

Botulinum toxin(Botox) A for the Treatment of Overactive Bladder

Dr. Hassan Nasser*

(Received 13 / 1 / 2022. Accepted 22 / 2 / 2022)

□ ABSTRACT □

Study objective :Study of the benefit of using botulinum toxin A (BOTOX) in the treatment of Overactive Bladder when treatment fails behavioral and conservative .

Methods :The study included 22 patients of both sexes their ages ranged from 25 – 50 years.

Botox at a total dose of 150 – 200 iu by endoscopic injection into the muscle of the bladder wall away from the triagone.

The results were evaluated in terms of improvement of symptoms and in terme of complications .

Results: There was an improvement in most of the patients in terms of increasing the bladder capacity and decreasing the number of urination times and thus the urgency of their symptoms improved . and the complications that occurred in terms of urinary sepsis and urinary retention were studied and its management .

Conclusion: Most patients had improvement in urgency symptoms for an average of 6 months with minor complications it was easily managed .

Key words :Bladder hypertonic . botulinum toxin. botox

* Assistant professor . Department of surgery . faculty of Medicine . Tishreen University . Lattakia. Syria. hassannasser@tishreen.edu.sy

استعمال ذيفان البوتيلينيوم (البوتوكس) في علاج المثانة مفرطة التوتر

د. حسان ناصر*

(تاريخ الإبداع 13 / 1 / 2022. قُبل للنشر في 22 / 2 / 2022)

□ ملخص □

الهدف من الدراسة: دراسة فائدة استخدام ذيفان البوتيلينيوم (البوتوكس) في علاج المثانة مفرطة التوتر عند فشل العلاج السلوكي و المحافظ .

المواد والطرائق : شملت الدراسة 22 مريضاً من الجنسين تراوحت أعمارهم بين 25- 50 عاماً ، حيث تم استعمال البوتوكس بجرعة كلية 150-200 وحدة دولية حقناً بالتنظير في عضلية جدار المثانة بعيداً عن المثث المثاني وتم تقييم النتائج من حيث تحسن الأعراض و من حيث الاختلاطات .

النتائج : كان هناك تحسن لدى معظم المرضى من ناحية زيادة سعة المثانة ونقص عدد مرات التبول وبالتالي تحسن الأعراض الإلحاحية لديهم ، كما تمت دراسة الاختلاطات التي حدثت من ناحية الإنتان البولي و الاحتباس البولي وتديبيرها .

الخلاصة: معظم المرضى حدث لديهم تحسن في الأعراض الإلحاحية لفترة وسطية 6 أشهر مع اختلاطات بسيطة تم تديبيرها بسهولة .

الكلمات المفتاحية: المثانة مفرطة التوتر ، البوتوكس ، ذيفان البوتيلينيوم .

* مدرس - قسم الجراحة - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا . hassannasser@tishreen.edu.sy

مقدمة :

إن العلاج المثالي للمثانة مفرطة التوتر يبدأ بالتقييم السريري و الإجراءات التشخيصية لاستبعاد الأمراض الأخرى التي قد تسبب الأعراض نفسها.

يبدأ العلاج أولاً بالعلاج السلوكي الذي يتضمن تغيير أسلوب الحياة ، الانتباه إلى كمية السوائل الواردة إلى الجسم ، الابتعاد عن الأغذية المهيجة ، والإقلاع عن التدخين . وأحياناً قد نلجأ إلى العلاج المحافظ بتدريب المثانة وعضلات قاع الحوض الذي قد يساعد على ضبط سعة المثانة .

في المرحلة التالية نلجأ للعلاج الدوائي الفموي إما باستخدام الأدوية المضادة للموسكارين antimuscarinic agents بالرغم من تأثيراتها الجانبية المزعجة كجفاف الفم ، الإمساك ، وتشوش الرؤية ، أو الأدوية المقعدة لمستقبلات B₃ الأدرينرجية (Beta3- adrenoceptor agonist) والتي تأثيرها على المثانة مشابه لتأثير الأدوية المضادة للموسكارين مع غياب التأثيرات الجانبية .

و في الحالات المعقدة على العلاج الدوائي تم حديثاً اقتراح حقن البوتوكس ضمن المثانة حيث أن له آلية عمل تتضمن تثبيط التنبيه العصبي ، و تثبيط نقل السيالة العصبية .

