițiază contracții puternice în timpul micțiunii, prin influențarea asupra căilor aferente și eferente ale controlului detrusorului în timpul umplerii și urinării. Se presupun cel puțin două mecanisme de acțiune pentru BoNT-A: modulația eferentă (reducerea eliberării acetilcolinei) și capacitatea de a reduce transmisia aferentă a reflexului micțional. În plus, această neurotoxină reduce nivelul factorului de creștere a nervilor [4; 9].

Multiple studii clinice au raportat rezultate referitoare la tratamentul prin injectare cu BoNT-A pentru pacienții cu DOi, având ca scop evaluarea și stabilirea unei doze necesare pentru ameliorarea simptomelor urinare prezente. S-a stabilit o îmbunătățire în parametrii urodinamici la administrarea unei doze de 100 U. La această doză, simptomele de urgență micțională, frecvența și incontinența urinară de urgență au scăzut puternic, iar capacitatea vezicii urinare, presiunea de evacuare și calitatea vieții s-au îmbunătățit semnificativ, având o rată de succes de 73,3 %. Și efectele adverse au fost mai puțin frecvente la doza de 100 U decât la 150 U sau 200 U. În conformitate cu aceste constatări, 100 U de BoNT-A a devenit o doză stan-

dard pentru DOi și a demonstrat rezultate satisfăcătoare. În contradictoriu, Sahai și colab., într-o analiză a datelor urodinamice din studiul lor clinic randomizat au raportat acea presiune maximă a detrusorului ca fiind foarte mare (>110 cmH₂O), ce poate prezice un răspuns slab la tratamentul cu 200 UI de BoNT-A, indicând faptul că pot fi necesare doze mai mari la pacienții respectivi. Eficacitatea injecțiilor cu BoNT-A la pacienții cu complianță scăzută a vezicii urinare are o durată mai scurtă de acțiune (12-24 de săptămâni) decât la cei cu complianță normală. Complianța preoperatorie a vezicii urinare a fost semnificativ mai scăzută la pacienții care nu au răspuns la injecțiile cu BoNT-A [8; 10].

În prezent, AUA și EAU recomandă doza de 100 UI de BoNT-A ca doză inițială în tratamentul OAB refractar. Injectarea mușchiului detrusor cu BoNT-A constituie relativ o procedură minim invazivă în comparație cu tratamentul chirurgical alternativ și este de obicei întreprinsă drept chirurgie de zi. Rata de succes a injectării BoNT-A variază între 60-80 % [1; 11; 12].

Efectele clinice ale unui tratament individual cu BoNT-A sunt evidente în 1-3 săptămâni și pot dura până la 9-12 luni, pe termen limitat, pacienții necesitând de obicei tratamente repetate. Injectarea repetată a BoNT-A în tratamentul tulburărilor căilor urinare inferioare și al disfuncției planșeului pelvin este recomandată de ghidul EAU. Perioada de reinjectare nu trebuie să fie mai mică de 3 luni și se recomandă un interval de la 6 până la 9 luni pentru a preveni producerea de anticorpi circulanți, care ar putea induce scăderea efectului terapeutic postinjectare cu BoNT-A.

Dintre reacțiile adverse postinjectare cu BoNT-A a mușchiului detrusor, pacienții cu OAB pot dezvolta un volum mare de PVR în prima lună după injectare, retenție acută de urină ce variază între 6-45 % și necesită autocateterizare intermitentă (11 %), apariția ITU cu rata de incidență raportată între 0-45 % și/sau eficacitatea slabă a tratamentului (13 %) [1; 10; 13].

SCOPUL STUDIULUI

Evaluarea preoperatorie a parametrilor clinici și urodinamici ale contractilității mușchiului detrusor pentru tratamentul injectabil cu toxina botulinică tip A la paciente cu vezica urinară hiperactivă asociată cu detrusor hiperactiv idiopatic.

