

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

FACULTATEA DE MEDICINĂ



TRATAMENTUL DETRUSORULUI HIPERACTIV

NEUROGEN PRIN INJECTARE DE TOXINĂ

BOTULINICĂ TIP A

Rezumatul

Tezei de doctorat

Conducător Științific:

Prof. Univ. Dr. Dan Liviu Dorel MISCHIANU

Doctorand:

Dr. Raluca BORCĂIAȘ

Cuprins

PARTEA GENERALĂ

1. Introducere. Definiții. Epidemiologia incontinenței urinare	3
2. Epidemiologia detrusorului hiperactiv neurogen	12
3. Fiziopatologia detrusorului hiperactiv neurogen	15
4. Factori etiologici și factori de risc pentru detrusorul hiperactiv neurogen	26
5. Diagnosticul detrusorului hiperactiv neurogen	41
6. Modalități de tratament ale detrusorului hiperactiv neurogen	53
7. Rolul toxinei botulinice în tratamentul detrusorului hiperactiv neurogen	62

CONTRIBUȚII PERSONALE

1. Contextul actual	71
2. Scop și obiective	74
3. Material și metodă	76
4. Rezultate obținute	84
5. Discuții	170
6. Concluzii	185

Bibliografie	187
--------------------	-----

Articole publicate	206
--------------------------	-----

Anexe – Materiale suplimentare	218
--------------------------------------	-----

PARTEA GENERALĂ

1. Introducere

Vezica hiperactivă a fost definit ca un sindrom caracterizat de o nevoie bruscă, uneori de neoprit, de a urina, care afectează activitățile zilnice ale pacientului, viața socială și relațiile de cuplu ale acestuia, punându-și major amprenta asupra calității vieții. Manifestările clinice au inclus imperiozitate urinară, aceasta reprezentând în general semnul distinctiv, însoțită sau nu de incontinență urinară și adesea de nocturie [1].

Definiția vezicii hiperactive folosită în prezent se bazează pe simptomatologie. În același timp, detrusorul hiperactiv reprezintă o observație urodinamică, caracterizată prin contracții detrusoriene involuntare, în timpul fazei de umplere a vezicii urinare, care pot fi spontane sau provocate. Astfel, sindromul de vezică hiperactivă și detrusorul hiperactiv nu reprezintă termeni intersanjabili, fiind recunoscut faptul că nu toți pacienții cu diagnostic de sindrom de vezică hiperactivă (în special cei care nu prezintă incontinență urinară), prezintă detrusor hiperactiv în cadrul studiului urodinamic. Conform standardizării terminologiei pentru simptomatologia aparatului urinar inferior, sunt acceptați termenii de *Hiperactivitate neurogenă de detrusor (HND)*, având ca problemă de fond o disfuncție neurologică relevantă pentru contextul patologic și *Hiperactivitate idiopatică a detrusorului (HID)*, aceasta fiind situația în care pentru hiperactivitatea detrusoriană nu este decelată nici o cauză evidentă [2]

Cauzele detrusorului hiperactiv neurogen pot fi multiple, acesta fiind întâlnit frecvent în patologii precum accidentul vascular cerebral, boala Parkinson, scleroza multiplă, leziunile vertebro-medulare, hidrocefalia, tumorile medulare, mielita transversă și diabetul zaharat [3].

Când detrusorul hiperactiv se asociază cu episoade de incontinență urinară, acesta se numește incontinență urinară cauzată de către detrusorului hiperactiv, cu alte cuvinte, un sindrom de vezică hiperactivă la care a fost demonstrată, prin studiu urodinamic, existența contracțiilor hiperactive ale detrusorului vezical, care generează incontinență prin imperiozitate.

Motivul alegerii temei îl constituie faptul că acest tip de patologie afectează o proporție importantă dintre pacienții cu afecțiuni neurologice și deși terapia farmacologică cu anticolinergice poate în cele mai multe cazuri controla simptomatologia, pacienții non-

responsivi constituie o categorie importantă pentru care trebuie găsite și validate soluții terapeutice.

2. Epidemiologia detrusorului hiperactiv neurogen

Datele din literatură privind incidența și prevalența sindromului de vezică hiperactivă de cauză neurogenă sunt foarte puține. Cea mai cuprinzătoare revizuire a literaturii, efectuată de Ruffion și colaboratorii și publicată în 2013, identifică și prezintă datele epidemiologice ale SVH de cauză neurogenă și ratele estimate ale prevalenței și incidenței incontinenței urinare și hiperactivității de detrusor la pacienții cu scleroză multiplă, leziune medulară, boala Parkinson, spina bifida și accident vascular cerebral [4]. În majoritatea cazurilor descrise, incontinența urinară, ce s-a manifestat la pacienții cu patologii neurologice de fond, a fost asociată cu o vezică neurogenă și a fost atribuită hiperactivității de detrusor [4, 5, 6].

Astfel, prevalența detrusorului hiperactiv la pacienții cu scleroză multiplă a fost de 58,2% (50,5-65,9), iar la pacienții cu leziuni medulare a fost de 49,7% (37,3-62,2). Pacienții cu boala Parkinson au prezentat o rată de apariție a detrusorului hiperactiv neurogen de 58,6% (34,3-83,0), cea mai mare rată de apariție fiind la pacienții cu accidente cerebro-vasculare – 64,7% (54,2-75,3) [4].

3. Fiziopatologia detrusorului hiperactiv neurogen

Vezica urinară este un organ complex ale cărei funcții principale, stocarea urinei și evacuarea acesteia, depind în egală măsură de sistemul nervos central și de sistemul nervos periferic. Prin urmare, stocarea și evacuarea urinei pot fi perturbate în diferitele afecțiuni ale sistemului nervos – central (SNC) și/sau periferic (SNP).

Pentru a putea explica fiziopatologia detrusorului hiperactiv neurogen, reflexul micțiunii poate fi echivalat cu un reflex neuromuscular. Astfel, DHN poate fi cauzat de o transmitere motorie neinhibată (calea eferentă), de o transmitere senzorială crescută (calea aferentă) și/sau de o transmitere motorie mult crescută. Nivelurile anatomice la care apar modificări sunt uroteliul, țesutul suburotelial, nervii aferenți (joncțiunea urotelială aferentă), detrusorul, nervii eferenți (joncțiunea neuro-efectoare), măduva spinării și creierul [7].

Modificările de la nivel urotelial și suburotelial - Celulele uroteliului conțin canale ionice, mecano-receptori și chemo-receptori, inclusiv receptori pentru neurotrofine, purine, bradikinine și canale de sodiu mecanosensibile, eliberând diverși mediatori chimici cu ajutorul cărora să comunice cu fibrele nervoase aferente și miofibroblaștii [7, 8]. Adenozin

trifosfatul (ATP) este unul dintre acești mediatori, el fiind eliberat de la nivelul uroteliului consecutiv distensiei vezicale. ATP-ul excită miofibroblaștii și fibrele nervoase aferente prin intermediul receptorilor purinici, declanșând astfel hiperactivitatea vezicală. În ceea ce privește modificările apărute la nivelul miofibroblaștilor în DHN, mai mulți autori au găsit niveluri crescute de proteine de joncțiune, cum ar fi conexina 43, caderina 11, care permit trecerea ionilor între două celule, facilitând astfel transmiterea potențialului electric la miofibroblaștii adiacenți. Se consideră că astfel are loc o creștere a activității miofibroblaștilor la pacienții cu hiperactivitate neurogenă de detrusor [7, 9, 10].

Modificările de structură și de funcție a fibrelor nervoase aferente - în cadrul reflexului normal al micțiunii, semnalele aferente sunt transportate de fibrele nervoase mielinizate A δ , trecând prin nervii de la nivelul pelvisului până la nivelul ganglionului spinal, unde se regăsesc fibrele neuronale aferente. Consecutiv unei leziuni medulare, fibrele nemielinizate de tip C sunt activate, semnalele aferente vezicale fiind preluate de către fibrele de tip C la pacienții cu DHN și nu de fibrele A δ , cum ar fi fost normal. Astfel, reflexul micțiunii mediat prin fibrele de tip C este modificat prin faptul că intervalul de timp de la transmiterea semnalului aferent de la nivelul vezicii până la contracția vezicală reflexă este mai mic. Acest lucru se traduce prin fenomenele de hiperactivitate vezicală întâlnite la pacienții cu afecțiuni neurologice, în special la pacienții cu leziuni medulare, fapt demonstrat de mai mulți autori [11, 12].

Modificările de la nivel medular - consecutiv unei leziuni medulare, fibrele nervoase aferente încep să exprime peptide vasoactive intestinale și polipeptide care activează adenilatciclaza de la nivel hipofizar, agenți care determină reflexul de micțiune. A fost demonstrat că agenții neurotransmițători care inhibă reflexul de micțiune sunt mai puțin exprimați după o leziune medulară; astfel, enzima sintetică pentru acidul gamma-amino-butiric (GABA) și decarboxilaza acidului glutamic (GAD) în cantitate scăzută conduc la apariția DHN [7, 13, 14]. Eliberarea de ATP este crescută în cazul leziunilor medulare, fibrele aferente vezicale descărcând mai mult adenosin trifosfat atât la capătul urotelial cât și la nivelul cornului medular dorsal. Astfel, după apariția unei leziuni la nivelul măduvei spinării, există o creștere a excitabilității căii nervoase aferente, dată de secreția în exces de ATP, care conduce la instalarea hiperactivității de detrusor [15].

Modificările de la nivel cerebral - cu toate că neuroplasticitatea cerebrală consecutivă leziunilor medulare care conduce la DHN nu este până în prezent foarte bine descrisă în literatura de specialitate, mai multe studii au descris, cu ajutorul rezonanței magnetice nucleare și a studiilor de neurofiziologie, cum reprezentarea topografică a proiecțiilor

somatice și senzoriale de la nivelul cortexului se modifică la pacienții cu leziuni de măduvă. Se crede în acest moment că această modificare semnificativă a ariilor de proiecție este responsabilă și pentru apariția hiperactivității de detrusor [16, 17]. În cazul ocluziei de arteră cerebrală medie, impulsurile de la nivelul creierului contribuie la menținerea hiperactivității de detrusor, prin augmentarea căii descendente de excitație și în același timp prin suprimarea căii de inhibiție a hiperactivității detrusorului [7, 18].

4. Factori etiologici și factori de risc pentru detrusorul hiperactiv neurogen

Apariția vezicii neurogene poate fi consecința neuropatiilor periferice apărute în cadrul mai multor patologii – diabetul zaharat, sarcoidoza, porfiriile, alcoolismul, herpesul zoster lombo-sacrat, herpesul genito-urinar, sifilis, sindromul Guillain-Barre, chirurgia pelvină sau radioterapie pelvină, boala Parkinson, boala Huntington, atrofia sistemică multiplă, scleroza multiplă, mielita transversă, parapareza spastică tropicală, boala Lyme, accidente vasculare cerebrale, tumorile intracraniene, prolapsul de disc intervertebral, tumori ale măduvei spinării, leziunile medulare, traumatismele cerebrale, afecțiuni ca SIDA, facomatoză, epilepsie, precum și siringomieli sau boli neuro-musculare.

Cele mai frecvente maladii ce afectează preponderent sistemul nervos periferic și în cadrul cărora apare detrusorul neurogen hiperactiv sunt diabetul zaharat și alcoolismul. Incidența simptomatologiei de tract urinar inferior la pacientul diabetic poate fi de 1,5 ori mai mare decât în populația generală și se corelează cu vârsta înaintată și durata bolii. La nivel mondial, circa 347 de milioane de persoane suferă de această patologie [19, 20].

Apariția de contracții involuntare ale detrusorului sunt cauzate atât de componenta senzitivă a neuropatiei periferice, ce duce la alterarea funcției de stocare a vezicii urinare, cât și de cea motorie care alterează contractilitatea normală a detrusorului.

