

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Đặt vấn đề

Bàng quang tăng hoạt động (BQTHĐ) do chấn thương tủy sống (CTTS) gây rối loạn tiểu tiện, trong đó tăng áp lực bàng quang là nguyên nhân phổ biến dẫn đến biến chứng nhiễm khuẩn tiết niệu tái diễn, trào ngược bàng quang - niệu quản, ứ nước thận. Bệnh không được điều trị hoặc điều trị không đúng sẽ tiến triển đến suy thận và tử vong.

Hiện nay, điều trị BQTHĐ do nguyên nhân thần kinh là dùng thuốc kháng muscarin đường uống. Lựa chọn điều trị khác bao gồm truyền oxybutinin, các chất dạng vanilla vào trong bàng quang, nhưng hiệu quả không cao hoặc thuốc có nhiều tác dụng không mong muốn như: khô miệng, nhìn mờ, táo bón, nhức đầu, chóng mặt v.v, khiến trên 61% BN bỏ thuốc. Khi các phương pháp trên thất bại, sẽ can thiệp bằng phẫu thuật làm rộng bàng quang hoặc cấy máy kích thích điện bàng quang - cơ thắt. Phẫu thuật là một can thiệp xâm lấn nên đôi khi để lại biến chứng ngoài ý muốn. Cấy máy kích thích điện bàng quang cơ thắt giá thành cao, kỹ thuật phức tạp, khó áp dụng rộng rãi.

Nhiều tác giả đã tiến hành nghiên cứu tiêm Botulinum toxin nhóm A (BoNT/A) vào thành bàng quang điều trị bàng quang tăng hoạt do nguyên nhân thần kinh nhưng chưa có sự thống nhất về hiệu quả, liều dùng tối ưu và tác dụng không mong muốn giữa các tác giả. Vì vậy, chúng tôi đã tiến hành thực hiện đề tài “**Nghiên cứu hiệu quả điều trị bàng quang tăng hoạt do nguyên nhân thần kinh bằng tiêm BoNT/A trong phục hồi chức năng BN chấn thương tủy sống**” có hai mục tiêu:

1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng và niệu động học bàng quang tăng hoạt do nguyên nhân chấn thương tủy sống.*

2. *Phân tích hiệu quả và tính an toàn của tiêm BoNT/A vào thành bàng quang điều trị bàng quang tăng hoạt do nguyên nhân chấn thương tủy sống tại Bệnh viện Bạch Mai.*

2. Tính cấp thiết của đề tài:

BQTHĐ do nguyên nhân thần kinh là một biểu hiện bệnh lý nặng khá thường gặp. Hậu quả của tình trạng bệnh lý này có thể nặng nề, trong đó tăng áp lực bàng quang là nguyên nhân thường phổ biến dẫn đến biến chứng nhiễm khuẩn tiết niệu kéo dài hoặc tái diễn, trào ngược bàng quang niệu quản, ứ nước bể thận và hậu quả cuối cùng là suy thận mạn giai đoạn cuối. Trong số những nguyên nhân gây bàng quang tăng hoạt, CTTS là một trong những nguyên nhân quan trọng nhất vì thường gặp những biểu hiện lâm sàng nặng, cần được điều trị đúng, tích cực và lâu dài nhằm tránh tổn thương thận, suy thận. Tuy nhiên, tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về hiệu quả điều trị bàng quang tăng hoạt do nguyên nhân thần kinh bằng tiêm BoNT/A (Botox) trong phục hồi chức năng BN CTTS.

3. Những đóng góp mới của luận án:

Đây là một nghiên cứu khoa học đi sâu vào điều trị BQTHĐ sau CTTS bằng Botox lần đầu tiên được báo cáo ở Việt Nam dựa trên một số lượng BN không nhỏ. Với phương pháp nghiên cứu tiến cứu can thiệp ngẫu nhiên có đối chứng, các số liệu đã cho thấy giá trị rất đáng được quan tâm của phương pháp điều trị này. Nghiên cứu đã đưa ra được các chỉ số về triệu chứng lâm sàng, niệu động học, các chỉ số đánh giá chất lượng sống và mức độ hài lòng của BN, các chỉ số tác dụng không mong muốn. Kết quả của cách tiếp cận phương pháp chẩn đoán rối loạn chức năng bàng quang mới, khách quan cũng như phương pháp điều trị đối với những BN có biến chứng và mang di chứng sau CTTS đặc biệt về mặt tiết niệu (rối loạn chức năng bàng quang dạng tăng hoạt) không những cho thấy tính khả thi, hữu hiệu của kỹ thuật (thăm dò niệu động học và tiêm thuốc BoNT/A vào thành bàng quang) mà còn gián tiếp phản ánh ý nghĩa nhân văn của phương thức phục hồi chức năng

4. Bố cục luận án

Luận án 120 trang gồm: Đặt vấn đề (2 trang), chương 1: Tổng quan (35 trang), chương 2: Đối

tượng và phương pháp nghiên cứu (21 trang), chương 3: Kết quả (27 trang), chương 4: Bàn luận (32 trang), kết luận (2 trang), kiến nghị (1 trang). Trong luận án có: 17 bảng, 23 biểu đồ, 32 hình. Luận án có 132 tài liệu tham khảo, trong đó 5 tiếng Việt, 125 tiếng Anh, 2 tiếng Pháp.

Chương 1: TỔNG QUAN

1.1. Chấn thương tủy sống, hậu quả và phục hồi chức năng

Định nghĩa: Tồn thương tủy sống là tình trạng bệnh lý gây liệt hoặc giảm vận động tứ chi hoặc hai chân kèm theo các rối loạn khác như: cảm giác, hô hấp, bàng quang, đường ruột, loét do tì đè v.v. do nguyên nhân chấn thương hoặc do các bệnh lý khác của tủy sống.

Hậu quả: BN CTTS mang nhiều di chứng nặng nề về chức năng vận động, cảm giác, tiêu hóa, tim mạch, tiết niệu v.v. khiến BN trở thành tàn tật nếu không được điều trị, phục hồi chức năng. Nguyên nhân gây tử vong ở BN CTTS hay gặp là biến chứng hô hấp, loét do tỳ đè, đặc biệt là biến chứng hệ tiết niệu. Biến chứng hệ tiết niệu được xem như là nguyên nhân chính gây tử vong cho BN sau CTTS giai đoạn muộn với các triệu chứng của nhiễm khuẩn tái diễn, nhiễm khuẩn huyết, mất kiểm soát tiểu tiện, trào ngược bàng quang - niệu quản, ứ nước thận và suy thận. Điều này thường ít được quan tâm, điều trị đúng mức nên hậu quả để lại rất nặng nề.

Phục hồi chức năng

- Hướng dẫn kiểm tra, chăm sóc da và lăn trở tránh loét;
- Chăm sóc, phục hồi chức năng hô hấp;
- PHCN và đề phòng huyết khối tĩnh mạch;
- PHCN đường tiết niệu, đường ruột;
- Tập mạnh cơ, tập ngồi và di chuyển tại giường;
- Tập thăng bằng và di chuyển bằng xe lăn hoặc dụng cụ trợ giúp;
- Hoạt động trị liệu và các hoạt động vui chơi thể thao;
- Tái hội nhập xã hội và cộng đồng.

1.2. Chấn thương tủy sống với rối loạn chức năng bàng quang, cơ thắt - niệu đạo

1.2.1. Giải phẫu chức năng bàng quang - niệu đạo

1.2.1.1. Bàng quang: Cơ bàng quang được mô tả như một khối cầu gồm các bó cơ tròn, đan xen phức tạp không có định hướng rõ rệt; nhưng thường được xem như có một lớp dọc ngoài, một lớp dọc trong và một lớp giữa vòng tròn. **Niêm mạc bàng quang:** Niêm mạc bàng quang gấp lại khi bàng quang trống, gắn lỏng lẻo vào mô dưới niêm mạc, cơ bàng quang. Trên vùng tam giác và xung quanh cổ bàng quang, niêm mạc bàng quang gắn chặt hơn. Niêm mạc bàng quang giàu mạch máu, rất nhạy cảm với đau, sự căng giãn và nhiệt độ.

1.2.1.2. Niệu đạo: ở nữ niệu đạo dài 4 cm, rộng khoảng 6mm; bắt đầu từ lỗ trong bàng quang, đi xuống dưới ra trước đặng sau khớp mu và kết thúc tại lỗ niệu đạo ngoài. Ở nam: niệu đạo dài 18-20cm, được chia thành ba đoạn: (niệu đạo gần tuyến tiền liệt 3-4cm, niệu đạo màng (niệu đạo cơ thắt), niệu đạo thể xốp), đường kính khoảng 6mm khi tiêu.

1.2.1.3. Thần kinh niệu đạo - bàng quang: Thần kinh hạ vị xuất phát từ D10 – L2 (hệ giao cảm) chi phối vùng vòm bàng quang với thụ thể β -adrenalin-lực, đáy và cổ bàng quang với thụ thể α -adrenalin-lực, tham gia vào giai đoạn chứa đầy. Thần kinh chậu giao cảm, xuất phát từ S2-S4 (hệ phó giao cảm) tham gia vào giai đoạn bài xuất. Thần kinh thẹn xuất phát từ sừng trước S2-S4, chi phối cơ vân đáy chậu, bao gồm cơ thắt hậu môn, niệu đạo và tham gia vào hoạt động tự chủ của cơ đáy chậu và cơ thắt ngoài. Thần kinh hướng tâm có hoặc không có bao myêlin là những thụ thể khác nhau dưới biểu mô, chuyển tải cảm giác đau và cảm giác căng giãn đến thần kinh trung ương.

1.2.2. Sinh lý quá trình tiểu tiện: Hoạt động bàng quang gồm hai giai đoạn: giai đoạn chứa và làm trống. Chu kỳ đi tiểu bình thường đòi hỏi bàng quang và cơ thắt niệu đạo hoạt động cùng nhau như một đơn vị điều hòa.

Các chất dẫn truyền thần kinh trong quá trình tiểu tiện gồm: glutamat, serotonin, noradrenalin và acetylcholin

Các thụ thể ở đường tiết niệu dưới: thụ thể muscarin và nicotin, thụ thể adrenalin-lực

1.2.3. Sinh lý bệnh rối loạn chức năng bàng quang do nguyên nhân thần kinh

(1) Tổn thương phía trên trung tâm tiểu tiện ở cầu não (ví dụ: do đột quỵ não, chấn thương sọ não, bệnh Parkinson hay u não...) gây rối loạn chức năng bàng quang tăng hoạt. (2) Tổn thương dưới cầu não đến vùng trên tủy sống cùng (ví dụ: tổn thương tủy sống hay xơ cứng rải rác liên quan đến tủy sống cổ ngực) gây rối loạn chức năng bất đồng vận cơ bàng quang-cơ thắt. (3) Tổn thương vùng tủy cùng không tác động đến nhân thần kinh chậu (ở trung tâm phó giao cảm) bàng quang tăng hoạt. (4) Tổn thương vùng tủy cùng phá hủy nhân thần kinh chậu hay dây thần kinh cùng (ở trung tâm phó giao cảm) bàng quang giảm hoạt.

1.2.4. Triệu chứng bàng quang tăng hoạt động: tiểu gấp có hoặc không kèm theo són tiểu, thường kèm theo tiểu nhiều lần, tiểu đêm... không do nguyên nhân nhiễm khuẩn hoặc nguyên nhân khác.

1.3. Niệu động học ở bệnh nhân chấn thương tủy sống

1.3.1. Vai trò của thăm dò niệu động học

Khái niệm niệu động học: Thăm dò niệu động học là phương pháp duy nhất để mô tả khách quan chức năng/rối loạn chức năng đường tiểu dưới, là phương pháp then chốt để mô tả tình trạng đường tiểu dưới ở BN rối loạn chức năng bàng quang cơ thắt do nguyên nhân thần kinh. Đo áp lực bàng quang là thăm dò quan trọng nhất của niệu động học, phép đo liên tục mối quan hệ giữa áp lực và thể tích của bàng quang để đánh giá cảm giác, hoạt động cơ bàng quang, sức chứa bàng quang và độ giãn nở bàng quang. Để đạt được mục đích này, trong quá trình tiến hành cần những thao tác kích thích để xuất hiện tình trạng rỉ tiểu gắng sức hoặc BQTHĐ động.

Mục tiêu thăm dò niệu động học: Tái hiện lại những triệu chứng gây khó chịu cho BN trong quá trình làm niệu động học, và giải thích về mặt bệnh học những triệu chứng này bằng cách liên hệ chúng với kết quả niệu động học.

1.3.2. Chỉ định thăm dò niệu động học: Thăm dò niệu động học lần thứ nhất: là bắt buộc, cung cấp thông tin hữu ích nhất về rối loạn chức năng bàng quang cơ thắt. Tiến hành ngay sau khi qua giai đoạn sóc tủy nhằm xác định yếu tố nguy cơ của đường tiết niệu trên và lập kế hoạch quản lý, điều trị trong tương lai. Thăm dò niệu động học những lần tiếp theo khi: Triệu chứng đường tiết niệu tiến triển nặng hơn; Trước khi quyết định điều trị ngoại khoa; Cần theo dõi hiệu quả điều trị, Theo dõi lâu dài 18 tháng đến 2 năm

1.3.3. Chống chỉ định thăm dò niệu động học khi: Nhiễm khuẩn tiết niệu; Chấn thương đường niệu dưới; Những bệnh dễ gây chảy máu: rối loạn đông máu...

1.3.4. Những thông số cần quan sát khi thăm dò niệu động học

Khi thăm dò niệu động học giai đoạn chứa đầy cố gắng trả lời những câu hỏi sau : Bàng quang hoạt động bình thường, đúng thời điểm và tự chủ hay không? Khả năng chứa của bàng quang có bình thường không? Độ giãn nở bàng quang: bình thường, tăng hay giảm? Cảm giác bàng quang bình thường, tăng hay giảm?

Giai đoạn thoát nước tiểu, cố gắng trả lời những câu hỏi sau: Cơ thắt đóng mở bình thường hay bất đồng vận bàng quang cơ thắt, có liên quan đến tư thế BN không: tư thế nằm ngửa, đứng hay ho?

1.3.5. Nguyên tắc đo áp lực bàng quang: Áp lực bàng quang (pves) và áp lực ổ bụng (pabd) được đo trực tiếp, áp lực cơ bàng quang đo gián tiếp bằng áp lực bàng quang trừ đi áp lực ổ bụng ($pdet = pves - pabd$). **Ghi điện cơ:** ghi lại hoạt động của cơ thắt niệu đạo, hệ thống cơ vân xung quanh niệu đạo, cơ thắt hậu môn, hoặc cơ thắt vân vùng đáy chậu.

1.4. Điều trị bàng quang tăng hoạt ở bệnh nhân chấn thương tủy sống

1.4.1. Mục tiêu điều trị: Theo hướng dẫn của Hiệp hội Tiết niệu Châu Âu, điều trị tối ưu BQTHĐ do CTTS là phối hợp nhiều phương pháp điều trị bằng thuốc và không bằng thuốc. Bảo tồn chức năng đường tiết niệu trên là mục tiêu quan trọng trong chăm sóc, điều trị BN CTTS để tránh biến chứng trào ngược bàng quang-niệu quản, nhiễm khuẩn tiết niệu tái diễn và hậu quả là suy thận. Cách tiếp cận này làm giảm tỷ lệ tử vong do biến chứng tiết niệu trong nhóm BN này.

1.4.2. Điều trị ngoại khoa:

Loại bỏ dây thần kinh hướng tâm đoạn cùng;

Làm rộng bàng quang.

1.4.3. Điều trị bảo tồn không xâm lấn:

Thay đổi hành vi;

Kích thích điện thần kinh;

Bộ phận hứng ngoài;

Điều trị bằng thuốc: Thuốc kháng muscarin hiện được dùng nhiều nhất để điều trị nhằm giảm tình trạng tăng hoạt động của cơ bàng quang, cải thiện độ giãn nở bàng quang. Tuy nhiên, tác dụng phụ của thuốc khiến BN dùng điều trị hoặc nhiều khi sử dụng liều cao vẫn không hiệu quả.

Kết hợp điều trị BoNT/A với uống thuốc kháng muscarin liều thấp ngay từ đầu hoặc sau khi tác dụng của thuốc này trên lâm sàng giảm dần để giảm số lần tiêm nhắc lại.

Thuốc kích thích chủ vận β_3 - receptor: thụ thể Adrenalin β gián tiếp làm thư giãn cơ trơn bàng quang, niệu đạo và tuyến tiền liệt bằng cách hoạt hóa adenylylacyclase, tiếp theo là tạo adenosin monophosphat vòng. Thuốc kích thích chủ vận β_3 -receptor đầu tiên có biệt dược là Mirabegron, thuốc mới điều trị bàng quang tăng hoạt bằng đường uống, dung nạp khá tốt, không làm tăng khô miệng.

1.4.4. Điều trị xâm lấn tối thiểu

Thông tiểu ngắt quãng;

Thông tiểu lưu;

Đưa thuốc vào trong bàng quang: Thuốc được truyền vào trong bàng quang điều trị BQTHĐ do nguyên nhân thần kinh, nhằm giảm tác dụng không mong muốn của thuốc đường uống. Thuốc dạng Vanilla (capsaicin và resiniferatoxin) làm mất cảm giác sợi C và bằng cách đó giảm hoạt động cơ bàng quang trong thời gian vài tháng. Tuy nhiên, các nghiên cứu lâm sàng cho thấy phương pháp trên hiệu quả lâm sàng kém hơn BoNT/A tiêm vào thành bàng quang.

Tiêm Botulinum toxin nhóm A vào thành bàng quang: Tác dụng của BoNT/A là kết quả của ức chế giải phóng Ach từ đầu mút thần kinh trước khớp thần kinh. Khi hiện tượng này xảy ra, thụ thể Ach trong tế bào cơ không được kích hoạt. Đặc biệt khi tiêm vào cơ bàng quang, những thụ thể muscarin trong cơ bị ức chế và cơ không co bóp chủ động. Nghiên cứu lâm sàng cho thấy hiệu quả chính của BoNT/A là tác dụng lên cơ bàng quang co bóp không tự chủ và áp lực cơ bàng quang tăng. Các chất dẫn truyền thần kinh khác không phải Ach như chất dẫn truyền cho sợi thần kinh cảm giác C cũng bị ảnh hưởng bởi BoNT/A và có vai trò quan trọng trong điều trị BQTHĐ đặc biệt do nguyên nhân thần kinh. Storher là người đầu tiên sử dụng BoNT/A điều trị bàng quang tăng hoạt do nguyên nhân thần kinh và cho biết kết quả là khả quan

1.5. Nghiên cứu liên quan đến tiêm Botulinum toxin vào bàng quang

Nghiên cứu liên quan đến tính an toàn và hiệu quả của tiêm BoNT/A điều trị bàng quang tăng hoạt sau chấn thương tủy sống

Kết quả các nghiên cứu trên thế giới từ mười năm nay đều cho thấy tiêm BoNT/A điều trị bàng quang tăng hoạt sau CTTS là phương pháp an toàn, hiệu quả. Đây là phương pháp trung gian giữa điều trị nội khoa thất bại và điều trị ngoại khoa xâm lấn. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu cũng khẳng định: rất cần những nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng để không chỉ lựa chọn đúng BN điều trị mà còn xác định đúng liều lượng, kỹ thuật tiêm, tần suất tiêm và những biến chứng về lâu dài.

Nghiên cứu liên quan đến liều dùng BoNT/A tiêm vào thành bàng quang điều trị bàng quang tăng hoạt sau chấn thương tủy sống

Các nghiên cứu của các tác giả trên thế giới phần lớn đề cập liều dùng 200-300 đơn vị Botox và 500-1000 đơn vị Dysport. Liều 300 Botox và 750 đơn vị Dysport được sử dụng trong hầu hết các nghiên cứu cho kết quả điều trị tốt, an toàn và ngày càng được ứng dụng và điều trị rộng rãi cho BN có bàng quang tăng hoạt sau CTTS.

Ở Việt nam, có một vài nghiên cứu đánh giá hiệu quả tiêm BoNT/A báo cáo tại Hội nghị Thận - Tiết niệu thường niên song cho kết quả không như mong đợi, điều này có thể do lựa chọn liều lượng thuốc, tiêu chuẩn lựa chọn BN. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm tìm ra liều thích hợp cho người Việt Nam để BN trong nước có thể tiếp cận được phương pháp điều trị triển vọng này.

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn BN: (1) Bệnh nhân tuổi từ 18 đến 75; (2) Bệnh nhân bị CTTS sau giai đoạn sóc tủy; (3) Có bằng chứng niệu động học BQTHĐ; (4) Được theo dõi và đánh giá trước, sau điều trị đầy đủ.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ : (1) BN không được điều trị và theo dõi đúng quy trình nghiên cứu; (2) Bệnh nhân đã dùng thuốc hoặc can thiệp vào bàng quang làm ảnh hưởng đến sự giãn nở và hoạt động chức năng của bàng quang; (3) Đang dùng thuốc chống đông bất kỳ; (4) Các bệnh lý kết hợp: bệnh lý dễ gây chảy máu, bệnh lý hệ tiết niệu dưới (dị dạng, sỏi bàng quang, hẹp niệu đạo, phì đại lành tính tiền liệt tuyến, u bàng quang...).

2.1.3. Phương pháp chọn mẫu: Tất cả bệnh nhân đến điều trị tại Trung tâm Phục hồi chức năng Bệnh viện Bạch Mai không phân biệt về tuổi, giới tính, được chẩn đoán bàng quang tăng hoạt do. Được làm đầy đủ các xét nghiệm: xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh để phát hiện và loại trừ các dị tật và bệnh lý đường tiết niệu dưới; các xét nghiệm tổng phân tích nước tiểu, cấy nước tiểu nhằm loại trừ nhiễm khuẩn tiết niệu, nếu bị nhiễm khuẩn tiết niệu BN được điều trị hết tình trạng nhiễm khuẩn trước khi làm thủ thuật thăm dò niệu động học và can thiệp điều trị.

2.1.4. Cơ mẫu: Áp dụng công thức tính cỡ

$$n = \frac{\left\{ z_{1-\alpha} \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Trong nghiên cứu chúng tôi chọn giá trị P từ các nghiên cứu uy tín trước đó. $P_1 = 0,46$ kết quả đáp ứng của phương pháp điều trị uống thuốc kháng muscarin trong nghiên cứu của Scott A và cộng sự. $P_2 = 0,8$ kết quả đáp ứng của phương pháp điều trị tiêm BoNT/A vào thành bàng quang trong nghiên cứu của Schurch và cộng sự; Mức ý nghĩa thống kê ($\alpha = 5\%$), độ mạnh ($1-\beta = 90\%$) Thay vào công

thức ta tính được cỡ mẫu là 33. Như vậy, với mức ý nghĩa thống kê 0,05 cần phải lấy ít nhất 33 BN đưa vào mỗi nhóm nghiên cứu. Chúng tôi đã khám, làm các xét nghiệm và chẩn đoán 68 BN đáp ứng đầy đủ tiêu chuẩn lựa chọn.

2.1.5. Cách thức tiến hành phân nhóm BN: Tất cả bệnh nhân có chẩn đoán BQTHĐ do CTTS điều trị tại Trung tâm Phục hồi chức năng Bệnh viện Bạch Mai đáp ứng đầy đủ tiêu chuẩn chọn lựa được phân vào nhóm can thiệp và nhóm chứng một cách ngẫu nhiên. Chúng tôi tiến hành bốc thăm: Nếu BN là số chẵn được đưa vào nhóm nghiên cứu tiêm Botox 200 đơn vị vào thành bàng quang kết hợp thông tiểu ngắt quãng sạch; BN là số lẻ đưa vào nhóm chứng uống thuốc Driptan 20mg/ 24 giờ chia 2 lần kết hợp thông tiểu ngắt quãng sạch. Tất cả BN trên đều được tập theo chương trình phục hồi chức năng (vận động trị liệu, hoạt động trị liệu...) và các chăm sóc khác tương tự nhau: trước, trong và sau điều trị, can thiệp. Tiến hành thu thập số liệu theo mẫu bệnh án thống nhất. Với nhóm tiêm Botox 200 đơn vị vào thành bàng quang, trước khi can thiệp bệnh nhân cần được làm thêm một số xét nghiệm như đông máu cơ bản, X quang tim phổi, HIV, viêm gan B...

