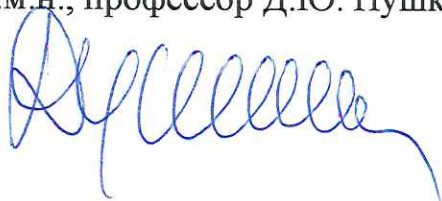


ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ

Департамент здравоохранения города Москвы

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
специалист -уролог
Департамента здравоохранения
города Москвы
д.м.н., профессор Д.Ю. Пушкарь



« 05 » марта 2020 года

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы №3



« 13 » апреля 2020 года

Ботулинотерапия в урологии

Методические рекомендации № 25

Учреждение-разработчик: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого» Департамента здравоохранения города Москвы, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Составители: доктор медицинских наук, профессор Касян Геворг Рудикович, Лысачев Дмитрий Анатольевич, кандидат медицинских наук Куприянов Юрий Александрович, кандидат медицинских наук Строганов Роман Васильевич, академик РАН, профессор Пушкарь Дмитрий Юрьевич

Рецензенты: Лоран О.Б., доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ;

Зингеренко М.Б., доктор медицинских наук, заведующий урологическим отделением ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ».

В методических рекомендациях отражены основные этапы выполнения процедуры по введению ботулинического токсина типа А в детрузор. Подробно освещены вопросы подготовки и селекции пациентов, различные методики приготовления раствора, а также техники инъекций. Данные методические рекомендации предназначены для врачей-урологов, нейроурологов, аспирантов и ординаторов, обучающихся по специальности «Урология», студентов медицинских вузов старших курсов.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения

Авторы несут персональную ответственность за представленные данные в методических рекомендациях

Оглавление

Список сокращений	4
Введение	5
Исторические аспекты применения ботулинического токсина в урологии	5
Использование ботулинотерапии в медицинской практике	6
Механизм действия	6
Применение ботулинотерапии в урологии	8
Доза вводимого ботулинического токсина	9
Подготовка больных	10
Методика приготовления и введения рабочего раствора	10
Техника проведения внутримышечных инъекций	11
Эффекты гидродистензии/гидробужирования при выполнении ботулинотерапии	13
Ведение пациентов в послеоперационном периоде	14
Применение ботулинического токсина у пациентов с синдромом хронической тазовой боли	16
Применение ботулинического токсина при гиперплазии предстательной железы	17
Внутрипростатическое введение ботулинического токсина	18
Накопленный опыт в лечении урологических заболеваний	18
Опыт стационара кратковременного пребывания на базе ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого	19
Новые методики и области применения ботулинического токсина в урологии	20
Выводы	21
Список литературы	22
Приложение	26

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
ДСД – детрузорно сфинктерная диссинергия
ИВО – инфравезикальная обструкция
ИМП — инфекция мочевых путей
КТ – компьютерная томография
КУДИ – комплексное уродинамическое исследование
мл – миллилитры
МРТ – магнитно-резонансная томография
НМПН – недержание мочи при напряжении
ПТО – пролапс тазовых органов
СНМ – стрессовое недержание мочи
УНМ – ургентное недержание мочи
УЗИ – ультразвуковое исследование
ICS – International Continence Society (англ.)
TVT – tension free vaginal tape (англ.)
p – статистическая вероятность ошибки (англ.)
VAS – Visual Analogue Scale

Введение

Актуальность проблемы и этиология хронического цистита/синдрома хронической тазовой боли

Термины и определения

Недержание мочи – жалоба пациента на любое непроизвольное выделение мочи из уретры.

Недержание мочи при напряжении (стрессовое) – жалоба пациента на непроизвольное выделение мочи из уретры при физических усилиях, кашле и чихании.

Императивное (ургентное) недержание мочи – жалоба пациента на непроизвольное выделение мочи из уретры при интенсивных повелительных позывах к мочеиспусканию.

Дневник мочеиспускания – запись частоты и объема мочеиспусканий в течение определенного промежутка времени.

Операция TVT – операция с применением свободной синтетической субуретральной петли.

Исторические аспекты применения ботулинического токсина в урологии.

Изначально ботулинический токсин серотипа А был выделен в Fort Detrick, Maryland, USA с целью его дальнейшего применения в качестве биологического оружия во время второй мировой войны. Allan B. Scott офтальмолог из Сан-Франциско показал что данный серотип обладает наиболее длительным терапевтическим эффектом и указал на рациональность его использования при лечении неврологических нарушениях функции нижних мочевыделительных путей (NLUTD – neurogenic lower urinary tract dysfunction). Совместно с Denis Dykstra им в 1988г был опубликован материал по внутрисфинкторным инъекциям ботулинического токсина у пациентов с детрузорно-сфинктерной диссинергией (ДСД). Brigitte Schurch в 2000г впервые описала внутридетрузорное введение ботулинического токсина при нейрогенной детрузорной гиперактивности у пациентов с рассеянным склерозом и после травматического поражения спинного мозга. В дальнейшем последовали 6 крупных плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, которые составили научную базу для обоснования и оценки безопасности применения ботулинотерапии при нейрогенной детрузорной гиперактивности. Две из 6 работ вошли в большое исследование DIGNITY (Double-blind InvestiGation of purified Neurotoxin complex In neurologic deTrusor overactivitY), результаты которого будут подробнее описаны далее в данных методических рекомендациях.