Alcoolismul este un fenomen întâlnit la toate rasele și etniile, independent de nivelul de educație sau de situația financiară. Deși este foarte greu de stabilit prevalența exactă a alcoolismului, se estimează că pentru țările Europei Occidentale prevalența dependenței de alcool este de aproximativ 10-15% la populația de sex masculin și aproximativ 5-8% la populația de sex feminin [21, 22]. Neuropatia alcoolică este un proces lent progresiv și simetric al neuronilor motori și senzitivi, inițial de la nivel distal, ulterior căpătând un caracter ascendent, rădăcinile nervilor fiind afectate numai în cazurile severe. De regulă, pacienții cu vezică neurogenă cauzată de consumul cronic de alcool prezintă manifestări

clinice și determinări urodinamice similare pacienților cu vezică neurogenă cauzată de diabetul zaharat [21].

În ceea ce privește leziunile sistemului nervos central, cele mai frecvente patologii în care, la studiul urodinamic, se evidențiază prezența detrusorului hiperactiv sunt accidentele vasculare cerebrale, traumatismele medulare supra sacrate, scleroza multiplă și boala Parkinson.

Accidentele vasculare cerebrale afectează funcțiile corticale; în Statele Unite se produc circa 1.000.000 de AVC-uri anual. În privința disfuncțiilor urinare apărute, cea mai frecventă descoperire urodinamică este hiperactivitatea detrusorului însoțită sau nu de incontinență [21].

În cazul leziunilor medulare supra sacrate, rezultate cel mai adesea în urma unor traumatisme, pacienții prezintă hiperactivitate vezicală, exprimată urodinamic prin prezența contracțiilor neinhibate în proporție de 80% ce asociază incontinență urinară în cca 50% dintre cazuri [23, 24].

Incidența simptomatologiei urologice la pacienții cu scleroză multiplă (SM) variază între 52 și 97%. Micțiunile frecvente și imperiozitatea micțională sunt cel mai adesea întâlnite acuze la această categorie de pacienți, între 31 și 86%. Incontinența urinară se întâlnește la 34-72%, manifestările obstructive cu sau fără retenție de urină, la 2-49% dintre subiecți, iar la proba urodinamică descoperirea cea mai frecventă este reprezentată de contracțiile hiperactive de detrusor, la cca 62% dintre pacienți [21].

În boala Parkinson, o maladie neurologică progresivă ce afectează ganglionii bazali, hiperactivitatea de detrusor este pusă în evidență între 39 și 93% dintre cazuri [25].

5. Diagnosticul detrusorului hiperactiv neurogen

Esențiale pentru stabilirea unui diagnostic de vezică neurogenă la un pacient anterior diagnosticat cu o afecțiune neurologică sunt anamneza amănunțită în ceea ce privește simptomatologia de aparat urinar, precum și examenul clinic corect și complet. Deși, de cele mai multe ori, vor fi necesare alte investigații paraclinice pentru confirmarea diagnosticului, anamneza și examenul clinic joacă un rol crucial în alegerea corectă și judicioasă a celorlalte teste paraclinice necesare stabilirii unui diagnostic de disfuncție de tip neurologic a aparatului urinar. În ceea ce privește detrusorul neurogen hiperactiv, istoricul pacientului este important pentru identificarea patologiilor neurologice care se însoțesc de acest tip de disfuncție, cunoașterea medicației cronice a pacientului, întrucât este posibil ca medicamente

care formal au o altă indicație să aibă acțiune asupra aparatului urinar. Importantă este și cunoașterea statusului neurologic al pacientului, mai exact, dacă afectarea neurologică este evolutivă sau stabilă. Un alt element necesar pentru diagnosticul detrusorului hiperactiv neurogen este calendarul micțional efectuat pe o durată de minim 2-3 zile, pentru a putea identifica ”pattern”-ul micțional al pacientului, iar în cazul în care acesta asociază și incontinență urinară, ea trebuie atent evaluată și etiologia ei trebuie stabilită. În ceea ce privește evaluările paraclinice folosite pentru a stabili diagnosticul de detrusor hiperactiv neurogen, studiul urodinamic are cea mai mare importanță, diagnosticul de detrusor hiperactiv fiind exclusiv un diagnostic urodinamic.

Studiul urodinamic încearcă să reproducă, în condiții de laborator, fazele de umplere și de stocare urinară și să înregistreze relația dintre volumul infuzat și presiunile dezvoltate la nivel vezical. Contrakția detrusoriană hiperactivă se definește din punct de vedere urodinamic ca o creștere involuntară a presiunii din detrusor în faza de umplere cu mai mult de 10 cm H₂O [26]. De asemenea, această contracție hiperactivă a detrusorului este asociată în mod frecvent cu volume de umplere mici și cu capacitate vezicală scăzută, iar dacă senzațiile sunt păstrate, prima senzație de micțiune va surveni rapid. Prezența contracțiilor hiperactive la un pacient cu o patologie neurologică semnificativă este definită de ICS, ca hiperactivitate neurogenă de detrusor [27].

Alte teste care pot contribui la completarea diagnosticului sunt:

- ecografia de aparat urinar, folosită în principal pentru evaluarea rezidului post-micțional și care poate de asemenea da detalii despre prezența modificărilor patologice de la nivelul aparatului urinar superior ca și consecință a suferinței vezicale;
- evaluarea endoscopică, care deși nu joacă un rol în diagnosticul propriu-zis al detrusorului hiperactiv neurogen, este folosită pentru diagnosticul și tratamentul complicațiilor asociate acestui tip de patologie – anomalii uretrale, litiază urinară, tumori uroteliale;
- studiul video-urodinamic, care, deși nu este o investigație de rutină, în cazuri selecționate, el poate adăuga informații despre prezența refluxului vezico-ureteral, a diverticulilor vezicali și a anomaliilor colului vezical precum și a prezenței dissinergiei vezico-sfincteriene.

6. Modalități de tratament ale detrusorului hiperactiv neurogen

În ceea ce privește modalitățile de tratament ale detrusorului hiperactiv, ele pot fi clasificate în tratamente conservatoare, minim invazive și invazive.

Tratamentul conservator al acestei patologii cuprinde: terapia comportamentală, cateterizarea intermitentă, electrostimularea și mai cu seamă terapia medicamentoasă.

Ghidul Asociației Europene de Urologie, ediția 2017, recomandă terapia medicamentoasă cu anticolinergice ca primă linie de tratament pentru detrusorul hiperactiv neurogen [28]. Farmacoterapia utilizată pentru această afecțiune este una simptomatică, scopul tratamentului fiind acela de a reduce presiunile mari dezvoltate în vezică în timpul contracțiilor involuntare, conferind astfel protecție pentru aparatul urinar superior, de a crește capacitatea vezicală, de a reduce numărul episoadelor de incontinență și în final, prin toate aceste efecte, de a crește calitatea vieții pacienților [29]. Dacă în tratamentul medicamentos anticolinergic al sindromului de vezică hiperactivă la subiecții fără afecțiuni neurologice, dezideratul este de relaxare a vezicii urinare, fără scăderea capacității de evacuare, la pacienții cu detrusor hiperactiv neurogen creșterea reziduului postmictțional nu este considerat neapărat un efect advers al medicației, deoarece majoritatea acestor pacienți, asociind și disfuncții evacuatorii, practică deja cateterism intermitent.

De asemenea, dozele de anticolinergic pe care le necesită pacienții neurologici cu detrusor hiperactiv pentru obținerea unui efect terapeutic adecvat, sunt mai mari decât la pacienții cu detrusor hiperactiv idiopatic, existând și posibilitatea de asociere a două antimuscarinice. Putem spune așadar, că la ora actuală în practica clinică, asocierea terapiei anticolinergice cu sondajul intermitent reprezintă principala modalitate de tratament conservator al detrusorului hiperactiv neurogen [30].

În ceea ce privește tolerabilitatea medicației anticolinergice, se poate considera că este una bună, deși efecte adverse precum uscăciunea gurii și constipația scad rata de complianță la tratament. Efectele adverse cele mai de temut sunt cele cardiace. Deși considerate rare, acestea pot fi severe, fiind reprezentate de tahicardia ventriculară, prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor. Agenții folosiți în tratamentul detrusorului hiperactiv neurogen și pentru care există studii în literatură în ceea ce privește această indicație, sunt următorii: oxibutinina, propiverin hidroclohid, clorura de trospiu, tolterodin, solifenacin.

Terapia instilațională se poate face cu *anticolinergice*, cum ar fi oxibutinina - complianța la tratament nu este una foarte bună, din cauza faptului că este necesară prepararea substanței pentru instilație, sunt necesare cateterizări pentru administrarea ei și, de asemenea, pentru că există efecte adverse, altele decât cele întâlnite în administrarea sistemică, precum agorafobie, amețeli, agitație și bufeuri [31], *vaniloizi* - folosirea lor rămâne una limitată și mai curând experimentală, din cauza faptului că instilația cu vaniloizi

produce durere de intensitate mare și prelungită ca durată, producând excitarea fibrelor senzitive de tip C. Parte din aceste efecte secundare se datorează solventului folosit.

Tratamentul minim invaziv este reprezentat de injectare intradetrusoriană de toxină botulinică tip A, la ora actuală fiind considerat prima linie de tratament minim invaziv al detrusorului neurogen hiperactiv refractar la terapia cu anticolinergice, conform Asociației Europene de Urologie [28].

Tratamentul invaziv este reprezentat de: autoaugmentarea (miomectomia parțială a detrusorului), cistoplastia în scoică și secționarea rădăcinilor dorsale la nivelul S2-S4. Deși utilizat în practica clinică, totuși, indicația tratamentului invaziv pentru această patologie este una restrânsă.

7. Rolul toxinei botulinice în tratamentul detrusorului hiperactiv neurogen

Toxina botulinică este o neurotoxină produsă de o bacterie anaerobă, Gram pozitivă, Clostridium botulinum, sau Clostridium butyricum, Clostridium baratii și Clostridium Argentinense.

Deși există șapte serotipuri (A - G), numai serotipurile A și B au fost utilizate în tratamentul afecțiunilor medicale. Serotipul A prezintă cea mai lungă durată de acțiune, fiind relevant din punct de vedere al efectului clinic. De asemenea, există mai multe tipuri de toxină botulinică tip A disponibile pe piață: Botox® - onatoxina botulinică A (Allergan, Inc., Irvine, CA, USA), Dysport® - abotoxina botulinică A (Ipsen, Inc., Slough, Berkshire, UK) și Xeomin® - incotoxina botulinică A (Merz Pharmaceuticals, UK Ltd, Herts, UK), însă singurul preparat de toxină botulinică de tip A aprobat de FDA pentru uz urologic este Botox®.

Toxina botulinică de tip A este o proteină alcătuită din două lanțuri moleculare (unul cu greutate moleculară mică –LU și altul cu greutate moleculară mare – LG), unite printr-o punte disulfidică. LG al toxinei se leagă în mod selectiv și ireversibil de receptorii aflați pe suprafața presinaptică a neuronilor colinergici, complexul toxină-receptor fiind preluat intracelular prin endocitoză. Legătura disulfidică dintre cele două lanțuri este scindată, iar toxina ajunge în citoplasmă. LU interacționează cu diferite proteine (proteina sinaptosomală asociată 25 – SNAP 25, proteine asociate membranei veziculare) la nivelul terminațiilor nervoase, împiedicând fuziunea veziculelor de acetilcolină cu membrana celulară [32]. Efectul este de blocare a acetilcolinei la nivelul joncțiunii neuromusculare, producând astfel

o denervare chimică. Efectul nu este unul permanent, deoarece toxina nu determină apoptoză neuronală. Pe lângă efectele cauzate de inhibarea eliberării de acetilcolină, există dovezi clinice recente care sugerează că toxina botulinică poate avea efect inhibitor și asupra neuronilor senzitivi [33].