2.2. Vật liệu và các công cụ phục vụ nghiên cứu: Trong nghiên cứu sử dụng Botox 100 đơn vị dạng ống (do hãng Allergan Hoa kỳ sản xuất) và Driptan[®] Gé 5mg (Oxybutynine chlorhydrate) dạng viên nén (do hãng Laboratoire Fournier, Abbott Hoa kỳ sản xuất). Thuốc gây tê Lidocain 2% (10ml); Máy thăm dò niệu động học do hãng Laborie sản xuất tại Canada đặt tại Trung tâm Phục hồi chức năng, BN được làm thăm dò chức năng theo quy trình của Trung tâm; Bộ ống thông kết nối với bàng quang có gắn biến năng, ống thông kết nối với trực tràng có bóng, điện cực bề mặt ghi điện cơ thắt do hãng Laborie sản xuất đi kèm máy thăm dò niệu động học và máy in kết quả; Máy nội soi bàng quang do hãng Olympus của Nhật sản xuất đi kèm là các ống nội soi cứng với nhiều cỡ mẫu khác nhau 21F, 22F, 23F có hai nòng; một nòng cho đèn soi và một nòng cho kim tiêm chuyên dụng vào bàng quang; Kim tiêm chuyên dụng dài 45cm do hãng Cook sản xuất tại Hoa Kỳ; Máy theo dõi liên tục (máy moritor) của hãng Nova tại Phòng mổ; Máy đo huyết áp do hãng ALPK 2 (Nhật Bản) sản xuất; Màn hình vô tuyến, máy tính để kết nối quay phim, máy ảnh chụp tư liệu và các vật liệu khác; Thang điểm đánh giá ASIA, mẫu theo dõi nhật ký đi tiểu, các thang điểm đánh giá ảnh hưởng của ri tiểu đến chất lượng cuộc sống, thang điểm đánh giá phiền phức của triệu chứng tiết niệu đến các hoạt động hàng ngày, thang điểm đánh giá mức độ hài lòng của BN; Quy trình đo áp lực bàng quang và quy trình tiêm thuốc vào thành bàng quang; Mẫu bệnh án nghiên cứu; Các mẫu đồng ý nghiên cứu và thông báo thông tin cho BN và gia đình về nghiên cứu.

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Đề tài được thực hiện tại tại Trung tâm Phục hồi chức năng Bệnh viện Bạch Mai và Phòng mổ Bệnh viện Giao thông Vận tải Trung ương từ tháng 10 năm 2010 đến tháng 10 năm 2012.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

2.4.1. Thiết kế nghiên cứu: Chúng tôi sử dụng phương pháp tiến cứu can thiệp ngẫu nhiên có đối chứng trên 68 BN có BQTHĐ do CTTS. Những BN này được hỏi bệnh, khám lâm sàng, cận lâm sàng, thăm dò niệu động học để chẩn đoán xác định và điều trị bằng hai phương pháp: nhóm nghiên cứu tiêm Botox 200 đơn vị vào thành bàng quang, nhóm chứng uống Driptan 20mg/24 giờ. BN được theo dõi sau 4 tuần, 12 tuần và 24 tuần tại Trung tâm Phục hồi chức năng Bệnh viện Bạch Mai.

2.4.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán bàng quang tăng hoạt do chấn thương tủy sống

BN CTTS sau giai đoạn sốc tủy; *Lâm sàng:* BN tiểu gấp có hoặc không có tiểu són tiểu, thường kèm theo tiểu nhiều lần và tiểu đêm ... không do nhiễm khuẩn tiết niệu (Hiệp hội tiểu không tự chủ Quốc tế 2002); *Thăm dò niệu động học:* có cơn co bóp không tự chủ trong giai đoạn đồ đầy với biên độ áp lực cơ bàng quang ≥ 15 cmH₂O.

2.4.3. Quy trình thăm dò niệu động học

Chuẩn bị: Cán bộ y tế thực hiện, BN được giải thích, và Phương tiện máy thăm dò niệu động học và trang thiết bị khác. **Thực hiện kỹ thuật:** Bước 1: Đặt các ống thông bàng quang và trực tràng vào đúng vị trí; Bước 2: Kết nối hệ thống máy thăm dò niệu động học với các ống thông bàng quang, trực tràng; Bước 3: Đưa các đường biểu diễn áp lực về áp lực bằng 0; Bước 4: Theo dõi, kiểm soát tín hiệu áp lực bàng quang, áp lực ổ bụng và điện cơ ghi lại hoạt động cơ thắt vân niệu đạo khi thăm dò niệu động học; Bước 5: Kết thúc thăm dò, kiểm tra lại và giải thích cho BN.

2.4.4. Quy trình tiêm thuốc Botox vào thành bàng quang

Chuẩn bị: Cán bộ y tế thực hiện, BN được giải thích và Trang thiết bị. **Kỹ thuật pha thuốc:** *Bước 1:* Đầu tiên pha loãng thuốc với nước muối sinh lý tới nồng độ mong muốn. *Bước 2:* Đưa kim tiêm lấy thuốc với góc 45° vào lọ thuốc Botox (Allergan), bơm chậm dung dịch muối sinh lý vào lọ. *Bước 3:* Xoay nhẹ nhàng lọ thuốc để pha trộn Botox với dung dịch muối sinh lý. *Bước 4:* Rút dịch vào bơm tiêm (không được lộn ngược hoàn toàn lọ thuốc). *Bước 5:* Rút kim lấy thuốc từ bơm tiêm ra và thay bằng kim thích hợp để tiêm. **Kỹ thuật tiêm: Liều dùng:** Chúng tôi chọn liều 200 đơn vị Botox, nồng độ, thể tích mỗi vị trí tiêm là 10 đơn vị (1ml). **Độ sâu của mũi tiêm:** Chúng tôi tiến hành tiêm dưới niêm mạc bàng quang để đảm bảo độ tập trung thuốc chính xác vị trí cần tiêm theo khuyến cáo. **Vị trí tiêm:** với 20 mũi tiêm, những điểm tiêm này phân bố ở đáy bàng quang hay là vách sau bên của bàng quang, tránh vùng tam giác và vách trần bàng quang. **Vô cảm tại chỗ hoặc gây tê tủy sống:** Nếu BN CTTS mất cảm giác bàng quang, không cần vô cảm nếu CTTS dưới mức D6. Truyền trước dung dịch lidocain 2% (40ml) vào bàng quang 30 phút nếu BN CTTS còn cảm giác bàng quang. Gây tê tủy sống cho những BN CTTS có mức tổn thương trên D6 ngay cả khi BN không còn cảm giác bàng quang để tránh nguy cơ xuất hiện cơn rối loạn phản xạ tự động tủy. **Các bước tiến hành tiêm thuốc vào thành bàng quang:** *Bước 1:* Chuẩn bị BN: Bệnh nhân ở tư thế tán sỏi; Sát khuẩn tại chỗ ba lần bằng cồn sát khuẩn Betadin 1% theo hình xoay ốc. *Bước 2:* Đưa ống nội soi cứng hai nòng, một nòng để đưa đèn soi vào bàng quang, một nòng để đưa kim tiêm, phía trên ống nội soi có đường dẫn dịch vào bàng quang để làm sạch và làm căng bàng quang khi soi. *Bước 3:* Mở khóa nước để làm căng bàng quang và kiểm tra toàn bộ thành niêm mạc bàng quang, xác định vùng tam giác trigone. *Bước 4:* Đưa kim tiêm chuyên dụng vào bàng quang. *Bước 5:* Tiêm trải đều các mũi tiêm vào thành bàng quang theo sơ đồ. *Bước 6:* Rút kim tiêm sau khi tiêm xong, kiểm tra lại toàn bộ niêm mạc quang trước khi rút ống nội soi và đặt thông lưu cho BN.

2.4.5. Các chỉ số đánh giá mức độ CTTS, rối loạn chức năng bàng quang và một số yếu tố liên quan khác: Xác định: tên, tuổi, giới, thời gian bị bệnh, nguyên nhân chấn thương; Đánh giá mức độ, vị trí CTTS dựa vào thang điểm phân loại của Hiệp hội Tổn thương Tủy sống Mỹ (ASIA: American Spinal Cord Injury Association) chia làm năm: A = Hoàn toàn: không còn chức năng vận động, cảm giác tại vùng tủy cùng S4-S5. B = Không hoàn toàn: còn cảm giác nhưng mất chức năng vận động dưới mức thần kinh tổn thương. C = Không hoàn toàn: còn chức năng vận động dưới mức thần kinh tổn thương và hơn một nửa số cơ chính dưới mức tổn thương có bậc cơ dưới 3. D = Không hoàn toàn: còn chức năng vận động dưới mức thần kinh tổn thương và ít nhất một nửa số cơ chính dưới mức tổn thương có bậc cơ lớn hơn hoặc bằng 3. E = Bình thường: chức năng vận động, cảm giác bình thường; Đánh giá ảnh hưởng của rỉ tiểu đến chất lượng cuộc sống của BN: sử dụng bộ câu hỏi IqoL; Đánh giá ảnh hưởng của triệu chứng đi tiểu đến hoạt động hàng ngày: sử dụng bảng điểm UDI-6; Đánh giá mức độ hài lòng của BN: sử dụng thang điểm VAS

2.4.6. Các biến số và chỉ số chính cho mục tiêu nghiên cứu 1 và 2: Các chỉ số về lâm sàng: Triệu chứng lâm sàng tiết niệu - thần kinh nhóm nghiên cứu gồm: Khám cảm giác vùng hậu môn sinh dục;

Khám phản xạ hậu môn; Khám phản xạ hành hang ở nam; Khám phản xạ âm vật ở nữ; Khám phản xạ đùi bìn ở nam; Khám sự co thắt chủ động cơ thắt hậu môn. Các chỉ số lâm sàng khi theo dõi nhật ký đi tiểu ba ngày: Số bĩm dùng trung bình 24 giờ; Số lần rỉ tiểu trung bình 24 giờ; Số lần thông tiểu trung bình 24 giờ; Thể tích tối đa/1 lần thông tiểu; Tỷ lệ BN giữ khô được 24 giờ (không rỉ tiểu trong 24 giờ). **Các chỉ số về niệu động học:** Độ giãn nở bàng quang (ml/cmH₂O): độ giãn nở bàng quang được tính theo công thức; *Độ giãn nở bàng quang = thể tích dịch truyền (ml) / áp lực bàng quang(cmH₂O)*; Độ giãn nở bàng quang tăng: trên 50 ml/cmH₂O; Độ giãn nở bàng quang bình thường: 20-50 ml/cmH₂O; Độ giãn nở bàng quang giảm: 10-20 ml/cmH₂O; Bàng quang có độ giãn nở kém: dưới 10 ml/cmH₂O; Khả năng chứa tối đa của bàng quang (ml): khả năng chứa của bàng quang được chia làm bốn mức: Khả năng chứa bàng quang dưới 100ml; Khả năng chứa bàng quang 100 – 200ml; Khả năng chứa bàng quang 201 – 300ml; Khả năng chứa bàng quang trên 300ml; Áp lực cơ bàng quang tối đa (cmH₂O): áp lực cơ bàng quang được chia làm bốn mức: Áp lực cơ bàng quang tối đa dưới 40 cmH₂O; Áp lực cơ bàng quang tối đa 40 – 80 cmH₂O; Áp lực cơ bàng quang tối đa 81 – 120 cmH₂O; Áp lực cơ bàng quang tối đa trên 120 cmH₂O; Các chỉ số niệu động học khác: Cảm giác bàng quang buồn tiểu gấp; Hiện tượng bất đồng vận bàng quang, cơ thắt; Rối loạn phản xạ tự động tủy trong khi thăm dò niệu động học; Số cơn co bóp bàng quang không tự chủ trong giai đoạn chứa đầy; Thể tích nước tiểu tồn dư trung bình (ml); Thể tích bàng quang khi có cơn co bóp không tự chủ đầu tiên (ml); Thời gian cơn co bóp không tự chủ trung bình (giây)

2.4.7. Các biến số và chỉ số chính cho mục tiêu nghiên cứu 2: Các chỉ số đánh giá chất lượng cuộc sống và mức độ hài lòng của BN dựa vào thang điểm: UDI - 6 (Đánh giá mức độ ảnh hưởng của triệu chứng tiết niệu – sinh dục đến các hoạt động sinh hoạt hàng ngày); IqoL (Đánh giá triệu chứng rỉ tiểu ảnh hưởng đến chất lượng sống); VAS (thang điểm độ hài lòng của BN: 1 điểm là không hài lòng, 5 điểm hài lòng, 10 điểm rất hài lòng); Các chỉ số tác dụng không mong muốn ở nhóm BN điều trị bằng tiêm Botox 200 đơn vị vào thành bàng quang: Chảy máu; Rối loạn phản xạ tự động tủy; Đau chỗ tiêm; Yếu cơ; Suy hô hấp; Các tác dụng không mong muốn khác.

2.4.8. Phương pháp không chế sai số: Lựa chọn bệnh nhân phù hợp với tiêu chuẩn; Kết quả thăm dò niệu động học do một người có kinh nghiệm đọc; Kỹ thuật tiêm được chuẩn hóa theo phác đồ do một người tiêm; Theo dõi chặt chẽ sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân (bệnh nhân không sử dụng phương pháp điều trị nào khác); Đánh giá trước và sau điều trị đều do một người thực hiện.

2.5. Phương pháp xử lý số liệu: Sau khi thu thập, số liệu được làm sạch, mã hóa, nhập vào máy tính và phân tích bằng phần mềm thống kê Stata 10.0 của Tổ chức Y tế Thế giới. Cả thống kê mô tả và phân tích sẽ được thực hiện. Thống kê mô tả tính toán các chỉ số trung bình, trung vị với biến định lượng, mô tả dưới dạng tỷ lệ phần trăm với các biến định tính. Thống kê phân tích được sử dụng để so sánh các kết quả điều trị của hai nhóm chứng và can thiệp. Sử dụng trắc nghiệm Pearson Khi bình phương hoặc fisher's exact test để so sánh tỷ lệ phần trăm giữa hai nhóm. Test T-student và Paired T-Test, Anova test sử dụng để so sánh trung bình với số liệu phân bố chuẩn và test Mann-Whitney, sign test với số liệu phân bố không chuẩn. Mức giá trị xác suất $P < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

2.6. Đạo đức trong nghiên cứu: Nghiên cứu được dựa trên ba nguyên tắc cơ bản của đạo đức đó là tôn trọng, không gây hại và tạo sự công bằng cho tất cả BN. Các BN hoặc gia đình được giải thích rõ về mục đích, nắm được trách nhiệm và quyền lợi của mình, tự nguyện ký vào bản chấp nhận tham gia nghiên cứu và có quyền rút khỏi nghiên cứu bất cứ khi nào. BN được theo dõi, tư vấn dự phòng và điều trị chuyên khoa sau khi kết thúc nghiên cứu. Các thông tin thu thập từ BN, từ bệnh án chỉ nhằm mục đích phục vụ nghiên cứu khoa học. Các thông tin về bệnh tật của BN được cung cấp cho việc theo dõi, dự phòng và điều trị lâu dài cho bản thân BN.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu:

Từ tháng 10 năm 2010 đến tháng 10 năm 2012 chúng tôi thu thập được 69 BN có đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu, trong đó loại 1 BN trong nhóm nghiên cứu do không tham gia đầy đủ quá trình đánh giá.

Tuổi và thời gian mang bệnh: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu $41,82 \pm 14,71$, nhóm chứng $35,29 \pm 15,63$ So sánh tuổi trung bình của hai nhóm cho thấy không có sự khác biệt ($P > 0,05$);

Thời gian mang bệnh từ khi CTTS đến khi thăm dò niệu động học ở nhóm nghiên cứu là $47,41 \pm 8,85$, nhóm chứng $34,5 \pm 130,14$ tuần ($P > 0,05$).

Phân bố giới tính: Cả hai nhóm đều có 27 BN nam và 7 BN nữ; nam/ nữ là 3,86 lần ($P < 0,05$).

Phân bố BN theo vị trí: Tỷ lệ BN phân bố theo vị trí chấn thương trên và dưới D6 ở nhóm can thiệp (14/20) và nhóm chứng (15/19), so sánh giữa hai nhóm cho thấy không có sự khác biệt ($P > 0,05$).

Nguyên nhân chấn thương tủy sống: Ba nhóm nguyên nhân thường gây CTTS là tai nạn giao thông, tai nạn lao động và tai nạn sinh hoạt. Tai nạn giao thông chiếm tỷ lệ cao nhất 32 BN (47,06%), rồi đến tai nạn lao động 19 BN (27,94%) và tai nạn sinh hoạt 17 BN (25%).

Mức độ tổn thương: Tổn thương theo phân loại của Hiệp hội Tổn thương Tủy sống Mỹ ở hai nhóm không có sự khác biệt ($P > 0,05$). Trong đó, mức độ tổn thương ASIA-A chiếm nhiều nhất

3.2. Đặc điểm lâm sàng đối tượng nghiên cứu trước điều trị

Bảng 3.3: Triệu chứng lâm sàng tiết niệu - thần kinh

Triệu chứng lâm sàng	Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng		P
	n=34	Tỷ lệ %	n=34	Tỷ lệ %	
Cảm giác quanh hậu môn	23	67,65	20	58,82	>0,05
Co thắt chủ động hậu môn	20	58,82	15	44,12	>0,05
Phản xạ hậu môn	34	100	31	91,18	>0,05
Phản xạ hành - hang/âm vật	26	76,47	27	79,41	>0,05
Phản xạ đùi bìu (nam giới)	26	96,29	26	96,29	>0,05

Nhận xét: Triệu chứng lâm sàng tiết niệu - thần kinh tương đồng nhau ở hai nhóm ($P > 0,05$).

Bảng 3.4: Nhật ký đi tiểu ba ngày

Chỉ số	Trung bình \pm độ lệch chuẩn		
	Nhóm nghiên cứu n=34	Nhóm chứng n=34	P
Số bím đùng trung bình/24 giờ	$1,97 \pm 1,69$	$1,85 \pm 2,09$	>0,05
Số lần rỉ tiêu trung bình/24 giờ	$3,74 \pm 2,26$	$4,15 \pm 2,15$	>0,05
Số lần thông tiêu trung bình/24 giờ	$1,82 \pm 0,72$	$1,91 \pm 1,89$	>0,05
Thể tích tối đa/1 lần thông tiêu	$146,62 \pm 72,26$	$154,21 \pm 40,83$	>0,05

Nhận xét: Chỉ số theo dõi nhật ký đi tiểu trong ba ngày không có sự khác biệt giữa hai nhóm ($P > 0,05$).

Tỷ lệ BN giữ khô hoàn toàn/24 giờ: ở cả hai nhóm không cao: 7 BN nhóm nghiên cứu chiếm 20,59% và 9 BN (26,47%) nhóm chứng, không khác biệt giữa hai nhóm ($P > 0,05$).

3.3. Đặc điểm niệu động học đối tượng nghiên cứu trước điều trị

Bảng 3.5: Đặc điểm niệu động học

Chỉ số	Trung bình \pm độ lệch chuẩn		
	Nhóm nghiên cứu n=34	Nhóm chứng n=34	P
Số cơn co bóp không tự chủ trong giai đoạn chứa	$5,85 \pm 3,64$	$5,12 \pm 5,67$	>0,05
Thể tích nước tiêu tồn dư trung bình (ml)	$115,79 \pm 67,89$	$120,85 \pm 45,56$	>0,05
Thể tích bàng quang khi có cơn co bóp không tự chủ đầu tiên (ml)	$63,85 \pm 59,09$	$69,65 \pm 26,73$	>0,05
Thời gian cơn co bóp không tự chủ trung bình	$150,15 \pm 106,82$	$107 \pm 121,78$	>0,05

Nhận xét: Các chỉ số niệu động học ở hai nhóm trước khi điều trị không có sự khác biệt với $P > 0,05$.

Bảng 3.6: Sức chứa bàng quang tối đa khi thăm dò niệu động học

Sức chứa tối đa của bàng quang (ml)	Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng		P
	n=34	Tỷ lệ %	n=34	Tỷ lệ %	
Dưới 100 ml	9	26,47	11	32,35	>0,05
100 – 200 ml	12	35,29	13	38,24	
201 – 300ml	8	23,53	7	20,59	
Trên 300 ml	5	14,71	3	8,82	

Nhận xét: Sức chứa tối đa của bàng quang ở nhóm nghiên cứu không có sự khác biệt so với nhóm chứng ($P > 0,05$). Ở cả hai nhóm, phần đông BN có sức chứa bàng quang tối đa từ 100ml đến 200 ml

Bảng 3.7: Áp lực cơ bàng quang tối đa khi thăm dò niệu động học

Áp lực cơ bàng quang tối đa (cmH ₂ O)	Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng		P
	n=34	Tỷ lệ %	n=34	Tỷ lệ %	
Dưới 40 cmH ₂ O	2	5,88	4	11,76	>0,05
40 – 80 cmH ₂ O	17	50	18	52,94	
81 – 120 cmH ₂ O	13	38,23	11	32,35	
Trên 120 cmH ₂ O	2	5,88	1	2,94	

Nhận xét: So sánh áp lực cơ bàng quang tối đa giữa hai nhóm không thấy có sự khác biệt ($P > 0,05$); áp lực ở mức cao 40 - 80 cmH₂O là 50%, đặc biệt là mức 81 - 120 cmH₂O cũng chiếm tới trên 30%.

Bảng 3.8: Độ giãn nở bàng quang khi thăm dò niệu động học

Độ giãn nở bàng quang (ml/cmH ₂ O)	Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng		P
	n=34	Tỷ lệ %	n=34	Tỷ lệ %	
Dưới 10 ml/cmH ₂ O	18	52,94	14	41,18	> 0,05
10 – 20 ml/cmH ₂ O	9	26,47	12	35,29	
21 – 50 ml/cmH ₂ O	7	20,59	8	23,53	
Trên 50 ml/cmH ₂ O	0	0	0	0	

Nhận xét: Phần nhiều BN có độ giãn nở bàng quang kém dưới 10 ml/cmH₂O

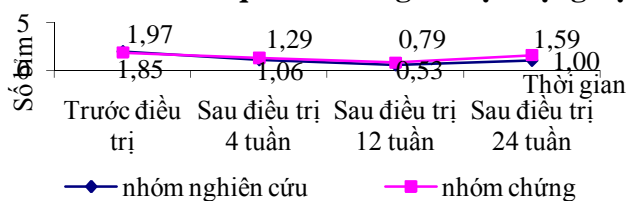
Bảng 3.9: Một số đặc điểm khác khi thăm dò niệu động học

Chỉ số	Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng		P
	n=34	Tỷ lệ %	n=34	Tỷ lệ %	
Cảm giác buồn tiểu gấp	21	61,76	20	58,82	>0,05
Bất đồng vận bàng quang, cơ thắt	12	35,29	13	38,24	>0,05
Rối loạn phản xạ tự động tủy	10	29,41	8	23,53	>0,05

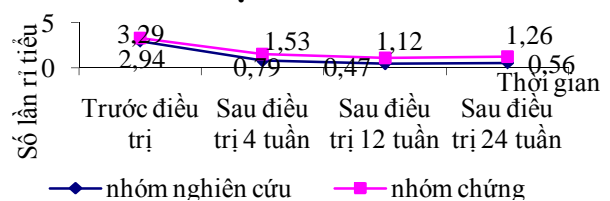
Nhận xét: Hai nhóm có sự tương đồng về đặc điểm niệu động học: cảm giác buồn tiểu gấp; bất đồng vận bàng quang cơ thắt và rối loạn phản xạ tự động tủy ($P > 0,05$).

3.4. So sánh kết quả trước và sau điều trị của nhóm BN nghiên cứu

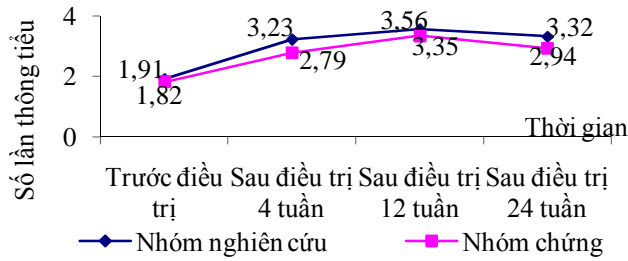
3.4.1. So sánh kết quả lâm sàng và niệu động học trước và sau điều trị

**Biểu đồ 3.5: Số bĩm dùm trung bình/24 giờ**

Nhận xét: Ở cả hai nhóm, số bĩm dùm trong ngày sau điều trị giảm rõ so với trước điều trị ($P < 0,05$); giảm nhiều nhất sau 12 tuần điều trị.

