

С.А. Лихачев, А.В. Строчкий, Г.В. Забродец. **Использование препарата ботулотоксина в лечении нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей.** // Клиническая неврология. – 2009. – № 3. – С. 33–37.

Повышенный риск развития нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей (НДНМП) отмечается при широком спектре заболеваний нервной системы [37]. Наибольшая вероятность НДНМП (до 100 %) характерна для поражений спинного мозга травматического, воспалительного, сосудистого генеза или при врожденной патологии. При демиелинизирующих заболеваниях центральной нервной системы НДНМП отмечается у 50-90% больных. При этом 2-12% пациентов указывают, что дисфункция мочеиспускания являлась первым признаком заболевания. Учитывая распространенность НДНМП при заболеваниях нервной системы, их выраженное влияние на качество жизни больных [26, 30, 37], сохраняется актуальной разработка оптимальных лечебно-диагностических комплексов, направленных на коррекцию данных нарушений.

Локализация и распространенность повреждения определяет характер функциональных нарушений. При нарушении взаимосвязи корковых и стволовых центров контроля над мочеиспусканием со спинальными центрами характерно развитие синдрома гиперактивного мочевого пузыря. Данный синдром включает в себя императивные позывы, сопровождающиеся или не сопровождающиеся императивным недержанием, обычно с учащением мочеиспускания и ноктурией [5]. Уродинамически выявляется гиперактивность детрузора и/или детрузорно-сфинктерная дисфункция. Кроме того, в большинстве случаев при поражении надсакральных отделов спинного мозга развивается дискоординация в работе детрузора и сфинктерной системы (детрузорно-сфинктерная диссинергия - ДСД), что способствует перегрузке мочевого пузыря давлением и появлению остаточной мочи. При этом значительно возрастает риск развития пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) [37, 38], а, следовательно, и мочевой инфекции, которая является одной из основных причин госпитализации данной категории больных [15].

Применяемая в настоящее время терапия при синдроме гиперактивного мочевого пузыря преследует 2 цели: удержание мочи и нормализация внутрипузырного давления. В данной ситуации доказана эффективность применения антихолинэргических препаратов

(АХП) на основе множества долговременных мультицентровых исследований. Отмечается хорошая переносимость данных препаратов, несмотря на наличие таких побочных эффектов как сухость во рту, нарушение зрения, сухость кожных покровов, запоры. Однако в ряде случаев лечение не приносит ожидаемого эффекта, имеется непереносимость или противопоказания к применению АХП. По результатам исследований Madersbacher [6] в 30% случаев сохраняются признаки гиперактивности детрузора при использовании АХП в среднетерапевтических дозах. При использовании АХП возрастает вероятность увеличения объема остаточной мочи, что обусловлено торможением активности детрузора и сопутствующей ДСД при спинальной патологии, а также возможным наличием инфравезикальной обструкции вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин пожилого и старческого возраста. Необходимость контроля количества остаточной мочи, эпизоды непроизвольного сокращения детрузора и недержания мочи при недостаточной эффективности проводимой терапии обосновывают необходимость проведения периодической катетеризации мочевого пузыря. Дополнительное применение α 1-адреноблокаторов и миорелаксантов часто не достигает желаемого эффекта при значительном увеличении стоимости лечения, учащения побочных эффектов.

Одним из возможных малоинвазивных методов лечения в случае рефрактерности к АХП являются внутрипузырные инстилляциии резинифератоксина или капсаицина [35], приводящие к деафферентации нервных волокон типа С и последующей их дегенерации. В результате увеличивается емкость мочевого пузыря, уменьшается количество эпизодов недержания мочи. Однако, существующие технические сложности в приготовлении раствора, отсутствие эффекта снижения максимального детрузорного давления (препарат не влияет на парасимпатические нервные волокна) не позволяют широко использовать резинифератоксин в клинической практике.

