

Lek. Sylwia Bender

**Odległa ocena wyników leczenia czynnościowych zaburzeń mikcji
za pomocą toksyny botulinowej – propozycja algorytmu
diagnostyczno-terapeutycznego**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Piotr Radziszewski

Promotor pomocniczy: dr n. med. Łukasz Zapała

Klinika Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej w Warszawie



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2023

Streszczenie w języku polskim

Odległa ocena wyników leczenia czynnościowych zaburzeń mikcji za pomocą toksyny botulinowej – propozycja algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego

Wstęp

Toksyna botulinowa (BTX, ang. *botulinum toxin*) jest jedną z najsilniejszych i najbardziej śmiertelnych substancji na świecie. Jest to białkowa egzotoksyna należąca do neurotoksyn. Produkowana jest przez bezwzględnie beztlenowe bakterie, laseczki Gramm dodatnie – *Clostridium botulinum*. W latach czterdziestych XX wieku udowodniono, że BTX blokuje transmisję nerwowo-mięśniową. W ciągu ponad 30 lat od pierwszej rejestracji toksyny botulinowej jako produktu leczniczego przez Agencję Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) przybyło wskazań do leczenia tym sposobem w różnych dziedzinach medycyny: w okulistyce, neurologii, gastroenterologii, foniatrii oraz w medycynie estetycznej. W urologii toksyną botulinową leczy się nietrzymanie moczu z parć odporne na farmakoterapię doustną, idiopatyczny zespół pęcherza nadreaktywnego, neurogeną nadreaktywność wypieracza, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego, zespół bolesnego pęcherza, zespół bolesnej miednicy, obniżone czucie pęcherzowe, dyssynergię wypieraczowo-zwieraczową, czynnościową przeszkodę podpęcherzową oraz dysfunkcję szyi pęcherza moczowego.

Cele pracy

Celem pracy jest odległa obserwacja kobiet i mężczyzn, których dolne drogi moczowe zostały ostrzyknięte toksyną botulinową z powodu nieneurogennych zaburzeń mikcji. Poza odległą oceną skuteczności i bezpieczeństwa leczenia toksyną botulinową oraz jakości życia pacjentów po leczeniu, ewaluacji poddane zostały również: czynność nerek, status bakteriologiczny moczu, jakość moczu, wpływ przeprowadzonego leczenia na strumień moczu, zaleganie moczu po mikcji oraz PSA u mężczyzn.

Celem drugorzędowym pracy jest próba stworzenia algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego, który będzie pomocny w kwalifikacji pacjentów z nieneurogenymi zaburzeniami mikcji do zabiegu ostrzyknięcia pęcherza moczowego toksyną botulinową.

Material i metody

Obserwacji poddano pełnoletnie kobiety i mężczyzn, którzy w latach 2011–2013 zostali poddani zabiegowi ostrzyknięcia dolnych dróg moczowych toksyną botulinową z powodu nieneurogennych zaburzeń mikcji: zespołu pęcherza nadreaktywnego (OAB), śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego/zespołu bolesnego pęcherza (IC/BPS) i czynnościowej przeszkody podpęcherzowej (BOO). Wizyty kontrolne przeprowadzono w latach 2016–2019, podczas których badana grupa wypełniała ankiety dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia toksyną botulinową oraz oceny aktualnego nasilenia zaburzeń mikcji i ich wpływu na jakość życia. Dodatkowo pobrano krew do oceny stężenia kreatyniny i PSA (u mężczyzn) oraz mocz do oceny ogólnej i mikrobiologicznej. Każdy pacjent miał wykonany przepływ cewkowy i ocenę zalegania moczu po mikcji.

Wyniki

Do badania włączono 60 dorosłych osób: 48 kobiet i 12 mężczyzn. Średni wiek badanych wynosił 59,9 roku (kobiet – 58,5, a mężczyzn – 60,5). Łącznie badaniu poddano 34 osoby ostrzyknięte z powodu idiopatycznego OAB, 15 z rozpoznaniem IC/BPS i 11 z BOO. Odległą ocenę ambulatoryjną przeprowadzono średnio po siedmiu latach.

Zgodnie z zagregowanymi wynikami kwestionariusza PGI-I, poprawę po ostrzyknięciu pęcherza moczowego toksyną botulinową zgłosiło 82% badanych (88% z OAB, 73% z IC/BPS i 73% z BOO; 85% kobiet i 67% mężczyzn), brak zmian zareportowało 17% chorych (12% z OAB, 20% z IC/BPS i 27% z BOO; 13% kobiet i 33% mężczyzn), a pogorszenie odczuło 7% pacjentów (wyłącznie płci żeńskiej i z grupy IC/BPS). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami badawczymi ani w podziale ze względu na płeć.