و بإجراء دراسة مقارنة بين حقن البوتوكس و Placebo أظهرت الدراسة أن حقن البوتوكس أعطى نتائج مشجعة في علاج المثانة مفرطة التوتر من حيث :

- طول فترة استمساك البول .
- زيادة سعة المثانة.
- غياب الأعراض الإلحاحية.

مع أن العلاج ترافق مع بعض التأثيرات الجانبية البسيطة مثل الإلتان البولي الذي تطلب علاجاً دوائياً ، عسرة التبول والتي عولجت بحاصرات مستقبلات a₁ ، وبعض الحالات أدت إلى حدوث الأسر البولي الحاد الذي تطلب استخدام القططرة البولية لفترات تراوحت من أيام إلى أسابيع .

كانت النتائج مرضية وامتدت فترة التحسن إلى حوالي 6 أشهر وسطياً.

لذلك نستطيع القول أن استعمال البوتوكس في علاج المثانة مفرطة التوتر فعالاً بشكل جيد .

أهمية البحث وأهدافه

تأتي أهمية البحث من الانتشار الواسع للمثانة مفرطة التوتر والتي تشكل نسبة حوالي 10 - 12 % من السكان حسب الدراسات مع ازدياد حالات الحدوث مع التقدم في العمر عند الجنسين ، إضافة لكونه مرض متروك بشكل عام على الرغم من حدوث فترات من الهوادة و زوال الأعراض وفسرت هذه الحالات بتحقيق الراحة النفسية والاستقرار في العمل و الحياة اليومية لدى المرضى .

وبسبب النتائج القليلة غير المرضية التي يقدمها العلاج السلوكي المحافظ في أغلب الحالات ، وعدم مثابة المرضى على العلاج الدوائي بمضادات الموسكارين أو مقدمات مستقبلات B₃ الأدرينرجية إما بسبب التأثيرات الجانبية المزعجة للأدوية أو بسبب الملل من الاستخدام الطويل الأمد لها كان لابد من اللجوء إلى وسائل علاجية جديدة تعطي فترات

طويلة من الراحة والاستقرار مثل العلاج بالبوتوكس حقناً ضمن المثانة و التي أعطت نتائج مرضية عند معظم المرضى .

طرائق البحث ومواده

شملت الدراسة 22 مريضاً من الجنسين تراوحت أعمارهم بين 25 - 50 سنة. عولج الإنتان البولي لدى جميع المرضى مع التأكد من زواله بفحص البول و الراسب. أجريت التحاليل الروتينية لجميع المرضى مع إجراء تصوير بالأشعة فوق الصوتية للجهاز البولي لهم وذلك لنفي التشوهات البولية التشريحية وحساب الثمالة البولية لديهم وخصوصاً الذكور منهم لعلاقتها الوثيقة بجرعة البوتوكس المستخدمة في الحقن مع إجراء دراسة حركية للبول لنفي وجود المثانة العصبية التشنجية أو الرخوة . تم إجراء تنظير للإحليل والمثانة لنفي وجود آفات مرضية قد تسبب أعراضاً مشابهة لأعراض المثانة مفردة التوتر معظم المرضى كانوا قد خضعوا للعلاج الدوائي المذكور سابقاً مع عدم متابعتهم عليه. تم استعمال البوتوكس بجرعة (150 - 200) وحدة دولية و ذلك بالحقن تنظيرياً ضمن المثانة بعدد حقن بين 15 - 20 حقنة بعيدة عن المثالث المثاني بجرعة 10 وحدات في مل لكل حقنة. تمت متابعة المرضى خلال 4 أسابيع بعد الحقن ومراقبة تحسن :

- سعة المثانة .
 - عدد مرات التبول .
 - الأعراض الإلحاحية .
- إضافة إلى دراسة الاختلاطات التي رافقت استعمال البوتوكس كالإنتان البولي ، عسرة التبول ، الأسر البولي الحاد.