Применение инвазивных методов лечения также имеет ряд ограничений и недостатков. Так трансуретральная сфинктеротомия, являясь эффективным методом лечения проявлений ДСД, в некоторых случаях может приводить к недержанию мочи или необходимости повторной операции. Применение крестцовой нейромодуляции с

имплантацией импульсного генератора ограничивает высокая стоимость лечения и жесткие критерии отбора больных [21]. Эффективность терапии достигает 80%. Рядом авторов отмечается недостаточная результативность лечения при выраженном или полном нарушении проводимости спинного мозга [37]. Важным недостатком вышеописанных инвазивных методик лечения является противопоказание к применению в восстановительном периоде заболевания.

Побочные явления, развитие рефрактерности при медикаментозной терапии, необратимость, а иногда и непредсказуемость последствий оперативного лечения нейрогенных расстройств мочеиспускания оставляют актуальной проблему поиска новых методов лечения данной патологии.

Одним из перспективных методов коррекции нейрогенных расстройств мочеиспускания является использование препарата ботулотоксина (БТ) [1, 7]. Это универсальное средство для лечения локальных мышечных спазмов различной природы. БТ необратимо блокирует транспортные белки, что приводит к нарушению высвобождения ацетилхолина из пресинаптических терминалей. Развивающаяся хемоденервация способствует расслаблению мышцы. *Clostridium botulinum* (возбудитель ботулизма) выделяет 8 подтипов нейротоксина. В 1979 году E. Schantz получил высокоочищенный БТ типа А (БТ-А), а офтальмолог A. Scott успешно применил его на практике в лечении косоглазия у людей. К настоящему времени БТ широко используется в лечении не только блефароспазма, спастической кривошеи, лицевого гемиспазма, но и иных заболеваниях, сопровождающихся соматическими и автономными моторными нарушениями. Клинический эффект БТ может развиваться постепенно в течение 2-7 дней или отсрочено на 2-3 недели. Через 1-2 месяца после инъекции в зоне блокирования транспорта ацетилхолина начинается образование новых функционально активных нервно-мышечных синапсов вследствие отрастания новых нервных терминалей от аксонов (спраутинг). Поэтому эффект инъекции БТ утрачивается в среднем через 3-6 месяцев.

Наиболее часто используемый серотип препарата БТ в клинической практике - БТ-А. Выпускается два лицензионных препарата данного типа: *Botox* и *Dysport*. Несмотря

на один серотип препараты не являются генерическими эквивалентами. На основе ряда исследований выявлено соответствие эффективности 1U Botox и 3-5 U Dysport [18, 19, 25]. Недавно зарегистрирован БТ типа В (Myobloc/Neurobloc), который применяется в случае неэффективности БТ-А [13, 26].

Впервые БТ-А был успешно применен в лечении нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей при выраженных проявлениях ДСД. Dykstra в 1988 году [14], а затем и Schurch в 1990 году [31, 32] использовали инъекции БТ-А в наружный уретральный сфинктер больным с поражением спинного мозга. Исследование показало, что препарат ликвидирует проявления ДСД примерно в 80% случаев. Применялось от 1 до 5 инъекций с интервалом от 1 недели до 1 месяца. Botox применялся в дозах от 100 до 300U, Dysport – 750 U Dykstra и сотр. вводили препарат трансуретрально с помощью эндоскопа, а Schurch и сотр. – с использованием электрода-иглы трансперинеально, что сокращало расходы на проведение процедуры. Эффективность обеих методик практически одинакова [14, 27]. После однократной инъекции симптоматика ДСД уменьшалась в среднем на 2-3 месяца. При трансперинеальном введении препарата побочных эффектов не отмечалось. При эндоскопическом методе выявлялись преходящая слабость в конечностях и автономная дизрефлексия только в случаях использования высоких доз БТ-А при 3-х кратном повторении инъекций с интервалом в 1 неделю. О результатах эффективности применения малых доз БТ-А сообщается в работе Petit и сотр. [27]. В исследование было включено 17 мужчин в возрасте от 22 до 63 лет, среди которых 47% составляли больные с травматическим поражением спинного мозга. В наружный уретральный сфинктер в 4 точки эндоскопически вводился Dysport 150 U в разведении 37,5 U/ml. Для исключения болевых феноменов манипуляция проводилась под седацией диазепамом при полном нарушении проводимости по спинному мозгу и под общей анестезией при неполном нарушении проводимости. Затем на период 24 часов устанавливался постоянный катетер Фолея. Уродинамическое исследование проводилось до введения препарата и в последующем ежемесячно. При недостаточности или отсутствии эффекта через 2 месяца проводились повторные инъекции в дозе 250 U Все медикаменты, влияющие на функцию мочевого пузыря, в 13 случаях были полностью отменены. Значимое улучшение было достигнуто в 70% случаев. Длительность терапевтического эффекта составила в среднем