Wyniki ankiety własnej wskazują na to, że po ostrzyknięciu pęcherza toksyną botulinową u 8% pacjentów doszło do zatrzymania moczu wymagającego wprowadzenia cewnika do dróg moczowych (6% z OAB, 13% z IC/BPS i 9% z BOO; u 8% kobiet i 8% mężczyzn), a u 5% pacjentów wystąpiło zakażenie układu moczowego (3% z OAB, 2% z IC/BPS; 6% kobiet). W grupie BOO i wśród mężczyzn nie zaobserwowano pozabiegowej infekcji dróg moczowych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia zaburzeń mikcji toksyną botulinową między grupami badawczymi ani w podziale według płci.

Wyniki kwestionariusza ICS & PQ wskazują, że uczucie bólu i pieczenia w pęcherzu moczowym istotnie częściej występuje w grupie chorych z IC/BPS oraz w grupie kobiet, jednocześnie istotnie bardziej objawy te wpływają negatywnie na codzienne życie w obu tych grupach.

Analiza kwestionariusza KHQ wykazała, że nagła konieczność oddania moczu oraz nietrzymanie moczu z parcia istotnie bardziej wpływa na życie pacjentów z grupy OAB, a ból pęcherza moczowego oraz wpływ dolegliwości ze strony pęcherza moczowego na kontakty z innymi ludźmi i na życie towarzyskie istotnie częściej występuje w grupie chorych z IC/BPS, za to trudności w oddawaniu moczu oraz wpływ dolegliwości ze strony pęcherza moczowego na życie towarzyskie istotnie bardziej wpływa na życie pacjentów z BOO, natomiast częstomocz oraz uczucie zaniepokojenia i nerwowości wywołane dolegliwościami ze strony pęcherza moczowego istotnie częściej występuje w grupie chorych z OAB i IC/BPS. Wykazano też, że problemy z pęcherzem moczowym istotnie bardziej wpływają na życie kobiet niż mężczyzn: podczas pracy i zwykłych czynności wykonywanych poza domem, podczas aktywności fizycznej, podczas kontaktów z innymi ludźmi, w życiu towarzyskim, w życiu rodzinnym, poprzez wpływ na nastrój oraz uczucie zaniepokojenia i nerwowości, poprzez nasilenie nietrzymania moczu z parcia, wysiłkowego nietrzymania moczu, moczenia nocnego, oddawania niewielkich ilości moczu podczas stosunku płciowego, częstych infekcji pęcherza moczowego oraz bólu pęcherza moczowego.

Zgodnie z wynikami kwestionariusza OAB-q wykazano, że częste oddawanie moczu w ciągu dnia, nieprzyjemne uczucie silnej potrzeby oddania moczu, niemożliwa do powstrzymania potrzeba oddania moczu, troska o zapach i czystość, poczucie zakłopotania oraz konieczność znalezienia najbliższej toalety zaraz po dotarciu do nowego miejsca są istotnie bardziej dokuczliwe w grupie pacjentów z OAB niż z BOO, a przypadkowe popuszczanie niewielkiej ilości moczu i nietrzymanie moczu związane z silną potrzebą oddania moczu są istotnie bardziej dokuczliwe w grupie pacjentów z OAB niż w pozostałych grupach badawczych. Natomiast dokładne planowanie wszelkich podróży, upewnienie się, gdzie w miejscach publicznych są toalety, występowanie uczucia zmartwienia, pozostawanie w domu częściej niż badani tego chcieliby, planowanie podróży tak, by zawsze być blisko toalety, sfrustrowanie lub zdenerwowanie z powodu czasu spędzanego w toalecie, wpływ na kontakty z rodziną i przyjaciółmi oraz dokładniejsze planowanie swoich zajęć jest istotnie bardziej dokuczliwe w grupie pacjentów z OAB i IC/BPS niż w grupie BOO. Dodatkowo