METODELE ȘI MATERIALELE APLICATE

A fost efectuat un studiu pilot prospectiv, în care au fost incluse 20 de femei diagnosticate cu OAB, refractare la tratament medicamentos și investiga-

te clinic și urodinamic pre- și postoperator injectării cu toxina botulinică tip A în perioada 2019–2022, în cadrul Catedrei de urologie și nefrologie chirurgicală și al Clinicii de urologie din cadrul Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga”.

Tratamentul urologic inițial a constat în modificări comportamentale și ale stilului de viață, tratamentul constipației în asociere cu administrarea în combinație a diferitor tipuri de anticolinergice (Oxibutinină, Solifenacină) și beta-3 agoniști (Mirabegron) timp de 3 luni, fără ameliorarea simptomelor OAB. Femeile incluse în acest studiu au fost definite ca rezistente la terapie, eșuând tratamentul de prima și a doua linie.

A fost analizat istoricul medical detaliat al pacienților (evaluarea simptomelor urinare de depozitare, umplere și incontinență, investigații anterioare și/sau tratamente conservatoare, farmacologice și/sau chirurgicale pentru OAB și istoricul medical chirurgical de relevanță). S-a efectuat examenul clinic, inclusiv evaluarea incontinenței urinare de stres în caz de prezență a prolapsului organelor pelvine, maselor tumorale sau a altor patologii pelvine.

Criterii de includere au fost: femei (>18 ani), cu un diagnostic de OAB idiopatic, refractare la terapia anticolinergică timp de 6 sau mai multe săptămâni din cauza ineficienței sau tolerabilității, DO confirmat urodinamic cu sau fără incontinență urinară de urgență, calendare micționale și chestionare completate pre și post injectare.

Criteriile de excludere au fost: vezică neurogenă, sindrom de durere vezicală/cistita interstițială, obstrucția infravezicală diagnosticată la urodinamică, ITU, litiaza/tumori ale vezicii urinare.

Informațiile colectate au inclus: factori demografici ai pacientelor (vârsta); istoric medical (antecedente de ITU recidivante, antecedente intervenție planșeu pelvin, prezența/absența prolapsului, perioada de menopauză).

Un calendar micțional a fost completat de minim 24 de ore ca un jurnal valabil înainte de investigația de urodinamică. Toate pacientele au fost rugate să completeze chestionarele OABSS și de calitatea vieții (OABq-HQRL) pre- și postinjectare. Simptomele LUTS/OAB evaluate prin chestionarul validat *Overactive Bladder Symptom Scores* (OABSS) dezvoltate de Blaivas et al. și Homma și colab, a fost completat de toate femeile înainte de injectarea intravezicală de toxină botulinică de tip A și în timpul unei vizite postinjectare.

Evaluarea clinică minim-invazivă (teste de urodinamică) și non-invazivă a femeilor cu simptome urinare de OAB, care au fost efectuate în cadrul studiului, a inclus: cistometria de umplere, uroflowmetria liberă±studiu debit presiune, USG vezicii urinare pentru stabi-

lirea prezenței/absenței PVR-ului și analiza generală a urinei cu urocultura pentru excluderea prezenței ITU.

Studiile urodinamice au fost efectuate în mod obișnuit pentru diagnosticarea OAB și DO folosind echipamente de urodinamică Medica S.p.A. Memphis Division (Medolla – Italy). Femeile cu obstrucție infravezicală, detrusor hipoactiv și hiperactivitatea detrusorului cu contractilitate inadecvată au fost excluse din acest studiu.

Parametrii urodinamici colectați au fost reziduul postmicțional al vezicii urinare determinat ultrasonografic (PVR), capacitatea cistometrică maximă (MCC), presiunea maximă a detrusorului (MDP), presiunea maximă a fluxului urinat (PdetQmax), debitul maxim al fluxului urinat (Qmax) și complianța vezicii urinare (BC). BC a fost calculată prin raportul dintre volumul urinat și presiunea detrusorului, fiind considerată redusă atunci când $\Delta V/\Delta p_{det}$ a fost ≤ 40 ml/cmH₂O, în pofida datelor neelucidate și insuficiente referitor la prezența valorilor normale.

Datele sunt exprimate ca medie \pm deviere standard sau ca procentaj al rezultatelor, comparate între perioadele pre- și postinjectare.