توزع المرضى حسب الجنس :

النسبة المئوية	العدد	
54,55 %	12	الإناث
45,45 %	10	الذكور

من الجدول السابق لاحظنا تقارب نسبة الإصابة بين الجنسين

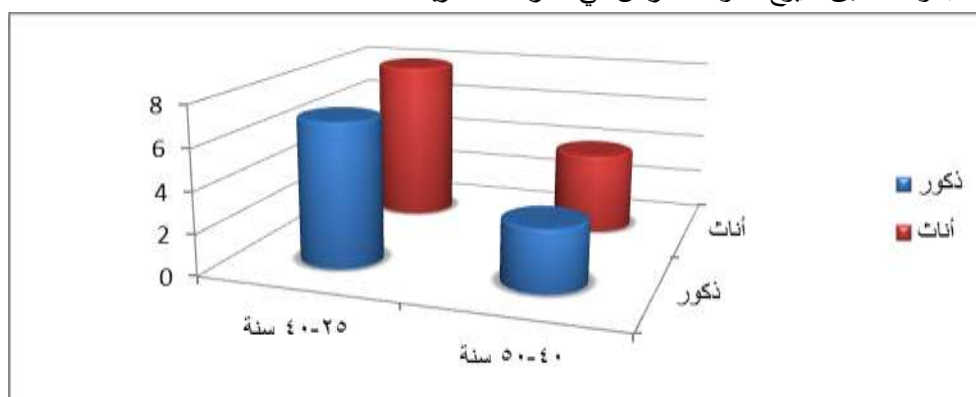


مخطط رقم (1) : توزع المرضى حسب الجنس

توزيع المرضى حسب العمر :

الفئة العمرية	40 – 25	50 – 40
الإناث	8	4
الذكور	7	3
المجموع مع النسبة المئوية	15 مريضاً بنسبة 68,18%	7 مرضى بنسبة 30,81%

نلاحظ من الجدول السابق شيوع حدوث المرض في المرحلة العمرية 25 – 40 سنة

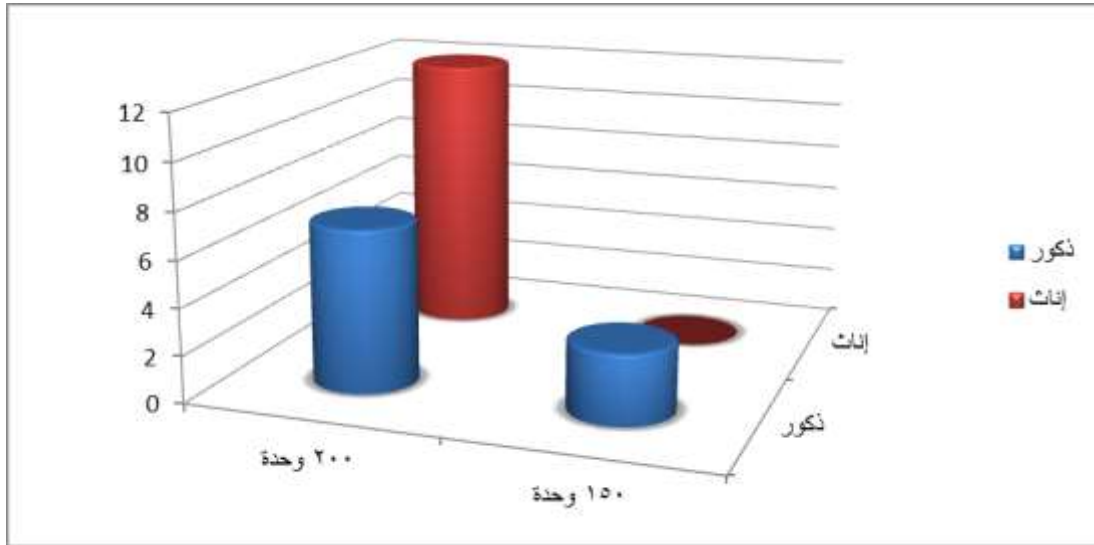


مخطط رقم (2) : توزيع المرضى حسب العمر

توزيع المرضى حسب جرعة البوتوكس المستخدمة:

الجرعة	200 وحدة	150 وحدة
الإناث	12	0
الذكور	7	3
المجموع مع النسبة المئوية	19 مريضاً بنسبة 86,36%	3 مرضى بنسبة 13,34%

نلاحظ من الجدول السابق استخدام جرعة 200 وحدة دولية إلا في ثلاث حالات عند الذكور بسبب وجود أعراض انسدادية بسيطة .