2-3 месяца. Лишь в 1 случае отмечено осложнение в виде уретрального кровотечения. Среди причин недостаточной эффективности лечения диспортом у некоторых пациентов указывалось наличие сниженной сократительной способности детрузора и/или диссинергии шейки мочевого пузыря, что позволяет прогнозировать результаты лечения.

В настоящее время БТ широко используется при лечении нейрогенной или идиопатической гиперактивности детрузора. Так по анализу литературы за период с 2000 года лечение данной патологии с помощью БТ-А проведено более чем у 600 пациентов. Всего на период 2006 года окончено 66 клинических исследований. В 8 из них использовался ВТХ-А *Dysport* (в некоторых случаях в сравнении с *Botox*). Несмотря на относительно малое количество пациентов, в большинстве исследований отмечено статистически значимое улучшение уродинамических показателей, коррелирующее с улучшением удержания мочи и повышением качества жизни по оценочным шкалам [26]. Достигнутый эффект сохранялся от 6 до 12 месяцев и более. При этом эффективность при повторных инъекциях не снижалась. Обоснованием более стойкого улучшения в сравнении с введением препарата в поперечно-полосатую мускулатуру явились недавние исследования Haferkamp (2004г.) ультраструктурных изменений в гладких мышцах при лечении БТ. Отсутствие активного аксонального спраутинга в гладкомышечной мускулатуре в отличие от поперечно-полосатой мускулатуры указывает на различия в патофизиологической реакции на токсин, что и обеспечивает длительность терапевтического эффекта [7, 8].

Первое исследование эффективности БТ-А при нейрогенной гиперактивности детрузора у 21 пациента проведено Schurch и сотр. в 2000 году [32]. После инъекций *Botox* 200 или 300 U в 89% случаев прекратились эпизоды недержания мочи. Большинство пациентов смогли уменьшить дозу или совсем отменить прием АХП. Побочных эффектов отмечено не было. Улучшение сохранялось не менее 9 месяцев. Reitz и сотр. [29] опубликовали результаты мультицентрового ретроспективного исследования эффективности БТ-А *Botox* в дозе 300 U среди 200 пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора. Препарат разводился до концентрации 30 U/ml и вводился в 30 точек детрузора. Отмечалось улучшение у 96% больных со средней длительностью

эффекта 9 месяцев. При этом в 73% случаев в течение 3 месяцев сохранялось полное удержание мочи. Побочное действие, связанное с проведением манипуляции, выявлено лишь у 13 пациентов. Все случаи были обусловлены развитием инфекции мочевых путей. Schurch и сотр. в 2004-2005 годах [34] проведено первое плацебо-контролируемое мультицентровое рандомизированное исследование БТ-А. Различные дозы препарата получили 59 пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора: 19 пациентов – Botox 200 U, 19 – Botox 300 U, 21 - плацебо. Наблюдение продолжалось 6 месяцев. Эффект развивался на протяжении 2 недель после манипуляции. В группах, получавших БТ-А, эпизоды недержания мочи регрессировали в среднем на 50% с сохранением эффекта в течение всего периода наблюдения. При этом у 55% пациентов хотя бы в одном из контрольных уродинамических исследований признаков гиперактивности детрузора не выявлялось. Также достоверно улучшилось качество жизни (по шкале QoL, $p < 0.002$), увеличилась максимальная цистометрическая емкость ($p < 0.02$), максимальное детрузорное давление ($p < 0.023$) и рефлкторный объем ($p < 0.021$). За 6-ти месячный период наблюдения доза-зависимого эффекта выявлено не было. Отмечен более хороший ответ на лечение при выраженных проявлениях гиперактивности детрузора. Побочных явлений, связанных с введением препарата, не обнаружено. У 25% пациентов введение БТ-А осложнилось инфекцией нижних мочевых путей, что по литературным данным совпадает с частотой воспалительных осложнений при проведении любого другого инструментального исследования нижних мочевых путей. Game и сотр. доказали значительное снижение частоты мочевой инфекции у пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора после однократной инъекции БТ-А в детрузор [15]. Полученные результаты авторы связывают с улучшением уродинамических показателей, отражающих увеличение емкости мочевого пузыря при низком давлении.