Tratamentul chirurgical s-a efectuat sub anestezie intravenoasă. Toate pacientele au primit antibioticoprofilaxie (Ciprofloxacina). Doza utilizată a fost de 100 UI și 200 UI de BoNT-A (Neuronox®). Această doză a fost diluată în 10 ml ser fiziologic 0,9 %. Sub ghidaj cistosopic, detrusorul a fost injectat în 20 de locuri cu 0,5 ml injectat per loc. Au fost evitate pe-rețele vezical ventral și cupola vezicii urinare datorită relației sale strânse cu cavitatea peritoneală și trigonul vezicii urinare. După injectare vezica urinară a fost golită. Pacientele au fost externate din clinică a doua zi după micții de sine stătătoare.

Rezultatul tratamentului fiecărei paciente a fost înregistrat și evaluat în conformitate cu valorile calendarului micțional și chestionarelor OABSS, OABq-HQRL care au fost completate la 6 săptămâni după injectare la control medical repetat.

REZULTATELE STUDIULUI

Au fost analizate datele a 20 de femei diagnosticate clinic și urodinamic cu vezica urinară hiperactivă asociată cu hiperactivitatea detrusorului, care au primit tratament chirurgical injectabil cu BoNT-A în doză de 100 UI și o pacienta a fost tratată cu 200 UI (a 3-a re-injectare), în perioada între ianuarie 2019 și ianuarie 2022. Datele pacientelor sunt afișate în tabelul 1.

Vârsta medie a femeilor incluse în studiu a fost de ~ 40 de ani (18-67 de ani), fapt ce corespunde perioadei reproductive la femei, cu o durată a manifestărilor

Tabelul 1

Datele pacienților cu OABi incluse în studiu

Datele pacienților	(N=20)
Vârsta (ani, media±SD)	40,91±15,2
Vârsta reproductivă	12 (18-44 ani)
Premenopauză	3 (45-55 ani)
Menopauză	4 (56-65 ani)
Postmenopauză	1 (> 65 ani)
Durata bolii (media±SD)	5,3 ± 3,7
Indicele masei corporale (media±SD)	24,5 ± 2,5
Manifestări clinice	
Frecvență urinară	20 (100 %)
Urgență micțională	20 (100 %)
Nocturie	20 (100 %)
Incontinență urinară de urgență	2 (10 %)
Nașteri naturale	11 (55 %)
DOi	20 (100 %)
Tratament anterior conservativ	20 (100 %)
Preparate anticolinergice (Solifenacin, Trospium Chlorid, Tolterodine)	13 (75 %)
Agoniști selectivi β3-adrenoreceptori (Mirabegron)	7 (25 %)
Tratament comportamental	20 (100 %)
Nr. de injecții repetate	1 (5 %)

Notă: DOi – Detrusor hiperactiv idiopatic.

clinice de OAB de ~ 5 ani. Durata tratamentului medicamentos preoperator a constituit 3 luni prin administrare de preparate combinate anticolinergice (75 % cazuri) și agoniști selectivi β3-adrenoreceptori (25 % cazuri), fără îmbunătățirea satisfăcătoare a LUTS/OAB. În 100 % de cazuri, paciențele prezentau simptome urinare de frecvență urinară, urgență micțională și nocturie.

Datele urodinamice au fost obținute la 20 de paciențe, la toate paciențele s-a confirmat prezența DO.

Indicele contractilității (IC) vezicii urinare s-a dovedit a fi în limitele valorilor normale în 100 % cazuri la paciențele investigate urodinamic și diagnosticate cu DO (tabelul 2). În 100 % cazuri PVR-ul a fost măsurat preoperator. În medie a constituit 4,75 ml (între 0-10 ml).