Procedeul de administrare a toxinei botulinice este unul endoscopic, substanța fiind injectată la nivelul detrusorului. Dozele recomandate de onatoxină botulinică A ajung până la 300 U [34]. Deși nu este încă aprobată pentru uz urologic, în studiile clinice cu abotoxină botulinică A pentru tratamentul DHN, dozele folosite au fost între 750 și 1000 U [35].

În anul 2011, ”*Food and Drug Administration*” (FDA) a aprobat utilizarea în S.U.A a onatoxinei botulinice de tip A pe baza rezultatelor a două studii de fază III, randomizate, dublu-orb, controlate placebo. În aceste două studii a fost inclus în total un număr de 468 de pacienți cu scleroză multiplă sau traumatism vertebro-medular. Evaluarea la 6 săptămâni post injectare a demonstrat o reducere a episoadelor de incontinență cu peste 50% la 77% din pacienți, în timp ce 36-38% din pacienți au prezentat continență completă. Capacitatea cistometrică maximă a fost crescută la 55-64% dintre pacienți. Durata medie de reinjectare a fost cuprinsă între 36 și 42 de săptămâni. Ca efecte adverse, între 28% și 29,5% dintre pacienții injectați au fost nevoiți să recurgă la autosondaj, infecția de tract urinar a apărut mai frecvent la pacienții injectați cu toxină botulinică în comparație cu cei injectați cu placebo (28%, respectiv 20%) [36, 37].

O caracteristică a toxinei botulinice de tip A folosită pentru injecțiile intradetrusoriene este aceea că efectele adverse sunt în principal legate de aparatul urinar și într-o proporție foarte mică sistemică, spre deosebire de medicația anticolinergică. Efectele adverse sistemică, considerate ca fiind efecte adverse majore, sunt slăbiciunea musculară generalizată, distonie, insuficiență respiratorie, mergând până la paralizie. Ele au fost descrise în procente de sub 0,5% și sunt de regulă direct proporționale cu dozele folosite. Acestea sunt în general ”managerabile”, cu terapie suportivă și ele dispar în general spontan, la 4-6 săptămâni de la injectare [35].

În ceea ce privește modificările țesutului vezical date de injecții repetate de toxină botulinică, Haferkamp și colaboratorii au demonstrat că reinjectarea de toxină botulinică nu produce modificări histologice la nivelul detrusorului [38]. Complanța la tratament este una bună, Hori și colaboratorii au evaluat 72 de pacienți cu traumatism vertebro-medular și DHN care au beneficiat de cel puțin o injecție cu toxină botulinică de tip A și au observat că 67% dintre pacienți ar opta pentru continuarea tratamentului, cu un scor de satisfacție mediu de 6,2/10 [39].

CONTRIBUȚII PERSONALE

1. Scop și obiective

Această lucrare a avut ca principale scopuri demonstrarea eficacității tratamentului reprezentat de administrarea de toxină botulinică prin injectarea în detrusor la pacienți suferind de detrusor hiperactiv neurogen, refractari sau non-responsivi la tratamentul cu anticolinergice și compararea rezultatelor obținute la 3 luni după injectarea a două tipuri de toxină botulinică de tip A, respectiv onatoxină botulinică și abotoxină botulinică.

Obiectivele acestei cercetări au fost următoarele:

1. Urmărirea cu ajutorul studiului presiune-flux a modificărilor parametrilor urodinamici la intervale stabilite (3, 6 și 9 luni) după injectarea de onatoxină botulinică în detrusor. Parametrii urmăriți au fost reprezentați de volumul reflex (VR), definit ca volumul infuzat la care se produce prima contracție hiperactivă în timpul cistometriei de umplere, presiunea maximă dezvoltată în detrusor în timpul umplerii vezicale (Pdet max), capacitatea cistometrică maximă (MCC), definită ca volumul maxim de lichid ce a putut fi infuzat la umplerea vezicii urinare în timpul probei urodinamice, precum și reziduul vezical (RV).
2. Evaluarea eficacității injectării în detrusor a abotoxinei botulinice 750 U în tratamentul detrusorului neurogen hiperactiv urmărind în acest sens evoluția parametrilor urodinamici (volum reflex, Pdet max, MCC, RV).
3. Compararea eficacității în tratamentul hiperactivității neurogene de detrusor a două tipuri de toxină botulinică tip A, respectiv onatoxina botulinică A și abotoxina botulinică A la 3 luni post injectare pe două loturi diferite de pacienți, comparabile ca și caracteristici.
4. Evaluarea cu ajutorul calendarului micțional a prezenței și a numărului de episoade de incontinență, precum și evaluarea modificărilor acestora după injectarea de toxină botulinică.
5. Evaluarea complianței vezicale la 3 luni post-injectare atât în lotul în care s-a administrat onatoxină botulinică A, cât și în lotul în care s-a administrat abotoxină botulinică A.
6. Evaluarea calității vieții raportată la simptomatologia urinară prin aplicarea de chestionare standardizate pentru vezica hiperactivă și validate în limba română.

7. Evaluarea profilului de siguranță și a efectelor adverse, cum ar fi frecvența apariției episoadelor de infecție de tract urinar, pe loturile studiate.

2. Material și metodă

Am realizat un studiu de tip prospectiv, pe o perioadă de 3 ani, între 2014 și 2017, pentru aprecierea eficacității tratamentului cu toxină botulinică de tip A administrat prin injecții intradetrusoriene la pacienții cu detrusor hiperactiv neurogen, refractari sau non-responsivi la tratamentul cu antimuscarinice. În acest studiu au fost incluși inițial 47 de pacienți prezentând o afecțiune neurologică dovedită și documentată, în marea majoritate fie scleroză multiplă, fie traumatism vertebro-medular, ce prezentau vezică neurologică cu detrusor hiperactiv demonstrat la studiul urodinamic efectuat. Ei au fost împărțiți în două loturi de studiu, astfel: 26 de pacienți cu detrusor hiperactiv neurogen cărora urma să li se administreze onatoxină botulinică tip A (Botox®) și 21 de pacienți cărora urma să li se administreze abotoxină botulinică tip A (Dysport®).

Toți cei 47 de pacienți au primit, semnat și datat un formular de consimțământ informat pentru participarea în această cercetare, fiindu-le explicate anterior întreaga procedură, beneficiile ce pot fi obținute, precum și riscurile la care se supun în urma administrării acestui tratament.

După ce toți pacienții au îndeplinit toate criteriile de includere stabilite și nu au prezentat nici unul dintre criteriile de excludere impuse, au fost divizați în două loturi de studiu, după cum urmează:

- Primul lot de studiu a cuprins inițial 26 de pacienți, cărora li s-a administrat onatoxină botulinică tip A – 200 U, prin injecție în detrusor majoritatea pacienților fiind urmăriți ulterior până la 9 luni de la injecție. După injecție, patru dintre acești pacienți nu s-au mai prezentat la vizitele de studiu, fiind din acest motiv excluși din analiza ulterioară, pentru a nu altera rezultatele obținute.
- Cel de-al doilea lot de studiu, numit în continuare și Lotul B, a cuprins inițial 21 de pacienți, cărora li s-a administrat abotoxină botulinică tip A – 750 U, prin injecție în detrusor, fiind urmăriți ulterior timp de 3 luni după injecție.

Toxina botulinică a fost condiționată în flacoane vidate, sub formă de pulbere liofilizată ce a fost reconstituită în 30 ml ser fiziologic.

Administrarea toxinei botulinice a fost efectuată prin procedeu endoscopic folosindu-se fie un cistoscop rigid, fie un cistoscop flexibil. Au fost folosite ace cu o grosime între 22 și

27 G, flexibile sau rigide, ca mediu de lucru s-a folosit ser fiziologic pentru a permite vizualizarea corespunzătoare a pereților vezicali. S-a practicat un număr de 30 de injecții, a câte 1 ml per loc de injecție, iar distanța de injecție a fost de cel puțin 1 cm distanță, evitându-se zona trigonului vezical.

La intrarea în studiu, toți pacienții au efectuat studiu urodinamic care a demonstrat prezența detrusorului hiperactiv și le-a fost documentată afecțiunea neurologică în contextul căreia pacientul a dezvoltat tulburări funcționale de aparat urinar inferior. Nici unul dintre pacienții ce au participat la acest studiu nu a folosit medicație anticolinergică pe parcursul studiului. Toți pacienții incluși în studiu, în ambele loturi, au completat un calendar micțional înainte de intrarea în studiu, pentru minim 2 zile. Din calendarul micțional au fost extrase pentru fiecare pacient în parte datele referitoare la episoadele de incontinență manifestate. De asemenea, toți pacienții au fost evaluați cu ultrasonografie a aparatului urinar la intrarea în studiu.

Pentru primul lot de studiu, înainte de injecția toxinei botulinice, precum și la intervalele de 3 luni, 6 luni și 9 luni, pacienții au completat următoarele chestionare standardizate referitoare la simptomatologia legată de vezica hiperactivă: chestionarele "OAB q" variantele prescurtată și extinsă, chestionarul "QOL q", împreună cu chestionarul "QOL VAS" în care este integrat și chestionarul "Scorul percepției OAB". Valorile scorurilor astfel obținute prin completarea chestionarelor la 3 luni, 6 luni și 9 luni au fost comparate cu momentul "baseline" (evaluarea inițială înainte de injecția toxinei botulinice).

Parametrii urodinamici analizați la momentul "baseline" precum și la vizita de 3 luni, 6 luni și 9 luni au fost: volumul reflex (VR), presiunea maximă dezvoltată în detrusor în timpul umplerii vezicale (Pdet max), capacitatea cistometrică maximă (MCC), precum și reziduul vezical (RV). Acești parametri analizați la vizitele de 3, 6 și 9 luni au fost comparați cu cei obținuți la momentul "baseline", pentru a putea evalua eficacitatea onatoxinei botulinice de tip A asupra parametrilor urodinamici la pacienții cu hiperactivitate neurogenă de detrusor. De asemenea, au fost efectuate comparații și corelații statistice între valorile de la 3 luni, 6 luni și 9 luni.

Pacienții din acest lot de studiu au completat calendarul micțional cu cel puțin două zile înainte și la vizitele de 3 luni, 6 luni și 9 luni. Numărul episoadelor de incontinență de la vizitele de 3, 6 și 9 luni au fost comparate cu cel dinaintea injecției de toxină botulinică,

pentru a putea evalua efectul injectării onatoxinei botulinice de tip A asupra episoadelor de incontinență urinară.

Complianța vezicală a fost calculată la momentul efectuării primului studiului urodinamic adică la ”baseline” și după efectuarea examenului urodinamic de la vizita de 3 luni – valorile au fost comparate pentru a studia modificarea complianței vezicale după injectarea de onatoxină botulinică de tip A.

Pentru cel de-al doilea lot de studiu, au fost analizați parametri urodinamici la momentul ”baseline” precum și la vizita de 3 luni. Aceștia au fost volumul reflex (VR), presiunea maximă dezvoltată în detrusor în timpul umplerii vezicale (Pdet max), capacitatea cistometrică maximă (MCC) precum și reziduul vezical (RV). Parametrii obținuți la vizita de 3 luni au fost comparați cu cei obținuți la momentul ”baseline”, pentru a putea evalua eficacitatea abotoxinei botulinice de tip A asupra parametrilor urodinamici la pacienții cu detrusor hiperactiv neurogen.

Numărul episoadelor de incontinență de la 3 luni, evaluat cu ajutorul calendarului micțional completat pentru cel puțin două zile înaintea vizitei de evaluare, a fost comparat cu cel de la momentul ”baseline” – am dorit astfel să evaluez eficacitatea abotoxinei botulinice de tip A în reducerea numărului de episoade de incontinență.