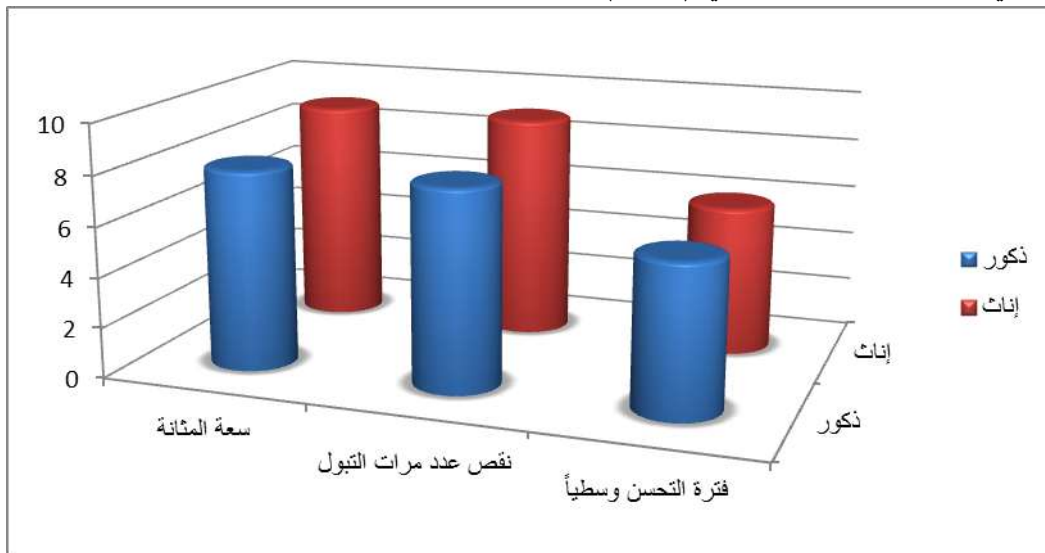


مخطط رقم (3) : توزيع المرضى حسب جرعة البوتوكس المستخدمة

نتائج الحقن من ناحية سعة المثانة و نقص عدد مرات التبول و فترة التحسن :

النتائج	زيادة سعة المثانة	نقص عدد مرات التبول	فترة التحسن وسطيًا
الإناث	9 حالات	9 حالات	6 أشهر
الذكور	8 حالات	8 حالات	6 أشهر
المجموع مع النسبة المئوية	17 حالة بنسبة 77,27%	17 حالة بنسبة 77,27%	-----

نلاحظ من الجدول السابق تحسن في سعة المثانة والتي أصبحت حوالي (250 - 300) مل عند معظم المرضى ، مع نقص في عدد مرات التبول إلى حوالي (7 - 8) مرات بفترة تحسن زمنية وسطيًا 6 أشهر .

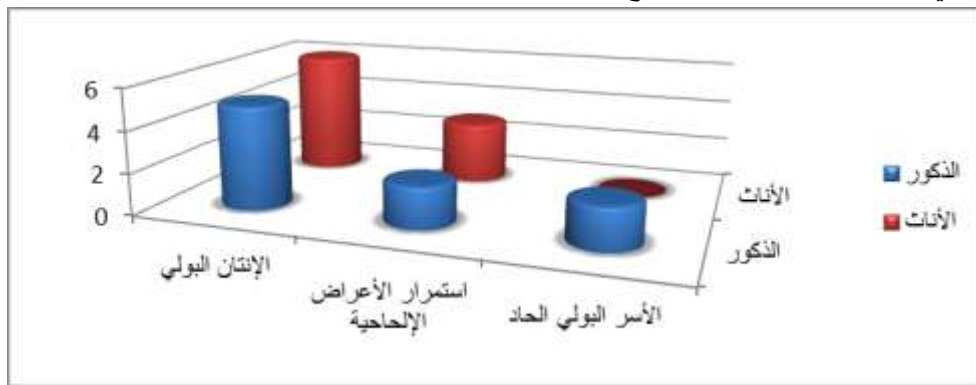


مخطط رقم (4) : نتائج الحقن من ناحية سعة المثانة و نقص عدد مرات التبول و فترة التحسن.