În baza datelor UDS a fost confirmat diagnosticul de OAB cu DOi (figura 1) prin stabilirea prezenței contracțiilor fazice ale mușchiiului detrusor ($n=3,85\pm 1,1$), valorilor crescute ale presiunii detrusorului ($P_{det}=10,77\pm 10\text{cmH}_2\text{O}$) și prezenței hipocomplianței ve-

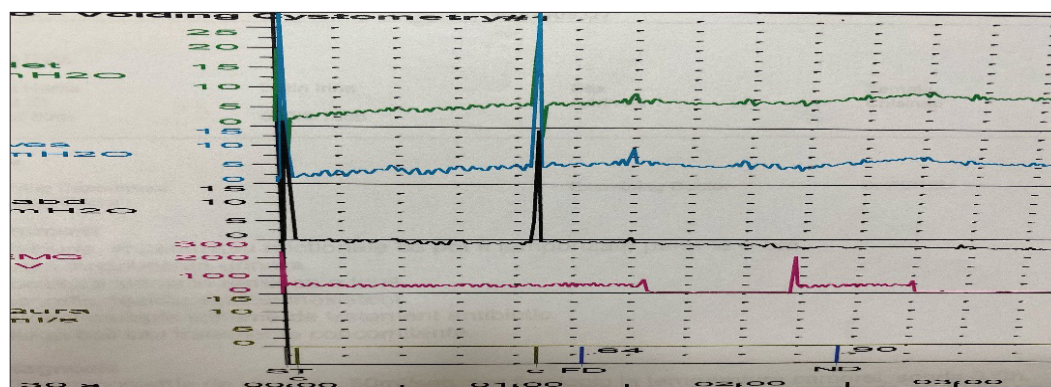


Figura 1. Testul de urodinamică efectuat preoperator injecției cu BoNT-A. Cistometria de umplere a pacienței, diagnosticate cu OAB și DO prezentat prin contracții fazice.

Parametrii urodinamici la pacienți cu OAB până la tratamentul cu injectare BoNT-A

Parametri urodinamici (media±SD)		Preinjectare BoNT-A	Norma
Uroflow-metrie	Volumul maxim urinat	126,5±132,7	150-500 ml
	Qmax	9,8±4,1++	17,04 ml/s
	Qave	2,1±2,7	13,2 ml/s
Cistometria de umplere	FSV	76,6±55,1	170-250 ml
	FDV	113±100	250-330 ml
	SDV	156±121	350-560 ml
	MCC	176±136,2	450-550 ml
	MDP	10,77±10	25-60 cmH ₂ O
	Nr. contracțiilor	3,85±1,1	1 contracție premicțională
CU		102,17±100	>30 - 40 ml/cmH ₂ O
IC		128,8±63,3	100-150
PVR		4,75 (0-10)	0-7 ml

Notă: Qmax – Viteza maximă de urinare; Qave – Viteza medie de urinare; FSV – Prima senzație de urinare; FDV – Prima dorință de urinare; SDV – Dorința puternică de urinare; MCC – Capacitatea cistometrică maximă a vezicii urinare; MDP – Presiunea maximă a detrusorului; CU – Complianța vezicii urinare; IC – Indexul contractilității detrusorului; PVR – Volumul urinar rezidual postmicțional.

zicii urinare (CVU=102,17±100ml/cmH₂O). Aceste date în 100 % cazuri au fost predictorii unei injectării eficiente cu BTX-A.

Parametrii urodinamici, cum ar fi capacitatea vezicii urinare la fiecare senzație și presiunea detrusorului (Pdet), sunt afectați de prezența DO la femeile cu OAB. Valorile scăzute ale indicilor obținuți în baza cistometriei de umplere: prima senzație de urinare (FSV=76,6±55,1 ml), prima dorință de urinare (FDV=113±100 ml), dorință puternică de urinare (SDV=156±121 ml) și capacitatea maximă a vezicii urinare (MCC=176±136,2 ml) au corelat în 100 % cazuri cu simptomele OAB (urgență micțională, frecvență urinară și nocturie) din cadrul chestionarului validat OABSS. Am demonstrat că capacitatea vezicii urinare la fiecare senzație a fost mai mică, fiind invers proporțională cu hiperactivitatea detrusorului prezentă la femeile cu OAB.

Valorile scăzute ale PVR-lui (\bar{x} =4,75ml) preoperator nu au corelat cu apariția retenției acute de urină sau a necesității cateterizării intermitente post-injectare, la fel ca și indicele scăzut al vitezei maxime de urinare (Qmax=9,8±4,1ml/s).