Complianța vezicală a fost calculată după momentul efectuării primului studiului urodinamic și după efectuarea examenului urodinamic de la vizita de 3 luni – valorile au fost comparate pentru a studia modificarea complianței vezicale după injectarea abotoxinei botulinice de tip A.

După efectuarea analizei statistice pentru fiecare dintre cele două loturi de studiu, considerând că grupurile de studiu sunt similare ca și caracteristici, am decis analiza anumitor parametri și între cele două loturi de studiu, pentru a vedea dacă există diferențe semnificative din punct de vedere statistic în ceea ce privește eficiența între cele două forme de toxină botulinică tip A – onatoxina botulinică și abotoxina botulinică. Parametrii astfel analizați au fost: parametrii urodinamici - volumul reflex (VR), presiunea maximă dezvoltată în detrusor în timpul umplerii vezicale (Pdet max), capacitatea cistometrică maximă (MCC), și reziduul vezical (RV), complianța vezicală, numărul episoadelor de incontinență, efectele secundare.

Graficele și tabelele au fost efectuate în marea lor majoritate cu ajutorul programului de soft Microsoft Office Excel, versiunea anului 2016. Analiza statistică a fost realizată cu ajutorul programului de soft pentru calcul statistic ”IBM SPSS Statistics”, versiunea 23.0.

Variabilele cantitative sunt prezentate prin intermediul mediei \pm deviația standard sau prin intermediul medianei și au fost prelucrate folosind testul "T Student" și testul non-parametric "Sign" (alegerea testului din urmă a fost justificată de absența unei distribuții normale, precum și de valorile extreme ale distribuțiilor date). De asemenea, pentru testarea asocierii statistice dintre două variabile cantitative, s-a folosit coeficientul de corelație "Pearson" și în unele situații și procedeul "ANOVA". S-a considerat semnificativă din punct de vedere statistic o valoare a $p < 0.05$.

3. Rezultate obținute

Din primul lot de studiu, numai 22 de pacienți dintre cei 26 incluși care au fost injectați cu onatoxină botulinică, s-au prezentat la toate cele trei vizite de evaluare, la 3 luni, 6 luni și 9 luni. Patru dintre pacienți nu s-au mai prezentat la vizitele de evaluare, fiind declarați pierduți din studiu, motiv pentru care au fost excluși din analiza lotului, pentru a nu influența rezultatele finale.

Analiza epidemiologică a primului lot de studiu și repartiția pe grupe de vârstă sunt ilustrate în următorul grafic:

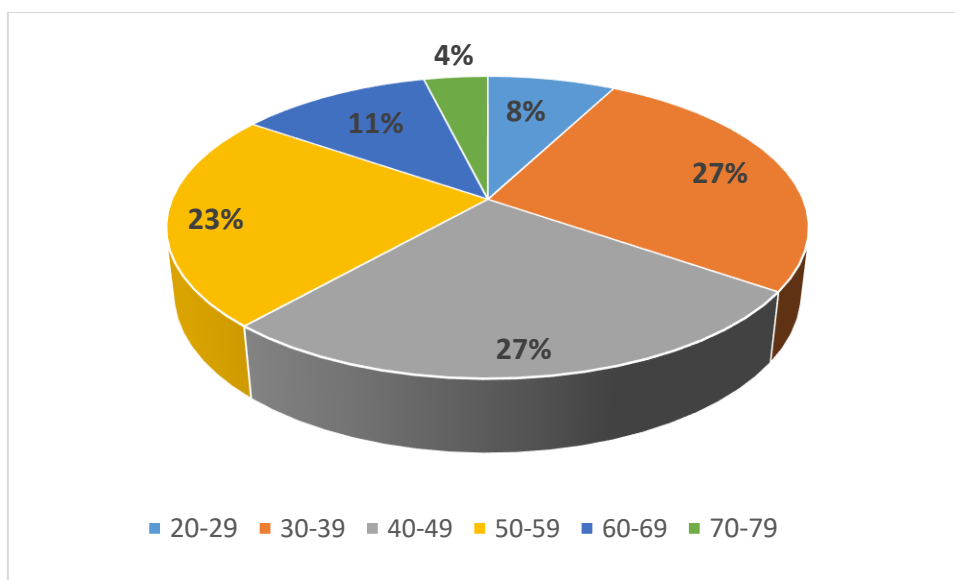


Figura 1 – Distribuția procentuală a pacienților din primul lot de studiu în funcție de grupele de vârstă

Vârsta medie calculată a fost de 46,3 ani. Mediana vârstei este 46, fapt ce denotă omogenitatea din punct de vedere al vârstei a primului lot de pacienți inclus în acest studiu. În ceea ce privește distribuția pacienților după tipul afecțiunii neurologice, aceasta este reprezentată în diagrama următoare:

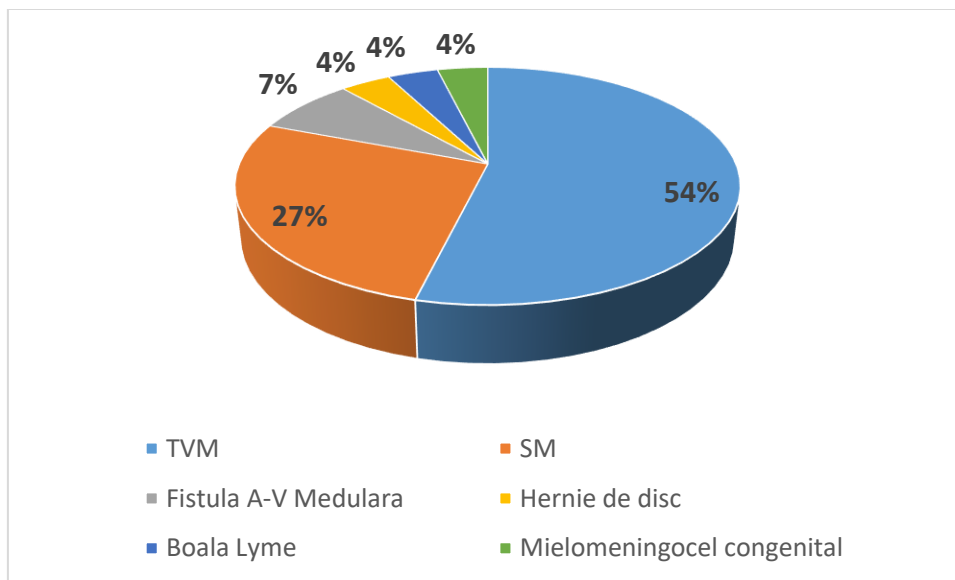


Figura 2 – Distribuția pacienților incluși inițial în primul lot de studiu în funcție de istoricul afecțiunii neurologice

Pentru al doilea lot de studiu repartitia pe grupe de vârstă a fost următoarea:

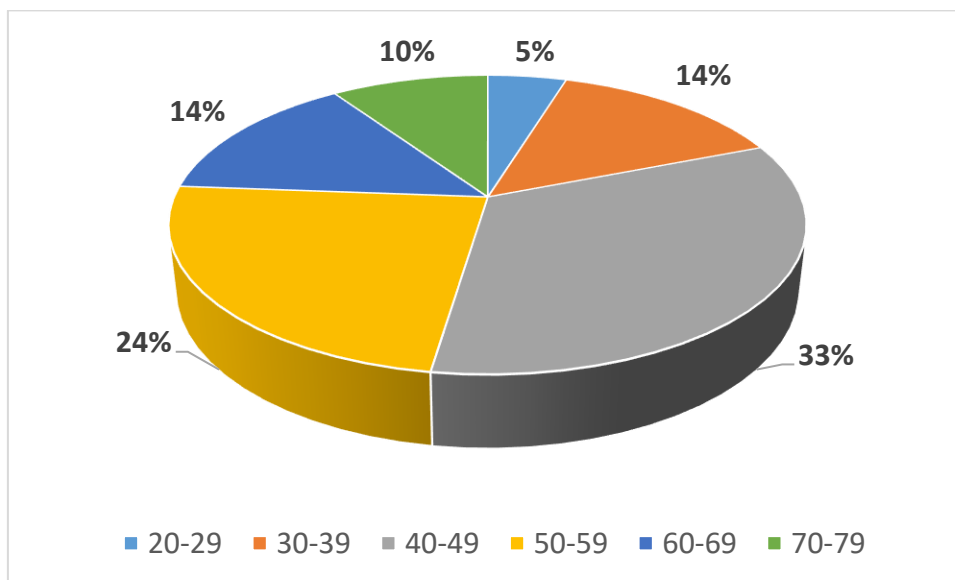


Figura 3 – Distribuția procentuală a pacienților din cel de-al doilea lot de studiu în funcție de repartitia pe grupe de vârstă

Vârsta medie calculată pentru acest al doilea lot de studiu a fost de 50,8 ani. Mediana vârstei este 48, fapt ce denotă omogenitatea din punct de vedere al vârstei și pentru cel de-al doilea lot de pacienți inclus în cercetare.

Vârsta pacienților din loturile de studiu, atât ca vârstă medie, mediană a vârstei sau repartiția pe grupe de vârstă, au fost comparabile, loturile fiind omogene, astfel încât o comparație între cele două grupuri pentru anumiți parametri de cercetat nu ar trebui să poată fi influențată într-o măsură semnificativă de criteriul vârstă.

Distribuția pacienților după tipul afecțiunii neurologice din cel de-al doilea lot studiat este reprezentată în diagrama următoare:

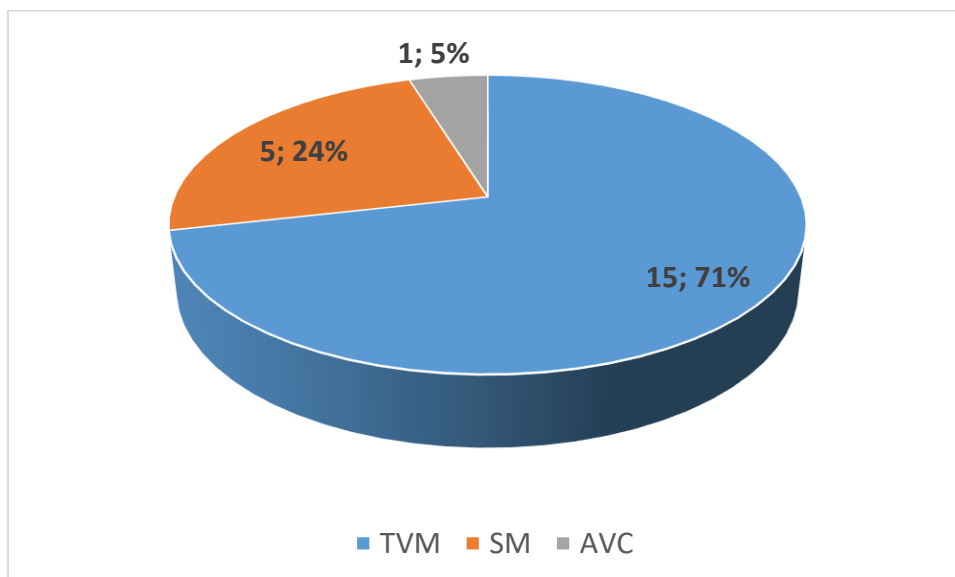


Figura 4 - Distribuția pacienților incluși în cel de-al doilea lot de studiu în funcție de istoricul afecțiunii neurologice

Istoricului afecțiunii neurologice în cele două grupuri de studiu este comparabil, în ambele loturi patologii predominante fiind reprezentate de traumatismele vertebro-medulare și de scleroza multiplă.