В пяти из шести работ использовался ботулинический токсин А (BOTOX™) и только на небольшой выборке пациентов (n=31) применялся ботулинический токсин А (Dysport®, Ipsen Biopharmaceutics, Inc., Basking Ridge, NJ, USA). Все 6 исследований показали статистически значимое улучшение ургентной

симптоматики (частоты эпизодов недержания мочи), качества жизни и уродинамических показателей (максимальное детрузорное давление, максимальная цистометрическая ёмкость мочевого пузыря и минимальный объем мочевого пузыря, при котором возникает первый эпизод детрузорной гиперактивности) на 6й неделе после выполненной ботулинотерапии, а средняя продолжительность клинического эффекта превышала 6 мес.

Наиболее часто при лечении нейрогенной гиперактивности мочевого пузыря применяют оксибутинин.

Использование ботулинотерапии в медицинской практике

Ботулинический токсин является мощным нейротоксином, полученным из анаэробной бактерии *Clostridium Botulinum*. Существует много подтипов токсина, однако наиболее часто в клинических целях используют тип А ботулинического токсина. Ботулинотерапия используется во многих областях медицины:

- в косметологии (временная коррекция внешнего вида морщин верхней трети лица (межбровных, лобных морщин и периорбитальных морщин типа «гусиные лапки») у взрослых.

- в офтальмологии (блефароспазм, гемифациальный спазм, страбизм (косоглазие));

- в неврологии (цервикальная дистония (спастическая кривошея), фокальная спастичность, страбизм (косоглазие), облегчение симптомов мигрени, отвечающей критериям хронической мигрени при неадекватном ответе на применение профилактических противомигренозных препаратов или их непереносимости;

- а также в урологии при различных дисфункциях мочевого пузыря (идиопатическая гиперактивность детрузора с и без недержания мочи, императивными позывами и частым мочеиспусканием у взрослых, недержание мочи у пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора).

Механизм действия

Фармакологический эффект ботулинического токсина развивается в месте инъекции. Очищенный нейротоксин вводят внутримышечно. Введение токсина приводит к кальций – опосредованной блокаде высвобождения ацетилхолина из пресинаптических окончаний холинергических нейронов. Конечным результатом является продолжительная хемоденервация, проявляющаяся расслаблением мышц, в которые были произведены инъекции. Химическая денервация – это обратимый процесс. Непродолжительный эффект ботулинотерпии связан с тем, что в денервированных мышцах происходит процесс реиннервации за счет формирования латеральных отростков нервных окончаний через 12 недель после инъекции, что приводит к восстановлению мышечных сокращений.

Отростки эффективны частично и впоследствии регрессируют, в то время как первичная нейромышечная передача активизируется. Стоит отметить, что к ботулиническому токсину могут формироваться антитела, образующиеся вследствие введения больших доз препарата, а также введение ботулинического токсина через короткие промежутки времени (менее 3-х недель). Образование антител может снижать эффективность проводимого лечения, за счет инактивации биологически активного токсина. Антитела могут существовать в организме пациента (Primary failure) или же при синтезе антител в ответ на введение ботулинического токсина (Secondary failure). Стоит отметить, что при пересмотре и модификации формулы препарата Botox™ в 1998 году, количество встречаемости подобного эффекта у неврологических пациентов существенно сократилась. Kennelly et al. в крупном исследовании отметили наличие антител лишь у одного пациента с нейрогенной детрузорной гиперактивностью.

Аксональная регенерация (восстановление проводимости по нервным окончаниям), а также образование антител может потребовать повторных инъекций, а также стать причиной неудачного лечения. Однако не стоит забывать, что ботулинотерапия с большой частотой и в больших дозах может приводить к росту случаев формирования антител. Минимизировать образование последних возможно путем введения наименьше активных доз с максимальным клинически допустимым интервалом между инъекциями. Если больному предполагается внутривпузырное введение ботулинического токсина, необходимо уточнить, не проводилась ли ботулинотерапия ранее. Если да, то когда.

Клинически (при инструментальных исследованиях) действие ботулинического токсина проявляется уменьшением частоты эпизодов недержания мочи (более чем на 50%), увеличением цистометрической емкости мочевого пузыря, уменьшением внутривпузырного давления и общем улучшении качества жизни пациентов.

Большое количество опросников (как валидированных, так и невалидированных) позволяют получить представление об изменении (улучшении) качества жизни пациентов после выполненной ботулинотерапии.

Применение ботулинотерапии у больных с различными дисфункциями мочевого пузыря. Практические аспекты

При использовании БТ необходимо понять при каких урологических ситуациях введение препарата нам принесет значительно большую пользу, чем дискомфорт в связи с процедурой а также у каких пациентов эффективность процедуры сможет оправдать потенциальные риски осложнений, связанные как с процедурой введения препарата, так и непосредственно с действием БТ. Очень важен тщательный отбор пациентов – кандидатов для БТ.