Инъекции БТ могут выполняться как с помощью жесткого, так и гибкого цистоскопа. В настоящее время широко варьируют методики анестезии: локальное (интрауретральное) применение геля-анестетика, внутривезикулярное введение раствора анестетика, седация, спинальная анестезия или общий наркоз. Количество инъекций и объем разового введения препарата также разнообразны, что влияет как на эффективность лечения, так и на побочные эффекты. В большинстве исследований сообщается о

введении препарата в 30 точек по 1мл. В 2005 году Karsenty и сотр. [26] провели проспективное рандомизированное исследование 24 неврологических пациентов с целью сравнения эффективности различных разведений Botox (30U/ml и 10U/ml) при одинаковой суммарной дозе 300 U. При этом более концентрированный раствор вводился в 10 «точек» детрузора, а менее концентрированный в 30. Достоверных отличий между группами в эффективности, безопасности и влиянии на качество жизни по окончании исследования не отмечалось. Полученные результаты создают предпосылки к уменьшению количества инъекций БТ-А при проведении процедуры, что упрощает лечение. Также уменьшается и вероятность гематурии или провокации вегетативной дизрефлексии. Противоречивые мнения сохраняются на счет целесообразности инъекций в область *trigonum vesicae*. В большинстве работ указывается на исключение *trigonum* из зон инъекций, так как повышается вероятность пузырно-мочеточникового рефлюкса, болевой реакции, снижается прогнозируемость эффекта.

По сообщениям различных авторов побочные эффекты, связанные с БТ-А, немногочисленные преходящие и не имеют серьезных последствий. Не отмечено ни одного случая развития вегетативной дизрефлексии при введении препарата. Имеется единичный случай появления преходящей общей мышечной слабости. После инъекции БТ-А может развиваться затруднение опорожнения мочевого пузыря и увеличение остаточной мочи, поэтому все пациенты, нежелающие или редко выполняющие периодическую самокатетеризацию, должны быть предупреждены о возможных обстоятельствах.

Под руководством Schulte-Baukloh в 2005 году [26] изучена эффективность сопутствующего введения БТ-А в наружный уретральный сфинктер. Обследовано 44 пациента с идиопатической гиперактивностью детрузора. При наличии остаточной мочи проводились инъекции Botox также и в наружный уретральный сфинктер. При этом суммарная доза не превышала 300 U. При сравнении групп до и после манипуляции достоверное увеличение остаточной мочи выявлено только в группе с инъекциями в детрузор ($p < 0.05$). Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности дополнительного введения БТ-А в сфинктерный аппарат для предупреждения увеличения

объема остаточной мочи и необходимости проведения периодической самокатетеризации. При данной методике некоторые авторы указывают на легкое повышение частоты стресс-недержания мочи вследствие недостаточности функции сфинктера. Однако в исследовании Schulte-Baukloh эти тенденции не подтвердились.