أما من ناحية الاختلالات كانت النتائج :

الاختلاط	الإنتان البولي	استمرار الأعراض الإلحاحية	الأسر البولي الحاد
الإناث	6 حالات	3 حالات	0
الذكور	5 حالات	2 حالة	2 حالة
المجموع مع النسبة المئوية	11 حالة بنسبة 50%	5 حالات بنسبة 22,72%	حالتان بنسبة 9%

نلاحظ من الجدول السابق أن الإنتان البولي كان أكثر الاختلالات حدوثاً وتمت معالجته دوائياً ، أما فشل العلاج و استمرار الأعراض الإلحاحية حدث بنسبة أقل ، بينما الأسر البولي الحاد فقد تطور عد مريضين ذكور بعمر أكبر من 45 سنة وتمت معالجته عند المريض الأول بالفتنطرة المتقطعة لعدة أيام مع استخدام حاصرات مستقبلات a_1 والمريض الثاني بفتنطرة بولية لمدة أسبوعين مع حاصرات مستقبلات a_1 .



مخطط رقم (5) : اختلالات حقن البوتوكس

النتائج والمناقشة:

معظم المرضى الذين تم استعمال البوتوكس لديهم كانوا بأعمار متوسطة بين (25 - 40) سنة بنسبة 68,18 % مع التساوي تقريباً بين الجنسين، وتم اتخاذ قرار حقن البوتوكس بعد فشل العلاج السلوكي و العلاج الدوائي الفموي عندهم. كانت الجرعة الكلية المستخدمة من البوتوكس لدى 3 مرضى ذكور يشكون من أعراض بولية انسدادية سفلية 150 وحدة دولية و ذلك خوفاً من حدوث الأسر البولي الحاد لديهم ، بينما استخدم البوتوكس بجرعة كلية 200 وحدة دولية لدى بقية مرضى الدراسة الذين كان عددهم 19 مريضاً.

تم الحقن ضمن عضلية المثانة باستخدام منظار المثانة مع إبرة خاصة للحقن بعيداً عن المثلث المثاني لتجنب حدوث الشلل فيه و حدوث الجزر المثاني الحالي وذلك بإجراء 20 حقنة بجرعة 10 وحدات دولية / 1 مل من البوتوكس لكل حقنة .

ويدراسة نتائج الحقن وجدنا :

- في معظم الحالات عند المرضى سواء الذكور أم الإناث تحسنت سعة المثانة بشكل مقبول حيث كانت وسطياً حوالي 115 مل و أصبحت بعد الحقن بين (275 - 300) مل عند 17 مريضاً بنسبة 77,27%.
- أما بالنسبة لعدد مرات التبول فقد انخفضت من (15- 17) مرة خلال اليوم الواحد إلى (7 - 9) مرات يومياً عند 17 مريضاً بنسبة 77,27% وهي نتيجة جيدة و تتناسب مع الحياة العادية .

- فترة التحسن لدى المرضى بدأت بعد أيام قليلة من العلاج و استمرت لمدة 6 أشهر وسطيًا.
- أما الاختلاطات التالية للحقن كانت :
- 5 مرضى بنسبة 22,71% من مرضى الدراسة كان التحسن نسبياً ولفترات قصيرة ولم نستطع متابعة المرضى بالشكل المطلوب .
- الإنتان البولي وهو الاختلاط الأكثر شيوعاً حدث عند 11 مريضاً بنسبة 50% من مرضى الدراسة وبنسبة متساوية عند الذكور و الإناث وكان عبارة عن إنتان بولي سفلي تم علاجه بإجراء زرع البول مع التحسس على الصادات الحيوية والنتائج كانت مرضية و لم يحدث لدينا أية حالة من الإنتان البولي العلوي .
- الأسر البولي الحاد حدث فقط عند مريضين ذكور أعمارهم فوق 45 سنة وتم علاج أحد الحالتين بحاصرات مستقبلات α_1 الأدرينرجية جرعة وحيدة مساءً قبل النوم (0,4 ملغ Tamsulosin) مع قنطرة بولية منقطعة لمدة أسبوع بينما المريض الثاني لم يستجب الأسر البولي الحاد لديه على القنطرة البولية المنقطعة مع حاصرات مستقبلات α_1 الأدرينرجية فتم اللجوء إلى وضع قنطرة بولية لمدة أسبوعين مع العلاج الدوائي بحاصرات مستقبلات α_1 الأدرينرجية ومن ثم سحب القنطرة البولية لديه . وعند كلا المريضين تم الاستمرار على حاصرات α_1 الأدرينرجية بجرعة وحيدة مساءً قبل النوم .
- ومن نتائجنا السابقة وجدنا أن المثانة مفرطة التوتر لا تستجيب على العلاج السلوكي أو المحافظ الدوائي بشكل جيد و من الأهمية في مكان اللجوء لاستخدام حقن البوتوكس ضمن عضلية المثانة لما له من ميزات عديدة :