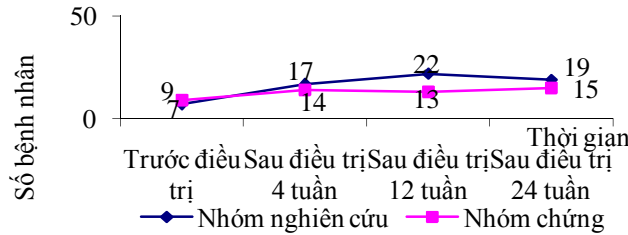
**Biểu đồ 3.6: Số lần rĩ tiểu trung bình/24 giờ**

Nhận xét: Mức độ rĩ tiểu sau điều trị cải thiện tốt hơn so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê ở cả hai nhóm (với $P < 0,05$).



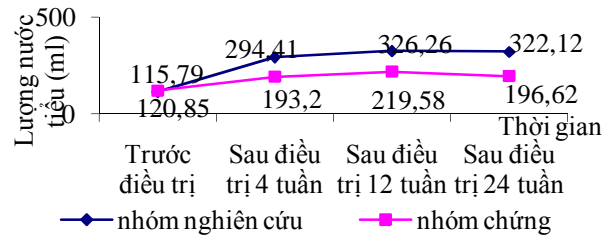
Biểu đồ 3.7: Số lần thông tiểu trung bình/24 giờ

Nhận xét: Ở cả hai nhóm, số lần thông tiểu ngắt quãng sau điều trị tăng so với trước ($P < 0,05$).



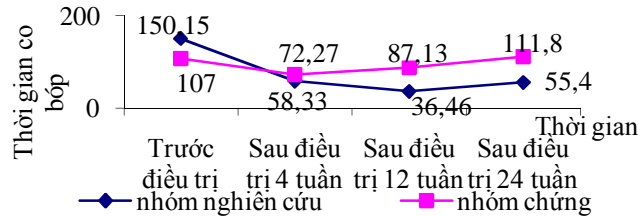
Biểu đồ 3.9: Cải thiện số BN giữ khô hoàn toàn/24 giờ

Nhận xét: Sau điều trị không còn rỉ tiểu/ 24 giờ tăng cao hơn trước điều trị ở cả hai nhóm ($P < 0,05$).



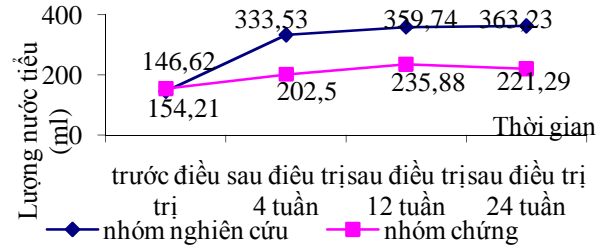
Biểu đồ 3.11: Cải thiện thể tích tiểu tồn dư sau đi tiểu

Nhận xét: Lượng nước tiểu tồn dư ở hai nhóm đều tăng hơn trước điều trị ($P < 0,05$). Đặc biệt là nhóm nghiên cứu, sau điều trị 24 tuần, lượng nước tiểu tồn dư vẫn tăng từ 115,79 ml lên 322,12 ml.



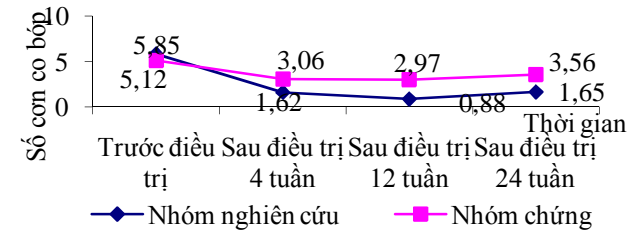
Biểu đồ 3.13: Cải thiện thời gian cơ bóp không tự chủ trung bình

Nhận xét: Nhóm nghiên cứu sau điều trị có sự cải thiện tốt về thời gian cơ bóp trung bình ($P < 0,05$); trong khi nhóm chứng không cải thiện ($P > 0,05$).



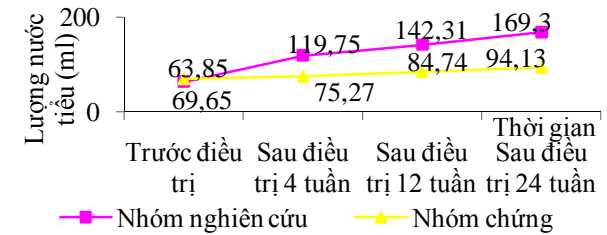
Biểu đồ 3.8: Thể tích tối đa/một lần thông tiểu

Nhận xét: Thể tích tối đa trong một lần thông tiểu ngắt quãng ở hai nhóm sau điều trị đều tăng hơn trước điều trị ($P < 0,05$).



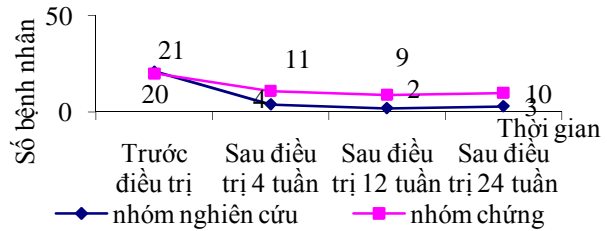
Biểu đồ 3.10. Cải thiện số cơn co bóp không tự chủ

Nhận xét: Có sự cải thiện tốt hơn về số cơn co bóp không tự chủ ở hai nhóm so với trước điều trị (với $P < 0,05$).



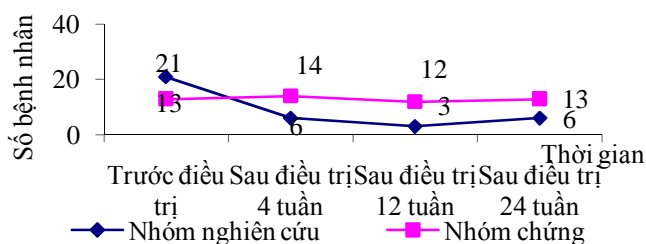
Biểu đồ 3.12: Cải thiện thể tích nước tiểu khi cơ bóp không tự chủ đầu tiên

Nhận xét: Thể tích thể tích nước tiểu khi có cơn co bóp không tự chủ đầu tiên ở cả hai nhóm sau điều trị cải thiện tốt hơn so với trước điều trị ($P < 0,05$).



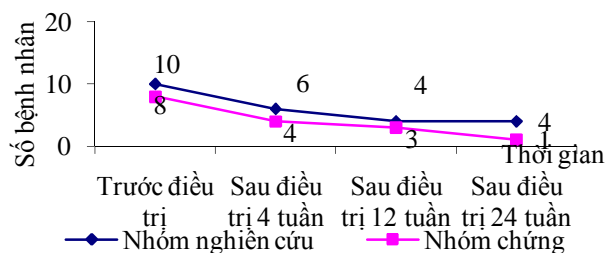
Biểu đồ 3.14: Cải thiện cảm giác buồn tiểu gấp

Nhận xét: Có sự giảm rõ số BN có cảm giác buồn tiểu gấp ở nhóm nghiên cứu ($P < 0,05$) và nhóm chứng giảm không có ý nghĩa ($P > 0,05$).



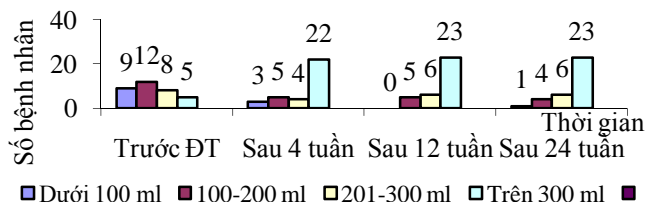
Biểu đồ 3.15: Bất đồng vận bàng quang cơ thắt khi thăm dò niệu động học

Nhận xét: Bất đồng vận bàng quang cơ thắt giảm so với trước điều trị ở nhóm nghiên cứu ($P < 0,05$); không có sự khác biệt ở nhóm chứng ($P > 0,05$).



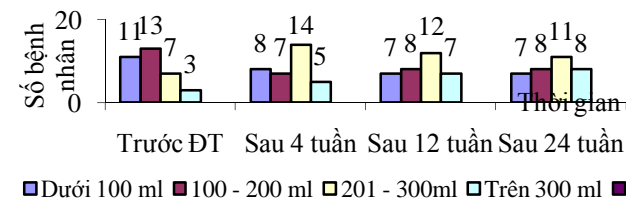
Biểu đồ 3.16: Rối loạn phản xạ tự động tủy khi thăm dò niệu động học

Nhận xét: Sau điều trị, số cơn rối loạn phản xạ tự động tủy giảm hơn so với trước điều trị ở cả hai nhóm ($P < 0,05$).



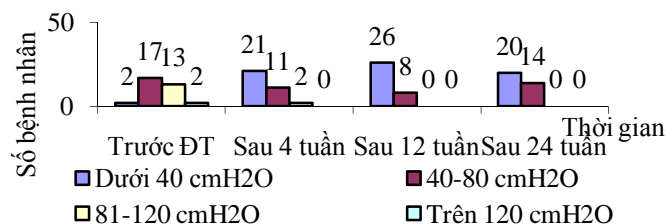
Biểu đồ 3.17: Sức chứa bàng quang tối đa nhóm nghiên cứu

Nhận xét: Nhóm nghiên cứu sau điều trị, sức chứa bàng quang tối đa cải thiện có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ($P < 0,05$), tập trung nhiều ở nhóm BN có sức chứa trên 300 ml.



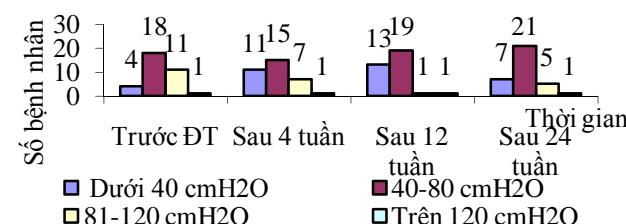
Biểu đồ 3.18: Sức chứa bàng quang tối đa nhóm chứng

Nhận xét: Sức chứa bàng quang tối đa tăng ở nhóm chứng sau điều trị, số BN dịch chuyển từ nhóm có sức chứa dưới 100ml lên nhóm có sức chứa trên 200ml ($P < 0,05$).



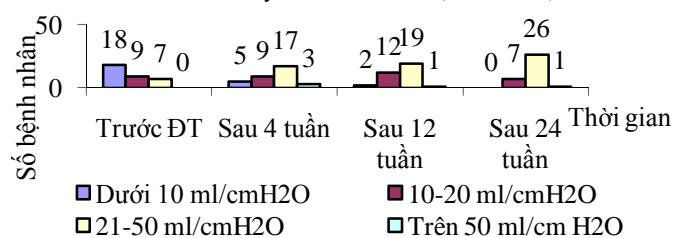
Biểu đồ 3.19: Áp lực cơ bàng quang tối đa nhóm nghiên cứu

Nhận xét: So với trước điều trị, áp lực cơ bàng quang tối đa giảm mạnh ở nhóm có áp lực trên 81cmH₂O ($P < 0,05$). Sau điều trị, số BN có áp lực < 40 cmH₂O chiếm tỷ lệ cao nhất (76,47%).



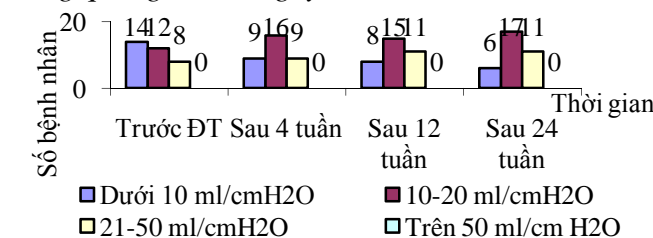
Biểu đồ 3.20: Áp lực cơ bàng quang tối đa nhóm chứng

Nhận xét: Sau điều trị, số BN tập trung nhiều nhất ở nhóm có áp lực từ 40-80 cmH₂O chiếm 61,76% sau 24 tuần điều trị. Còn 1 BN áp lực cơ bàng quang ở mức nguy hiểm >120 cmH₂O.



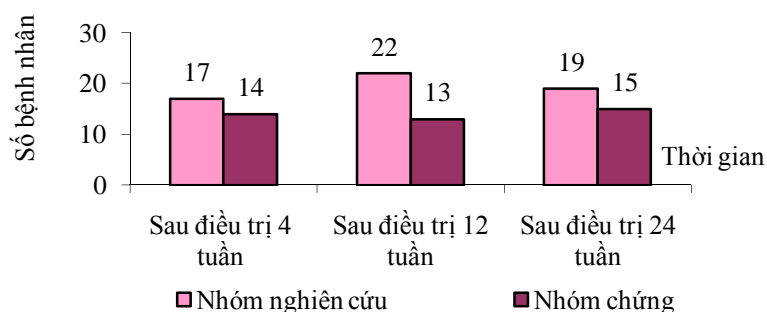
Biểu đồ 3.21: Độ giãn nở bàng quang trước - sau điều trị nhóm nghiên cứu

Nhận xét: Độ giãn nở bàng quang cải thiện tốt so với trước điều trị, số BN ở nhóm từ 2- 50 ml/cmH₂O tăng chiếm 76,47% sau 24 tuần điều trị ($P < 0,05$).



Biểu đồ 3.22: Độ giãn nở bàng quang trước - sau điều trị nhóm chứng

Nhận xét: Độ giãn nở bàng quang cải thiện so với trước điều trị, nhóm có áp lực cơ bàng quang <10 ml/cmH₂O chỉ còn 17,65% sau 24 tuần



Biểu đồ 3.23: So sánh mức cải thiện khô hoàn toàn sau điều trị

Nhận xét: Sau 12 tuần điều trị mới có sự cải thiện khô hoàn toàn, và nhóm nghiên cứu có sự cải thiện cao hơn nhóm chứng ($P < 0,05$).

3.4.2. So sánh kết quả sau điều trị giữa hai nhóm nghiên cứu

3.4.2.1. So sánh kết quả lâm sàng sau điều trị

Bảng 3.10: So sánh hiệu quả lâm sàng sau điều trị

Chỉ số	Trung bình ± độ lệch chuẩn		
	Nhóm nghiên cứu (n=34)	Nhóm chứng (n=34)	P
Sau 4 tuần điều trị			
Số bím dẹt trung bình/24 giờ	1,06±1,23	1,29±1,61	>0,05
Số lần rỉ tiểu trung bình/24 giờ	0,79±1,07	1,53±1,08	<0,05
Số lần thông tiểu trung bình/24 giờ	3,23±1,18	2,79±1,49	>0,05
Thể tích tối đa/1 lần thông tiểu ngắt quãng	333,53±145,19	202,54±89,46	<0,05
Sau điều trị 12 tuần			
Số bím dẹt trung bình/24 giờ	0,53±0,86	0,79±1,20	>0,05
Số lần rỉ tiểu trung bình/24 giờ	0,47±0,71	1,12±0,88	<0,05
Số lần thông tiểu trung bình/24 giờ	3,56±1,13	3,35±1,45	>0,05
Thể tích tối đa/1 lần thông tiểu ngắt quãng	359,73±136,36	235,88±92,88	<0,05
Sau điều trị 24 tuần			
Số bím dẹt trung bình/24 giờ	1,00±1,35	1,59±1,39	<0,05
Số lần rỉ tiểu trung bình/24 giờ	0,56±0,75	1,26±0,99	<0,05
Số lần thông tiểu trung bình/24 giờ	3,32±0,88	2,94±1,35	>0,05
Thể tích tối đa/1 lần thông tiểu ngắt quãng	363,23±108,16	221,29±88,90	<0,05

Nhận xét: Số lần rỉ tiểu ở nhóm nghiên cứu giảm hơn so với nhóm chứng ($P < 0,05$). Thể tích tối đa/một lần thông tiểu ở nhóm nghiên cứu tăng so với nhóm chứng sau 4, 12 và 24 tuần đến tái khám ($P < 0,05$).

3.4.2.2. So sánh kết quả niệu động học sau điều trị

Bảng 3.11: So sánh kết quả niệu động học sau điều trị

Chỉ số	Trung bình ± độ lệch chuẩn		
	Nhóm nghiên cứu (n=34)	Nhóm chứng (n=34)	P
Sau điều trị 4 tuần			
Số cơn co bóp không tự chủ trong giai đoạn chứa đầy	1,62±2,06	3,06±2,72	<0,05
Thể tích nước tiểu tồn dư trung bình (ml)	294,41±139,58	193,21±75,04	<0,05
Thể tích bàng quang khi có cơn co bóp không tự chủ đầu tiên (ml)	139,75±114,21	75,27±32,57	<0,05
Thời gian cơn co bóp không tự chủ trung bình	58,33±54,50	72,27±76,03	>0,05
Sau điều trị 12 tuần			
Số cơn co bóp không tự chủ trong giai đoạn chứa đầy	0,88±1,61	2,97±2,60	<0,05
Thể tích nước tiểu tồn dư trung bình (ml)	326,26±135,21	219,59±89,35	<0,05
Thể tích bàng quang khi có cơn co bóp không tự chủ đầu tiên (ml)	142,31±115,87	84,74±39,34	<0,05
Thời gian cơn co bóp không tự chủ trung bình	36,46±27,18	87,13±86,35	<0,05
Sau điều trị 24 tuần			
Số cơn co bóp không tự chủ trong giai đoạn chứa đầy	1,65±2,07	3,56±3,33	<0,05
Thể tích nước tiểu tồn dư trung bình (ml)	332,12±106,36	196,61±83,40	<0,05
Thể tích bàng quang khi có cơn co bóp không tự chủ đầu tiên (ml)	166,6±136,86	97,6±42,31	<0,05
Thời gian cơn co bóp không tự chủ trung bình	55,4±69,55	111,8±114,42	<0,05

Nhận xét: Số cơn co bóp không tự chủ trong giai đoạn chứa đầy, lượng nước tiểu tồn dư trung bình ở nhóm nghiên cứu giảm hơn nhóm chứng tại ba thời điểm tái khám ($P < 0,05$). Thể tích bàng quang khi có cơn co bóp không tự chủ đầu tiên ở nhóm nghiên cứu tăng hơn nhóm chứng ($P < 0,05$). Thời gian cơn co bóp không tự chủ nhóm nghiên cứu giảm hơn nhóm chứng từ sau 12 tuần ($P < 0,05$).

Bảng 3.12: Sức chứa tối đa của bàng quang sau điều trị

Sức chứa tối đa của bàng quang (ml)	Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng		P
	n=34	tỷ lệ %	n=34	Tỷ lệ %	
Sau điều trị 4 tuần					
Dưới 100 ml	3	8,82	8	23,53	<0,05
100 – 200 ml	5	14,71	7	20,59	
201 – 300ml	4	11,7	14	41,18	
Trên 300 ml	22	64,71	5	14,71	
Sau điều trị 12 tuần					
Dưới 100 ml	0	0,00	7	20,59	<0,05
100 – 200 ml	6	17,65	8	23,53	
201 – 300ml	5	14,71	12	35,29	
Trên 300 ml	23	67,65	7	20,59	
Sau điều trị 24 tuần					
Dưới 100 ml	1	2,94	7	20,59	<0,05
100 – 200 ml	4	11,76	8	23,5	
201 – 300ml	6	17,65	11	32,35	
Trên 300 ml	23	67,65	8	23,53	

Nhận xét: ở mức trên 300ml có sự cải thiện tại ba thời điểm tái khám: 4 tuần sau điều trị (64,71% ở nhóm nghiên cứu, 14,71% nhóm chứng với $P<0,05$); sau 12 tuần lần lượt là 67,65% và 20,59% với $P<0,05$); Sau 24 tuần (67,65% cao hơn nhóm chứng 23,53% với $P<0,05$).

Bảng 3.13: Áp lực cơ bàng quang tối đa sau điều trị

Áp lực cơ bàng quang tối đa (cmH ₂ O)	Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng		P
	n=34	tỷ lệ %	n=34	Tỷ lệ %	
Sau điều trị 4 tuần					
Dưới 40 cmH ₂ O	21	61,76	11	32,35	<0,05
40 – 80 cmH ₂ O	11	32,35	15	44,12	
81 – 120 cmH ₂ O	2	5,88	7	20,59	
Trên 120 cmH ₂ O	0	0,00	1	2,94	
Sau điều trị 12 tuần					
Dưới 40 cmH ₂ O	26	76,47	13	38,24	<0,05
40 – 80 cmH ₂ O	8	23,53	19	55,88	
81 – 120 cmH ₂ O	0	0,00	1	2,94	
Trên 120 cmH ₂ O	0	0,00	1	2,94	
Sau điều trị 24 tuần					
Dưới 40 cmH ₂ O	20	58,82	7	20,59	<0,05
40 – 80 cmH ₂ O	14	41,18	21	61,76	
81 – 120 cmH ₂ O	0	0,00	5	14,71	
Trên 120 cmH ₂ O	0	0,00	1	2,94	

Nhận xét: So sánh mức cải thiện áp lực cơ bàng quang tối đa < 40 cmH₂O cho thấy sau 4 tuần nhóm nghiên cứu chiếm 61,76% cao gấp ba lần so với 32,35% ở nhóm chứng; sau 12 tuần tỷ lệ này là 76,47% so với 38,24% và sau 24 tuần là 58,82% so với 20,59% ($P<0,05$).

Bảng 3.14: Độ giãn nở của bàng quang sau điều trị

Độ giãn nở bàng quang (ml/cmH ₂ O)	Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng		P
	n=34	tỷ lệ %	n=34	Tỷ lệ %	
Sau điều trị 4 tuần					
Dưới 10 ml/cmH ₂ O	5	14,71	9	26,47	<0,05
10 – 20 ml/cmH ₂ O	9	26,47	16	47,06	
21 – 50 ml/cmH ₂ O	17	50	9	26,47	
Trên 50 ml/cmH ₂ O	3	8,82	0	2,94	
Sau điều trị 12 tuần					
Dưới 10 ml/cmH ₂ O	2	5,88	8	23,53	<0,05
10 – 20 ml/cmH ₂ O	12	35,29	15	44,12	
21 – 50 ml/cmH ₂ O	19	55,88	11	32,35	
Trên 50 ml/cmH ₂ O	1	2,94	0	0	
Sau điều trị 24 tuần					
Dưới 10 ml/cmH ₂ O	0	0,00	6	17,65	<0,05
10 – 20 ml/cmH ₂ O	7	20,59	17	50,00	
21 – 50 ml/cmH ₂ O	26	76,47	11	32,35	
Trên 50 ml/cmH ₂ O	1	2,94	0	0,00	

Nhận xét: Cải thiện nhiều nhất ở mức 21- 50ml/cmH₂O ở ba thời điểm sau điều trị (nhóm nghiên cứu chiếm 50% cao hơn 26,47% nhóm chứng); (55,88% và 32,35%) và (76,47% và 32,35%) ($P<0,05$).

* So sánh một số đặc điểm khác khi thăm dò niệu động học

Bảng 3.15: Một số đặc điểm khác khi thăm dò niệu động học sau điều trị

Chỉ số	Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng		P
	n=34	tỷ lệ %	n=3 4	Tỷ lệ %	
Sau điều trị 4 tuần					
Cảm giác buồn tiểu gấp	4	11,76	11	32,35	<0,05
Bất đồng vận bàng quang cơ thắt	6	17,65	14	41,18	<0,05
Rối loạn phản xạ tự động tủy	6	17,65	4	11,76	>0,05
Sau điều trị 12 tuần					
Cảm giác buồn tiểu gấp	2	5,88	9	26,47	<0,05
Bất đồng vận bàng quang cơ thắt	3	8,82	12	35,29	<0,05
Rối loạn phản xạ tự động tủy	4	11,76	3	8,82	>0,05
Sau điều trị 24 tuần					
Cảm giác buồn tiểu gấp	3	8,82	10	29,41	<0,05
Bất đồng vận bàng quang cơ thắt	6	17,65	13	38,24	>0,05
Rối loạn phản xạ tự động tủy	4	11,76	1	2,94	>0,05

Nhận xét: Cảm giác buồn tiểu gấp và bất đồng vận bàng quang cơ thắt của nhóm nghiên cứu thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng tại thời điểm tái khám 4 và 12 tuần ($P < 0,05$). Tác dụng kéo dài đến 24 tuần sau điều trị, cảm giác buồn tiểu gấp ở nhóm nghiên cứu (8,82%) giảm hơn nhóm chứng (26,47%).