Эффект от введения БТ-А сохраняется на протяжении нескольких месяцев, затем постепенно уменьшается вследствие естественной невралжной регенерации. Grosse и сопр. [18] провели сравнительную оценку эффективности повторных инъекций препарата в различных дозах: Botox 200, 250, 300U и Dysport 500, 750, 1000 U. Перед проведением манипуляции мочевого пузыря предварительно наполняли 100-150 мл физиологического раствора, а с целью предупреждения развития вегетативной дизрефлексии введение препарата проводилось под общим наркозом или спинальной анестезией. При лечении 66 пациентов с тяжелой нейрогенной гиперактивностью детрузора и недержанием наилучшие результаты были выявлены при использовании Botox 300U и Dysport 750 U. При этом средняя частота повторных (до №7) инъекций достигала 9-11 месяцев. Различий в эффективности среди данных препаратов не отмечено. По мнению автора, определены оптимальные концентрации, объемы и количество инъекций. Botox 300U разводился в 15 мл физиологического раствора и вводился в 30 точек по 0.5мл. Dysport 750 U разводился в 5 мл раствора и вводился в 25 точек по 0.2 мл. В 4 случаях (6%) отмечалась слабость в конечностях в течение 6-8 недель после инъекций Dysport 1000 или 750 U, однако пациенты сообщили об этом только после 3-ей инъекции, так как были удовлетворены эффективностью препарата. В 18% всех наблюдений были получены неудовлетворительные результаты. Karsenty и сопр. (2005 год, 17 наблюдений) также указывают на схожие результаты при использовании 3-9 повторных инъекций БТ-А. Улучшение показателей максимальной цистометрической емкости и рефлекторного объема при повторных введениях достигало уровня от первой инъекции. Побочных явлений, отрицательного влияния на растяжимость мочевого пузыря не отмечалось. У незначительного количества пациентов вследствие антигенности БТ обнаружено появление иммунного ответа с нейтрализующими антителами. Поэтому большинство исследователей рекомендуют использовать наименьшие дозы, вызывающие желаемый

клинический эффект, а также проводить повторные инъекции с перерывом не менее чем 3 месяца.

Ранее проведенные исследования указывают на корреляцию между более выраженными фиброзными изменениями в стенке мочевого пузыря и меньшей эффективностью БТ-А. Данные факты находят подтверждение в том, что среди больных с неудовлетворительной эффективностью БТ-А преобладают пациенты с неадекватным обеспечением отведения мочи до начала терапии, что, как предполагается, способствует фиброзу стенок мочевого пузыря. Однако уровень минимально приемлемой растяжимости мочевого пузыря для применения БТ на данное время не определен в связи с малым количеством участников в большинстве исследований. Так Kenelly и сопр. [26] отметили отсутствие улучшения уродинамических показателей на введения БТ-А у 2 пациентов с растяжимостью мочевого пузыря менее 1,8 мл/см Н₂О. Поэтому одной из перспективных целей дальнейшей работы безусловно является уточнение факторов, ассоциированных со сниженной эффективностью лечения.

Очевидность роли БТ в терапии нарушений мочеиспускания в настоящее время не подвергается сомнению. Применение БТ при НДНМП одобрено Европейской ассоциацией урологов и включено в руководство по лечению НДНМП [37]. Инъекции препарата в поперечно-полосатый сфинктер уретры при ДСД расценены как средство первого выбора у пациентов, воздерживающихся от хирургического лечения. Введение препарата в детрузор признано наиболее многообещающим методом внутрипузырного применения лекарственных средств, направленных на снижение гиперактивности мочевого пузыря. Нежелательно использовать данное лечение при затруднении самообслуживания и/или отсутствии посторонней помощи в достаточном объеме, так как это затрудняет пользование мочеприемниками и/или проведение катетеризации. Необходимо заранее предупреждать пациентов о относительно высокой вероятности необходимости проведения периодической катетеризации после инъекций в детрузор.