S-au stabilit simptome urinare la pacientele incluse în studiu, ca frecvență urinară (100 %), urgență micțională (100 %), nocturie (100 %) și incontinență urinară (10 %) până la injectare cu BoNT-A. Observațiile noastre au fost în concordanță cu rezultatele terapiei cu toxină botulinică tip A în OAB și în alte studii. S-a demonstrat că toxină botulinică influențează micțiunea (urinările diurne au fost reduse cu 28 %

până la 40 %), reducerea urgenței micționale cu 30 % până la 69 %.

În baza calendarelor micționale au fost analizați pre- și postinjectare indicii volumului total urinat, capacitatea funcțională a vezicii urinare, indicele nocturiei, indicele poliuriei nocturne, numărul micțiilor diurne și indicele total al urgenței și frecvenței micționale (tabelul 3).

Toate chestionarele validate de auto-raportare care cuantifică simptomele OAB – frecvență urinară în timpul zilei, nocturie, urgență micțională și incontinență urinară urgentă au fost completate de toate femeile înainte de injectarea intravezicală cu BoNT-A și în timpul unei vizite de urmărire la prima și a treia lună după injecțiile intravezicale. A fost raportată de către pacienți o scădere semnificativă a impactului negativ LUTS/OAB asupra activității zilnice în interior și în aer liber, a activității fizice și a activității sociale, în urma completării chestionarului calității vieții (OAB-Q-HQRL) postinjectare.

Din lotul de studiu, 19 pacienți au suportat o singură injectare cu BoNT-A. O pacientă (5 % cazuri) a suportat injecții repetate de toxină botulinică tip A, când s-a observat un răspuns insuficient sau reapariția simptomelor urinare după un timp minim de așteptare de 6 luni. Toate pacientele au fost urmărite cel puțin 3 luni după prima lor injectare cu BoNT-A.

Injectarea intravezicală a BoNT-A are un efect pozitiv asupra emoțiilor pacienților, la fiecare vizită de urmărire (luna 1-a, a 3-a și a 6-a) s-a observat o îm-

Tabelul 3

Eficacitatea primară postinjecțională conform parametrilor calendarului micțional

Parametrii calendarului micțional (media±SD)	Preinjectare BoNT-A	Postinjectare BoNT-A (peste 6 săptămâni)
VTU/24h (ml)	1308 ± 620	1515 ± 150
CFV (ml)	156,8 ± 120,4	320 ± 65
IN	2,89	0,8 ± 0,2
IPN (%)	28,4 ± 9,2	15,6 ± 5
NMD	11,3 ± 1,68	5,1 ± 2
TUFS	31,45 ± 7,65	7,2 ± 3,6

Notă: VTU – Volumul total urinat; CFV – Capacitatea funcțională a vezicii urinare; IN – Indicele nocturiei; IPN – Indicele poliuriei nocturne; NMD – Numărul micțiilor diurne; TUFS – Indicele total al urgenței și frecvenței micționale.

bunătațire a stării emoționale. Dificultățile de somn și oboseala au fost reduse după prima lună de la injectare. Mai mult decât atât, s-a observat o reducere statistică semnificativă a severității LUTS/OAB estimată pe baza chestionarului OABSS (tabelul 4).

Indicii chestionarului OABSS și îmbunătățirile acestora după injectarea cu BoNT-A sunt prezentate în tabelul 5. OABSS îmbunătățit cu 2 sau mai multe puncte după 65 % din tratamente au rămas neschimbate în 20 % și a fost mai rău în 14 % dintre tratamente.

Valorile OABSS s-au ameliorat în medie cu 35 % după tratament, iar în 55 % din cazuri s-au ameliorat cu 3 sau mai multe puncte. Scorurile pentru frecvența urinară diurnă, nocturua și urgența micțională s-au îmbunătățit semnificativ după tratamentul injectabil

cu BoNT-A cu 41,7 %, 26,1 % și, respectiv, 34,1 % (tabelul 5).