3.4.2.3. Cải thiện chất lượng cuộc sống ở nhóm BN nghiên cứu

Bảng 3.16: Cải thiện chất lượng sống giữa hai nhóm BN nghiên cứu

Chỉ số	Trung bình \pm độ lệch chuẩn		
	Nhóm nghiên cứu (n=34)	Nhóm chứng (n=34)	P
Trước điều trị			
UDI-6	12,47 \pm 2,87	13,09 \pm 2,87	>0,05
IQoL	75,35 \pm 9,87	70,35 \pm 2,37	>0,05
VAS	2,23 \pm 1,26	2,29 \pm 1,34	>0,05
1 tháng sau điều trị			
UDI-6	9,82 \pm 2,27	11,20 \pm 3,50	<0,05
IQoL	36,56 \pm 9,32	55,29 \pm 17,57	<0,05
VAS	7,03 \pm 1,17	5,53 \pm 1,40	<0,05
3 tháng sau điều trị			
UDI-6	8,88 \pm 1,47	11,15 \pm 3,37	<0,05
IQoL	30,94 \pm 8,97	50,41 \pm 18,00	<0,05
VAS	7,38 \pm 0,95	6,41 \pm 1,28	<0,05
6 tháng sau điều trị			
UDI-6	9,5 \pm 2,23	11,09 \pm 3,44	<0,05
IQoL	32 \pm 9,07	52,21 \pm 19,45	<0,05
VAS	7,35 \pm 0,88	6,35 \pm 1,37	<0,05

Nhận xét: So sánh trước và sau điều trị cho thấy có sự cải thiện rõ ở cả hai nhóm ($P < 0,05$); nhóm nghiên cứu cải thiện nhiều hơn nhóm chứng (với $P < 0,05$) tại thời điểm 4, 12 tuần và 24 tuần sau điều trị.

3.4.2.4. Tác dụng không mong muốn ở nhóm điều trị Botox 200 đơn vị

Bảng 3.17: Tác dụng không mong muốn ở nhóm nghiên cứu

Tác dụng không mong muốn	Nhóm nghiên cứu	
	n = 34	Tỷ lệ %
Chảy máu	7	20,59
Rối loạn phản xạ tự động tủy	10	29,41
Đau chỗ tiêm	16	47,06
Nhiễm khuẩn tiết niệu	0	0
Yếu cơ	2	5,88
Suy hô hấp	0	0
Tác dụng không mong muốn khác	0	0

Nhận xét: Tác dụng không mong muốn nhiều nhất là đau chỗ tiêm 16 BN (47,06%), sau đó là rối loạn phản xạ tự động tủy 10 BN (29,41%) và chảy máu 7 BN (20,59%). Có 2 trường hợp yếu cơ cục bộ chủ yếu hai chân nhưng nhẹ (2,88%); không có biến chứng nguy hiểm nào xảy ra

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Qua nghiên cứu 68 BN, chúng tôi nhận thấy: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $41,82 \pm 14,71$ (BN trẻ tuổi nhất là 20, cao tuổi nhất 74 tuổi); trong khi đó, nhóm chứng có tuổi trung bình $35,29 \pm 15,64$ (thấp tuổi nhất 18, tuổi cao nhất 74 tuổi). Sự phân bố BN theo tuổi ở hai nhóm nghiên cứu không có sự khác biệt ($P > 0,05$). Độ tuổi đối tượng nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với nghiên cứu của các tác giả trên thế giới như Jia và cộng sự, tuổi trung bình là $36,88 \pm 8,8$, của Akkoc và cộng sự là $38,2 \pm 14,00$. Đây là nhóm tuổi lao động chính của gia đình và xã hội, đóng góp quan trọng vào công cuộc xây dựng, tạo ra của cải vật chất và phát triển xã hội cho mỗi quốc gia.

Thời gian mắc bệnh ở hai nhóm tương ứng là $47,41 \pm 8,85$ tuần và $34,5 \pm 130,14$ tuần, không thấy có sự khác biệt ($P > 0,05$). Thời gian mắc bệnh trong nghiên cứu chúng tôi ngắn hơn so với các tác giả trên thế giới. Theo Gamé và cộng sự là $13,3 \pm 19,1$ năm, Shin và cộng sự là $23,2 \pm 50,4$ tháng, Krebs và Pannek là 7,3 năm và Akkoc và cộng sự là $47,92 \pm 43,29$ tháng. Sở dĩ có sự khác biệt này là do trong nghiên cứu chúng tôi được chọn là những bệnh nhân ngay sau khi hết sóc tủy. Chính vì thế, thời gian từ khi bị CTTS đến khi thăm dò niệu động học và điều trị thường ngắn. Trong khi đó, ở các nước trên thế giới, do hệ thống chăm sóc phục hồi chức năng phát triển sớm hơn chúng ta, BN CTTS được quan tâm, chăm sóc tốt nên tuổi thọ BN thường cao hơn, thời gian bị bệnh cũng dài hơn.

Phân bố giới tính ở hai nhóm tương đồng nhau ($P > 0,05$). Tỷ lệ BN nam ở hai nhóm đều cao hơn gấp 3,86 lần so với nữ ($P < 0,05$). Điều này tương tự với nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước: Cầm Bá Thước, Hori, Lombardi và cộng sự và Akkoc. Nam giới, với vai trò là phái mạnh, thường đảm đương các công việc nặng nhọc hơn, nguy hiểm hơn; nam giới có tính cách hăng hái hơn, thích mạo hiểm, có phần thiếu cẩn thận hơn nữ giới, chính vì thế, nguy cơ tai nạn, chấn thương thường cao hơn nữ.

Phân bố BN theo vị trí tổn thương trên và dưới mức D6 ở hai nhóm không có sự khác biệt ($P > 0,05$). Đây là ranh giới cho thấy nguy cơ bị rối loạn phản xạ tự động tủy xảy ra khi thăm dò niệu động học, khi can thiệp điều trị như nội soi bàng quang, làm bàng quang căng giãn hay kích thích dưới vị trí tổn thương như tiểu phản xạ, lấy phân cho BN bằng tay.

Theo dõi phân bố BN theo nguyên nhân CTTS, chúng tôi nhận thấy có ba nhóm nguyên nhân phổ biến, trong đó tai nạn giao thông chiếm tỷ lệ cao nhất 47,06%, tai nạn lao động 27,94% và tai nạn sinh hoạt 25%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với một số nghiên cứu trong nước như nghiên cứu của Cầm Bá, Krebs và Pannek; Akkoc. Điều này là do cơ sở hạ tầng giao thông, ý thức tham gia giao thông của người dân đã góp phần làm gia tăng số trường hợp tai nạn giao thông gây thương tích và tử vong trong đó có CTTS. Một nguyên nhân quan trọng góp phần làm tăng số BN CTTS là tai nạn lao

động, do ý thức người lao động không thực hiện đúng quy định an toàn lao động. Cho nên, CTTS do tai nạn lao động ở nước ta chiếm một tỷ trọng không nhỏ trong nhóm các nguyên nhân gây CTTS.

Phân loại mức tổn thương theo phân loại của Hiệp hội Tổn thương Tùy sống Mỹ (ASIA) ở hai nhóm không có sự khác biệt ($P > 0,05$).

4.2. Đặc điểm lâm sàng đối tượng nghiên cứu trước điều trị

* *Triệu chứng lâm sàng tiết niệu - thần kinh* ở hai nhóm là tương đồng nhau ($P > 0,05$).

* *Nhật ký đi tiểu ba ngày*: ba ngày là lượng thời gian đủ để đánh giá đầy đủ, khách quan triệu chứng đi tiểu và không quá dài đảm bảo tính khả thi cho việc theo dõi của BN.

Số bím dùng trung bình trong ngày lần lượt ở hai nhóm nghiên cứu và nhóm chứng là $1,97 \pm 1,69$ chiếc và $1,85 \pm 2,09$ chiếc ($P > 0,05$). Như vậy, trước điều trị không có sự khác biệt giữa hai nhóm về số lượng bím dùng trung bình trong ngày. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của tác giả trên thế giới như Wefer số bím cần dùng trung bình trong 24 giờ trước điều trị là 1,7 chiếc, Birzele là $1,9 \pm 0,9$ chiếc. Ở BN CTTS, bím được dùng do các biện pháp hứng tiểu ngoài khác không được áp dụng hoặc không giải quyết triệt để được tình trạng rỉ tiểu gây phiền phức cho BN.

Số lần rỉ tiểu trung bình trong 24 giờ giữa hai nhóm trong nghiên cứu của chúng tôi trước điều trị không có sự khác biệt ($P > 0,05$). Kết quả này tương tự Visco, Conté, Chen, Herschorn, Giannatoni, Stohrer M và Tow từ 3 – 6 lần. Như vậy, số lần rỉ tiểu trung bình/24 giờ trước khi điều trị là khá cao, điều này chứng tỏ rỉ tiểu ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống của BN.

Số lần thông tiểu trung bình/24 giờ trong nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu ($1,82 \pm 0,72$ lần) và nhóm chứng ($1,91 \pm 1,89$ lần) ($P > 0,05$). Trong khi đó, theo nghiên cứu của Chen, là $6,43 \pm 1,07$ lần và Giannatoni là $7,4 \pm 2,9$ lần. Có sự khác biệt lớn này là do kỹ thuật thông tiểu ngắt quãng mới được áp dụng tại Việt Nam từ khi có phác đồ điều trị chăm sóc tiết niệu cho BN CTTS. Hơn nữa, do quan niệm đặt thông tiểu nhiều lần có nguy cơ tăng nhiễm khuẩn tiết niệu nên nhân viên y tế không chỉ định kỹ thuật này trong điều trị cho BN. Trong khi đó, ở các nước tiên tiến trên thế giới, thông tiểu ngắt quãng đã được chứng minh hiệu quả, an toàn khi áp dụng cho BN CTTS từ những thập kỷ 60 của thế kỷ trước, nhờ đó tỷ lệ tử vong do biến chứng tiết niệu giảm đáng kể

Thể tích tối đa/lần thông tiểu trước khi điều trị lần lượt là $146,62 \pm 72,26$ ml ở nhóm nghiên cứu và $154,21 \pm 40,83$ ml ở nhóm chứng, không có sự khác biệt giữa hai nhóm ($P > 0,05$). Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi thấp hơn $312,33 \pm 145,68$ ml trong nghiên cứu của Tow và cộng sự. Sự khác nhau này được giải thích là do đối tượng nghiên cứu khác nhau giữa hai nghiên cứu.

4.3. Đặc điểm niệu động học của đối tượng nghiên cứu trước điều trị

* *Đặc điểm niệu động học nhóm BN nghiên cứu*

Cơ co bóp không tự chủ là tình trạng cơ bàng quang co bóp tự ý, thoát khỏi sự ức chế của trung tâm tiểu tiện trên não trong giai đoạn chứa đầy bàng quang. Các chỉ số niệu động học ở hai nhóm trước khi điều trị tương đồng nhau ($P > 0,05$). Cụ thể, số cơ co bóp không tự chủ ở hai nhóm nghiên cứu và nhóm chứng là $5,85 \pm 3,64$ và $5,12 \pm 5,67$ ($P > 0,05$).

Thể tích nước tiểu tồn dư trước điều trị không có sự khác biệt giữa hai nhóm ($P > 0,05$). Nhóm nghiên cứu có lượng tồn dư trung bình là $115,79 \pm 67,89$ ml, nhóm chứng là $120,85 \pm 45,56$ ml. So với mức phân loại lượng tiểu tồn dư của của Li, thể tích tiểu tồn dư trong nghiên cứu của chúng tôi khá nhiều mặc dù chưa điều trị bất kỳ thuốc nào làm ảnh hưởng đến khả năng co bóp của cơ bàng quang. Ở những BN này, bàng quang thường co bóp không đủ mạnh và đủ thời gian để tổng xuất hết nước tiểu ra khỏi bàng quang. Do đó, lượng tiểu tồn dư ghi nhận bằng đặt thông tiểu phần lớn BN còn nhiều hơn 100 ml.

Thể tích bàng quang khi có cơ co bóp không tự chủ đầu tiên hay còn gọi là thể tích tiểu phản xạ được định nghĩa là thể tích bàng quang tại thời điểm bắt đầu có cơ co bóp không tự chủ đầu tiên. Bảng 3.6 cho thấy hai nhóm nghiên cứu trước điều trị, thể tích bàng quang khi có cơ co bóp không tự chủ đầu

tiên và thời gian cơ bóp không tự chủ trung bình không có sự khác biệt ($P > 0,05$). Kết quả này tương tự nghiên cứu của Chen và cộng sự thể tích bàng quang khi có cơn cơ bóp không tự chủ đầu tiên là $57,91 \pm 29,75$ ml, nhưng thấp hơn của Giannantoni và cộng sự ($213 \pm 40,8$ ml) và Conté (256 ± 20 ml). Sự khác biệt này là do lựa chọn BN nghiên cứu không giống nhau về mức độ tổn thương, thời gian bị bệnh, các phương pháp điều trị đã áp dụng trước đó. Thời gian cơn cơ bóp không tự chủ trung bình trước nhóm nghiên cứu theo kết quả nghiên cứu của Tow và cộng sự [50] là $322,7 \pm 189,9$ giây, dài hơn thời gian trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt hai nhóm nghiên cứu và nhóm chứng là $150,15 \pm 106,82$ và $107 \pm 121,78$ giây. Giải thích sự khác biệt này có thể là do BN của Tow nặng hơn, đã từng áp dụng phương pháp điều trị bằng thuốc kháng muscarin mà không hiệu quả, chuyển sang tiêm Botox vào thành bàng quang.

Khả năng chứa tối đa của bàng quang là một trong những chỉ số quan trọng nhất khi đánh giá kết quả thăm dò niệu động học. Không có sự khác biệt giữa hai nhóm BN nghiên cứu về sức chứa tối đa của bàng quang trước khi điều trị ($P > 0,05$), trong đó 27 BN (79,41%) nhóm nghiên cứu và 29 BN (85,29%) nhóm chứng có sức chứa bàng quang tối đa dưới 300ml. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Akkoc sức chứa bàng quang tối đa trước điều trị là $269,38 \pm 139,98$ ml ở nhóm BN liệt hoàn toàn và $223,36 \pm 135,59$ ml nhóm liệt không hoàn toàn, Teruniko và cộng sự (296ml) và Church (170ml). Nghiên cứu chúng tôi có 8 BN (5 BN nhóm nghiên cứu và 3 BN nhóm chứng) có sức chứa bàng quang tối đa trên 300ml. Nghiên cứu của J.Krebs cho kết quả tương tự thể tích bàng quang tối đa trước điều trị là 404ml.

Áp lực cơ bàng quang tối đa giữa hai nhóm không có sự khác biệt ($P > 0,05$). Kết quả bảng 3.8 cho thấy, chỉ có 6 BN trong hai nhóm nghiên cứu (2 BN nhóm nghiên cứu và 4 BN nhóm chứng) có áp lực dưới $40\text{cmH}_2\text{O}$, áp lực được cho là ít gây nguy cơ làm tổn hại đến đường tiết niệu trên. Có 30 BN (88,23%) nhóm nghiên cứu và 29 BN (85,29%) nhóm chứng có áp lực $40-120\text{cmH}_2\text{O}$, đây là áp lực có nguy cơ làm tổn hại đến chức năng thận nếu không được phát hiện và điều trị, theo dõi hợp lý, lâu dài. Có tới 3 BN (8,82%) có áp lực rất nguy hiểm trên $120\text{cmH}_2\text{O}$. Với chỉ số áp lực cao như vậy, những BN này trên lâm sàng thường có những biểu hiện rỉ tiểu liên tục; đã có 1 BN bị giãn đài bể thận, kèm theo sốt do nhiễm khuẩn ngược dòng đài - bể thận tái diễn nhiều lần trước khi được đưa đến điều trị.

Độ giãn nở bàng quang ở hai nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P > 0,05$). Nhóm nghiên cứu có 18 BN (52,94%) bàng quang có độ giãn nở kém, 9 BN (26,47%) có độ giãn nở bàng quang giảm, chỉ có 7 BN (20,59%) có độ giãn nở bàng quang bình thường, không BN nào có độ giãn nở bàng quang tăng. Tương tự, BN trong nhóm chứng phân bố khá tương đồng: 14 BN (41,18%) bàng quang có độ giãn nở kém, 12 BN (35,29%) bàng quang có độ giãn nở giảm, chỉ có 8 BN (23,53%) có độ giãn nở bình thường, không BN nào có độ giãn nở bàng quang tăng. Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của Krebs; Li; Chen và Wefer. Nhìn chung, trước điều trị BN thường có độ giãn nở bàng quang giảm, điều này do hậu quả của nhiều nguyên nhân sau CTTS như: BN rỉ tiểu nhiều, BN có cảm giác và tiểu gấp nên đi tiểu nhiều lần khi bàng quang chưa được chứa đầy, không sử dụng đúng cách phương pháp thoát nước tiểu, nhiễm khuẩn tiết niệu làm tăng rỉ tiểu.

** Một số đặc điểm khác khi thăm dò niệu động học*

Cảm giác buồn tiểu gấp là tình trạng đột nhiên buồn đi tiểu mà không thể kìm giữ được, khiến BN phải chạy vội vào nhà vệ sinh, đôi khi không kịp và són ra quần. Cảm giác buồn tiểu gấp trong giai đoạn chứa đầy khi thăm dò niệu động học ở hai nhóm không có sự khác biệt ($P > 0,05$).

Hiện tượng bất đồng vận bàng quang cơ thắt được định nghĩa là hiện tượng cơ bàng quang cơ bóp xảy ra cùng lúc với sự cơ bóp không tự chủ của niệu đạo và/hoặc cơ thắt vân niệu đạo, làm áp lực trong bàng quang tăng cao, nếu tình trạng này kéo dài sẽ dẫn đến hội chứng trào ngược bàng quang - niệu quản, làm tổn thương hệ tiết niệu trên như giãn đài bể thận, suy thận. Tỷ lệ BN có biểu hiện bất đồng vận bàng quang cơ thắt khi thăm dò niệu động học ở hai nhóm không có sự khác biệt ($P > 0,05$); trong đó nhóm

nghiên cứu có 12 BN (35,29%) và nhóm chứng có 13 BN (38,24%). Kết quả này tương tự nghiên cứu của Chen; Giannantoni; Gamé. Bất đồng vận bàng quang cơ thắt còn là nguyên nhân cản trở quá trình làm trống bàng quang, tăng tỷ lệ bị nhiễm khuẩn tiết niệu tái diễn do tồn đọng lượng nước tiểu cũ, là nguồn gốc để vi khuẩn phát triển. Hiện tượng này làm tăng áp lực bàng quang, tăng nguy cơ trào ngược bàng quang niệu quản dẫn đến tổn thương thận và suy thận.

Rối loạn phản xạ tự động tùy xảy ra ở BN CTTS từ mức D6 trở lên, có đặc điểm là các cơn tăng huyết áp kịch phát kèm theo nhức đầu, đổ mồ hôi, vã mồ hôi và nhịp tim chậm do kích thích không đặc hiệu thần kinh giao cảm tùy dưới mức tổn thương (ví dụ bàng quang căng giãn, kích thích vào trực tràng, táo bón, kích thích đau ngoài da...). Rối loạn phản xạ tự động tùy xuất hiện khi thăm dò niệu động học không có sự khác biệt giữa hai nhóm trước khi điều trị ($P > 0,05$), trong đó nhóm nghiên cứu có 10 BN (29,41%) và nhóm chứng có 8 BN (23,53%).

Tóm lại: hai nhóm BN trong nghiên cứu nhóm nghiên cứu và Nhóm chứng tương đồng nhau về nhiều mặt (dịch tế học, lâm sàng và niệu động học). Đây chính là tiền đề để chúng tôi so sánh hiệu quả của hai phương pháp điều trị. BN của chúng tôi cũng có những điểm tương đồng và khác biệt đặc thù với các nghiên cứu khác trên thế giới.

4.4. Kết quả điều trị nhóm bệnh nhân nghiên cứu

4.4.1. So sánh kết quả lâm sàng

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy số bím dùng trung bình trong ngày giảm rõ so với trước điều trị ($P < 0,05$). Số bím phải dùng trung bình trong ngày của BN nhóm nghiên cứu trước điều trị là 1,97 chiếc, giảm xuống còn 1,05 chiếc sau một tháng điều trị, 0,53 chiếc sau ba tháng điều trị và sau sáu tháng là 1 chiếc bím. Trong khi nhóm chứng số bím dùng trung bình trong ngày trước điều trị là 1,85 chiếc, sau điều trị giảm xuống còn 1,29 chiếc sau một tháng điều trị, 0,79 chiếc sau ba tháng và 1,59 chiếc sau sáu tháng điều trị. Như vậy, số bím phải dùng của nhóm nghiên cứu giảm nhiều hơn. Kết quả của Wefer và cộng sự báo cáo tỷ lệ BN phải sử dụng bím do rỉ tiểu trước điều trị là 58%, sau điều trị giảm có ý nghĩa thống kê xuống 28% ($P < 0,05$); của Yokoyama và cộng sự, số bím phải dùng là 4,4 chiếc trong ngày, giảm xuống còn 2,2 chiếc sau điều trị, đặc biệt trọng lượng bím giảm được 45% so với trước điều trị. So sánh kết quả nghiên cứu cho thấy số bím dùng trung bình trong ngày của BN trong nghiên cứu chúng tôi thấp hơn. Điều này là do điều kiện kinh tế còn khó khăn, giảm số bím là cách giảm chi phí dễ nhất.

Theo nghiên cứu của chúng tôi, hai nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đều có sự cải thiện về số lần rỉ tiểu trung bình trong ngày ($P < 0,05$). Thêm vào đó, tại cả ba thời điểm tái khám, số lần rỉ tiểu trung bình trong 24 giờ của nhóm nghiên cứu đều giảm hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Trên thế giới, các nghiên cứu cũng cho thấy sự cải thiện về số lần rỉ tiểu trong ngày sau điều trị: Conté nghiên cứu BoNT/A báo cáo số lần rỉ tiểu trong ngày giảm từ $4,8 \pm 0,2$ xuống còn $0,3 \pm 0,1$ tại thời điểm 6 tháng sau điều trị ($P < 0,05$). Tương tự, Herschorn cho biết rỉ tiểu trong ngày được cải thiện tại thời điểm 6 tuần, 24 tuần so với trước điều trị ($P < 0,05$). Abdel-Meguid đánh giá tại thời điểm 2 tuần và 8 tuần sau điều trị BoNT/A cũng nhận thấy số lần rỉ tiểu trong ngày giảm có ý nghĩa thống kê. Đặc biệt, Visco so sánh hiệu quả của thuốc kháng muscarin và BoNT/A trong điều trị rỉ tiểu cấp. Theo dõi nhật ký đi tiểu 3 ngày cho thấy nhóm điều trị kháng muscarin cải thiện ít hơn so với nhóm điều trị BoNT/A về tình trạng rỉ tiểu ($P < 0,05$). Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy điều trị bằng Botox hiệu quả hơn Driptan trong việc cải thiện tình trạng rỉ tiểu trong ngày.

Thông tiểu ngắt quãng là một phương pháp thường quy giúp thoát nước tiểu cho BN CTTS có rối loạn tiểu tiện. Số lần thông tiểu ngắt quãng trung bình trong ngày phụ thuộc vào lượng nước tiểu tồn dư. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy số lần thông tiểu ngắt quãng sau điều trị tăng so với trước điều trị ở cả hai nhóm ($P < 0,05$). Trong đó, nhóm nghiên cứu tăng từ 1,91 lần trước điều trị lên 3,23 lần sau 1 tháng điều trị, lên 3,56 lần sau ba tháng điều trị và lên 3,32 lần sau 6 tháng điều trị. Tương tự, nhóm

chứng tăng từ 1,82 lần lên 2,79 lần sau một tháng điều trị, lên 3,35 lần sau ba tháng điều trị và lên 2,94 lần sau sáu tháng điều trị. Khi so sánh giữa hai nhóm không thấy có sự khác biệt. Kết quả này khác với Krebs và cộng sự nghiên cứu tác dụng của Solifenacin (thuốc kháng muscarin) trong điều trị BN bàng quang tăng hoạt do CTTS; các tác giả cho biết số lần đi tiểu bằng thông tiểu ngắt quãng trong ngày trước điều trị và sau điều trị không có sự thay đổi (6 lần). Có sự khác biệt này là vì BN của chúng tôi lần đầu tiên được tiếp cận kỹ thuật đặt thông tiểu ngắt quãng nên còn dè dặt áp dụng cũng như tự ý giảm số lần thông tiểu, thay vào đó là tự đi tiểu bằng cách rặn tiểu, đè ép vào bàng quang. Trong khi đó, số lần thông tiểu của BN trong nghiên cứu của Krebs ít thay đổi sau điều trị do ngay từ đầu BN đã áp dụng thông tiểu ngắt quãng như một chăm sóc thường quy tại cộng đồng nên số lần đặt thông tiểu được tuân thủ tốt. Sau điều trị, chỉ số về số lần đặt thông tiểu ngắt quãng /24 giờ của chúng tôi và các tác giả được thu hẹp tại các thời điểm đánh giá lại do được chúng tôi hướng dẫn và giải thích ý nghĩa nên bệnh nhân tuân thủ hơn.