До сих пор остается нерешенным ряд вопросов, что обусловлено относительно короткими сроками наблюдений, малым количеством пациентов и недостаточностью плацебо-контролируемых рандомизируемых исследований. В большинстве исследований

осуществлялся жесткий отбор пациентов, что ограничивает изучение эффективности БТ. В группы включались больные при отсутствии рефлюксной болезни, почечной патологии на момент обследования. Также необходимым условием являлось наличие рефрактерности к медикаментозной терапии. Хотя целесообразным является оценка эффективности препарата в группе пациентов, например, с сохраненной чувствительностью к АХП или вообще их не получавшим, с ПМР и без него.

Таким образом, необходимым является:

- определение оптимальной дозы для обеспечения наибольшей длительности эффекта при минимизации побочного действия
- требуется дополнительное изучение методик введения БТ, включая количество, объем и локализацию зон инъекций
- уточнение показаний и количества повторных введений БТ
- изучение экономического эффекта

Использование БТ-А является малоинвазивной, а в большинстве случаев и амбулаторной процедурой в лечении нейрогенных дисфункций мочеиспускания. Наряду со значимой клинической эффективностью, сохраняющейся до 1 года после однократного лечения, осложнения и побочное действие терапии являются редкостью. Снижение детрузорного давления в результате лечения уменьшает вероятность развития тяжелых осложнений со стороны органов мочевыводящей системы, что уменьшает расходы на терапию воспалительных процессов, мочекаменной болезни, гидронефроза, почечной недостаточности и во многом определяет качество жизни пациентов и течение основного заболевания. Возможность амбулаторного введения БТ-А, снижение затрат на медикаменты и предметы ухода при недержании мочи, на лечение вторичных осложнений при спинальной патологии, включая стационарное лечение, обеспечивает экономическую целесообразность данной терапии. Важность внедрения и дальнейшего изучения эффективности терапии БТ-А подкрепляется и достоверным улучшением качества жизни при тестировании пролеченных пациентов [30].

Литература

1. Мазо Е. Б., Кривобородов Г. Г., Школьников М. Е. Ботулинический токсин у больных с нейрогенной дисфункцией нижних мочевых путей // Урология. – 2004. – № 4. – С. 44–48.
2. Мазо Е. Б., Кривобородов Г. Г., Школьников М. Е. и др. Ботулинический токсин в лечении урологических заболеваний // Урология. – 2007. – № 2. – С. 76–80.
3. Мудрая И. С., Лопаткин Н. А., Ибрагимов А. Р., Кирпатовский В. И. и др. Функциональное состояние детрузора мочевого пузыря после инъекционного введения ботулинического токсина // Урология. – 2008. – № 3. – С. 27–31.
4. Орлова О. Р., Яхно Н. Н. Применение Ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике: руководство для врачей // М.: Каталог, 2001г. – 208 с.
5. Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society // *Neurol Urodyn.* – 2002. – 21 (2). – P. 167–178.
6. Amend B., Hennenlotter J., Schafer T. et al. Effective treatment of Neurogenic Detrusor Dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects // *Eur Urol.* – 2008. – Vol. 53. – P. 1021–1028.
7. Apostolidis A., Haferkamp A., Aoki A.R. Understanding the Role of Botulinum Toxin A in the Treatment of the Overactive Bladder More than Just Muscle Relaxation // *Eur Urol.* – 2006. – Suppl. 5. – P. 670–678.
8. Apostolidis A., Dasgupta P., Fowler C.J. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity // *Eur Urol.* – 2006. – Vol. 49. – P. 644–650.
9. Bagi P., Biering-Sorensen F. Botulinum toxin A for treatment of neurogenic detrusor overactivity and incontinence in patients with spinal cord lesions // *Scand. J. Urol. Nephrol.* – 2004. – Vol. 38, № 6. – P. 495–498.