 - (1) يجرى تنظيرياً والاستشفاء ليوم واحد .
 - (2) نتائج مرضية بشكل جيد جداً.
 - (3) الاختلاطات المرافقة مقبولة وسهلة العلاج .
 - (4) مدة التحسن تستمر لفترة 6 أشهر .
 - (5) إمكانية إعادة الحقن كل 6 أشهر .

الاستنتاجات والتوصيات

- شملت الدراسة على 22 مريضاً توزعوا بين 12 إناث بنسبة 54,55% و 10 ذكور بنسبة 45,45% لديهم مثانة مفرطة التوتر ولم يستجيبوا على العلاج المحافظ و الدوائي .
- تمت معالجتهم باستعمال البوتوكس حقنا ضمن عضلية المثانة بالتنظير بجرعة كلية تراوحت بين 150-200 وحدة دولية بمعدل 20 حقنة بعيدة عن المثلت المثاني .
- كانت النتائج جيدة من ناحية ازدياد سعة المثانة ونقص عدد مرات التبول لدى 17 مريضاً بنسبة 77,27% مع استمرار التحسن لمدة ستة أشهر .
- الاختلاطات كانت بسيطة وتمت معالجتها بشكل محافظ .

Reference;

- 1) STEWART, W.F, ROOYEN, J.B. , CUNDIFF, G.W, ABRAMS, P, HERZOG, A.R, COREY, R, HUNT, T.L, WEIN, A.J. *Prevalence and burden of overactive bladder in the United States.* World J. Urol. **2003**, 20, 327–336
- 2) Al-GHAZO, M.A. , GHALAYINI, I.F. , Al-AZAB, R. , HANI, O.B. , MATANI, Y.S. , HADDAD, Y. *Urodynamic Detrusor Overactivity in Patients with Overactive Bladder Symptoms.* Int. NeuroUrol. J. **2011**, 15, 48–54.
- 3) . GORMLEY, E.A. , LIGHTNER, D.J. , FARADAY, M. , VASAVADA, S.P. *American Urological Association; Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine. Diagnosis and treatment of over active bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment.* J. Urol. **2015**, 193, 1572–1580.
- 4) VEENBOER, P.W. , BOSCH, J.L. *Long-term adherence to antimuscarinic therapy in everyday practice: A systematic review.* J. Urol. **2014**, 191, 1003–1008
- 5) PEET, N.P. , BUTLER, M.M. , BURNETT, J.C. , MOIR, D.T., BOWLIN, T.L. *Small molecule inhibitors as countermeasures for botulinum neurotoxin intoxication.* Molecules **2010**, 16, 202–220.
- 6) KARSENTY, G. , DENYS, P. , AMARENCO, G. , DE SEZE, M. , GAME, X. , HAAB, F. *et al. Botulinum toxin A (Botox®) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: A systematic literature review.* Eur. Urol. **2008**, 53, 275–287.
- 7) CHUANG, Y.C. , YOSHIMURA, N. , HUANG, C.C. , CHIANG, P.H. , CHANCELLOR, M.B. *Intravesical Botulinum toxin A administration produces analgesia against acetic acid induced bladder pain responses in rats.* J. Urol. **2004**, 172, 1529–1532.
- 8) GIANNANTONI, A. , DI STASI, S.M. , NARDICCHI, V. , ZUCCHI, A. , MACCHIONI, L. , BINI, V. , GORACCI, G. , PORENA, M. *Botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle decrease nerve growth factor bladder tissue levels in patients with neurogenic detrusor overactivity.* J. Urol. **2006**, 175, 2341–2344.
- 9) TINCELLO, D.G. , KENYON, S. , ABRAMS, K.R. , MAYNE, C. , TOOZS-HOBSON, P. , TAYLOR, D. , SLACK, M. *Botulinum toxin a versus placebo for refractory detrusor overactivity in women: A randomised blinded placebo-controlled trial of 240 women (the RELAX study).* Eur. Urol. **2012**, 62, 507–514.