Có sự cải thiện thể tích tối đa trong một lần thông tiểu ngắt quãng ở cả hai nhóm điều trị ($P < 0,05$). Trong đó lượng tiểu tối đa trong một lần thông tiểu ngắt quãng của nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm chứng. Điều này là do tác dụng trượt tiêu con co bóp bàng quang không tự chủ của thuốc Botox tốt hơn Driptan. Kết quả cũng phù hợp với nghiên cứu của Chen và cộng sự. Lượng thể tích nước tiểu lấy qua thông tiểu ngắt quãng nhiều đồng nghĩa với giảm rỉ tiểu, độ giãn nở bàng quang được cải thiện, ngăn ngừa nguy cơ tổn thương đường tiết niệu trên do áp lực bàng quang tăng cao.

Số BN sau điều trị không còn rỉ tiểu/24 giờ ở cả hai nhóm nghiên cứu tăng cao hơn hẳn trước điều trị ($P < 0,05$). Trong đó, nhóm nghiên cứu trước điều trị chỉ có 7 BN không có rỉ tiểu/24 giờ, sau điều trị tăng lên 17 BN sau một tháng, 22 BN sau ba tháng và sau sáu tháng là 19 BN. Sự thay đổi ở các thời điểm sau điều trị so với trước điều trị khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P < 0,05$). Nhóm chứng cũng cho kết quả khá tốt, trước điều trị có 9 BN không có rỉ tiểu/24 giờ, tại các thời điểm tái khám lần lượt tăng lên 14 BN, 13 BN và 15 BN ($P < 0,05$). So sánh giữa hai nhóm, nhóm nghiên cứu hiệu quả hơn trong việc cải thiện tình trạng rỉ tiểu sau ba và sáu tháng sau điều trị ($P < 0,05$). Kết quả này tương tự với các tác giả: Alloussi cho biết mức độ rỉ tiểu trong ngày kiểm soát được hoàn toàn lên tới 80%. Theo Visco, sau điều trị có sự cải thiện hoàn toàn tình trạng rỉ tiểu gấp 13% của nhóm điều trị thuốc kháng muscarin và 27% nhóm điều trị BoNT/A so với trước điều trị. Khô hoàn toàn là kết quả mong đợi của những BN có bàng quang tăng hoạt do nguyên nhân thần kinh, gián tiếp cải thiện chất lượng cuộc sống của BN, giúp BN tự tin hơn, thoải mái hơn trong lao động và các hoạt động xã hội khác.

4.4.2. So sánh kết quả niệu động học

Số con co bóp không tự chủ ở hai nhóm đều có sự cải thiện so với trước điều trị ($P < 0,05$). Số con co bóp không tự chủ ở nhóm nghiên cứu có sự cải thiện tốt hơn nhóm chứng ($P < 0,05$). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Cruz: tỷ lệ BN điều trị bằng BoNT/A không còn con co bóp không tự chủ trong giai đoạn chứa đầy cải thiện 62,2%, tăng có ý nghĩa so với nhóm chứng 17,4% ($P < 0,05$). Elkelini cũng nhận thấy sau điều trị BoNT/A số con co bóp không tự chủ giảm còn $3 \pm 0,4$ con. Trong nghiên cứu của Conté, sau điều trị có 50% BN không còn con co bóp không tự chủ.

Thể tích tiểu tồn dư của cả hai nhóm sau điều trị được cải thiện có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ($P < 0,05$). So sánh hiệu quả giữa hai nhóm trước điều trị cho thấy thể tích tiểu tồn dư ở hai nhóm nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt ($P > 0,05$). Sau điều trị, nhóm nghiên cứu có sự gia tăng thể tích tiểu tồn dư nhiều hơn so với nhóm chứng ($P < 0,05$). Một số tác giả trên thế giới cũng cho nhận xét tương tự. Theo Yokayama, tỷ lệ tiểu tồn dư xảy ra ngay sau tiêm là 0 - 33% đòi hỏi phải đặt thông tiểu ngắt quãng; Theo Birzele, có sự gia tăng lượng tiểu tồn dư trước và sau điều trị: $98,3 \pm 77,6$ ml tăng lên $222,1 \pm 113,2$ ml ở lần khám thứ 2 ($P < 0,05$) và $135,2 \pm 94,8$ ml ở lần khám thứ 3 ($P < 0,05$). Nghiên cứu của Chen cho thấy lượng tiểu tồn dư trước điều trị 138 ± 102 ml tăng lên sau điều trị ba tháng là $293 \pm$

203 ml và sau sáu tháng là 263 ± 183 ml. Lượng nước tiểu tồn dư trong bàng quang sau khi đi tiểu được coi là tác dụng không mong muốn do tiêm BoNT/A gây ra. Tuy nhiên, trong bối cảnh BN rối loạn chức năng bàng quang do nguyên nhân thần kinh, nhất là những BN nặng thì tuyệt đại đa số không còn khả năng kiểm soát đi tiểu, mà phải tìm cách thoát nước tiểu phù hợp, ít tác dụng phụ và sinh lý nhất để đảm bảo chất lượng sống. Chính sự gia tăng tiểu tồn dư đồng nghĩa với BN giảm ri tiểu, bàng quang chứa nước tiểu tương đối sinh lý, tránh nguy cơ làm bàng quang co nhỏ, áp lực bàng quang không tăng cao.

Chúng tôi nhận thấy sau điều trị, thể tích bàng quang khi có cơn co bóp không tự chủ đầu tiên cải thiện so với trước điều trị ở cả hai nhóm nghiên cứu ($P < 0,05$) với nhóm nghiên cứu đạt hiệu quả cao hơn. Kết quả này cũng phù hợp với nhận xét của Herschorn, Cruz, Giannantoni và Gamé: nhận thấy thể tích bàng quang khi có cơn co bóp không tự chủ đầu tiên tăng tại các thời điểm tái khám. Điều này khiến bàng quang không được chứa đầy hoàn toàn theo sinh lý, khiến BN đi tiểu nhiều lần, độ giãn nở bàng quang về lâu sẽ giảm dần, áp lực bàng quang tăng dần, làm tăng nguy cơ tổn thương cho hệ tiết niệu trên. Mục đích điều trị làm tăng thể tích tiểu phần xạ càng gần với sức chứa tối đa sinh lý của bàng quang càng tốt, có nghĩa là lập lại quá trình chứa đầy sinh lý, giúp quá trình chứa bàng quang an toàn và hiệu quả.

Thời gian co bóp không tự chủ trung bình cải thiện có ý nghĩa ở nhóm nghiên cứu ($P < 0,05$) và không có ý nghĩa ở nhóm chứng ($P > 0,05$). Nghiên cứu của Tow và cộng sự cho thấy hoàn toàn không có sự cải thiện sau điều trị ở nhóm dùng Botox. Sở dĩ có sự khác biệt này có thể là do BN của Tow đã điều trị thuốc kháng muscarin thất bại nên có thể số cơn co bóp nhiều hơn và dài hơn.

Sức chứa tối đa của bàng quang (theo bảng 3.19-3.21) là một trong những chỉ số quan trọng nhất khi thăm dò niệu động học, nó phản ánh mức độ đáp ứng với điều trị của BN. Sau một tháng điều trị, nhóm nghiên cứu cải thiện tốt hơn nhóm chứng ($P < 0,05$). Trong đó, 64,71% nhóm nghiên cứu có sức chứa tối đa trên 300ml so với nhóm chứng (11,76%). Sự khác biệt này giữa hai nhóm kéo dài đến tháng thứ sáu sau điều trị. Kết quả này khá giống với nhận xét sức chứa tối đa bàng quang sau điều trị tiêm BoNT/A thường có sự cải thiện trên 300ml tại các thời điểm tái khám.

Bảng 3.22 - 3.24 cho thấy, áp lực cơ bàng quang tối đa tăng cao có thể có nhiều nguyên nhân như do độ giãn nở bàng quang giảm, sức chứa bàng quang tăng mà độ giãn nở giảm, áp lực do cơn co bóp không tự chủ của bàng quang. Sau một tháng điều trị có sự cải thiện về áp lực cơ bàng quang giữa hai nhóm. Kết quả này kéo dài đến sáu tháng sau điều trị với 100% BN của nhóm nghiên cứu tập trung ở hai nhóm có áp lực từ 40 đến 80 cmH₂O và dưới 40 cmH₂O, cao hơn có ý nghĩa thống kê ($P < 0,05$) so với nhóm chứng. Áp lực bàng quang được coi là an toàn khi dưới 40 cmH₂O. Do đó, kết quả trên cho thấy số BN nhóm nghiên cứu có áp lực cơ bàng quang tối đa dưới 40 hoặc có xu hướng tiệm cận mức 40cmH₂O nhiều hơn hẳn nhóm. Kết quả của Aloussi; Herschorn; Cruz và Chen cho rằng sau tiêm BoNT/A áp lực cơ bàng quang giảm mạnh sau các lần tái khám.

Quan sát độ giãn nở của bàng quang, chúng tôi nhận thấy tại các thời điểm tái khám sau điều trị, có sự khác biệt về mức cải thiện độ giãn nở bàng quang giữa hai nhóm nghiên cứu và nhóm chứng ($P < 0,05$). Nhóm nghiên cứu có mức độ cải thiện tốt hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Sau sáu tháng, có tới 26 BN (76,47%) nhóm nghiên cứu có độ giãn nở 21-50ml/cmH₂O, cao hơn nhóm chứng. Kết quả này có thể là vì độ giãn nở bàng quang mỗi ngày cải thiện một ít, thể hiện ra thông số niệu động học là kết quả của cả quá trình thay đổi tính chất mô học, giải phẫu. Bên cạnh đó, tất cả BN của chúng tôi đều tiến hành đặt thông tiểu ngắt quãng, đây cũng là một trong những yếu tố giúp cho độ giãn nở bàng quang cải thiện tốt, đặc biệt sau ba đến sáu tháng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với hầu hết các nghiên cứu trên thế giới: Chen G; Del Popolo và Nitti. Tuy nhiên, Gamé nhận thấy độ giãn nở trước điều trị là $45,4 \pm 39,6$ ml/cmH₂O, sau sáu tuần điều trị không có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê là $47,6 \pm 43,7$ ml/cmH₂O. Như vậy có thể thấy độ giãn nở bàng quang chỉ cải thiện sau tiêm ở những BN có độ giãn nở giảm.

4.4.3. Đặc điểm khác khi thăm dò niệu động học ở hai nhóm sau điều trị

Cảm giác buồn tiểu gấp là tiêu chuẩn quan trọng nhất trong định nghĩa để chẩn đoán bàng quang tăng hoạt. Triệu chứng này cùng với tình trạng rỉ tiểu ảnh hưởng lớn đến chất lượng sống của BN rối loạn chức năng bàng quang do nguyên nhân thần kinh. Từ kết quả biểu đồ 3.14 cho thấy có sự cải thiện khác nhau giữa hai nhóm, trong đó nhóm nghiên cứu cải thiện nhiều hơn. Kết quả này tương tự với: Visco báo cáo 13% điều trị BoNT/A có sự cải thiện hoàn toàn tình trạng cảm giác buồn tiểu gấp kèm theo rỉ tiểu, cao hơn nhiều nhóm điều trị bằng thuốc kháng muscarin 2,7% ($P < 0,05$); Birzel cho thấy cảm giác buồn tiểu gấp cải thiện dần qua các lần đến tái khám sau điều trị BoNT/A.

Bất đồng vận bàng quang cơ thắt trong nghiên cứu chúng tôi cho thấy sau một tháng và ba tháng điều trị, có sự khác biệt giữa hai phương pháp điều trị; nhóm điều trị Botox đem lại hiệu quả cao hơn nhóm điều trị Driptan ($P < 0,05$); sáu tháng sau điều trị, không còn có sự khác biệt. Điều này được giải thích là sau tiêm một và ba tháng hiệu quả thuốc tiêm còn mạnh, làm cơ bàng quang giảm số lần co bóp không tự chủ, do đó không còn hiện tượng bất đồng vận. Sau sáu tháng, hiệu quả thuốc có thể giảm dần, số cơn co bóp không tự chủ có thể tăng dần trở lại và tiến gần với nhóm chứng.

Về rối loạn phản xạ tự động tủy, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu qua các thời điểm tái khám một tháng, ba tháng và sáu tháng ($P > 0,05$). Rối loạn phản xạ tự động tủy có thể là hậu quả của co bóp cơ bàng quang không tự chủ hoặc sự căng giãn bàng quang quá mức nhưng không có liên quan đến tuổi, giới ($P > 0,05$) hay mức CTTS ($P > 0,05$).

4.4.4. Cải thiện chất lượng sống ở nhóm BN nghiên cứu

Chúng tôi sử dụng bộ câu hỏi đánh giá mức độ ảnh hưởng của rỉ tiểu đến hoạt động sinh hoạt, tiết niệu, tình dục hàng ngày (UDI-6 và IQoL) và bảng đánh giá mức độ hài lòng của BN đối với phương pháp và kết quả điều trị. Kết quả cho thấy: trước điều trị giữa hai nhóm không có sự khác biệt ($P > 0,05$). Sau điều trị một tháng, ba tháng và sáu tháng có sự thay đổi có ý nghĩa ở hai nhóm so với trước điều trị, thang điểm đánh giá (UDI-6) ($P < 0,05$), thang điểm đánh giá (IQoL), ($P < 0,05$) và thang điểm đánh giá mức độ hài lòng (VAS), ($P < 0,05$). Trong đó nhóm nghiên cứu có sự cải thiện nhiều hơn nhóm chứng ($P < 0,05$). Kết quả này tương tự với một số báo cáo: Kennelly; Chen G; Herschorn; Schurch; Ehren cho rằng phần lớn BN hài lòng và rất hài lòng về phương pháp điều trị bàng quang tăng hoạt do nguyên nhân thần kinh bằng tiêm BoNT/A. Đặc biệt Aloussi và cộng sự cho thấy 91% BN hài lòng với kết quả nhóm nghiên cứu đã kiểm soát được rỉ tiểu 24/24 giờ, chất lượng sống được cải thiện tốt sau điều trị. Tow và cộng sự cho biết điểm đánh giá mức độ hài lòng cải thiện từ $4,3 \pm 2,3$ trước điều trị tăng lên $7,2 \pm 1,6$ lúc 6 tuần ($P < 0,05$) và $7,3 \pm 2,3$ lúc 26 tuần ($p < 0,05$).

4.4.5. Tác dụng không mong muốn ở nhóm nghiên cứu

Với mỗi phương pháp điều trị, tác dụng không mong muốn cần được lưu tâm đặc biệt vì đây là yếu tố quyết định tỷ lệ bỏ cuộc của BN và an toàn của mỗi phương pháp. Theo nghiên cứu của chúng tôi, tác dụng không mong muốn phổ biến nhất là đau ở vị trí tiêm (47, 06%), sau đó là rối loạn phản xạ tự động tủy (29, 41%) và chảy máu (20, 59%). Có 2 trường hợp yếu cơ cục bộ nhẹ, chủ yếu hai chân (2,88%) và không có biến chứng nguy hiểm nào xảy ra như suy hô hấp, nhiễm khuẩn tiết niệu do thủ thuật can thiệp. Các nghiên cứu trên thế giới cho nhiều kết quả không giống nhau; nhìn chung, các tác dụng không mong muốn sau điều trị tiêm BoNT/A hay gấp nhất là nhiễm khuẩn tiết niệu, chảy máu chỗ tiêm, đi tiểu ra máu, yếu cơ cục bộ, ngoài ra còn có thể gặp cơn rối loạn phản xạ tự động tủy. Tuy nhiên, các tác dụng phụ thường nhẹ và xử lý một cách thường quy và không để lại biến chứng. Wyndaele khuyến cáo để hạn chế các tai biến không mong muốn trên cần nghiêm ngặt chấp hành liều tiêm, thể tích tiêm, nồng độ pha loãng, kỹ thuật tiêm khoảng cách giữa hai lần tiêm.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng, niệu động học ở nhóm nghiên cứu trước điều trị: Không có sự khác biệt giữa hai nhóm:

- Khô hoàn toàn /24 giờ (đều thấp dưới 27%); số lần rỉ tiểu trung bình/24 giờ (3,74 lần và 4,15 lần); thể tích tối đa/ một lần thông tiểu ngắt quãng (146,62 ml và 154,21 ml) ($P>0,05$).
- Số cơn co bóp không tự chủ; thể tích nước tiểu tồn dư; thể tích tiểu phản xạ; thời gian cơn co bóp không tự chủ; cảm giác buồn tiểu gấp ($P>0,05$). 85,29% nhóm nghiên cứu có sức chứa bàng quang tối đa dưới 300 ml và 91,18% nhóm chứng ($P>0,05$). 94,12% nhóm nghiên cứu và 88,24% nhóm chứng có áp lực cơ bàng quang ở mức cao trên 40 cmH₂O ($P>0,05$). Độ giãn nở bàng quang thấp dưới 20 ml/cmH₂O chiếm tỷ lệ cao: 79,41% nhóm nghiên cứu và 76,47% nhóm chứng ($P>0,05$).

2. Kết quả điều trị nhóm bệnh nhân nghiên cứu

- Có sự cải thiện triệu chứng lâm sàng so với trước điều trị ở cả hai nhóm; trong đó nhóm nghiên cứu cải thiện tốt hơn ($P<0,05$): số lần rỉ tiểu trung bình/ 24 giờ (0,47 lần và 1,12 lần), thể tích tối đa/ một lần thông tiểu (363,23ml và 221,29 ml); giữ khô hoàn toàn/ 24 giờ (22 BN và 13 BN).
- Đặc điểm niệu động học:
 - Sau điều trị sự cải thiện về thể tích chứa tối đa của bàng quang ở cả hai nhóm, riêng với mức trên 300ml nhóm nghiên cứu chiếm 64,71%; cao hơn nhóm chứng là 11,76% ($P < 0,05$).
 - Tỷ lệ BN có áp lực cơ bàng quang tối đa còn ở mức cao trên 40 cmH₂O nhóm nghiên cứu (41,18%) thấp hơn nhóm chứng (76,47%) ($P<0,05$); giảm dưới 40 cmH₂O: ở nhóm nghiên cứu (76,47%) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (38,24%) ($P<0,05$).
 - Độ giãn nở bàng quang cải thiện về mức 20 đến 50ml/cmH₂O ở nhóm nghiên cứu (chiếm 76,47%) tốt hơn nhóm chứng 32,35% tại thời điểm 24 tuần sau điều trị ($P<0,05$).
 - Cảm giác buồn tiểu gấp ở nhóm nghiên cứu còn 8,82% giảm hơn nhóm chứng 26,47% ($P < 0,05$).
- ❖ Chất lượng sống, mức độ hài lòng của BN có sự cải thiện tại các thời điểm tái khám so với trước điều trị ($P<0,05$). Nhóm nghiên cứu cải thiện tốt hơn hẳn so với nhóm chứng (UDI-6 cải thiện 2-3 điểm; IqoL cải thiện 20 điểm; VAS cải thiện 1-2 điểm) ($P<0,05$).
- ❖ Tác dụng không mong muốn: đau vị trí tiêm 47,06%, sau đó là rối loạn phản xạ tự động tùy 29,41% và chảy máu bàng quang 20,59%. Yếu nhẹ hai chân 2,88% và không có biến chứng nguy hiểm nào xảy ra.

KIẾN NGHỊ

- Cần tiếp tục nghiên cứu hiệu quả kéo dài của Botox, hiệu quả điều trị kết hợp BoNT/A với thuốc kháng muscarin hay so sánh hiệu quả BoNT/A với hoạt chất rẻ tiền phenol 2%
- Nên áp dụng rộng rãi Quy trình kỹ thuật chẩn đoán rối loạn chức năng bàng quang do nguyên nhân thần kinh tại y tế tuyến tỉnh tùy thuộc vào trang thiết bị.
- Có thể áp dụng quy trình tiêm thuốc BoNT/A vào bàng thành quang tại các cơ sở y tế tuyến tỉnh nhằm nâng cao chất lượng điều trị cho bệnh nhân.

INTRODUCTION

1. Background

Overactive bladder (OAB) after spinal cord injuries causes urinary disorders, and increased vesical pressure is the leading cause of repeated urinary infections, vesicoureteral reflux and hydronephrosis. Untreated or incorrectly treated OAB will lead to kidney failure and death

The current mainstream treatment for neurogenic OAB is the oral administration of muscarinic agents. Other treatment options include the intravesical oxybutinin and vanilloids;

however, their effectiveness is low and such adverse events as dry mouth, blurred vision, constipation, headache and dizziness, etc. result in 61% of patients quitting. When those methods fail, bladder augmentation or electrical bladder sphincter stimulator will be used. Surgery is an invasive intervention which may lead to unwanted complications. The implantation of electrical bladder sphincter stimulator requires high cost and complicated techniques, thus making it hard to be widely applied.

There have been a number of studies on the injection of Botulinum toxin type A (BoNT/A) into bladder walls to treat neurogenic overactive bladder, but the agreement on effectiveness, optimal doses and unwanted side effects has not been reached yet. Therefore, we carried out “Study on the effectiveness of BoNT/A injection in treating neurogenic overactive bladder in rehabilitation of spinal cord injured patients”. Our study aims at:

1. *Describe the clinical and urodynamic characteristics of overactive bladder caused by spinal cord injury.*

2. *Evaluate the effectiveness and safety of BoNT/A injection into bladder walls to treat overactive bladder caused by spinal cord injury in Bach Mai hospital.*

2. The necessity of the study:

Neurogenic OAB is a rather popular severe condition. The consequences of this condition can be serious; increased vesical pressure is the main cause of repeated or prolonged urinary infections, vesical coureteral reflux, hydronephrosis resulting in chronic kidney failure and end-stage kidney disease. Of the causes of OAB, spinal cord injury is one of the most significant as its clinical symptoms are severe, requiring correct, intensive, long-term treatment to avoid kidney damage and kidney failure. However, in Vietnam there has not been any study on the treatment efficacy of BoNT/A (Botox) injection in treating neurogenic OAB to rehabilitate spinal cord injured patients.

3. The contribution of the study:

This is the first study in Vietnam investigating in depth the treatment of OAB after spinal cord injuries with Botox based on a considerable number of patients. This prospective randomized controlled interventional study give valuable results that indicate the efficacy of this treatment method. The results of the study include clinical symptoms, urodynamic evidences, indices of quality of life and satisfaction, and adverse events. The study results have proved that the new approach to the diagnosis of bladder dysfunction and the new treatment method for patients with urinary complications (overactive bladder) after spinal cord injuries are effective and practical, indirectly reflecting the humanity of rehabilitation activities.

4. Thesis outline :

The thesis has 120 pages. It contains: Introduction (2 pages), Chapter 1: Background (35 pages), Chapter 2: Methodology (21 pages), Chapter 3 : Results (27 pages), Chapter 4 : Discussion (32 pages), Conclusion (2 pages), and Proposal (1 page). There are 17 tables, 23 diagrams and 32 figures in the thesis. 132 references are used, among them 5 are in Vietnamese, 125 English and 2 French.

Chapter 1: BACKGROUND

1.1. Spinal cord injury, its consequences and rehabilitation

Definition: Spinal cord injury (SCI) is the condition that causes the paralysis or reduced motor function of four limbs or two limbs accompanied by other dysfunctions involving sensation, respiration, bladder, intestine, pressure ulcers, etc. caused by spinal cord injury or other spinal cord-related problems.

Consequences: Spinal cord injured patients often have to suffer from severe complications of motor function, sensation, digestion, cardiovascular system, urinary organs, etc. disabling them in the absence of treatment and rehabilitation. The popular fatal cause of spinal cord injured patients are the complications of respiration, pressure ulcers, and especially urinary system. The complications of urinary system, which are the leading cause of mortality following SCI, comprise repeated infection, sepsis, urinary incontinence, vesicoureteral reflux, hydronephrosis and kidney failure. Despite their severity, those complications receive little attention, and inadequate treatment results in catastrophic consequences.