10. Brin M.F., Aoki K.R. Botulinum Toxin type A: pharmacology // Spasticity: etiology, evaluation, management and the role of Botulinum Toxin / K. Albany [at al.]; edited by N. H. Mayer, D. M. Simpson. – New York: WE MOVE, 2002. – P. 110–124.
11. Chapple C., Khullar V, Gabriel Z. at al. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis // Eur Urol. – 2008. – Vol. 54, № 3. – P. 543–562.
12. Chapple C., Patel A. Botulinum toxin—new mechanisms, new therapeutic directions? // Eur Urol. – 2006. – Vol. 49. – P. 606–608.
13. Dykstra D.D. Use of Botulinum Toxin in Urologic Disorder // Scientific and therapeutic aspects of Botulinum toxin / edited by M. F. Brin, J. Jancovic, M. Hallett-Lippincott. – Philadelphia: Williams and Wilkins, 2002. – P. 351–356.
14. Dykstra D.D., Sidi A.A., Scott A.B. et al. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients // J Urol. – 1988. – Vol. 139. – P. 919–922.
15. Game X., Castel-Lacanal E., Bentaleb Y., at al. Botulinum toxin A detrusor injections in patients with Neurogenic Detrusor Overactivity significantly decrease the incidence of symptomatic urinary tract infections // Eur Urol. – 2008. –Vol. 53. – P. 613 – 619.
16. Giannantoni A., Scivoletto G., Di Stasi S.M. et al. Clean intermittent catheterization and prevention of renal disease in spinal cord injury patients / Spinal Cord. – 1998. –Vol. 36. – P. 29–32.
17. Giannantoni A., Di Stasi S.M., Stephen R.L. et al. Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: a prospective randomized study // J Urol. – 2004. – Vol. 172, № 1. – P. 240–243.
18. Grosse J., Kramer G., Stohrer M. Success of Repeat Detrusor Injections with Severe Neurogenic Detrusor Overactivity and Incontinence // Eur Urol. – 2005. – Vol. 47. – P. 653–659.
19. Harper M., Fowler C.J., Dasgupta P. Botulinum toxin and its applications in the lower urinary tract // BJU Int. – 2004. – Vol. 93. – P. 702–706.

20. Karsenty G., Boy S., Reits A. et al. Botulinum toxin-A (BTA) in the treatment of neurogenic detrusor overactivity incontinence (NDOI)—a prospective randomized study to compare 30 vs. 10 injection sites. International Continence Society Annual Meeting, Montreal, Canada, Aug. 31-Sep. 2, 2005 (abstract no. 93).
21. Kessler T. M., Madersbacher H., Kiss G. Prolonged sacral neuromodulation testing using permanent leads: a more reliable patient selection method? // *Eur Urol.* – 2005. – Vol. 47. – P. 660–665.
22. Klaphajone J., Kitisomprayoonkul W., Sriplakit S. Botulinum toxin type A injections for treating neurogenic detrusor overactivity combined with low-compliance bladder in patients with spinal cord lesions // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2005. – Vol. 86, № 11. – P. 2114–2118.
23. Kuo H.C. Urodynamic evidence of effectiveness of botulinum A toxin injection in treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergic agents // *Urology.* – 2004. – Vol. 63. – P. 868–872.
24. Kuo H.C. Clinical effects of suburothelial injection of botulinum A toxin on patients with nonneurogenic detrusor overactivity refractory to anticholinergics // *Urology.* – 2005. – Vol. 66. – P. 94–98.
25. Maria G., Cadeddu F., Brisinda D. et al. Management of bladder, prostatic and pelvic floor disorders with botulinum neurotoxin // *Curr Med Chem.* – 2005. – Vol. 12. – P. 247–265.
26. Patel A., Patterson J., Chapple Ch. Botulinum Toxin Injection for Neurogenic and Idiopathic Detrusor Overactivity: A Critical Analysis of Results // *Eur Urol.* – Vol. 50. – 2006. – P. 684–710.
27. Petit H., Wiart L., Gaujard E. et al. Botulinum A toxin treatment for detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord disease // *Spinal Cord.* – 1998. – Vol. 36. – P. 91–94.
28. Popolo G., Filocamo M.T., Marzi V.L. et al. Neurogenic Detrusor Overactivity treated with English Botulinum toxin A: 8-year experience of one single centre // *Eur Urol.* – 2008. – Vol. 53. – P. 1013–1020.