Rezultatele noastre au arătat că impactul OAB refractară idiopatică asupra pacienților s-a îmbunătățit. Impactul general al problemei vezicii urinare asupra calității vieții a crescut ușor la a 6-a și a 9-a lună după tratament, în comparație cu luna a 3-a (tabelul 6).

Referitor la efectele secundare ale terapiei intravezicale cu BoNT-A, în cadrul lotului propriu-zis de paciente, s-au depistat 7 cazuri de infecție a tractului urinar (35 % din totalul de cazuri), stabilite în baza unei uroculturi pozitive. Niciuna dintre paciente nu a necesitat autocateterizare intermitentă curată (CIC) din cauza retenției urinare acute sau a creșterii volumului de urină reziduală postmicțională.

Tabelul 4

Eficacitatea primară postinjecțională conform gradului de afectare a simptomelor din cadrul chestionarului OABSS

Gradul manifestărilor clinice OABSS	Preinjectare BoNT-A	Postinjectare BoNT-A (peste 6 săptămâni)
Lipsa manifestărilor	0	11 (55 %)
Moderat	8 (40 %)	8 (40 %)
Grav	12(60 %)	1 (5 %)

Notă: OABSS – Chestionarul simptomelor vezicii urinare; BoNT-A – Toxina botulinică tip A.

Tabelul 5

Eficacitatea primară postinjecțională conform simptomelor din cadrul chestionarului OABSS

Simptome conform OABSS	Preinjectare BoNT-A	Postinjectare BoNT-A (peste 6 săptămâni)
Frecvență urinară	100 %	65,9 %
Urgență micțională	100 %	58,3 %
Nocturie	100 %	73,9 %
Incontinență urinară de urgență	10 %	0 %

Notă: OABSS – Chestionarul simptomelor vezicii urinare; BoNT-A – Toxina botulinică tip A.

Gradul de afectare a calității vieții la pacientele cu OAB până și după tratament injectabil cu BoNT-A, în baza chestionarului OABq-HRQL

Gradul de afectare severă	Preinjectare BoNT-A	Postinjectare BoNT-A (peste 6 săptămâni)
OAB-QoL, Subscale Simptom-deranjament	75 %	10 %
HRQL, Subscale Coping	70 %	10 %
HRQL, Subscale Îngrijorare	70 %	25 %
HRQL, Subscale Somnul	95 %	25 %
HRQL, Subscale Socializare	55 %	0 %
HRQL total	70 %	25 %

Notă: BoNT-A – Toxina botulinică tip A; OAB-QoL – Chestionarul calității vieții legate de simptome OAB; HRQL – Calitatea vieții legată de sănătate.

DISCUȚII

În baza studiului propriu, am prezentat rezultatele pe termen scurt a 20 de paciente tratate cu doza de 100 UI și 200 UI cu BoNT-A într-o singură instituție, investigate preoperator urodinamic cu OAB și hiperactivitatea detrusorului. Există unele diferențe atât subiective, cât și obiective între efectul tratamentului cu BoNT-A la femeile care au fost diagnosticate cu DO prin teste de urodinamică, înainte de injectare și cele care nu au fost, așa cum se demonstrează prin numeroase studii clinice mondiale, sugerând ca fiind OAB cu DO o afecțiune gravă de tulburare a funcției vezicii urinare în rândul femeilor.

Studiile internaționale au sugerat faptul că presiunea maximă a detrusorului, complianța slabă și capacitatea scăzută cistometrică maximă au fost predictori la non-răspuns și au identificat retenția urinară și infecția ca reacții adverse potențiale. Studiile ulterioare au infirmat însă aceste date, dar au identificat faptul că episoade de incontinență urinară și statutul de fumător pot fi predictori suplimentari ai non-răspunsului la injectări cu BoNTA la pacienții cu DO refractar [14].

Am constatat că un Qmax mai scăzut preoperator era predictiv pentru disfuncția micțională care necesită injectare intravezicală. Aceasta este o constatare a faptului că valoarea Qmax mai scăzută ar putea fi rezultatul unei contractilități mai slabe a mușchiului detrusorului. Însă valorile scăzute ale PVR-lui preoperator nu sunt corelate cu apariția retenției acute de urină postinjecțională sau necesitatea CIC.