Pentru primul lot de studiu analiza statistică s-a efectuat pentru parametrii urodinamici obținuți la 3, 6 respectiv 9 luni și au fost comparați cu valorile inițiale ale acestor parametri măsurați înainte de injectarea de toxină botulinică. Rezultatele sunt ilustrate în tabelele următoare. Valorile p-ului pentru respectivii parametri care au semnificație statistică sunt subliniate cu culoarea galbenă:

Parametru urodinamic	Baseline (N=22)	3 luni (N=22)	Valoarea p-ului (test)	Corelația Pearson (valoarea p-ului)
RV	232.863±144.5829	295.545±120.3430	0.037045 (Paired Student T)	0.515899 (0.013983)
Volum Reflex	179.476±87.8342	257.333±119.9718	0.009752 (Paired Student T)	0.308839 (0.173137)
MCC	264.772±139.1911	318.090±125.2790	0.073347 (Paired Student T)	0.500844 (0.017584)
Pdet.max	39.863±23.8533	27.681±23.1832	0.007359 (Paired Student T)	0.665036 (0.000733)

Tabel 1 – Semnificația statistică a modificărilor parametrilor urodinamici la vizita de 3 luni, față de momentul ”baseline” (MCC – capacitatea cistometrică maximă, Pdet.max – presiunea maximă dezvoltată la nivelul detrusorului în timpul umplerii vezicale, RV – reziduul vezical, N – numărul de pacienți incluși în analiză)

Se poate observa că am obținut o îmbunătățire a parametrilor urodinamici urmăriți, cu valori semnificative din punct de vedere statistic, valori ale p-ului < 0,05, fiind înregistrate pentru toți acești parametri.

Analiza modificărilor parametrilor urodinamici dintre vizita de 6 luni și momentul inițial, dinaintea injectării onatoxinei botulinice sunt ilustrate în tabelul următor. Valorile p-ului cu semnificație statistică au fost subliniate cu culoarea galbenă:

Parametru urodinamic	Baseline (N=22)	6 luni (N=22)	Valoarea p-ului (test)	Corelația Pearson (valoarea p-ului)
RV	232.863±144.5829	284.227±143.8610	0.149385 (Paired Student T)	0.377065 (0.083653)
Volum Reflex	179.476±87.8342	221.809±96.4922	0.076130 (Paired Student T)	0.369808 (0.098943)
MCC	264.772±139.1911	305.000±132.9661	0.152606 (Paired Student T)	0.564447 (0.006208)
Pdet.max	39.863±23.8533	30.136±17.6184	0.024503 (Paired Student T)	0.624493 (0.001892)

Tabel 2 – Semnificația statistică a modificărilor parametrilor urodinamici la vizita de 6 luni, față de momentul ”baseline” (MCC – capacitatea cistometrică maximă, Pdet.max – presiunea maximă dezvoltată la nivelul detrusorului în timpul umplerii vezicale, RV – reziduul vezical, N – numărul de pacienți incluși în analiză)

Se observă astfel din tabelul de mai sus că la 6 luni de la injectarea de onatoxină botulinică, scăderea presiunii maxime de la nivelul detrusorului se menține, fiind una semnificativă din punct de vedere statistic, cu valori ale p-ului de 0,02 la testul t student și 0,001 în cazul corelației Pearson. Un alt parametru a cărui îmbunătățire se menține și are semnificație statistică este capacitatea cistometrică maximă, cu o valoare a p-ului de 0,006 în cadrul corelației Pearson. Creșterea volumului reflex și modificarea reziduului vezical pentru primul lot de studiu nu au înregistrat semnificație statistică la vizita de 6 luni.

Analiza modificărilor parametrilor urodinamici dintre vizita de 9 luni și momentul inițial, dinainte de injectare de toxină botulinică, sunt ilustrate în tabelul următor. Valorile p-ului cu semnificație statistică au fost subliniate cu culoarea galbenă:

Parametru urodinamic	Baseline (N=22)	9 luni (N=21)	Valoarea p-ului (test)	Corelația Pearson (valoarea p-ului)
RV	241.142±142.7095	235.904±105.2795	0.846607 (Paired Student T)	0.547350 (0.010224)
Volum Reflex	193.136±107.0172	198.000±96.2936	0.767861 (Paired Student T)	0.723189 (0.000143)
MCC	264.772±139.1911	237.909±115.1743	0.244209 (Paired Student T)	0.673056 (0.000598)
Pdet.max	39.863±23.8533	34.045±18.6048	0.128142 (Paired Student T)	0.696616 (0.000316)

Tabel 3 – Semnificația statistică a modificărilor parametrilor urodinamici la vizita de 9 luni, față de momentul ”baseline” (MCC – capacitatea cistometrică maximă, Pdet.max – presiunea maximă dezvoltată la nivelul detrusorului în timpul umplerii vezicale, RV – reziduul vezical, N – numărul de pacienți incluși în analiză)

După cum se poate observa din tabelul de mai sus, la 9 luni, parametrii urodinamici s-au modificat, apropiindu-se de valorile de dinainte de injectare, astfel încât testul t student nu mai arată modificări semnificative din punct de vedere statistic față de momentul ”baseline”.

Analiza statistică a identificat o singură diferență pentru RV și MCC, între acestea există o corelație pozitivă, RV crescând cu MCC, pentru toți pacienții din primul lot studiat. Rezultatele sunt ilustrate în tabelul următor:

Corelații RV versus MCC	MCC 3 luni	MCC 6 luni	MCC 9 luni
RV 3 luni	r (22)= 0.903	r (22)= 0.745	r (22)= 0.681
RV 6 luni	r (22)= 0.645	r (22)= 0.956	r (22)= 0.810
RV 9 luni	r (22)= 0.799	r (22)= 0.815	r (22)= 0.884

Tabel 4 – Corelații independente între RV și MCC (r – numărul de pacienți)

A fost efectuată și o analiză a parametrilor urodinamici între momentele de la 3 luni versus 6 luni, 3 luni versus 9 luni și 6 luni versus 9 luni. Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul de mai jos, fiind marcate cu culoarea galbenă cele semnificative din punct de vedere statistic cu o valoare a p-ului mai mică de 0,05:

Parametru Urodinamic	Valoarea p	Parametru urodinamic	Valoarea p	Parametru Urodinamic	Valoarea p
Volum Reflex (3 luni/ 6 luni)	0.012	Volum Reflex (3 luni/ 9 luni)	0.007	Volum Reflex (6 luni/ 9 luni)	0.019
MCC (3 luni/ 6 luni)	0.383	MCC (3 luni/ 9 luni)	0.001	MCC (6 luni/ 9 luni)	<0.001
Pdet.max (3 luni/ 6 luni)	0.017	Pdet.max (3 luni/ 9 luni)	0.001	Pdet.max (6 luni/ 9 luni)	0.263
RV (3 luni/ 6 luni)	0.664	RV (3 luni/ 9 luni)	0.003	RV (6 luni/ 9 luni)	0.263

Tabel 5 – Semnificația statistică a modificărilor parametrilor urodinamici la vizita de 3 luni comparativ cu vizitele de 6 și 9 luni, precum și la vizita de 6 luni comparativ cu cea de 9 luni (MCC – capacitatea cistometrică maximă, Pdet.max – presiunea maximă dezvoltată la nivelul detrusorului în timpul umplerii vezicale, RV – reziduul vezical)

În ceea ce privește analiza statistică a complianței vezicale calculată la „baseline” și la 3 luni de la procedură, aceasta a fost îmbunătățită pentru majoritatea pacienților după injectarea de onatoxină botulinică . La nivelul întregului lot această îmbunătățire este una semnificativă din punct de vedere statistic, cu o valoare a p-ului de 0,021 pentru testul ”t student pereche” și mai mică de 0,0001 pentru corelația Pearson.

Analiza episoadelor de incontinență pentru primul lot de pacienți evaluate inițial și apoi la 3, 6 respectiv 9 luni cu ajutorul calendarului micțional a arătat o reducere a numărului acestora. Rezultatele sunt prezentate în tabelul următor:

Parametru studiat	Valoare p	Parametru studiat	Valoare p	Parametru studiat	Valoare p
Episoade incontinență urinară (baseline / 3 luni)	<0.001	Episoade incontinență urinară (baseline/ 6 luni)	<0.001	Episoade incontinență urinară (baseline/ 9 luni)	<0.001

Tabel 6 – Rezultatele analizei statistice asupra reducerii numărului de episoade de incontinență urinară

După completarea chestionarelor standardizate referitoare la simptomatologia legată de vezica hiperactivă - înainte de injectarea onatoxinei botulinice și apoi la vizitele de la 3 luni, 6 luni și 9 luni, scorurile obținute au fost analizate statistic pentru a putea determina dacă această modalitate de tratament îmbunătățește calitatea vieții pacienților studiați în raport cu simptomatologia lor urinară. Scorul obținut în urma completării chestionarului standardizat OABq varianta prescurtată a fost semnificativ statistic îmbunătățit la toate cele trei vizite de după injectarea onatoxinei botulinice cu următoarele valori ale p-ului: 0,0008 la 3 luni, 0,013 la 6 luni, respectiv 0,009 la 9 luni. Scorurile obținute prin completarea chestionarelor OABq varianta extinsă au scăzut de asemenea, astfel că la vizita de 3 luni valoarea calculată a p-ului a fost 0,0003, la 6 luni a fost 0,009, iar la de 9 luni a fost 0,009 folosindu-se testul t student. Scorurile obținute în urma completării chestionarului QOLq au scăzut semnificativ la toate cele trei vizite, valorile obținute ale p-ului la testul t student fiind 0,008, 0,0003 și 0,00001 la vizitele de 3, 6, respectiv 9 luni. Aceeași situație am observat-o și pentru scorurile obținute în urma completării chestionarului QOL VAS, cu valori ale a p-ului de 0,003 la 3 luni, 0.018 la 6 luni și 0.002 la 9 luni. Singurele scoruri obținute a căror modificare, deși a existat, nu a fost una semnificativă statistică la vizita de 6 luni au fost cele obținute prin

completarea chestionarelor ”Scorul percepției OAB”. În schimb, la vizitele de 3 și 9 luni, valorile p-ului obținute au fost de 0,02, respectiv 0,002.

În ceea ce privește *efectele adverse* pentru primul lot de studiu, 3 pacienți au prezentat infecție de tract urinar (ITU), 1 pacient a prezentat un episod de pielonefrită acută și un pacient a prezentat hematurie macroscopică, ce s-a remis spontan în mai puțin de 24 de ore. Rata globală a efectelor adverse a fost de aproximativ 22%, nu s-au înregistrat evenimente adverse sistemice sau majore.

Pentru cel de-al doilea lot de studiu, compus din 21 de pacienți care au fost injectați cu 750 U abotoxină botulinică tip A, evaluarea efectului injectării s-a urmărit prin analiza statistică a parametrilor urodinamici la 3 luni post procedural comparativ cu valorile inițiale ale acestora, a valorilor complianței vezicale inițial și la 3 luni, precum și a episoadelor de incontinență.

Valorile obținute au evidențiat o îmbunătățire semnificativă statistic a tuturor parametrilor analizați:

Parametru analizat	Baseline	3 luni	Valoarea p (test)	Corelația Pearson (valoarea p)
Complianța vezicală	22.500±16.741	26.568±17.584	P=0.018 (t student)	-0.270 (p=0.080)
Volum Reflex	118±78.668	166.76±61.41	(Bonferroni) 0.004	
MCC	204.296±118.737	268.333±124.727	p=0.003 (t student)	-0.200 (p=0.199)
Pdet.max	47.762±26.036	25.667±21.265	P<0.0001 (t student)	-0.046 (p=0.199)
RV	139.952±107.190	242.762±156.503	P=0.049 (t student)	-0.191 (p=0.221)
Incontinență urinară	4.86±4.127	1.190±1.569	0.001 (t student)	-0.287 (p=0.062)

Tabel 7 – Rezultatele analizei statistice a modificării parametrilor pentru cel de-al doilea lot de studiu la 3 luni după injectarea de abotoxină botulinică (MCC – capacitatea cistometrică maximă, Pdet.max – presiunea maximă din detrusor, RV – reziduul vezical)

Cu privire la efectele adverse înregistrare în acest al doilea lot de studiu, 4 din cei 21 de pacienți au prezentat infecții de tract urinar (ITU) care au fost tratate ulterior fără complicații

prin administrare de antibiotic conform antibiogramei. Rata globală a efectelor adverse a fost de 19%, nu s-au înregistrat evenimente adverse majore.