udowodniono, że wywoływanie frustracji badanych, ograniczenie ich aktywności fizycznej, uczucie niepokoju lub zmartwienia, konieczność rzadszego uczestnictwa w spotkaniach towarzyskich oraz problemy z partnerem lub współmałżonkiem, są istotnie bardziej dokuczliwe w grupie pacjentów z IC/BPS niż w BOO, a uczucie ospałości i senności w ciągu dnia jest istotnie bardziej dokuczliwe w grupie pacjentów z IC/BPS niż w pozostałych grupach. Natomiast brak uczucia wypoczęcia rano, po przebudzeniu jest istotnie bardziej dokuczliwe w grupie pacjentów z IC/BPS niż OAB. Poza tym wykazano, że częste oddawanie moczu w ciągu dnia, nieprzyjemne uczucie silnej potrzeby oddania moczu, nagła potrzeba oddania moczu prawie lub zupełnie niespodziewana, przypadkowe popuszczania niewielkiej ilości moczu, nietrzymanie moczu związane z silną potrzebą oddania moczu, odczuwanie zmartwienia, frustracji, niepokoju, zakłopotania, sfrustrowania lub zdenerwowania z powodu ilości czasu spędzanego w toalecie oraz konieczności zostawiania w domu częściej niż chciałby badany istotnie bardziej wpływały na życie kobiet niż mężczyzn.

Analiza stężeń kreatyniny w surowicy krwi przed ostrzyknięciem pęcherza toksyną botulinową i podczas odległej obserwacji kontrolnej wykazała brak zależności między grupami badawczymi, ale istotnie wyższe stężenia u mężczyzn niż u kobiet.

Ocena zmiennych badania ogólnego moczu przed ostrzyknięciem pęcherza moczowego toksyną botulinową i podczas odległej obserwacji kontrolnej wykazała, że leukocyturia przed ostrzyknięciem pęcherza toksyną botulinową występowała istotnie częściej u pacjentów z grupy IC/BPS i u kobiet.

Jałowy posiew moczu stwierdzono u 83% badanych przed leczeniem zabiegowym, w tym u wszystkich pacjentów z BOO i u wszystkich mężczyzn. Dodatni posiew moczu zanotowano u 17% pacjentów przed ostrzyknięciem pęcherza: u 21% z OAB i 20% z IC/BPS; u 21% kobiet. Patogenami wykrywanymi przedzabiegowo były: *Escherichia coli* – 10%, *Enterococcus faecalis* – 3%, *Proteus mirabilis* – 2%, a *Staphylococcus haemolyticus* – 2%. Podczas odległej obserwacji kontrolnej jałowy posiew moczu potwierdzono u 82% badanych. Dodatni posiew moczu stwierdzono u 18% pacjentów: 24% z OAB, 7% z IC/BPS i 18% z BOO; 19% kobiet i 17% mężczyzn. Podczas pozabiegowej kontroli odległej stwierdzono obecność następujących patogenów w moczu: *Escherichia coli* – 12%, *Enterococcus faecalis* – 3%, *Proteus mirabilis* – 2% oraz *Streptococcus agalactiae* – 2%. Nie wykazano istotnych

statystycznie różnic dla wyników posiewu moczu w podziale według grup badawczych ani płci.

Stężenie PSA w surowicy krwi zostało oznaczone wszystkim 12 mężczyznom włączonym do badania zarówno przed ostrzyknięciem pęcherza toksyną botulinową (średnio 1,035 ng/ml), jak i podczas odległej obserwacji kontrolnej (średnio 1,136 ng/ml). Wykazano brak zależności między stężeniem PSA w surowicy krwi badanych mężczyzn przed ostrzyknięciem pęcherza toksyną botulinową i podczas odległej obserwacji kontrolnej a grupą badawczą.

W uroflowmetrii średnia objętość mikcyjna, jaką osiągnęła grupa badawcza, wynosiła 195 ml, średnia prędkość maksymalna mikcji (Q max) to 18 ml/s, a średni czas mikcji – 30 sekund. Średnie zaleganie moczu po mikcji (PVR) wynosiło 48 ml. Wykazano, że czas mikcji oraz objętość moczu zalegającego po mikcji u pacjentów z BOO były istotnie większe niż u pacjentów z OAB i IC/BPS. Nie wykazano istotności związku między płcią a zmiennymi UFL i PVR w odległej kontroli pozabiegowej.

Wnioski

Ostrzyknięcie pęcherza toksyną botulinową jest skuteczną, bezpieczną i powtarzalną metodą leczenia nieneurogennych zaburzeń mikcji, które przynosi ulgę pacjentom opornym na zmianę stylu życia, terapię behawioralną, leczenie rehabilitacyjne, leczenie doustne lub źle tolerującym farmakoterapię doustną.