În corelație cu rezultatul studiului internațional efectuat în cadrul a două centre medicale utilizând doza de BoNTA 200 UI la paciente cu OABi, putem presupune faptul că Qmax scăzut ar putea fi predictiv pentru utilizarea CIC. Datele din literatură se contrazic în acest sens, unele studii sugerând că PVR preoperator

este asociat cu creșterea CIC și altele nu. Cu toate acestea, în majoritatea studiilor PVR preoperator > 200 ml a fost un criteriu de excludere. Contractilitatea slabă a detrusorului, care conduce la prezența PVR mare postinjecțional cu BTX-A a fost asociată cu apariția ITU [12].

În cadrul evaluării rezultatelor proprii s-a observat o îmbunătățire semnificativă a simptomelor LUTS/OAB. Activitatea zilnică și comportamentul psihosocial s-au ameliorat datorită reducerii simptomelor de frecvență urinară, de urgență micțională și nocturie, injecțiile intradetrusor cu toxina botulinică influențează micțiile diurne, care au fost reduse cu 28-40 %, iar urgența micțională cu 30-69 %.

Un studiu clinic randomizat efectuat de Dmochowski și colab., a descoperit că dozele de 100 UI și mai mari au asigurat o eficacitate mai bună comparativ cu 50 UI. Un alt studiu, al lui Denys et al., nu a arătat nicio diferență semnificativă în episoadele de urgență și incontinență între grupurile de pacienți ce au suportat injectări cu BoNT-A în doze de 100 UI și 150 UI la 3 luni de urmărire. De asemenea, s-a demonstrat că o doză de 50 UI nu a avut niciun beneficiu, deoarece rezultatele nu au fost semnificativ diferite față de o injecție placebo [12].

Pe lângă numărul micțiilor zilnice îmbunătățit semnificativ, a episoadelor de urgență și a nocturiei, s-a ameliorat calitatea vieții la pacientele deranjate în special de urgența micțională.

În mod surprinzător, în studiul nostru nu am raportat nicio retenție urinară completă tranzitorie care necesită CIC. Ecografia nu a evidențiat niciun reziduu semnificativ postmicțional. Acest fapt s-ar putea explica prin eșantionul mic de cercetare.

Ratele necesității CIC după injectarea cu BoNT-A în vezica urinară sunt extrem de diferite, variind de la 4 % la 45 % din cazuri. În alte studii clinice mondiale,

rata medie a CIC a fost aproximativ de 23 % din cazuri [4; 15].

BoNT-A este în general un tratament sigur, eficient, aprobat în multe țări pentru simptomele vezicii urinare hiperactive. Bariere în calea utilizării BoNT-A reprezintă îndeplinirea criteriilor clinice pentru utilizarea aprobată, accesul la medicii specialiști și costul financiar al tratamentului, care poate fi semnificativ, deși e subvenționat în diferite grade în funcție de utilizare [16].

CONCLUZII

Studiul include mai multe date și dovezi științifice care constată faptul că evaluarea clinică și urodinamică este indispensabilă pregătirii preoperatorii de injectare cu toxina botulinică tip A la pacienți cu OAB, sugerând o tulburare mai gravă a funcției de stocare a vezicii urinare atunci când DO este prezent.

Testul de urodinamică este cea mai de încredere investigație pentru obiectivizarea și evaluarea disfuncțiilor micționale și predictivă pentru unele complicații postoperatorii de injectare cu BoNT-A la pacienți cu OAB și DOI.