Rehabilitation

- Instruct how to check and take care of skin to avoid ulcers;
- Take care and rehabilitate respiratory functions
- Rehabilitate and prevent vein thrombosis
- Rehabilitate urinary and intestine systems
- Exercise for strengthening muscles, practice sitting and moving at bed
- Practice balancing and moving in a wheelchair or assistive devices
- Therapeutic activities or sports/recreational activities
- Reintegrate into society and community

1.2. Spinal cord injury and bladder, sphincter, urethra dysfunction

1.2.1. Anatomy of bladder and urethra

1.2.1.4. Bladder: The detrusor muscle can be described as a sphere of smooth muscle bundles. It is a complex imbrication of smooth muscle fibers without a well-defined orientation, but is usually viewed as an external and internal longitudinal layer with a circular intermediate layer. **Bladder mucosa:** The bladder mucosa, folded when the bladder is empty, is loosely adherent to the submucosal tissue and the detrusor. Over the trigone and all around the bladder neck it becomes much more adherent. The bladder mucosa is richly vascularized and very sensitive to pain, distention, temperature, etc.

1.2.1.5. Urethra: The female urethra is 4 cm long and approximately 6 mm in diameter. It begins at the internal vesical orifice, extends downward and forward behind the symphysis pubis, and terminates at the external urethral meatus. The male urethra is 18—20 cm long and is usually divided into three portions: the proximal or prostatic urethra, the membranous urethra, and the penile or spongiose urethra.

Thần kinh niệu đạo - bàng quang: The hypogastric nerve originates from preganglion spinal neurons of the thoracolumbar intermediolateralis cord at the level of T10 to L1. The adrenergic innervations delivered by these nerves are B type at the level of the dome, and cs1 type at the level of the bladder base and neck (superficial trigone). The pelvic nerves represent the parasympathetic component of bladder innervation, arising from the 2nd to the 4th sacral segments of the spinal cord and merge at the level of the vesical plexus, and taking part in voiding process. The pudendal nerves arises from the anterior horn of S2-axons and are responsible for innervation striated muscles of the pelvic floor, including the urethral and anal sphincters. The afferent nerves incorporate different types of subepithelial receptors (simple or complex vesicles), capsulated or not, transmitting pain and awareness of distention to the central structures.

1.2.2. Micturition process: Bladder activities include two stages: filling and voiding. Normal micturation process requires bladder and external sphincter work together as a coordinating unit.

Neurotransmitters in micturation process are: glutamate, serotonin, noradrenaline and acetylcholine

Receptors in lower urinary tract include: muscarin and nicotine, adrenergic receptor

1.2.3. Neurogenic bladder dysfunction pathophysiology

(1) lesions above the pontine micturition center (e.g. stroke or brain tumor) producing an uninhibited bladder, (2) lesions between the pontine micturition center and sacral spinal cord (e.g. traumatic spinal cord injury or multiple sclerosis involving cervicothoracic spinal cord) producing an upper motor neuron bladder, (3) sacral cord lesions that damage the detrusor nucleus but spare the pudendal nucleus producing a mixed type A bladder, (4) sacral cord lesions that spare the detrusor nucleus but damage the pudendal nucleus producing a mixed type B bladder.

1.2.4. Symptoms of overactive bladder: urgency with or without leakage, often accompanied by frequent urination and nocturia in the absence of infections or other causes.

1.3. Urodynamics in spinal cord injured patients

1.3.1. Role of urodynamic investigation

Definition of urodynamics: Urodynamics is the only method that subjectively describe the function/dysfunction of lower urinary tracts, is the essential method to describe the condition of lower urinary tracts in patients with neurogenic bladder – sphincter dysfunction. Cystometry is the most important measurement which continuously measure the relationship between pressure and volume of the bladder to evaluate the sensation, activity of detrusor, bladder capacity and compliance. To achieve the aims, stimulation techniques are needed to trigger stress incontinence or overactive bladder. **Objectives of urodynamic investigation:** To reproduce the patients' symptomatic complaints during urodynamics, and to provide a pathophysiological explanation by correlating the patient's symptoms with the urodynamic findings.

1.3.2. Indications for urodynamic test: First urodynamic test is compulsory, providing the most useful information about bladder sphincter dysfunction. It should be done after the spinal shock phase to determine risk factors of upper urinary tracts and make plans for future management and treatment. Following urodynamic tests need to be done when urinary symptoms become worse, before surgery decision, when patients need long-term monitoring of results for 18-20 months.

1.3.3. Contraindications for urodynamic test: Urinary infections, lower urinary tract injury, blood clotting disorder...

1.3.4. Parameters of urodynamic test

During urodynamic test in filling phase, try to answer the following questions: Does the bladder function normally and voluntarily? Is the bladder capacity normal? Is the bladder compliance: normal, increased or decreased? Is bladder sensation normal, increased or decreased?

During urodynamic test in emptying phase, try to answer the following questions: Does sphincter open and close normally? Is there bladder sphincter dyssynergia? Whether it is related to the patient's position?

1.3.5. Cystometry principles: Vesical pressure (pves) and abdominal pressure (pabd) are directly measured, detrusor pressure is indirectly measured by subtracting abdominal pressure from vesical pressure ($p_{det} = p_{ves} - p_{abd}$). **EMG:** records the activity of urethral sphincter, urethral striated muscles, anal sphincter or pelvic striated muscle.

1.4. Treatment of overactive bladder in spinal cord injured patients

1.4.1. Treatment objectives: According to the guideline of European Association of Urology, the optimal treatment of overactive bladder caused by spinal cord injury is the combination of many methods. Preserving the function of upper urinary tracts is one important objective in caring and treating spinal cord lesioned patients to avoid such complications as vesicoureteral reflux, repeated

urinary infections and consequently kidney failure. This approach reduces death rate caused by urinary complications.

1.4.2. Surgical treatment:

Sacral rhizotomy;
Auto-augmentation

1.4.3. Conservative treatment:

Behavior change;
Electrical stimulation;
External appliances;

Drug treatment: Antimuscarinic agents are currently the most widely used treatment to reduce the overactivity of the bladder muscle and improve the bladder compliance. However, side effects make patients discontinue the treatment or high dose does not solve the problems.

In order to decrease the repeated injections, BoNT/A is used together with a low dose of antimuscarinic agents from the beginning or when the drug effects reduce clinically.

β_3 - Agonist: Adrenalin β receptors indirectly relax bladder smooth muscle, ureter, prostate gland by activating adenylate cyclase and create cyclic adenosine monophosphate. The first β_3 - agonist is Mirabegron which is a new oral drug to treat overactive bladder; it is tolerable and does not dry mouth.

1.4.4. Minimal invasive treatment

Intermittent catheterisation
Indwelling catheterisation

Intravesical vanilloid treatment: Drugs are instilled intravesically to reduce side effects of oral medication in treating neurological overactive bladder. The vanilloids (capsaicin and resiniferatoxin) desensitise the C-fibres, thus decreasing detrusor activity temporarily for a few months. However, resiniferatoxin and capsaicin have been proved to have limited clinical efficacy compared to BoNT/A injections into bladder.

Botulinum toxin type A injection into bladder walls: BoNT/A is a neuromodulator that blocks acetylcholine release by presynaptically cleaving intraneuronal proteins that allow acetylcholine-filled vesicles to dock with cholinergic nerve endings. It ultimately prevents transmission of a signal across the neuromuscular junction. When BoNT/A is injected into the detrusor muscle, acetylcholine blockade causes a graded (dose-dependent) weakening or decreased responsiveness of the muscle. Clinical studies show that the main effect of BoNT/A is on the involuntary contracting detrusor and it increases bladder pressure. Other neurological transmitters than Ach, e.g. C-fibres, are also influenced by BoNT/A and play an important role in treating neurological overactive bladder. Storher is the first to use BoNT/A to treat neurological overactive bladder and produce positive results.

1.5. Related research on Botulinum toxin injection into bladder

Research on the safety and efficacy of BoNT/A injection to treat overactive bladder following spinal cord injury

For the last decade, the literature has confirmed that injecting BoNT/A is safe and effective in treating overactive bladder. This is an intermediate method between oral drug treatment and surgery. However, many studies also claimed that there must be randomised comparative studies to select appropriate patients and determine the right dose, injection techniques, injection frequency and long-term complications.

Research on the dose of BoNT/A injection into bladder to treat overactive bladder following spinal cord injury

Most of the previous studies recommended the dose of 200-300 Botox units and 500-1000 Dysport units. The dose of 300 Botox unit and 750 Dysport units produced high effectiveness and safety, thus being widely used to treat overactive bladder following spinal cord injury.

In Vietnam, there have been several studies evaluating BoNT/A injection reported at Annual urology conference. However, those studies gave unsatisfactory results which might be due to the inappropriate selection of dose and inclusion criteria. Therefore, we carried out this study to find the optimal dose for Vietnamese patients so that they can use this promising treatment method.

CHAPTER 2: METHODOLOGY

2.1. Participant:

2.1.1. Inclusion criteria: (1) Age: 18-75; (2) Spinal cord injured patients after the spinal shock phase; (3) Urodynamic evidences of overactive bladder; (4) Patients monitored and evaluated before and after treatment.

2.1.2. Exclusion criteria : (1) Patients not treated and monitored by research protocol; (2) Patients used medication or have bladder compliance and functional activities influenced by surgical intervention; (3) On any anticoagulant agent; (4) Patients have other accompanying conditions: hemophilia, lower urinary tract - related (deformity, bladder stone, urethral stenosis, benign prostatic hyperplasia, bladder tumor...).

2.1.3. Sampling: All patients visiting Rehabilitation centre, Bach Mai hospital regardless of age and gender were diagnosed to detect overactive bladder following spinal cord injury (involuntary contraction and detrusor pressure ≥ 15 cmH₂O). Patients were tested adequately: imaging examinations to diagnose and eliminate lower urinary tract diseases; urine analysis test, urine culture to exclude the chance of urinary infection. If patients are diagnosed with urinary infections, infections need to be treated before urodynamic test and treatment.

2.1.4. Sample size: Our study used the following formular to calculate the sample size

$$n = \frac{\left\{ z_{1-\alpha} \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

In our study, we made reference to significance levels of previous prestigious research that reported positive results of BoNT/A injections and oral antimuscarinic agents to treat overactive bladder following spinal cord injury. Scott A et al used $P_1 = 0,46$ in their study on the use of antimuscarinic drug to treat OAB, and the result is good response. $P_2 = 0,8$ was used in Schurch et al's research on the efficacy of BoNT/A injection into bladder, and their patient response was reported to be satisfactory. We chose the significance level $\alpha = 5\%$ and the strength $1-\beta = 90\%$. Putting those values in the formular, we have the sample size of 33 patients. That means we need at least 33 patients in each group of participants for our study to reach significance level of 0,05. We diagnosed and tested 68 patients who met all inclusion criteria.

2.1.5. Participant grouping: All patients with diagnosed overactive bladder after spinal cord injury treated at Rehabilitation centre, Bach Mai hospital meeting all the inclusion criteria were randomly divided into the control group and the intervention group. Lots were casted: Patients who picked the even number lot were assigned to the intervention group which received Botox 200 unit injection into bladder and used clean intermitten catheterisation. Those who picked the odd number belonged to

the control group who took Driptan 20mg/24 h twice a day and used clean intermitten catheterisation. All the patients followed the same rehabilitation therapy (before, during and after the treatment). One and the same clinical record was used to collect data. For the intervention group needed some other tests such as haemostatic evaluation, chest X-ray, HIV, hepatitis B, etc.

2.2. Equipment: Our study utilized: Botox 100 unit vial (Allergan, the USA) and Driptan[®] Gé 5mg (Oxybutynine chlorhydrate) tablet (Laboratoire Fournier, Abbott, the USA). The local anaesthetic Lidocaine 2% (10ml). The urodynamics machine (Laborie, Canada) was located at Rehabilitation Centre, Bach Mai hospital; patients were urodynamically investigated following the centre's procedure. Bladder catheters equipped with transducers, balloon-tipped urethral catheters, surface electrodes for electromyography – EMG (Laborie, Canada) that accompany the urodynamics machine and printer. Rigid cystoscopes (Olympus, Japan) in many sizes, e.g. 21F, 22F and 23F that have 2 side channels: one for a light and the other for a specializing needle. 45 cm needles (Cook, the USA). A monitor (Nova) in an operation theatre. A blood pressure monitor (ALPK 2, Japan). A screen, a computer for videoing, a camera and other devices. ASIA scale, voiding diary, Urinary incontinence quality of life scale (IqoL), Urinary Distress Inventory (UDI-6), Visual Analogue Scale (VAS) (Appendix 1, 2, 3, 4). Procedure of measuring bladder pressure and procedure of bladder injection (Appendix 5 and 6). Sample clinical record (Appendix 7). Consent forms for patients and their families.

2.3. Duration and location: This study was conducted at Rehabilitation Centre, Bach Mai hospital and the operation theatre of Central hospital of Transport and Communications from October 2010 till October 2012.

2.4. Methodology:

2.4.1. Research design: This was a randomised prospective intervention comparative study on 68 patients with overactive bladder following spinal cord lesions. These patients were examined clinically and para-clinically and urodynamically investigated to diagnose overactive bladder; they were then divided into two groups for treatment: the intervention group received Botox 200 units injection into bladder, and the control group were orally administered with Driptan 20 mg/24 hours. The participants were monitored and evaluated at 4 weeks, 12 weeks and 24 weeks at Rehabilitation Centre, Bach Mai hospital.

2.4.2. Criteria of confirmed overactive bladder following spinal cord injury

Spinal cord lesioned patients after the spinal shock phase. *Clinical evidence:* urge incontinence with or without leakage, often accompanied by frequency and nocturia in the absence of infections or other causes (International Continence Society – ICS, 2000). *Urodynamic evidence:* involuntary contractions in filling stage with vesical pressure ≥ 15 cmH₂O.

2.4.3. Urodynamic investigation procedure

Preparation: Medical staff explain the procedure to patients, the urodynamic machine and other equipment are prepared. **Implementation** (5 stages): *Stage 1:* Place bladder and urethral catheters in the right positions. *Stage 2:* Connect urodynamic machine and related devices to catheters. *Stage 3:* Adjust pressure line to zero level. *Stage 4:* Monitor and control the signals of vesical pressure, abdominal pressure and record the activity of striated sphincter muscle during the procedure. *Stage 5:* Finish the investigation, record the results and explain to the participants.

2.4.4. Procedure of Botox injection into bladder

Preparation: Medical staff explain the procedure to patients and prepare the equipment. **Solution preparation:** *Stage 1:* Dilute the solution with saline to the desired concentration. *Stage 2:*

Insert the needle into a Botox vial at an angle of 45° and add the saline solution into the vial at a slow speed. *Stage 3:* Gently turn the vial to mix Botox with the saline solution. *Stage 4:* Draw the solution into the syringe (don't turn the vial upside down). *Stage 5:* Replace the needle used for extracting the solution with the suitable injection needle. **Injection technique:** *Dose:* 200 Botox units, volume for each injection site is 10 units (1 ml). *Depth of the injection:* the injection is under bladder mucosa to ensure the concentration of the solution on the targeted site. *Site of injection:* 20 sites distributed at bladder base or the lateral and posterior bladder wall, sparing the dome (to avoid intraperitoneal injection) and the trigone. *Local or spinal cord anaesthesia:* If patients have lost bladder sensation, there's no need for anaesthesia in cases of spinal cord lesions below D6. If patients still have bladder sensation, instil 40 ml of lidocaine 2% into the bladder 30 minutes prior. Spinal cord anaesthesia is applied in cases of lesions above D6 even when bladder sensation remains to avoid autonomic dysreflexia. **Injection procedure:** *Stage 1:* Prepare the patient: put the patient in lithotomy position; sterilize the site three times with Betadin 1% in a spiral movement. *Stage 2:* Insert the rigid cystoscope with two channels (one for the light and the other for the injection needle) into the bladder, bladder should be instilled with enough saline to achieve adequate visualization for injection, overdistension should be avoided. *Stage 3:* Instill saline to distend the bladder, check the mucosa and identify the the trigone. *Stage 4:* Insert the needle into the bladder. *Stage 5:* Distribute injection following the protocol. *Stage 6:* Draw the needle after finishing, check the bladder mucosa before drawing the cystoscope and place an indwelling catheter.

2.4.5. Parameters of spinal cord lesions, bladder dysfunction and other related factors: Collect information regarding: name, age, gender, duration of the condition, cause of lesions; Evaluating severity and level of the spinal cord injury based on classification of neurological standard spinal cord injury scale (ASIA: American Spinal Cord Injury Association): A: complete. No sensory or motor function is preserved in the sacral segments S4-S5. B: sensory incomplete. Sensory but not motor function is preserved below the neurological level and includes the sacral segments S4-S5 (light touch, pin prick at S4-S5 or deep anal pressure), AND no motor function is preserved more than three levels below the motor level on either side of the body. C: motor incomplete. Motor function is preserved below the neurological level and more than half of key muscle functions below the single neurological level of injury (NLI) have a muscle grade less than 3. D: motor incomplete. Motor function is preserved below the neurological level and at least half of key muscle functions below the NLI have a muscle grade of 3 or greater. E: normal. If sensation and motor function are normal in all segments; Evaluating the influence of urinary incontinence on quality of life (Incontinence quality of life questionnaire – Iqol); Evaluating the influence of urinary incontinence on daily activities (Urinary distress inventory - UDI-6 scale); Evaluating patient's satisfaction (Visual Analogue Scale – VAS).

2.4.6. Parameters of research objectives 1 and 2:

Clinical parameters: The urologic – neurological symptoms that need checking include: anogenital sensation, anal sensation, males' bulbocavernous reflex, females' clitoral sacral reflex, males' cremasteric reflex, anal voluntary contraction; the clinical parameters of voiding diary: numbers of pad/24 hour, leakage episodes/24 hours, number of catheter use /24 hours, maximum volume/catheterisation, rate of patients maintaining dryness in 24 hours. **Urodynamic parameters:** Bladder compliance (ml/cmH₂O) (= *volume of instilling fluid (ml)/bladder pressure (cmH₂O*)). Increased compliance: above 50 ml/cmH₂O, normal compliance: 20-50 ml/cmH₂O, decreased compliance: 10-20 ml/cmH₂O, low compliance: below 10 ml/cmH₂O. Maximal bladder capacity (ml): below 100 ml, 100 – 200ml, 201 – 300ml, above 300ml. Maximal detrusor pressure: below 40 cmH₂O, 40 – 80 cmH₂O, 81 – 120 cmH₂O, above 120 cmH₂O. Other urodynamic parameters: urgency, bladder-sphincter dyssynergia, autonomic dysreflexia during urodynamic investigation, involuntary contraction during filling, post void residual volume, bladder volume in the first involuntary contraction (ml), average duration of involuntary contraction (second).

2.4.7. Parameters of research objective 2: UDI-6 (Urinary Distress Inventory); IqoL (Incontinence quality of life); VAS (Visual Analogue Scale); Adverse events in patients treated with 200 Botox unit injection into bladder: Bleeding, autonomic dysreflexia, pain at the injection site, muscle weakness, difficulty breathing and other adverse events.

2.4.8. Validity and Reliability:

In order to assure the validity and reliability of the research, we applied the following: Patients were strictly selected to meet the inclusion criteria; Urodynamic test results are read by an expert; Injections were done by one and the same person following a standardized protocol; Patients' treatment was rigorously monitored (no other treatment was used during research); One and the same person evaluated the patients' condition before and after injection.

2.9. Data analysis: After collection, data were coded and inputted into the statistic software Stata 10.0 (WHO). Both descriptive and analytical statistics were obtained. The descriptive values include means and median (for quantitative variables) and percentage (for qualitative variables). Analytical statistics were used to compare treatment results between the control group and the intervention group. Pearson Chi-square was used when the expected values ≥ 5 and Fisher's exact test when the expected values < 5 . Test T-student, Paired T- Test, and Anova test were used to compare means in the case of normal distribution, and Mann-Whitney, sign test in the other case. The significance level was set at 0.05.

2.10. Ethical considerations: The study was conducted following three ethical principles: respect, harmlessness and fairness for all participants. Patients and their families were consulted about their rights and responsibilities. They voluntarily signed the consent form before study enrollment, and discontinuation was accepted at any time of the study. The participants were monitored, consulted and treated after the study had finished. All data were collected for a scientific purpose. The information about the participants' condition were kept for their own long-term prevention and treatment.

CHAPTER 3: RESULTS

3.1. Characteristics of participants

From October 2010 till October 2012, 69 patients who met all the selection criteria were included in our study, and one was excluded from the intervention group due to inadequate participation in the evaluation.

Age and duration of condition: The average age of the intervention group is 41.82 ± 14.71 , and that of the control group is 35.29 ± 15.63 . There is no statistically significant difference ($P > 0,05$);

Duration of condition: from the incidence that caused the spinal cord injury to the first urodynamic investigation in the intervention group is 47.41 ± 8.85 week, in the control group is 34.5 ± 130.14 week ($P > 0, 05$).

Gender: Both groups have 27 males and 7 females, the rate between males and females is $\lambda 3.86$ ($P < 0,05$).

Lesion site: The injection group had 14/20 patients with above D6 lesion, and the control group had 15 patients. Two groups were statistically similar ($P > 0.05$).

Cause of spinal cord injury: 3 main causes are traffic accidents, labour accidents and every accidents. Traffic accidents accounted for the highest number 32 cases (47.06%) followed by labour accidents with 19 cases (27.94%) and everyday accident (25%).

Lesion level: Lesions were classified according to the classification of the American Spinal Injury Association. Two groups saw no differences. ($P > 0,05$). For both, ASIA-A was the majority.

3.2. Clinical characteristics before treatment

Table 3.3: Urologic – neurological clinical symptoms

Clinical symptoms	Intervention group		Control group		P
	n=34	%	n=34	%	
Anal sensation	23	67.65	20	58.82	>0.5
Voluntary anal contraction	20	58.82	15	44.12	>0.5
Anal reflex	34	100	31	91.18	>0.5
Bulbocavernous/clitoral sacral reflex	26	76.47	27	79.41	>0.5
Cremasteric reflex (male)	26	96.29	26	96.29	>0.5

Comment: Two groups' Urologic – neurological clinical symptoms were similar ($P > 0.05$).

Table 3.4: 3-day voiding diary

Parameter	Mean \pm standard deviation		
	Intervention group n=34	Control group n=34	P
Number of pads/24 hours	1.97 \pm 1.69	1.85 \pm 2.09	>0.05
Leakage periods/24 hours	3.74 \pm 2.26	4.15 \pm 2.15	>0.05
Number of catheter use/24 hours	1.82 \pm 0.72	1.91 \pm 1.89	>0.05
Maximal volume/catheterisation	146.62 \pm 72.26	154.21 \pm 40.83	>0.05

Comment: There was no difference in 3-day voiding diary between two groups ($P > 0.05$).

Rate of participants who stay completely dry/24 hours: low in both groups: 7 cases in intervention group (20.59%) and 9 cases in control group (26.47%). Two groups were not different ($P > 0.05$).

3.3. Urodynamic characteristics before treatment

Table 3.5: Urodynamic characteristics

Parameter	Mean \pm standard deviation		
	Intervention group n=34	Control group n=34	P
Involuntary contraction period during filling stage	5.85 \pm 3,64	5.12 \pm 5,67	>0.05
Volume of post voiding residual (ml)	115,79 \pm 67,89	120,85 \pm 45,56	>0.05
Bladder volume in the first involuntary contraction	63.85 \pm 59.09	69.65 \pm 26,73	>0.05
Duration of the first involuntary contraction	150.15 \pm 106.82	107 \pm 121.78	>0.05

Comment: There was no difference in urodynamic results between two groups before treatment ($P > 0,05$).

Table 3.6: Maximal bladder capacity in urodynamic investigation

Maximal bladder capacity (ml)	Intervention group		Control group		P
	n=34	%	n=34	%	
Below 100 ml	9	26.47	11	32.35	>0.05
100 – 200 ml	12	35.29	13	38.24	
201 – 300ml	8	23.53	7	20.59	
Above 300 ml	5	14.71	3	8.82	

Comment: Two groups witnessed no difference in terms of maximal bladder capacity ($P > 0.05$). In both groups, the majority of participants had the maximal bladder capacity from 100ml – 200 ml.