Analiza statistică comparativă efectuată pentru a determina existența de diferențe în ceea ce privește efectul între cele două forme de toxină botulinică tip A a cuprins: parametrii urodinamici, complianța vezicală și numărul episoadelor de incontinență urinară evaluate la 3 luni după injectare. Astfel s-a evidențiat faptul că nu au existat diferențe semnificative statistic pentru niciunul dintre parametrii evaluați.

4. Discuții

În literatura de specialitate există studii de bună calitate ce atestă eficiența injectării de toxină botulinică tip A, în special a onatoxinei botulinice, în tratamentul detrusorului neurogen hiperactiv.

Astfel, în anul 2011, Francisco Cruz și colaboratorii au publicat unul dintre cele mai importante studii randomizate, de fază III, dublu-orb, placebo-controlate, care au stat la baza aprobării ulterioare a onatoxinei botulinice A de către FDA pentru utilizarea la pacienții cu detrusor hiperactiv neurogen (cunoscut și sub acronimul de DIGNITY) [36].

Alți autori care au contribuit, prin studiile lor, la validarea acestui tip de tratament minim invaziv sunt David Ginsberg [40, 37], Herschorn [41] și Hejia [42].

Pentru a pune în contextul actual datele cercetării mele și relevanța lor, am decis să le prezint prin comparație cu studiile importante ce există până la ora actuală, în literatura de specialitate, pe acest subiect.

Astfel, pentru lotul de studiu la care am folosit onatoxină botulinică, parametrii urodinamici au fost îmbunătățiți față de momentul "baseline", după injectarea de onatoxină botulinică A, fapt ce este concordant cu literatura de specialitate. *Volumul reflex* a crescut semnificativ la 3 luni la nivel global pentru acest lot de pacienți ($p=0,009$), cu o valoare medie de $257,333\pm 119,9718$ ml față de $179,476\pm 87,8342$ ml la momentul inițial. Deși ca valoare medie, la vizita de 6 luni acesta este îmbunătățit față de "baseline" ($221,809\pm 96,4922$ ml versus $179,476\pm 87,8342$ ml), valoare p-ului la testul t student și în cadrul corelației Pearson nu a fost una semnificativă din punct de vedere statistic ($p=0,07$, $p=0,09$). La vizita de 9 luni, deși valoarea medie se menține mai mare decât valoarea medie de la momentul inițial ($198,000\pm 96,2936$ ml versus 193.136 ± 107.0172 ml), valoarea p-ului obținută în cadrul testului t student este 0,76, considerată ne semnificativă din punct de vedere statistic la nivel global. Valoare p-ului calculată însă în cadrul corelației Pearson este de 0,0001,

valoare semnificativă din punct de vedere statistic. Astfel, comparativ cu studiile publicate de către Cruz în 2011 [36], Ginsberg în 2012 [37], Ginsberg și Cruz din 2013 [40] și Hejia din 2017 [42], contribuția personală a fost reprezentată de faptul că am evaluat și volumul reflex ca parametru urodinamic la 3 luni, 6 luni și 9 luni după injectarea de onatoxină botulinică A. După cum am afirmat anterior volum reflex a crescut semnificativ la vizita de 3 luni în cercetarea pe care am efectuat-o, similar cu rezultatele obținute de către Herschorn [41].

Capacitatea cistometrică maximă a fost îmbunătățită semnificativ la vizita de 3 luni, cu o valoare medie de $318,090 \pm 125,2790$ ml față de $264,772 \pm 139,1911$ ml la "baseline", cu o valoare a p-ului 0,01 în cadrul corelației Pearson. La 6 luni ea se menține crescută ($305,000 \pm 132,9661$ ml versus $264,772 \pm 139,1911$ ml), cu o valoare a p-ului în cadrul corelației Pearson de 0,006, apoi ea scade la 9 luni ($237,909 \pm 115,1743$ ml față de $264,772 \pm 139,1911$ ml la "baseline"). Aceste rezultate sunt comparabile cu cele prezentate de articolele de specialitate descrise anterior [36, 37, 40, 41, 42], cu singura mențiune că în studiul personal am analizat acest parametru urodinamic prima dată la 3 luni, el menținându-se îmbunătățit și la vizita de 6 luni.

Presiunea maximă din detrusor a fost la rândul ei îmbunătățită semnificativ și la vizita de 3 luni și la vizita de 6 luni. La vizita de 3 luni, valorile medii ale Pdet max au fost de $27,681 \pm 23,1832$ ml versus $39,863 \pm 23,8533$ ml la momentul inițial, cu o valoare a p-ului de 0,007 în cadrul testului t student și 0,0007 în cadrul corelației Pearson. La vizita de 6 luni, valorile medii ale Pdet max s-au păstrat mai scăzute, fiind de $30,136 \pm 17,6184$ ml față de $39,863 \pm 23,8533$ ml la momentul inițial, cu o valoare a p-ului de 0,02 în cadrul testului t student și de 0,001 în cadrul corelației Pearson. Deși la 9 luni de la injectare, valorile medii ale Pdet max se păstrează mai scăzute decât la "baseline" ($34,045 \pm 18,6048$ ml față de $39,863 \pm 23,8533$ ml), această îmbunătățire nu mai este considerată una semnificativă din punct de vedere statistic în cadrul testului t student ($p=0,12$), doar valoarea p calculată în cadrul corelației Pearson fiind una semnificativă din punct de vedere statistic ($p=0,0003$). Contribuția personală adusă față de studiile similare existente în literatura de specialitate ar fi că am decis să analizez presiunea maximă din detrusor până la 9 luni după injectare pentru a putea evalua eficiența în timp a onatoxinei botulinice asupra acestui parametru, spre deosebire de studiul efectuat de Cruz în 2011 [36] și de Cruz și Ginsberg în 2013 [40], care au urmărit acest parametru doar la vizita inițială și la vizita de 6 săptămâni. Am constatat astfel că presiunea maximă din detrusor este redusă semnificativ și la 6 luni după administrarea de onatoxină botulinică A.

Un alt element în plus analizat în studiul personal, față de studiile lui Cruz [36] și Ginsberg [40], element care, deși se regăsește în studiile lor, el a fost analizat numai la 2 săptămâni post injectare și pe care Herschorn nu îl evaluează [41], a fost *reziduul vezical*. La vizita de 3 luni, reziduul vezical a crescut față de momentul anterior injectării de toxină, valoarea p-ului în cadrul testului t student fiind de 0,03, iar în cadrul corelației Pearson de 0,01. În studiul meu, am constatat că la vizita de 9 luni, reziduul vezical a scăzut față de momentul "baseline" ($235,904 \pm 105,2795$ ml versus $241,142 \pm 142,7095$ ml), cu o valoare a p-ului în cadrul corelației Pearson semnificativă statistic – 0,01. În plus, analiza statistică pe care am efectuat-o asupra corelațiilor independente între parametrii urodinamici a demonstrat faptul că există corelații pozitive statistic semnificative între RV și MCC, anume că reziduul vezical (RV) crește proporțional cu capacitatea cistometrică maximă (MCC).

Episoadele de incontinență au fost mult reduse față de momentul inițial, anterior injectării de onatoxină botulinică A la toate cele trei vizite de la 3 luni, 6 luni și 9 luni, cu valori ale p-ului semnificative statistic, mai mici de 0,001. Rezultate similare au fost raportate de Cruz în 2011 [36], la 6 săptămâni după injectare ($p < 0,01$), de Ginsberg și Cruz în 2013 [40], tot la 6 săptămâni după injectare ($p < 0,001$), de Herschorn în 2011 [41], până la 6 luni după injectare ($p < 0,0001$), de Ginsberg în 2012 [188], până la 3 luni după injectare ($p < 0,008$), pe loturi mult mai mari de pacienți. În studiul personal, la vizita de 3 luni, 6 pacienți din cei 22 au prezentat continență completă (aprox. 27%). La vizita de 6 luni, 5 din 22 (aproximativ 22%) au prezentat continență completă, în timp ce la vizita de 9 luni au existat 3 din 22 de pacienți perfect continenți (circa 13%). Procentele pacienților perfect continenți par mai mici decât cele prezentate de Cruz (38% la doza de onatoxină botulinică A 200U, la 6 săptămâni) [36], de Ginsberg și Cruz (aproximativ 38% la 6 săptămâni după onatoxină botulinică A 200U) [40], de Ginsberg (36% la vizita de 6 săptămâni după onatoxină botulinică A 200U) [37]. Trebuie ținut însă cont de faptul că evaluarea în studiul personal a fost făcută la un moment de timp dublu după injectarea toxinei botulinice în comparație cu studiile amintite, când efectul acesteia asupra episoadelor de continență se poate să fi scăzut. La vizita de 3 luni, 13 din 22 de pacienți (reprezentând 59% din lotul de studiu) au înregistrat o reducere cu peste 50% a numărului de episoade de incontinență, la vizita de 9 luni acest procent păstrându-se pentru 11 din cei 22 de pacienți injectați cu 200U onatoxină botulinică A (reprezentând 50% din lotul de studiu). Aceste rezultate sunt asemănătoare cu cele prezentate în literatura de specialitate, deși doar Herschorn a efectuat analiza episoadelor de incontinență la 6 luni de la injectare [41].

Un element suplimentar adus de studiul de față este analiza efectului onatoxinei botulinice A asupra *compliancei vezicale*, care este foarte puțin studiată în literatura de specialitate. Astfel, pe baza parametrilor obținuți în cadrul studiului urodinamic, am calculat compliancea vezicală înainte și la 3 luni după injectarea toxinei botulinice. Am comparat ulterior valorile acesteia la vizita de 3 luni cu valorile de la momentul "baseline". Am observat astfel că la 3 luni după injectarea de onatoxină botulinică tip A compliancea vezicală a fost îmbunătățită semnificativ, cu valori ale p-ului de 0,021 în cadrul testului t student și mai mici de 0,0001 în cadrul corelației Pearson.

Au existat în cadrul primului lot de studiu, trei pacienți (reprezentând 13,6%) care nu au prezentat răspuns favorabil după injectarea onatoxinei botulinice A. Aceștia nu li s-au îmbunătățit parametrii urodinamici, dar care au înregistrat totuși reducerea numărului de episoade de incontinență. Procentul pacienților care nu au răspuns la tratament este concordantă cu datele din literatură. Jousain și colaboratorii raportează o rată de eșec de 12,6% la 3 ani pe un lot de 292 de pacienți cărora le-a fost administrată repetat onatoxină botulinică A în doză de 200U sau 300U [43].

În lotul de studiu a existat și un pacient (4% din lotul studiat), care nu a prezentat contracție hiperactivă după injectarea de onatoxină botulinică la 3 luni și la 6 luni.

Evenimentele adverse întâlnite în acest lot de studiu au fost rare, într-un procent total de 22,7%, procent mai mic decât cel raportat în literatura de specialitate, fiind constituite în marea majoritatea de infecțiile urinare. Acest procent poate fi pus pe seama faptului că lotul de studiu a fost mai mic decât cele analizate în articolele de specialitate, fiind posibil ca pe loturi mai mari acest procent să crească. Nu s-au înregistrat evenimente adverse majore sau sistemice.