29. Reitz A., Denys P., Fermanian Ch. et al. Do repeat intradetrusor Botulinum toxin type A injections yield valuable results? Clinical and urodynamics results after five injections in patients with Neurogenic Detrusor Overactivity // *Eur Urol.* – 2007. – Vol. 52. – P. 1729–1735.
30. Schurch B., Denys P., Kozma Ch.M. et al. Botulinum Toxin A improves the quality of life of patients with neurogenic urinary incontinence // *Eur Urol.* – 2007. – Vol. 52. – P. 850 – 859.
31. Schurch B., Schmid D., Stohrer M. Treatment of neurogenic incontinence with botulinum toxin A // *N Engl J Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 665.
32. Schurch B., Stohrer M., Kramer G. et al. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results // *J Urol.* – 2000. – Vol. 164. – P. 692–697.
33. Schurch B., Hauri D., Rodic B. et al. Botulinum-A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injured patients // *J Urol.* – 1996. – Vol. 155. – P. 1023–1029.
34. Schurch B., De Seze M., Denys P. et al. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study // *J Urol.* – 2005. – Vol. 174. – P. 196–200.
35. Silva C., Silva J., Ribeiro M-J. et al. Urodynamic effect of intravesical resiniferatoxin in patients with Neurogenic Detrusor Overactivity of spinal origin: results of a double-blind randomized placebo-controlled trial // *Eur Urol.* – 2005. – Vol. 48. – P. 650–655.
36. Simpson D. Clinical Trials of Botulinum Toxin in the Treatment of Spasticity // *Spasticity: etiology, evaluation, management and the role of Botulinum Toxin* / K. Albany [et al.]; in eds. N. H. Mayer, D. M. Simpson. – New York: WE MOVE, 2002. – P. 125–130.
37. Stohrer M., Castro-Diaz D., Chartier-Kastler E. et al. Guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction / European Association of Urology, 2003.
38. Suzuki T., Ushiyama T. Vesicoureteral reflux in the early stage of spinal cord injury: a retrospective study // *Spinal Cord.* – 2001. – Vol. 39. – P. 23–25.

39. Weld K., Dmochowski R. Association of level of injury and bladder behavior in patients with post-traumatic spinal cord injury // *Urology*. – 2000. – Vol. 55. – P. 490–494.
40. Weld K., Dmochowski R. Effect of bladder management on urological complications in spinal cord injured patients / *J Urol*. – 2000. – Vol. 163. – P. 768–772.
41. Wyndaele J. Complications of intermittent catheterization: their prevention and treatment // *Spinal Cord*. – 2002. – Vol. 40. – P. 536–541.
42. Wyndaele J., Van Dromme S. Muscular weakness as side effect of botulinum toxin injection for neurogenic detrusor overactivity // *Spinal Cord*. – 2002. – Vol. 40 – P. 599–600.

Резюме

В статье показана актуальность изучения дисфункции нижних мочевых путей при различных заболеваниях нервной системы (neurogenic lower urinary tract dysfunction – NLUTD). Отмечены основные патогенетические механизмы развития разнообразных форм NLUTD. Охарактеризованы возможные вторичные осложнения при патологии нервной системы, связанные с неадекватной коррекцией возникших расстройств мочеиспускания. Показаны достоинства и недостатки существующих методов лечения NLUTD. Представлены результаты обзора литературы, освещающей аспекты применения ботулинического токсина при NLUTD. Дано описание механизма действия препарата. Указаны критерии набора пациентов, дозы препарата, техника введения, побочные проявления ботулинического токсина и осложнения, связанные с проведением манипуляции. Подчеркнута значимость использования ботулинического токсина при NLUTD. Отмечена необходимость проведения дальнейших исследований с целью оптимизации показаний к терапии, дозировок и методик применения препарата.

Ключевые слова: ботулотоксин, нейрогенная гиперактивность детрузора, детрузорно-сфинктерная диссинергия.

Keywords: Botulinum toxin, neurogenic detrusor overactivity, detrusor–sphincter dyssynergia.