Table 3.7: Maximal detrusor pressure in urodynamic investigation

Maximal detrusor pressure (cmH ₂ O)	Intervention group		Control group		P
	n=34	%	n=34	%	
Below 40 cmH ₂ O	2	5.88	4	11.76	>0.05
40 – 80 cmH ₂ O	17	50	18	52.94	
81 – 120 cmH ₂ O	13	38.23	11	32.35	
Above 120 cmH ₂ O	2	5.88	1	2.94	

Comment: Maximal detrusor pressure in two groups was not different ($P > 0.05$). The pressure was high; 50% of cases ranged from 40 - 80 cmH₂O, especially 30% fell in the range of 81 - 120 cmH₂O

Table 3.8: Bladder compliance in urodynamic investigation

Bladder compliance (ml/cmH ₂ O)	Intervention group		Control group		P
	n=34	%	n=34	%	
Below 10 ml/cmH ₂ O	18	52.94	14	41.18	> 0.05
10 – 20 ml/cmH ₂ O	9	26.47	12	35.29	
21 – 50 ml/cmH ₂ O	7	20.59	8	23.53	
Trên 50 ml/cmH ₂ O	0	0	0	0	

Comment: The majority of patients had the compliance below 10 ml/cmH₂O

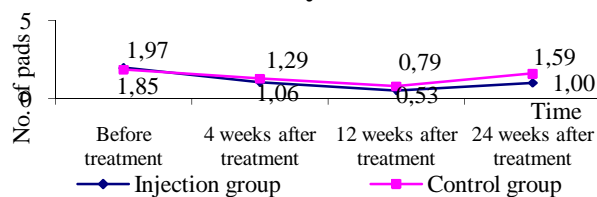
Table 3.9: Other parameters in urodynamic investigation

Parameter	Intervention group		Control group		P
	n=34	%	n=34	%	
Urgency	21	61.76	20	58.82	>0.05
Bladder – sphincter dyssynergia	12	35.29	13	38.24	>0.05
Autonomic dysreflexia	10	29.41	8	23.53	>0.05

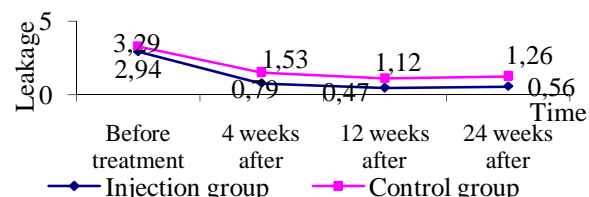
Comment: Two groups shared some similarities in terms of urgency, bladder-sphincter dyssynergia and autonomic dysreflexia ($P > 0.05$).

3.4. Results before and after treatment of intervention group

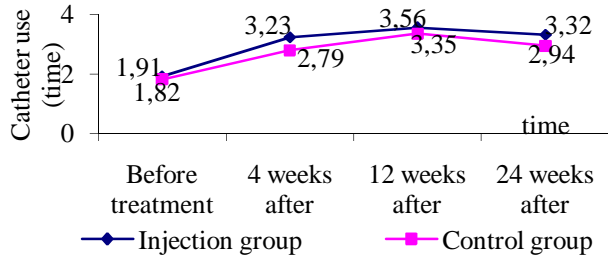
3.4.1. Clinical and urodynamic results before and after treatment

**Graph 3.5: Number of pads /24 hours**

Comment: In both groups, the daily consumption of pads reduced significantly ($P < 0.05$); the decrease was biggest at week 12 after treatment.

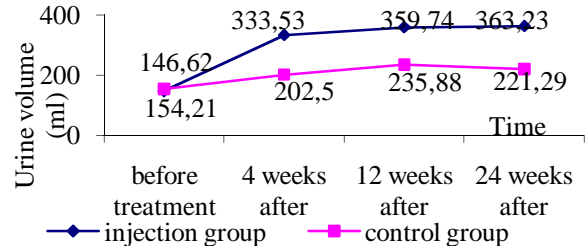
**Graph 3.6: Leakage episodes/ 24 hours**

Comment: After treatment, the leakage was significantly improved in both groups ($P < 0.05$).



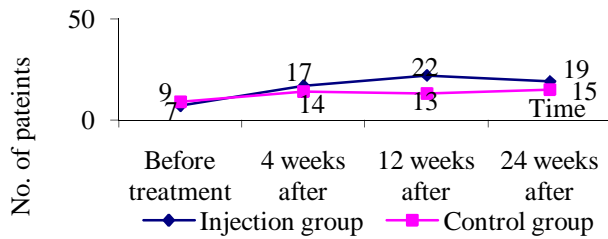
Graph 3.7: Number of catheter use/24 hours

Comment: Both groups had to do more catheterisation after treatment (P < 0.05).



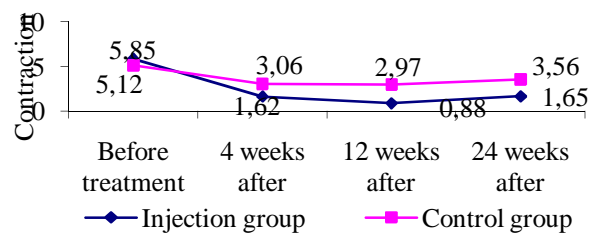
Graph 3.8: Maximal volume/catheterisation

Comment: The maximal volume of each catheterisation significantly increased after treatment. (P < 0.05).



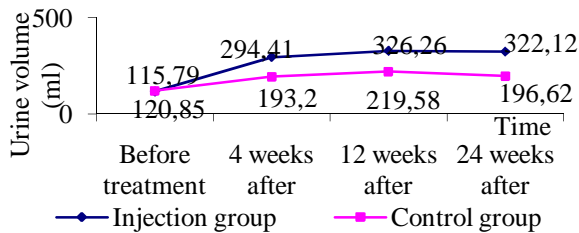
Graph 3.9: Number of patients stay dry/24 hours

Comment: Both groups saw an increase in the number of patients remaining completely dry after treatment (P < 0.05).



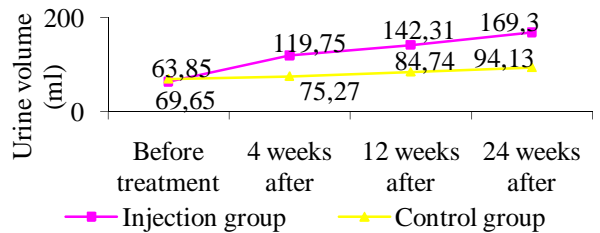
Graph 3.10: Number of involuntary contractions

Comment: There were an improvement in the number of involuntary contractions in both groups (P < 0.05).



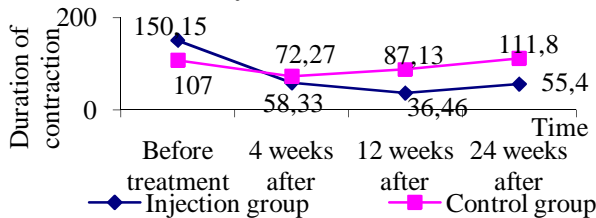
Graph 3.11: Postvoid residual

Comment: The volume of postvoid residual went up in both groups (P < 0,05). Especially in the injection group, 24 weeks after the intervention, postvoid residual increased from 115.79 ml to 322.12 ml.



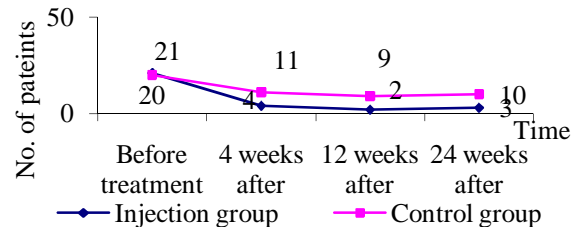
Graph 3.12: Volume of urination in the first involuntary contraction

Comment: Both groups enjoyed an improvement in the volume of urination in the first involuntary contraction (P < 0.05).



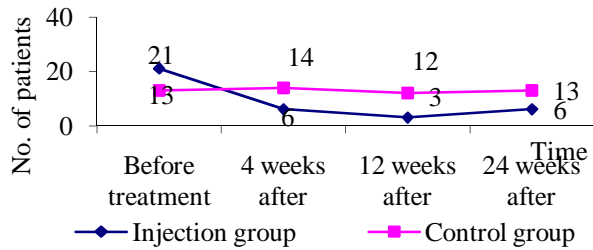
Graph 3.13: Duration of involuntary contraction

Comment: After treatment, the research group improved its average duration of involuntary contraction (P > 0.05) while the control group did not (P > 0.05).



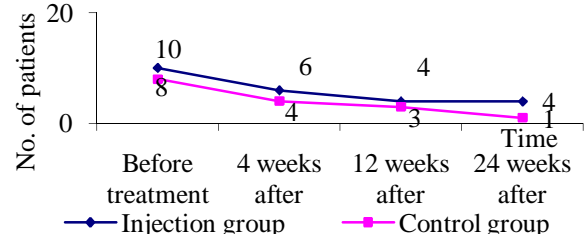
Graph 3.14: Urgency sensation

Comment: The number of patients experiencing urgency sensation went down only in the research group (P < 0.05), not in the control group (P > 0.05).



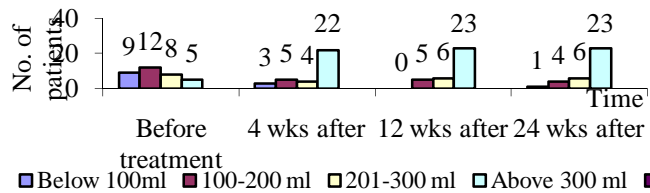
Graph 3.15: Bladder sphincter dyssynergia in urodynamic test

Comment: There was a significance reduction in bladder sphincter dyssynergia in the research group



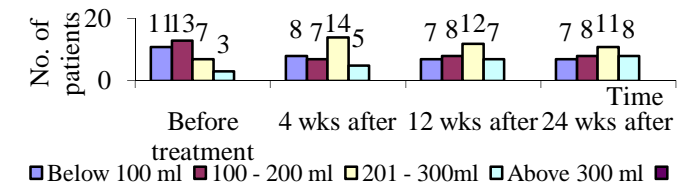
Graph 3.16: Autonomic dysreflexia in urodynamic test

Comment: After treatment, autonomic dysreflexia was reduced in both groups (P < 0.05).



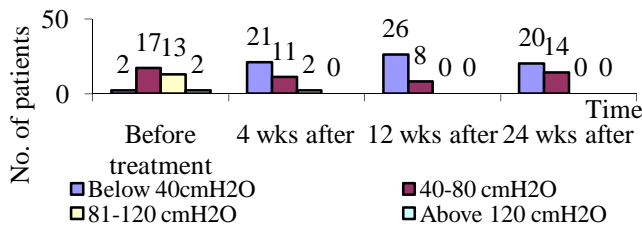
Graph 3.17: Maximal bladder capacity of research group

Comment: The research group witnessed an improvement in maximal bladder capacity in research group (P < 0.05), mainly in patients with the capacity above 300 ml.



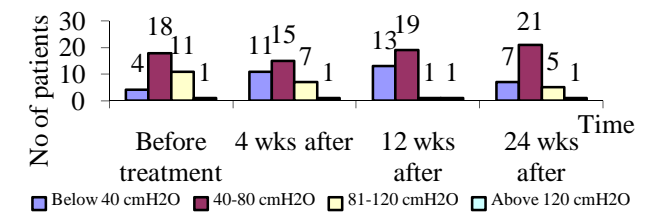
Graph 3.18: Maximal bladder capacity of control group

Comment: Maximal bladder capacity of the control group increased; there was a movement from below 100ml to above 200ml (P < 0.05)



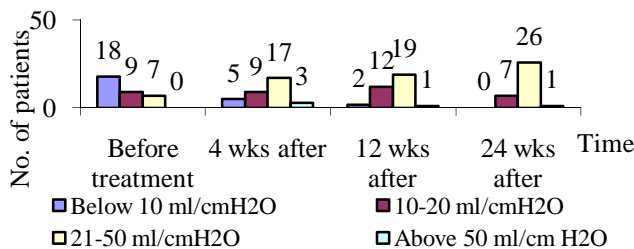
Graph 3.19: Maximal detrusor pressure of research group

Comment: Patients in the range >81cmH₂O enjoyed a decreased maximal detrusor pressure (P < 0.05). After treatment, patients with pressure < 40 cmH₂O outnumbered the others (76,47%).



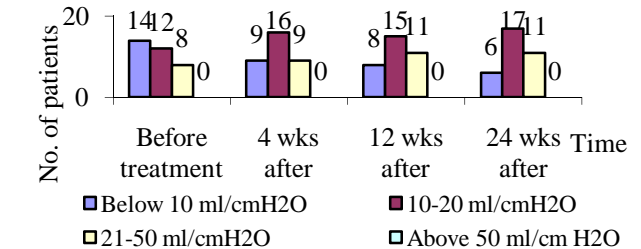
Graph 3.20: Maximal detrusor pressure of control group

Comment: After treatment, high pressure, i.e. > 40-80 cmH₂O, was the majority, accounting for 61.76% at 24 weeks after treatment. 1 patient had the alarming level of >120 cmH₂O.



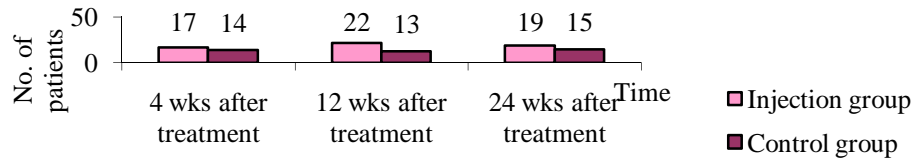
Graph 3.21: Bladder compliance before vs. after treatment of research group

Comment: Bladder compliance improved in comparison with before treatment. Patients in the range 21 - 50 ml/cmH₂O increased, making 76,47% at 24 weeks after injection (P < 0.05).



Biểu đồ 3.22: Bladder compliance before vs. after treatment of control group

Comment: Bladder compliance improved significantly, especially in patients with pressure below 10 ml/cmH₂O (only 17,65% at 24 weeks after treatment) (P < 0.05)



Graph 3.23: Comparison of complete dryness between before and after treatment

Comment: At 12 weeks after treatment, there was an improvement in the complete dryness test, and the research group saw more improvement than the control group ($P < 0.05$).

3.4.3. Comparison of treatment results between two groups

3.4.3.1. Comparison of clinical results after treatment

Table 3.10: Comparison of clinical results after treatment

Parameters	Mean \pm standard deviation		
	Intervention group (n=34)	Control group (n=34)	P
4 weeks after treatment			
Number of pads/24 hours	1.06 \pm 1.23	1.29 \pm 1.61	>0.05
Leakage episodes/24 hours	0.79 \pm 1.07	1.53 \pm 1.08	<0.05
Number of catheter use/24 hours	3.23 \pm 1.18	2.79 \pm 1.49	>0.05
Maximal volume/catheterisation	333.53 \pm 145.19	202.54 \pm 89.46	<0.05
12 weeks after treatment			
Number of pads/24 hours	0.53 \pm 0.86	0.79 \pm 1.20	>0.05
Leakage episodes/24 hours	0.47 \pm 0.71	1.12 \pm 0.88	<0.05
Number of catheter use/24 hours	3.56 \pm 1.13	3.35 \pm 1.45	>0.05
Maximal volume/catheterisation	359.73 \pm 136.36	235.88 \pm 92.88	<0.05
24 weeks after treatment			
Number of pads/24 hours	1.00 \pm 1.35	1.59 \pm 1.39	<0.05
Leakage episodes/24 hours	0.56 \pm 0.75	1.26 \pm 0.99	<0.05
Number of catheter use/24 hours	3.32 \pm 0.88	2.94 \pm 1.35	>0.05
Maximal volume/catheterisation	363.23 \pm 108.16	221.29 \pm 88.90	<0.05

Comment: The number of leakage episodes of the intervention group went down more than that of the control group ($P < 0.05$). The maximal volume/catheterisation of the intervention group increased more than the control group at week 4, 12 and 24 after injection ($P < 0.05$).

3.4.3.2. Comparison of urodynamic results after treatment

Table 3.11: Comparison of urodynamic results after treatment

Parameters	Mean \pm standard deviation		
	Intervention group (n=34)	Control group (n=34)	P
4 weeks after treatment			
Number of involuntary contraction in filling phase	1.62 \pm 2.06	3.06 \pm 2.72	<0.05
Average post void residual (ml)	294.41 \pm 139.58	193.21 \pm 75.04	<0.05
Bladder volume in the first involuntary contraction	139.75 \pm 114.21	75.27 \pm 32.57	<0.05
Average duration of involuntary contraction	58.33 \pm 54.50	72.27 \pm 76.03	>0.05
12 weeks after treatment			
Number of involuntary contraction in filling phase	0.88 \pm 1.61	2.97 \pm 2.60	<0.05
Average post void residual (ml)	326.26 \pm 135.21	219.59 \pm 89.35	<0.05
Bladder volume in the first involuntary contraction	142.31 \pm 115.87	84.74 \pm 39.34	<0.05
Average duration of involuntary contraction	36.46 \pm 27.18	87.13 \pm 86.35	<0.05
24 weeks after treatment			
Number of involuntary contraction in filling phase	1.65 \pm 2.07	3.56 \pm 3.33	<0.05
Average post void residual (ml)	332.12 \pm 106.36	196.61 \pm 83.40	<0.05
Bladder volume in the first involuntary contraction	166.6 \pm 136.86	97.6 \pm 42.31	<0.05
Average duration of involuntary contraction	55.4 \pm 69.55	111.8 \pm 114.42	<0.05

Comment: The injection group saw the bigger reduction in the number of involuntary contractions during filling phase and the average volume of post void residual than the control group at 3 re-evaluation points of time ($P < 0.05$). However, the bladder volume in the first involuntary contraction of the former increased more than that of the latter ($P < 0.05$). From week 12, the average duration of involuntary contraction of the injection group decreased further than the control group ($P < 0.05$).

Table 3.12: Maximal bladder capacity after treatment

Maximal bladder capacity (ml)	Intervention group		Control group		P
	n=34	%	n=34	%	
4 weeks after treatment					<0.05
Below 100 ml	3	8.82	8	23.53	
100 – 200 ml	5	14.71	7	20.59	
201 – 300ml	4	11.7	14	41.18	
Above 300 ml	22	64.71	5	14.71	
12 weeks after treatment					<0.05
Below 100 ml	0	0.0	7	20.59	
100 – 200 ml	6	17.65	8	23.53	
201 – 300ml	5	14.71	12	35.29	
Above 300 ml	23	67.65	7	20.59	
24 weeks after treatment					<0.05
Below 100 ml	1	2.94	7	20.59	
100 – 200 ml	4	11.76	8	23.5	
201 – 300ml	6	17.65	11	32.35	
Above 300 ml	23	67.65	8	23.53	

Comment: In both groups, patients with the capacity above 300ml saw the improvement at three re-evaluation points of time: at 4 weeks after treatment (64.71% in the intervention group, 14.71% in the control group, $P < 0.05$); at 12 weeks after treatment: 67.65% and 20.59% respectively, $P < 0.05$); at 24 weeks after treatment (67.65% in the intervention group higher than the control group at 23.53%, $P < 0.05$).

Table 3.13: Maximal detrusor pressure after treatment

Maximal detrusor pressure (cmH ₂ O)	Intervention group		Control group		P
	n=34	%	n=34	%	
4 weeks after treatment					<0.05
Below 40 cmH ₂ O	21	61.76	11	32.35	
40 – 80 cmH ₂ O	11	32.35	15	44.12	
81 – 120 cmH ₂ O	2	5.88	7	20.59	
Above 120 cmH ₂ O	0	0.00	1	2.94	
12 weeks after treatment					<0.05
Below 40 cmH ₂ O	26	76.47	13	38.24	
40 – 80 cmH ₂ O	8	23.53	19	55.88	
81 – 120 cmH ₂ O	0	0.00	1	2.94	
Above 120 cmH ₂ O	0	0.00	1	2.94	
24 weeks after treatment					<0.05
Below 40 cmH ₂ O	20	58.82	7	20.59	
40 – 80 cmH ₂ O	14	41.18	21	61.76	
81 – 120 cmH ₂ O	0	0.00	5	14.71	
Above 120 cmH ₂ O	0	0.00	1	2.94	

Comment: Regarding the pressure below 40 cmH₂O, after 4 weeks, the injection group accounted for 61.76% 3 times higher than the control group (32.35%); after 12 weeks, the rates were 76.47% for the former and 38.24% for the latter; after 24 weeks, the rates were 58.82% and 20.59% respectively ($P < 0.05$).

Table 3.14: Bladder compliance after treatment

Bladder compliance (ml/cmH ₂ O)	Intervention group		Control group		P
	n=34	%	n=34	%	
4 weeks after treatment					
Below 10 ml/cmH ₂ O	5	14.71	9	26.47	<0.05
10 – 20 ml/cmH ₂ O	9	26.47	16	47.06	
21 – 50 ml/cmH ₂ O	17	50	9	26.47	
Above 50 ml/cmH ₂ O	3	8.82	0	2.94	
12 weeks after treatment					
Below 10 ml/cmH ₂ O	2	5.88	8	23.53	<0.05
10 – 20 ml/cmH ₂ O	12	35.29	15	44.12	
21 – 50 ml/cmH ₂ O	19	55.88	11	32.35	
Above 50 ml/cmH ₂ O	1	2.94	0	0	
24 weeks after treatment					
Below 10 ml/cmH ₂ O	0	0.00	6	17.65	<0.05
10 – 20 ml/cmH ₂ O	7	20.59	17	50.00	
21 – 50 ml/cmH ₂ O	26	76.47	11	32.35	
Above 50 ml/cmH ₂ O	1	2.94	0	0.00	

Comment: The biggest improvement was seen in 21- 50ml/cmH₂O at all 3 reevaluation points of time (the intervention group made up 50% higher than the control group at 26.47%), (55.88% and 32.35%) và (76.47% và 32.35%) (P<0,05).

*** Comparison of other urodynamic parameters**

Table 3.15: Other urodynamic parameters after treatment

Parameters	Intervention group		Control group		P
	n=34	%	n=3 4	%	
4 weeks after treatment					
Urgency	4	11.76	11	32.35	<0.05
Bladder sphincter dyssynergia	6	17.65	14	41.18	<0.05
Autonomic dysreflexia	6	17.65	4	11.76	>0.05
12 weeks after treatment					
Urgency	2	5.88	9	26.47	<0.05
Bladder sphincter dyssynergia	3	8.82	12	35.29	<0.05
Autonomic dysreflexia	4	11.76	3	8.82	>0.05
24 weeks after treatment					
Urgency	3	8.82	10	29.41	<0.05
Bladder sphincter dyssynergia	6	17.65	13	38.24	>0.05
Autonomic dysreflexia	4	11.76	1	2.94	>0.05

Comment: Urgency and bladder-sphincter dyssynergia in the injection group was significantly lower than that of the control group at 4 and 12 weeks after treatment (P <0.05). Treatment effect lasts 24 weeks after intervention, and the urgency sensation of the injection group (8.82%) reduced more than the control group (26.47%).

3.4.3.3. Improved quality of life in the intervention group

Table 3.16: Improved quality of life between 2 groups

Parameter	Mean \pm standard deviation		
	Intervention group (n=34)	Control group (n=34)	P
Before treatment			
UDI-6	12.47 \pm 2.87	13.09 \pm 2.87	>0.05
IqoL	75.35 \pm 9.87	70.35 \pm 2.37	>0.05
VAS	2.23 \pm 1.26	2.29 \pm 1.34	>0.05
1 month after treatment			
UDI-6	9.82 \pm 2.27	11.20 \pm 3.50	<0.05
IqoL	36.56 \pm 9.32	55.29 \pm 17.57	<0.05
VAS	7.03 \pm 1.17	5.53 \pm 1.40	<0.05
3 months after treatment			
UDI-6	8.88 \pm 1.47	11.15 \pm 3.37	<0.05
IqoL	30.94 \pm 8.97	50.41 \pm 18.00	<0.05
VAS	7.38 \pm 0.95	6.41 \pm 1.28	<0.05
6 months after treatment			
UDI-6	9.5 \pm 2.23	11.09 \pm 3.44	<0.05
IqoL	32 \pm 9.07	52.21 \pm 19.45	<0.05
VAS	7.35 \pm 0.88	6.35 \pm 1.37	<0.05

Comment: In comparing the parameters before and after treatment, we can see a considerable improvement in both groups ($P < 0.05$). The injection group improved more than the control group at reevaluation points of time..

3.4.3.4. Adverse events of Botox 200 unit injection group

Table 3.17: Adverse events of the intervention group

Adverse events	Intervention group	
	n = 34	%
Bleeding	7	20.59
Autonomic dysreflexia	10	29.41
Pain at injection sites	16	47.06
Urinary infection	0	0
Muscle weakness	2	5.88
Respiratory failure	0	0
Others	0	0

Comment: The most popular side effect is pain at injection sites with 16 patients (47.06%), followed by autonomic dysreflexia with 10 patients (29.41%) and bleeding with 7 patients (20.59%). 2 cases experienced the slight muscle weakness in two legs (2.88%). There was no dangerous complications.