Dacă datele disponibile în literatură pentru onatoxina botulinică tip A sunt destul de numeroase, existând studii de bună calitate care să demonstreze eficiența ei în tratamentul detrusorului neurogen hiperactiv la adulți, studiile care au folosit abotoxina botulinică tip A sunt reduse ca număr, dar toți autorii care au folosit acest tip de toxină botulinică de tip A în tratamentul patologiei menționate anterior au raportat rezultate pozitive [44, 45, 46].

Deși nu există încă un consens asupra dozei optime de abotoxină botulinică, două studii prospective publicate în 2006 și respectiv în 2010 [47, 48] concluzionează că totuși cel mai bun raport beneficiu risc l-ar avea doza de 750 U.

Pentru lotul meu de studiu compus din 21 de pacienți cărora li s-a administrat 750 U abotoxină botulinică (Dysport®) reconstituită în 30 ml ser, injectându-se 1 ml per "site" în

30 de puncte, am obținut o îmbunătățire semnificativ statistică pentru toți parametrii urodinamici urmăriți la 3 luni față de valorile înregistrate înainte de tratament.

Astfel, pentru *volumul reflex* am obținut o valoare a p-ului de 0,004, *capacitatea cistometrică maximă* a crescut, rezultând în urma analizei statistice un $p=0,003$. *Presiunea maximă dezvoltată în detrusor* în timpul cistometriei de umplere a avut o valoare a $p<0,0001$. *Reziduul vezical* a crescut și el semnificativ din punct de vedere statistic ($p=0,049$).

Rezultate semnificative statistic am obținut și în ceea ce privește îmbunătățirea *compliancei vezicale* la acest lot de studiu ($p=0,018$).

Am constatat de asemenea o scădere semnificativă a *episoadelor de incontinență* cu o valoare a p-ului de 0,001.

De asemenea, am avut 4 pacienți (19%) care nu au înregistrat contracții hiperactive la 3 luni în timpul probei urodinamice, iar 6 pacienți (28,5%) ce prezentau inițial episoade de incontinență, erau complet continenți. Din acest lot am identificat 2 pacienți (9,5%) nonresponsivi, ale căror parametri urmăriți nu au cunoscut o îmbunătățire ca urmare a tratamentului aplicat. Acest procent este similar cu cele întâlnite în literatură [45].

Astfel, datele pe care le-am obținut în urma acestei cercetări sunt concordante cu datele existente până la acest moment în literatură, ce dovedesc că injectarea de abotoxină botulinică este o metodă de tratament eficientă pentru detrusorul hiperactiv neurogen refractar la tratamentul cu anticolinergice.

În ceea ce privește profilul de siguranță, el a fost unul bun, nu am înregistrat *efecte adverse* sistemice sau majore. Patru din cei 21 de pacienți au prezentat infecții de tract urinar (ITU), după injectarea de abotoxină botulinică de tip A, care au fost tratate ulterior fără complicații. Rata globală a efectelor adverse a fost de 19%, ceea ce susține datele prezentate în literatură [47, 48], că doza de 750U de abotoxină botulinică are mai puține efecte adverse majore și o eficiență bună.

Deși lotul de studiu a fost numeric restrâns, ceea ce poate constitui o limitare, consider că această cercetare poate aduce date suplimentare utile, având în vedere că la acest moment nu există un consens în ceea ce privește dozajul optim de abotoxină botulinică, numărul de injecții sau cantitatea de substanță reconstituită ce ar trebui injectată per "site" de injecție.

Dacă datele sunt limitate în ceea ce privește folosirea abotoxinei botulinice în tratamentul detrusorului neurogen hiperactiv, studiile care își propun să compare eficiența celor două tipuri de toxină botulinică tip A sunt și mai puține.

În literatura de specialitate nu am găsit decât două studii ce compară eficiența onatoxinei botulinice cu a abotoxinei botulinice în tratamentul acestei patologii. Mă refer aici la studiul lui Grosse și colaboratorii [49] și respectiv Peyronnet și colaboratorii [50].

În studiul pe care l-am efectuat și în care am dorit să compar eficacitatea celor două tipuri de toxină botulinică A în tratamentul hiperactivității neurogene de detrusor pe cele două loturi de pacienți, **nu am obținut** o diferență semnificativă statistic între onatoxina botulinică A și abotoxina botulinică A în termeni de îmbunătățire a parametrilor urodinamici (MCC – $p=0,77$; Vol. Refl. – $p=0,40$; Pdet max – $p=0,10$; RV – $p=0,29$), creșterea complianței vezicale ($p=0,26$) și reducerea episoadelor de incontinență ($p=0,25$) la 3 luni de la injectare, valorile p-ului fiind pentru toate cazurile amintite mai mari de 0,05.

De menționat ar fi însă faptul că, în comparație cu datele prezentate de Peyronnet [50], care a demonstrat că doza de 750U abotoxină botulinică A este superioară ca efect în ceea ce privește reducerea Pdet max, creșterea MCC și reducerea episoadelor de incontinență față de 200U onatoxină botulinică A, în studiul meu am demonstrat că 200U onatoxină botulinică este similară ca efect cu 750U abotoxină botulinică.

Datele obținute astfel sunt comparabile cu cele două studii identificate în literatură pe acest subiect, dar aș menționa faptul că, spre deosebire de aceste studii, în cercetarea mea am folosit același număr de injecții și aceeași diluție pentru cele două tipuri de toxină acest aspect aducând un plus de acuratețe datelor obținute.

Impactul asupra calității vieții a fost evaluat în cercetarea mea cu ajutorul a patru chestionare validate în limba română ce au cuprins întrebări legate de calitatea vieții datorată simptomelor urinare (chestionarul "QOLq (CVDSU) + QOL VAS"), de percepția pacientului asupra stării vezicii urinare (chestionarul "Scorul percepției asupra stării vezicii urinare"), precum și chestionarele "OABq" varianta extinsă și cea prescurtată care au cuprins 13, respectiv 6 întrebări vizând impactul hiperactivității de detrusor și a incontinenței urinare asupra stării psihice, limitării activităților sociale precum și asupra relației cu familia în contextul prezenței acestei afecțiuni. Aceste chestionare au fost aplicate doar pacienților din lotul care a primit onatoxină botulinică.

Astfel, pentru chestionarul "OAB q" varianta prescurtată, scorurile au fost îmbunătățite semnificativ după injectarea de toxină botulinică în comparație cu momentul "baseline" la toate cele trei vizite, de 3 luni, 6 luni și 9 luni, cu valori ale p-ului de 0,0008, 0,012, respectiv 0,009. Pentru chestionarul "OAB q" varianta extinsă scorurile au scăzut de asemenea, la momentul celor 3 vizite post-injecție ($p=0,0003$; $p=0,009$; $p=0,009$). De asemenea, și scorurile obținute în urma completării scării analogice vizuale "QOL VAS" au fost

îmbunătățite, cu valori ale p-ului de 0,003, 0,0003, respectiv 0,002 la vizitele de 3, 6, respectiv 9 luni după injectare. Scorurile obținute în urma completării chestionarului ”Scorul percepției OAB” au fost de asemenea semnificativ îmbunătățite, cu excepția vizitei de 6 luni ($p=0,26$), cu valori ale p-ului de 0,02 la 3 luni și la 9 luni. În urma completării chestionarelor ”QOLq (CVDSU) – Calitatea vieții datorată simptomatologiei urinare”, scorurile au fost îmbunătățite la nivelul primului lot de studiu, cu valori ale p-ului semnificative statistic la vizitele de 3, 6 și 9 luni, respectiv 0,008, 0,0003 și 0,0001. Limitarea unei comparații între rezultatele personale și rezultatele din literatura de specialitate [37, 40, 51] poate fi dată de faptul că nu am folosit același tip de chestionar, respectiv ”I-QOL”. Deși am preferat să folosesc în acest studiu chestionare standardizate și validate în limba română, consider că rezultatele obținute în urma analizei statistice efectuate denotă clar faptul că toate scorurile obținute în urma completării chestionarelor au fost îmbunătățite la toate cele 3 vizite de studiu, inclusiv la 9 luni de la injectarea onatoxinei botulinice A, cu valori ale p-ului ce prezintă o bună semnificație statistică ($p<0,009$). Putem afirma că în lotul de studiu, injectarea de onatoxină botulinică a crescut semnificativ calitatea vieții.

5. Concluzii

1. Administrarea de toxină botulinică tip A prin injectare intradetrusoriană reprezintă o modalitate de tratament eficientă pentru detrusorul hiperactiv neurogen refractar la tratamentul cu anticolinergice, reușind să îmbunătățească atât parametrii urodinamici urmăriți, precum volumul reflex, capacitatea cistometrică maximă, presiunea maximă dezvoltată în detrusor, în ambele grupuri studiate, cât și simptomatologia clinică determinată de detrusorul hiperactiv neurogen, ceea ce este în concordanță cu datele existente în literatura de specialitate.
2. Toxina botulinică de tip A reușește să îmbunătățească complianța vezicală la pacienții cu detrusor hiperactiv neurogen tratați astfel.
3. Tratamentul minim invaziv cu toxină botulinică tip A duce la scăderea episoadelor de incontinență la pacienții neurologici ce prezintă contracții hiperactive ale detrusorului și asociază incontinență urinară.
4. Ambele subtipuri de toxină botulinică tip A, atât onatoxina botulinică cât și abotoxina botulinică, au avut eficiență similară în ceea ce privește parametrii urmăriți la 3 luni, fără

a exista o diferență semnificativă între rezultatele obținute pentru cele două loturi de studiu.

5. Tratamentul cu toxină botulinică tip A (onatoxină botulinică A) duce la îmbunătățirea calității vieții în raport cu suferința urinară la pacienții cu detrusor hiperactiv neurogen.
6. Profilul de siguranță al acestei terapii este unul bun, neînregistrându-se efecte adverse majore sau sistemice legate fie de substanța administrată, fie de procedura de administrare în loturile studiate.
7. Principalele efecte adverse au fost reprezentate de infecțiile urinare și de creșterea reziduului vezical.
8. Efectul onatoxinei botulinice tip A scade semnificativ la 9 luni de la injectare, valorile parametrilor urodinamici și numărul episoadelor de incontinență fiind similare cu cele înregistrate înaintea administrării de toxină botulinică.
9. Asocierea cateterismului intermitent curat la acest tip de tratament este o condiție obligatorie pentru a preveni riscurile pe care le implică creșterea volumului rezidual vezical.
10. Este nevoie să fie luată în considerare aderența la acest tip de tratament pe termen lung, precum și studierea problemei pacienților non-responsivi. Datele din literatura de specialitate, deși până la acest moment insuficiente, indică o rată de circa 30% a pacienților care sunt fie refractari, fie renunță la acest de tip terapie.