BIBLIOGRAFIE

1. Navjeet C., Hilton P., Brown K., Dixon L. Efficacy and duration of response to botulinum neurotoxin A (onabotulinumA) as a treatment for detrusor overactivity in women, in: *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*, 2015, 26(11), 1605-1612, doi:10.1007/s00192-015-2751-4
2. Miotla P., Futyma K., Cartwright R., Bogusiewicz M., Skorupska K., Markut-miotla E. and Rechberger T. Effectiveness of botulinum toxin injection in the treatment of de novo OAB symptoms following midurethral sling surgery, in: *International Urogynecology Journal*, 2016, 27(3), 393-398, doi:10.1007/s00192-015-2839-x
3. Lin Y.H., Chiang B.J. and Liao C.H. Mechanism of action of botulinum toxin A in treatment of functional urological disorders, in: *Toxins (Basel)*. 2020, 12, 129, doi:10.3390/toxins12020129
4. Juszcak K., Adamczyk P., Maciukiewicz P. and Drewa T. Clinical outcomes of intravesical injections of botulinum toxin type A in patients with refractory idiopathic overactive bladder, in: *Pharmacological Reports*. 2018, 70(6), 1133-1138, doi:10.1016/j.pharep.2018.08.002
5. Abdel-fattah M., Chapple C., Guerrero K., et al. Female Urgency, Trial of Urodynamics as Routine Evaluation (FUTURE study): a superiority randomised clinical trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of invasive urodynamic investigations in management of women with refractory overactive bladder symptoms, in: *Trials*. 2021, 22(1), doi:10.1186/s13063-021-05661-3
6. Harris S. and Rizzolo D. Botulinum toxin as a treatment for refractory overactive bladder. B.m.: Lippincott Williams and Wilkins. 2016, doi:10.1097/01.JAA.0000476217.57808.c4
7. Grishin A., Spaska A. and Kayumova L. Correction of overactive bladder with botulinum toxin type A (BTX-A), in: *Toxicon*. 2021, 200, 96-101, doi:10.1016/j.toxicon.2021.07.005
8. Przydacz M., Golabek T. and Chlosta P. How to assess and predict success or failure of intra-detrusor injections with onabotulinumtoxin A, in: *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2019, 28(4), 555-567, doi:10.17219/acem/90764
9. De Rienzo G., Minafra P., Iliano E. et al. Evaluation of the effect of 100U of Onabotulinum toxin A on detrusor contractility in women with idiopathic OAB: A multicentre prospective study, in: *Neurourology and Urodynamics*. 2022, 41(1), 306-312, doi:10.1002/nau.24820
10. Chen J.L. and Kuo H.C. Clinical application of intravesical botulinum toxin type a for overactive bladder and interstitial cystitis, in: *Investig. Clin. Urol*. 2020, 61(1), 33-42, doi:10.4111/icu.2020.61
11. Jambusaria L.H., Dmochowski R.R. Intradetrusor onabotulinumtoxinA for overactive bladder. B.m.: Informa Healthcare, in: *Expert. Opin. Biol. Ther.*, 2014, 14(5), 721-727, doi:10.1517/14712598.2014.897322
12. Abrar M., Stroman L., Malde S., Solomon E. and Sahai A. Predictors of Poor Response and Adverse Events Following Botulinum Toxin-A for Refractory Idiopathic Overactive Bladder, in: *Urology*. 2020, 135, 32-37, doi:10.1016/j.urology.2019.08.054
13. Abeywickrama L., Arunkalaivanan A. and Quinlan M. Repeated botulinum toxin type A (Dysport®) injections for women with intractable detrusor overactivity: A prospective outcome study, in: *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*. 2014, 25(5), 601-605, doi:10.1007/s00192-013-2228-2
14. Owen R.K., Abrams K.R., Mayne C., Slack M. and Tincello D.G. Patient factors associated with onabotulinum toxin A treatment outcome in women with detrusor overactivity, in: *Neurourology and Urodynamics*. 2017, 36(2), 426-431, doi:10.1002/nau.22948
15. Barba M., Lazar T., Cola A., Marino G., Manodoro S. and Frigerio M. Learning Curve of Botulinum Toxin Bladder Injection for the Treatment of Refractory Overactive Bladder, in: *International Journal of Women's Health*. 2022, Volume 14, 1-7, doi:10.2147/ijwh.s345454
16. Brennan A. and Hickey M. Botulinum toxin in women's health: An update, in: *Maturitas*, 2019, 119, 21-24, doi: 10.1016/j.maturitas.2018.10.005