CHAPTER 4: DISCUSSION

4.1. Participants' general characteristics

In our study on 68 participants, we observed that the average age of the injection group was 41.82 ± 14.71 (the youngest patient was 20 years old, and the oldest 74 years old); meanwhile, the control group was 35.29 ± 15.64 years old on average (18 – 74 years old). There was no difference between 2 groups in terms of age distribution ($P > 0.05$). Our age range was similar to that of Jia et al. (36.88 ± 8.8) and Akkoc et al (38.2 ± 14). The people of those ages are the main labour force of the family and society, playing an important role in developing the society.

The duration of condition of two groups were comparable at 47.41 ± 8.85 weeks and 34.5 ± 130.14 weeks ($P > 0.05$). This parameter of our study was shorter than that of other authors. Gamé et al reported 13.3 ± 19.1 years, Shin et al reported 23.2 ± 50.4 months, Krebs and Pannek suggested 7.3 years, and Akkoc et al suggested 47.92 ± 43.29 months. This difference could be explained by our study's selection of participants right after the spinal shock phase. This means the interval between the incidence of spinal cord injury and urodynamic investigation was short. Meanwhile, in developed countries, rehabilitation activities have made better progress, benefiting spinal cord injured patients and producing longer duration of condition and higher life expectancy.

Gender distribution of two groups were not significantly different. ($P > 0.05$). The percentage of male patients were more than 3 times as much as that of females in both groups ($P < 0.05$). This finding was in line with other studies such as Cầm Bá Thúc, Hori, Lombardi et al and Akkoc. Males often take responsibility for harder, more dangerous jobs; they are also more adventurous and less careful. This lead to more risks to have accidents and get injured than females.

The two groups were similar in terms of patients distribution according to injury positions above and below D6 ($P > 0.05$). This position is the border that determines whether there would be autonomic dysreflexia during urodynamic investigation, intervention such as bladder endoscopy, bladder disintension or below-injury stimulation including reflex urinary test and stool hand-stimulation.

Regarding the causes of spinal cord injury, there are 3 main causes, of which traffic accidents accounted for the highest percentage of 47.06%, labour accidents followed at 27.94% and everyday accidents were 25%. This finding corresponds with some studies such as Cầm Bá, Krebs and Pannek, and Akkoc. This was due to the fact that limited infrastructure and drivers' poor awareness contributed to an increase in traffic accidents. Moreover, labour safety regulations were not strictly followed, which made labour accidents one of leading cause of spinal cord injury.

There was similarity between two groups in terms of injury classification following ASIA scale ($P > 0.05$).

4.2. Participants' clinical characteristics before treatment:

* *Clinical urologic – neurological symptoms* of two groups were comparable ($P > 0.05$).

* *3-day voiding diary*: 3 days are an adequate amount of time for a comprehensive, objective evaluation of urinary activities, and the short period assure the practicality of patient mornitoring.

The average number of pads per day of two groups were respectively 1.97 ± 1.69 and 1.85 ± 2.09 ($P > 0.05$). This means two groups were comparable in terms of the daily usage of pads, which agrees with the literature, e.g. Wefer suggested 1.7 pads/day, and Birzele 1.9 ± 0.9 pads/day. Pads are recommended to spinal cord injured patients when other methods of urine collecting are not applied or do not solve the trouble caused by incontinence.

Two groups saw no difference in the number of leakage episodes per 24 hours ($P>0.05$). This finding is similar to that of Visco, Conté, Chen, Herschorn, Giannatoni, Stohrer M and Tow (3 – 6 leakage episodes/day). This number of leakage before treatment was high, so patients' quality of life must be much influenced..

There was no significant difference between two groups in terms of the daily number of catheter use (1.82 ± 0.72 times in the control group and 1.91 ± 1.89 times in the intervention group, $P>0.05$). However, Chen observed 6.43 ± 1.07 times and Giannatoni 7.4 ± 2.9 times. This big difference may be due to the new introduction of catheterisation to Vietnam together with the introduction of urinary care protocol for spinal cord injured patients. Besides, in the developed countries, intermitten catheterisation has been proved to be effective and safe for spinal cord lesioned patients since the 1960s and contributed to the decrease in urinary complications.

The maximal volume/catheterisation before treatment was 146.62 ± 72.26 ml in the injection group and 154.21 ± 40.83 ml in the control group; no difference was found between two groups ($P>0.05$). Our result is lower than 312.33 ± 145.68 ml in Tow et al's study. This disparity could be explained by the difference in participants.

4.3. Participants' urodynamic characteristics before treatment

** Participants' urodynamic characteristics*

Involuntary contraction is when bladder muscle escapes from the inhibition of the urinary center in brain and squeezes suddenly without warning in filling phase. The urodynamic parameters of two groups before treatment were similar ($P > 0.05$). Specifically, the number of involuntary contractions of the injection and control group were 5.85 ± 3.64 và 5.12 ± 5.67 respectively ($P>0.05$).

Before treatment, the volume of post void residual was not different ($P>0.05$). The postvoid residual of the injection group was 115.79 ± 67.89 ml, and the control group 120.85 ± 45.56 ml. Compared to Li's post void residual scale, the postvoid residual volume of our study was rather high despited the fact that patients did not receive any medication that influences bladder contraction. In those patients, bladder contraction was not strong and long enough to release the urine completely. Therefore, most patients had the postvoid residual volume more than 100 ml.

The micturition reflex volume is defined as the volume of the bladder when it has the first involuntary contraction. Table 3.6 shows that before treatment, two groups have similar bladder volumes in the first involuntary contraction and the average time of involuntary contraction ($P>0.05$). This finding corresponds with that of Chen et al when they claimed that their micturition reflex volume as 57.91 ± 29.75 ml, but it was lower than that in Giannantoni et al's study (213 ± 40.8 ml) and Conté (256 ± 20 ml). This was because of different selection of participants in terms of duration of condition, severity of injury and previous treatment methods. According to Tow et al, the average duration of involuntary contraction of the injection group was 322.7 ± 189.9 seconds longer than both groups in our research (150.15 ± 106.82 seconds for the injection group and 107 ± 121.78 seconds for the control group). The cause of this difference was that Tow's participants had more severe injuries and were ineffectively treated with antimuscarinic drugs before the study.

The maximal bladder capacity is one of the most important parameters in an urodynamic test. There was no difference between two groups regarding the maximal bladder capacity before treatment ($P>0.05$); 27 patients (79.41%) of the injection group and 29 patients (85.29%) of the control group had the maximal bladder capacity below 300ml. This result was similar to that of Akkoc when he suggested the maximal bladder capacity of 269.38 ± 139.98 ml in the completely paralyzed patients and 223.36 ± 135.59 ml in the partially paralyzed patients. Teruniko et al also

reported the capacity of 296ml which was higher than that of Church (170ml). Our study also had 8 cases (5 of the injection group and 3 of the control group) with the capacity above 300ml. Similarly, J.Krebs reported some cases of 404ml.

The two groups had similar maximal detrusor pressure ($P > 0.05$). Table 3.8 shows that only 6 patients (2 of the injection group and 4 of the control group) had the pressure below 40cmH₂O which was considered low-risk for upper urinary tracts. 30 cases (88.23%) of the injection group and 29 cases (85.29%) of the control group had the pressure from 40-120 cmH₂O which could damage kidney functions without timely diagnosis and treatment and long-term, appropriate monitoring. 3 cases (8.82%) had the dangerous pressure of above 120cmH₂O. Those patients often have serious leakage; 1 had kidney dilatation together with high fever caused by repeatedly infected kidney dilatation reflux before the study.

The bladder compliance of two groups were comparable (table 3.9) ($P > 0.05$). The intervention group had 18 cases (52.94%) with low compliance, 9 cases (26.47%) with decreased compliance and 7 cases (20.59%) with normal compliance; none had increased compliance. Similarly, the control group had equal distribution: 14 cases (41.18%) with low compliance, 12 cases (35.29%) with decreased compliance, only 8 cases (23.53%) with normal compliance; none had increased compliance. This finding was in line with that of Krebs, Li, Chen and Wefer. In general, before treatment, patients often had decreased bladder compliance which was caused by many factors after the spinal cord injury such as frequency, urgency leading to voiding when the bladder was not full, inappropriate methods of urine release, and urinary infection increasing leakage.

** Other characteristics in urodynamic investigation*

Urgency is the urgent, unstoppable sensation to void, and patients need to go to the toilet immediately; sometimes, leakage happens. The urgency during filling phase was not different in two groups ($P > 0.05$).

Bladder sphincter dyssynergia is defined as the phenomenon when bladder muscle and ureter and/or urethral striated sphincter simultaneously contract causing the flow to be interrupted and the bladder pressure to rise. If this phenomenon continues, vesicoureteral reflux would happen, damaging urinary system such as kidney dilatation or kidney failure. The percentage of patients with bladder sphincter dyssynergia during urodynamic investigation between two groups was comparable ($P > 0.05$) with the injection group having 12 cases (35.29%) and the control group 13 cases (38.24%). This was similar to the findings by Chen, Giannantoni and Gamé. Bladder sphincter dyssynergia is also the factor that prevents the bladder from emptying, increasing the risk of repeated infection of the urinary system due to the urine stagnation leading to the development of bacteria. This also increases bladder pressure and the risk of vesicoureteral reflux damaging kidney and causing kidney failure.

Autonomic dysreflexia happens in patients with the spinal cord injury above D6. Acute AD is a reaction of the autonomic (involuntary) nervous system to overstimulation. and it is characterised by by paroxysmal hypertension (the sudden onset of severe high blood pressure) associated with throbbing headaches, profuse sweating, nasal stuffiness, flushing of the skin above the level of the lesion, slow heart rate, anxiety, and sometimes by cognitive impairment. Autonomic dysreflexia during urodynamic investigation was similar in two groups before treatment ($P > 0.05$); the injection group has 10 cases (29.41%) and the control 8 cases (23.53%).

In summary, the injection group and the control group were comparable on various aspects (epidemiological, clinical and urodynamic). This is the foundation for our comparison of efficacy

between two treatment methods. Our participants also share similarities and have differences from other studies in the literature.

4.4. Treatment results

4.4.1. Comparison of clinical results

In our study, the average number of pads per day decreased significantly compared to before treatment ($P < 0.05$). The pad use of the injection group decreased from 1.97 to 1.05 pad one month after treatment, to 0.53 pad at 3 month after treatment, and to 1 pad at 5 months after treatment. Meanwhile, the control group saw the decrease from 1.85 pad per day to 1.29 pad at 1 month after treatment, 0.79 pad at 3 month after treatment, and 1.59 pad at 6 month after treatment. Therefore, the injection group saw a bigger decrease. Wefer et al reported that 58% of participants had to use pads before treatment which reduced to 28% after treatment ($P < 0.05$); Yokoyama et al showed the reduction from 4.4 to 2.2 pad per day after treatment, especially the weight of the pad went down by 45%. In comparison with international studies, our participants used fewer pad, which might be due to the fact that within limited budget, cut on pad use was the easiest way to save money.

Our study showed that both groups saw improvement in the average number of leakage episodes per day ($P < 0.05$). Additionally, at three reevaluation sessions, the incontinence of the injection group was significantly lower than that of the control group. Previous studies also reported similar progress: Conte confirmed that leakage episodes reduced from 4.8 ± 0.2 to 0.3 ± 0.1 at 6 months after treatment ($P < 0.05$). Likewise, Herschorn claimed that daily leakage improved at 2 weeks, 6 weeks and 8 weeks after BoNT/A injection ($P < 0.05$). Abdel-Meguid evaluated the efficacy at 2 weeks and 8 weeks following BoNT/A treatment also reported the significant reduction in incontinence. Especially, Visco compared the effectiveness of muscarinic agents and BoNT/A in treating incontinence. 3 day voiding diary suggested that muscarinic agents had lower effectiveness than BoNT/A ($P < 0.05$). Our study gave similar result in confirming that Botox was more effective than Driptan in improving daily incontinence.

Intermittent catheterisation is a standard method to release urine for spinal cord lesioned patients with urinary disorder. The use of catheter depends on the volume of postvoid residual. Our study showed that both groups used catheters more often after treatment ($P < 0.05$) (graph 3.4). The injection group increased from 1.91 times before treatment to 3.23 times at 1 month after treatment, to 3.56 times at 3 months after treatment, and to 3.32 at 6 months after treatment. Similarly, the control group saw an increase from 1.82 to 2.79 times at 1 month after treatment, to 3.35 times at 3 months after treatment, and to 2.94 times at 6 months after treatment. There was no significant difference between two groups. Our findings were different from those of Krebs et al when they studied the effects of Solifenacin (an antimuscarinic agent) in treating overactive bladder caused by spinal cord injury. Those authors reported that the treatment did not change the times of using catheter per day (6 times). This different finding was caused by the fact that our patients was introduced to catheterisation for the first time, so they were still hesitant and sometimes reduced the times of using catheters and turned to Valsava or Crede manoeuvre. Meanwhile, the times of using catheter in Krebs's study did not change because his participants strictly followed the standard guide of using catheter. After treatment, the gap between our study and others was narrowed as we explained and guided our participants more about the importance of catheterisation.

There was a considerable improvement in the maximal volume per catheterisation in two groups ($P < 0.05$). The volume of the injection group was higher than the control group. That can be explained by the better effect of Botox on eliminating involuntary bladder contraction. This goes in

line with results of Chen et al. High volume of urine after each catheterisation means decreased leakage and improved compliance, which would prevent the damage of the upper urinary tracts caused by higher bladder pressure.

The number of patients staying completely dry in 24 hours increased in both groups after treatment ($P < 0.05$). The injection group had only 7 cases remaining continent in 24 hours before treatment, and it had 17 cases at 1 month, 22 cases at 3 months and 19 cases at 6 months after treatment ($P < 0.05$). The control group had a similar positive result; the number of continent patients increased from 9 to 14, 13, and 15 cases at reevaluation sessions ($P < 0.05$). The injection group received better results in improving continence at 3 and 6 months after treatment ($P < 0.05$). These findings were similar to some other authors: Allousi reported the complete control of incontinence was obtained in 80%. According to Visco, the improvement of incontinence was achieved in 13% of antimuscarinic group and 27% of BoNT/A group. Dryness is the expected result of patients with neurogenic overactive bladder. It will increase the patients' quality of life, making them more confident, relaxed in working and other social activities.

4.4.2. Comparison of urodynamic results

The number of involuntary contraction decreased in both groups after treatment ($P < 0.05$). The injection group made bigger improvements than the control group ($P < 0.05$). This finding was similar to that of Cruz's study: the number of patients who did not have involuntary contraction during filling phase has increased to 62.2%, significantly higher than the control group at 17.4% ($P < 0.05$). Elkelini also noticed that after BoNT/A treatment, the number of involuntary contracts decreased to 3 ± 0.4 . In Conte's study, after treatment, 50% of the participants did not have involuntary contractions.

Both groups saw an improvement in the postvoid residual volume ($P < 0.05$). There was no difference between two groups ($P > 0.05$). The injection group had a bigger increase in the volume of postvoid residual ($P < 0.05$). Some other authors also gave similar comments. According to Yokayama, the rate of residual that required intermitten catheterisation was 0-33%. As said by Birzele, the volume of postvoid residual increased from 98.3 ± 77.6 ml to 222.1 ± 113.2 ml at the second reevaluation ($P < 0.05$) and 135.2 ± 94.8 ml at the third reevaluation ($P < 0.05$). Chen also showed that the postvoid residual increased from 138 ± 102 ml before treatment to 293 ± 203 ml at week 3 after treatment and 263 ± 183 ml at 6 month. Postvoid residual was considered to be an unwanted side effect of BoNT/A injection. However, in case of patients with neurological bladder dysfunction, the majority of patients did not have the control of the urination, so they needed an alternative to release urine appropriately which had few adverse events to ensure the quality of life. Increased postvoid residual means decreased incontinence and the normal urine storage of bladder to avoid the risk of bladder shrinking.

The bladder volume in the first involuntary contraction improved after treatment in both groups ($P < 0.05$), with the injection group obtaining higher improvement ($P < 0.05$). This finding was in line with Herschorn, Cruz, Giannatoni and Game: the bladder volume in the first involuntary contraction were higher at reevaluation sessions. This influences the normal storage of the bladder, causing patients to void many times, bladder compliance to reduce in the long run, bladder pressure to increase gradually and increasing the risk of damaging the upper urinary tract. The objectives of treatment were to increase micturation reflex volume to reach the normal maximal bladder capacity. This would replicate the natural filling phase, making the storage safe and effective.

Average duration of involuntary contraction significantly improved in the injection group ($P < 0.05$) and did not in the control group ($P > 0.05$). Tow et al's study concluded that there was no improvement in Botox group after treatment. This difference might be explained by Tow's patients' ineffective use of antimuscarinic drugs which led to longer contractions.

Maximal bladder capacity (table 3.19-3.21) was one of the most important parameter in urodynamic test; it reflects the patients' tolerability. After one month of treatment, the injection group improved more than the control group ($P < 0.05$). The percentage of patients in the injection group and control group with the capacity above 300 ml was 64.71% and 11.76% respectively. The disparity between two group lasted until the sixth month after treatment. This finding agreed with that of previous studies that confirmed maximal bladder capacity after BoNT/A injection was often improved to above 300 ml at reevaluation sessions.

Table 3.22-3.24 showed that the increase in maximal detrusor pressure might be attributed to many factors such as decreased bladder compliance, increased bladder capacity together with decreased bladder compliance and pressure caused by involuntary contractions. At one month after treatment, both groups saw improvement in detrusor pressure. This result lasted until the sixth month with 100% patients of the injection group having the pressure in the range 40-80 cmH₂O and below 40 cmH₂O which were significantly higher than the pressure of the control group ($P < 0.05$). The bladder pressure is classified as safe when it is below 40 cmH₂O. Our study result was that the injection group had considerably more cases having or reaching the pressure of 40cmH₂O than the control group. Allousi, Herschorn, Cruz and Chen also confirmed that BoNT/A significantly reduced the detrusor pressure.

Regarding the bladder compliance (table 3.25-3.27), we observed that there were differences in the improvement of bladder compliance between two groups ($P < 0.05$) with the injection group improving much more. After 6 months, 26 patients (76.4%) of the injection group had the compliance in the range 21-50ml/cmH₂O, higher than the control group. The compliance improved gradually, and urodynamic results were the result of the whole process of tissue and anatomical change. Besides, catheterisation helps our patients' bladder compliance improve, especially after 3 to 6 months. Our finding corresponds with other studies of Chen G, Del Popolo and Nitti. However, Game noticed that compliance before treatment was 45.4 ± 39.6 ml/cmH₂O which stayed unchanged at 6 weeks after treatment. This means that only decreased compliance bladder improved thanks to the treatment.

4.4.3. Other characteristics in urodynamic test

Urgency is the most important parameter to diagnose overactive bladder. This symptom and incontinence considerably influence the quality of life of patients with neurogenic bladder dysfunction. Our study suggested that the injection group made more progress than the control group. This was similar to Visco's finding that 13% of BoNT/A cases improved their urgency together with leakage in comparison with only 2.7% of the antimuscarinic group ($P < 0.05$). Birzel also reported the gradual improvement of urgen in reevaluation sessions after BoNT/A injection.

After 1 and 3 months, bladder sphincter dyssynergia was different in two groups; Botox group received better results than Driptan ($P < 0.05$). However, after 6 months, there was no difference. This was because after 1 to 3 months, the effect of the injection drug was still strong, reducing bladder involuntary contraction. After 6 months, the effect of the druge decreased, involuntary contractions increased again.

Về rối loạn phản xạ tự động tủy, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu qua các thời điểm tái khám một tháng, ba tháng và sáu tháng ($P > 0,05$). Rối loạn phản xạ tự động tủy có thể là hậu quả của co bóp cơ bàng quang không tự chủ hoặc sự căng giãn bàng quang quá mức nhưng không có liên quan đến tuổi, giới ($P > 0,05$) hay mức CTTS ($P > 0,05$).

Regarding autonomic dysreflexia, there was no difference between two groups at reevaluation sessions at 3 months and 6 months ($P > 0.05$). This might be the consequence of involuntary contraction or overdistension of the bladder regardless of age and gender ($P > 0.05$) or severity of the spinal cord injury ($P > 0.05$).

4.4.4. Improved quality of life

We used urinary distress inventory and incontinence quality of life questionnaire to evaluate the influence of incontinence (UDI-6 và IQoL) and scale of patients satisfaction with the method and results. The findings were before treatment, there was no difference between two groups ($P > 0.05$). After treatment 1, 3 and 6 months, the difference between two groups were significant shown in UDI-6 ($P < 0.05$), IqoL ($P < 0.05$) and VAS ($P < 0.05$). The injection group improved more than the control group ($P < 0.05$). This finding was similar to that of Kenedy, Chen G, Herschorn, Schurch, and Ehren when they suggested that most patients were satisfied or very satisfied with the BoNT/A injection method to treat overactive bladder. Aloussi et al reported 91% of cases were satisfied with the method, and they remained continent in 24 hours, and had better quality of life after treatment. Tow et al VAS results improved from 4.3 ± 2.3 before treatment to 7.2 ± 1.6 at 6 weeks ($P < 0.05$) and 7.3 ± 2.3 at 26 weeks ($p < 0.05$).

4.4.5. Adverse events

For all treatment methods, side effects or adverse events should be given special consideration as this would determine the quitting rate and the safety of each method. We found that the most popular side effect of BoNT/A injection was pain at injection sites (47.06%) followed by autonomic dysreflexia (29.41%) and bleeding (20.59%). Two cases had general muscle weakness, mainly in two legs (2.88%), and there were no serious complications such as respiratory failure or urinary infections caused by intervention techniques. The literature suggested different findings. In general, the most common adverse events after injections were urinary infections, bleeding at injection site, hematuria, general muscle weakness or autonomic dysreflexia. However, those side effects were not serious and easy to handle. Wyndaele recommended that to limit the adverse events, researchers should strictly follow doses, volumes, concentration and injection techniques and interval between two injections.

CONCLUSION

1. Clinical and urodynamic characteristics before treatment: There was no difference between two groups:

- Complete dryness /24 hours (both lower than 27%); average numbers of leakage episodes /24 hour (3.74 times and 4.15 times); maximal volume/catheterisation (146.62 ml and 154.21 ml) ($P>0.05$).
- Involuntary contractions; postvoid residual volume, micturation reflex volume, duration of involuntary contraction, urgency ($P>0.05$). 85.29% of the injection group and 91.18% of the control group had maximal bladder capacity below 300 ml and 91.18% of the control group ($P>0.05$). 94.12% of the injection group and 88.24% of the control group had high detrusor pressure above 40 cmH₂O ($P>0.05$). Compliance below 20 ml/cmH₂O accounted for: 79.41% in the injection group and 76.47% in the control group ($P>0.05$).

2. Treatment results

- There were improvements in clinical symptoms after treatment in both groups, and the injection group had better results than the control group ($P<0.05$) in terms of leakage episodes/24 hour (0.47 time and 1.12 time), maximal volume/catheterisation (363.23ml and 221.29 ml); complete dryness/ 24 hour (22 cases and 13 cases).
- + Maximal bladder capacity increased in both groups. 64.71% of the injection group had the capacity above 300ml, and the control group had lower rate at 11.76% ($P < 0.05$).
- + The rate of patients with maximal detrusor pressure at high level above 40 cmH₂O was still high with 41.18% of the injection group and 76.47% of the control group ($P<0.05$); the pressure below 40 cmH₂O: the injection group (76.47%) which was significantly higher than the control group (38.24%) ($P<0.05$).
- + The bladder compliance in the range 20 - 50ml/cmH₂O of the injection group (76.47%) was higher than the control group (32.35%) at 24 weeks after treatment ($P<0.05$).
- + Urgency remained in 8.82% of the injection group which was much lower than the control group at 26.47% ($P < 0.05$).
- ❖ The quality of life and patients' satisfaction improved after treatment ($P<0.05$). The injection group had better results than the control group (UDI-6 increased by 2-3 points; IqoL 20 points; VAS 1-2 points) ($P<0.05$).
- ❖ Adverse events: pain at injection sites 47.06%, autonomic dysreflexia 29.41% and bladder bleeding 20.59%. Slight weakness of two legs 2.88%. There were no dangerous complications.

RECOMMENDATION

- It is possible to apply widely the procedure of measuring bladder pressure to diagnose neurogenic bladder dysfunction in provincial healthcare institutes with regards to the availability of facility.
- It is possible to use BoNT/A injection into bladder in provincial health institutes to improve the quality of treatment.
- Further research should be done on the long-lasting efficacy of BoNT/A (Botox), the efficacy of using BoNT/A in combination with antimuscarinic agents, and comparison of efficacy between BoNT/A and Phenol 2%.