Bibliografie selectivă:

1. Willis-Gray MG, Dieter AA, Geller EJ. Evaluation and management of overactive bladder: strategies for optimizing care. *Res Rep Urol* 2016; 8:113-122.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21(2):167–178.
3. Kreder K, Dmochovski R. *The Overactive Bladder, Evaluation and Management*. Editura Informa Healthcare; ISBN-10:1 84184 630 9; pag. 4-7
4. Ruffion A, Castro-Diaz D, Patel H, et al. Systematic review of the epidemiology of urinary incontinence and detrusor overactivity among patients with neurogenic overactive bladder. *Neuroepidemiology* 2013;41:146–155.
5. Berger Y, Blaivas JG, DeLaRocha ER, Salinas JM. Urodynamic findings in Parkinson's disease. *J Urol* 1987;138:836-838.
6. Betts CD, D'Mellow MT, Fowler CJ. Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:245-250
7. Corcos J, Ginsberg D, Karsenty G. *Textbook of neurogenic bladder, Third Edition*. Editura CRC Press 2016. ISBN-13:978-1-4822-1554-0. Pag. 97-106.
8. Birder L. Urinary bladder urothelium: Molecular sensors of chemical/thermal/mechanical stimuli. *Vasc Pharm* 2006; 45:221-226.
9. Roosen A, Datta SN, Chowdhury RA, et al. Suburothelial myofibroblasts in the human overactive bladder and the effect of botulinum neurotoxin type A treatment. *Eur Urol* 2009;55:1440-1448 .
10. Roosen A, Apostolidis A, Elneil S, et al. Cadherin-11 up-regulation in overactive bladder suburothelial myofibroblasts. *J Urol* 2009;182:190-195.
11. Groat WC, Kawatani M, Hisamitsu T, et al. Mechanisms underlying the recovery of urinary bladder function following spinal cord injury. *Auton Nerv Syst* 1990; 30(Supplement):S71-77.
12. Geirsson G, Fall M, Sullivan L. Clinical and urodynamic effects of intravesical capsaicin treatment in patients with chronic traumatic spinal detrusor hyperreflexia. *J Urol* 1995;154:1825-1829.
13. Kawatani M, Erdman SL, deGroat WC. Vasoactive intestinal polypeptide and substance P in primary afferent pathways to the sacral spinal cord of the cat. *J Comp Neurol* 1985;241:327-347.

14. Salas NA, Somogyi GT, Gangitano DA, et al. Receptor activated bladder and spinal ATP release in neurally intact and chronic spinal cord injured rats. *Neurochem Int* 2008; 52:1068-1075.
15. Zvaroka K, Dunleavy JD, Vizzard MA. Changes in pituitary adenylate cyclase activating polypeptide expression in urinary bladder pathways after spinal cord injury. *Exp Neurol* 2005;192:46-59.
16. Nardone R, Höller Y, Brigo F, et al. Functional brain reorganization after spinal cord injury: Systematic review of animal and human studies. *Brain Res* 2013;1504:58-73.
17. Kanai A, Zabbarova I, Ikeda Y, et al. Sophisticated models and methods for studying neurogenic bladder dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2011;30: 658–667.
18. Yokoyama O, Yoshiyama M, Namiki M, de Groat WC. Role of the forebrain in bladder overactivity following cerebral infarction in the rat. *Exp Neurol* 2000;163: 469–76.
19. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2,7 million participants. *Lancet* 2011;378(9785):31-40.
20. Aaberg ML, Burch DM, Hud ZR, Zacharias MP. Gender differences in the onset of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2008;22(2):83-87.
21. Corcos J, Ginsberg D, Karsenty G. *Textbook of neurogenic bladder*, Third Edition. Editura CRC Press 2016. ISBN-13:978-1-4822-1554-0. Pag. 154-305.
22. Goldstein RB, Dawson DA, Chou SP, Grant BF. Sex differences in prevalence and comorbidity of alcohol and drug use disorders: Results from wave 2 of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Stud Alcohol Drugs* 2012;73(6):938-950.
23. **Borcăiaș R**, Rașcu S, Jinga V, Mischianu D, Manu-Marin A. Onabotulinumtoxin-A injections for the treatment of neurogenic detrusor overactivity. *Rev Rom Urol* 2017;16(3):15-20.
24. Haab F. The conditions of neurogenic detrusor overactivity and overactive bladder. *Neurourol Urodyn*. 2014 Jul;33 Suppl 3:S2-5.
25. Pavlakis AJ, Siroky MB, Goldstein I, et al. Neurologic findings in Parkinson's disease. *J Urol* 1983;129:80.
26. Corcos J, Ginsberg D, Karsenty G. *Textbook of neurogenic bladder*, Third Edition. Editura CRC Press 2016. ISBN-13:978-1-4822-1554-0. Pag. 335-38.

27. Abrams P, Artibani W, Cardozo L, et al. Reviewing the ICS 2002 terminology report: the ongoing debate. *Neurourol Urodyn* 2009; 28(4):287.
28. Blok B, Pannek J, Castro-Diaz D, et al. EAU Guidelines on Neuro-Urology, European Association of Urology 2017;12-29.
29. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. Incontinence, Editia a 5-a 2013. Editura ICUD-EAU 2013, ISBN:978-9953-493-21-3, pag. 849-851.
30. Corcos J, Ginsberg D, Karsenty G. Textbook of neurogenic bladder, Third Edition. Editura CRC Press 2016. ISBN-13:978-1-4822-1554-0. Pag. 474.
31. Palmer LS, Zebold K, Firlit CF, et al. Complications of intravesical oxybutinin chloride therapy in the pediatric myelomeningocele population. *J Urol* 1997;157(2):638-640.
32. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. Incontinence, Editia a 5-a 2013. Editura ICUD-EAU 2013, ISBN:978-9953-493-21-3, pag. 852-854.
33. Khera M, Somogyi GT, Kiss S, et al. Botulinum toxin A inhibits ATP release from bladder urothelium after chronic spinal cord injury. *Neurochem Int* 2004;45(7):987-993.
34. Rovner E. Practical Aspects of Administration of OnabotulinumtoxinA *in* Best practice in the us of OnabotulinumtoxinA to optimize patient outcomes in overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2014;33(S3):S32-S37.
35. Mangera A, Andersson KE, Apostolidis A, et al. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: A systematic review of Botox (OnabotulinumtoxinA) and Dysport (AbobotulinumtoxinA). *Eur Urol* 2011;60:784-795.
36. Cruz F, Herschorn S, Alliota P, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011;60:742-750.
37. Ginsberg D, Gousse A, Keppenne V, et al. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2012;187:2131-2139.
38. Haferkamp A, Schurch B, Reitz A, et al. Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type A in overactive neurogenic bladder. *Eur Urol* 2004;46(6):784-791.
39. Hori S, Patki P, Attar KH, et al. Patients' perspective of botulinum toxin-A as a long-term treatment option for neurogenic detrusor overactivity secondary to spinal cord injury. *BJU Int* 2009;104(2):216-220.

40. Ginsberg D, Cruz F, Herschorn S, et al. OnabotulinumtoxinA is effective in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor activity regardless of concomitant anticholinergic use or neurologic etiology. *Adv Ther* 2013;30:819-833.
41. Herschorn S, Gajewski J, Ethans K, et al. Efficacy of botulinum toxin A injection for neurogenic detrusor overactivity and urinary incontinence: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 2011;185(6):2229-2235.
42. Hejia Y, Yuanshan C, Jitao W, Peng P, Xujie S, Zhenli G. Efficacy and adverse events associated with use of onabotulinumtoxinA for treatment of neurogenic detrusor overactivity: a meta-analysis. *Int Neurourol J* 2017;21:53-61.
43. Jousain C, Popoff M, Phe V, et al. Long-term outcomes and risk factors for failure of intradetrusor onabotulinumtoxin A injections for the treatment of refractory neurogenic detrusor overactivity. *Neurourol* 2017;1-8.
44. Ehren I, Volz D, Farrely E, et al. Efficacy and impact of botulinum toxin A on quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Scand J Urol Nephrol* 2007;41(4):335-340.
45. Del Popolo G, Filocamo MT, Li Marzi V, et al. Neurogenic detrusor overactivity treated with english botulinum toxin A: 8-Year Experience of One Single Centre. *Eur Urol* 2008;53(5):1013-1020.
46. Ghalayini IF, Al-Ghazo MA, Elnasser ZA. Is efficacy of repeated intradetrusor botulinum toxin type A (Dysport) injections dose dependent? Clinical and urodynamic results after four injections in patients with drug-resistant neurogenic detrusor overactivity. *Int Urol Nephrol* 2009;41(4):805-813.
47. Ruffion A, Capelle O, Paparel P, Leriche B, Leriche A, Grise P. What is the optimum dose of type A botulinum toxin for treating neurogenic bladder overactivity? *BJU Int* 2006;98(2):466-467.
48. Grise P, Ruffion A, Denys P, et al. Efficacy and tolerability of botulinum toxin type A in patients with neurogenic detrusor overactivity and without concomitant anticholinergic therapy: Comparison of two doses. *Eur Urol* 2010;58:759-766.
49. Grosse J, Kramer G, Jakse G. Comparing two types of botulinum A toxin detrusor injections in patients with severe neurogenic detrusor overactivity: a case control study. *BJU Int* 2009;104:651-665.
50. Peyronet B, Castel-Lacanal E, Roumiguie M, et al. Intradetrusor Injections of Onabotulinum Toxin A (Botox) 300 or 200U Versus Abobotulinum Toxin A (Dysport)

750U in the Management of Neurogenic Detrusor Overactivity: A Case Control Study. *Neurourol and Urolyn* 2017;36:734-739.

51. Sussman D, Patel V, Del Popolo, Lam W, Globe D, Pommerville P. Treatment satisfaction and improvement in health related quality of life with onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Neurourol and Urolyn* 2013;32:242-249.
52. Ginsberg D, Cruz F, Herschorn S, et al. OnabotulinumtoxinA is effective in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor activity regardless of concomitant anticholinergic use or neurologic etiology. *Adv Ther* 2013;30:819-833.

Lista lucrărilor publicate:

1. Onabotulinumtoxin – A Injections for the Treatment of Neurogenic Detrusor Overactivity. **Raluca Borcăiaș**, S. Rașcu, V. Jinga, D. Mischianu, A. Manu-Marin. Revista Română de Urologie 2017;16(3):15-20 – autor principal (prim autor)
(<http://revista-urologia.ro/category/2017/numarul-32017/>)
2. Use of the Botulinum Toxin A in the Treatment of the Neurogenic Detrusor Overactivity. **Raluca Borcăiaș**, A. Manu-Marin, S. Nedelea, S. Rașcu, V. Jinga. Revista Română de Urologie 2016;15(1):11-16 – autor principal (prima autor și corespondent)
(<http://revista-urologia.ro/wp-content/uploads/2015/12/Use-of-the-Botulinum-Toxin-A-in-the-Treatment-of-the-Neurogenic-Detrusor-Overactivity.pdf>)
3. The Place of Radical Prostatectomy in Treating Prostate Cancer in the Year of 2015
Ș. Rașcu, D. Bădescu, M. Dumitrache, M. Merticariu, R. Petca, T. Constantin, B. Braticevici, V. Ambert, I. Dragomirișteanu, **R. Borcăiaș**, V. Jinga. Revista Română de Urologie 2016;15(1):38-43
(<http://revista-urologia.ro/wp-content/uploads/2015/12/The-Place-of-Radical-Prostatectomy-in-Treating-Prostate-Cancer-in-the-Year-of-2015.pdf>)
4. Characteristics of percutaneous nephrolithotomy in elderly patients. S. Nedelea, **R. Borcăiaș**, R. Petca, D. Bădescu, V. Jinga. Revista Română de Urologie 2013;12(3):15-18.
(<http://revista-urologia.ro/wp-content/uploads/2013/12/Characteristics-of-percutaneous-nephrolithotomy-in-elderly-patients.pdf>)
5. Risk factors and management of conversions to an open approach in laparoscopic urologic procedures: Analysis of 670 consecutive cases. A.S. Nedelea, **R. Borcăiaș**, M. Botea, I. Dragomiristeanu, I. Chira, P. Lubasinski, V. Jinga. European Urology Supplements 2015;14(6):e1274
([http://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056\(15\)30311-0/fulltext](http://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(15)30311-0/fulltext))
6. Treatment of neurogenic detrusor overactivity using intravesical detrusor injection with botulinum toxin - pilot study. **R. Borcăiaș**, V. Jinga, S. Nedelea, I. Dragomiristeanu, C. Belinski, A. Manu-Marin. European Urology Supplements 2014;13(6):e1298. – autor principal (prim autor)
([http://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056\(14\)61499-8/fulltext](http://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(14)61499-8/fulltext))