Применение ботулинотерапии в урологии

Как было сказано выше, в урологической практике внутримочевыводящее введение ботулинического токсина применяется у больных с различными дисфункциями мочевого пузыря. Внутримочевыводящее введение ботулинического токсина может быть рекомендовано пациентам обоих полов невосприимчивых к адекватно проводимой стандартной медикаментозной терапии первой линии М-холинолитиками или β -3 адреномиметиками, а также пациентам, отказывающимся от перорального приема препаратов в связи с осложнениями, развившимися вследствие приема последних и/или имеющихся противопоказаний к назначению данных лекарственных средств.

У больных с нейрогенным мочевым пузырем, ботулинотерапию можно применять не как замену антихолинергических препаратов, а как дополнение к ней. Всех кандидатов для ботулинотерапии условно можно разделить на следующие группы:

- пациенты с идиопатической гиперактивностью детрузора с и без непроизвольной потерей мочи;

- пациенты с нейрогенной гиперактивностью детрузора (больные с повреждениями спинного мозга или рассеянным склерозом) с и без недержанием мочи, а также с детрузерно-сфинктерной диссинергией (пациенты невосприимчивые к терапии миорелаксантами центрального действия, вариантом лечения у данной группы больных может служить введение препарата непосредственно в наружный сфинктер уретры);

- пациенты с гиперактивностью детрузора с и без ургентным недержанием мочи, перенесшие оперативные пособия по коррекции недержания мочи.

Отдельно стоит оговорить применение ботулинического токсина у неврологических пациентов и пациентов, перенесших спинальную травму и имеющих повреждения спинного мозга (особенно выше уровня Т6). У таких пациентов имеется высокий риск автономной дизрефлексии – потенциально жизнеугрожающего состояния, которое может быть спровоцировано стимуляцией нервного сплетения (например, при проведении цистоскопии) и проявляется резким повышением артериального давления, повышенным риском развития инсультов и сердечной смерти у пациента. В процессе выполнения цистоскопии и внутримочевыводящих инъекций необходимо осуществлять мониторинг артериального давления и избегать перерастяжения мочевого пузыря излишним объемом жидкости. Исследования у пациентов с автономной дизрефлексией или высокими поражениями спинного мозга в анамнезе стоит согласовывать с анестезиологом для подбора адекватной анестезии, позволяющей держать под контролем артериальное давление.

Доза вводимого ботулинического токсина

Стандартная рекомендуемая доза для проведения ботулинотерапии (препаратом onaboNT-A) составляет 100 ЕД. Для больных с нейрогенным мочевым пузырем дозировка часто составляет 200 ЕД (доза также одобрена FDA). Некоторые авторы используют дозировку 300ЕД при недостаточной эффективности дозировки 200ЕД. При ботулинотерапии возникает паралич мышцы детрузора при введении непосредственно в эту мышцу. Эффект развивается в среднем через 2-4 недели после инъекций и продолжается в среднем 6 месяцев. Возвращение гиперактивности детрузора – признак развития рецидива заболевания и является ранним сигналом о необходимости повторного лечения. Возможность повторных инъекций следует рассмотреть не ранее чем через 3 месяца после последних инъекций. Как правило, препарат сохраняет свою эффективность при повторном введении, хотя в ряде исследований отмечалась высокая частота отказа от лечения вследствие недостаточной эффективности терапии, а также возникновения осложнений, речь о которых пойдет далее.

Apostolidis с соавт. предположили, что меньшая доза в 50-100Ед позволяет достичь клинического эффекта, схожего с полученным при использовании дозы 200Ед, однако результаты проведенного авторами плацебо-контролируемого исследования выявили линейную зависимость между дозой и эффективностью терапии у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем.

Существуют работы, в которых авторы предполагают, что схоже эффективности можно достичь при введении ботулинического токсина в меньшее количество точек (стандартно при дозе 100Ед количество точек/инъекций соответствует 10, при дозировке 200Ед – 20). Avallone et al. утверждают, что хорошего терапевтического эффекта можно достичь при введении в 1-3 точки, однако полученные результаты требуют дополнительного подтверждения (на больших выборках пациентов).

Влияние ботулинотерапии на сексуальную функцию у больных с нейрогенным мочевым пузырем.

Существует лишь небольшое количество работ, изучающих влияние ботулинического токсина на сексуальную функцию несмотря на то, что способность ее адекватного осуществления является важной составляющей качества жизни пациентов и пациенток. Поскольку недержание мочи и неудовлетворенность сексуальной функцией для многих пациентов и пациенток является табу, врачи первичного поликлинического звена и урологи не могут адекватно оценить влияния компонента удовлетворенности половой жизнью на общее качество жизни больных с нейрогенным/гиперактивным мочевым пузырем. Более 50% женщин не сообщают о данных проблемах.

Согласно рекомендациям EAU первой линией терапии являются влияние на факторы, связанные с образом жизни и гимнастика мышц тазового дна. Если же положительного эффекта достичь не удастся, рекомендуют фармакотерапию антиму斯卡риновыми препаратами или агонистами бета-рецепторов.

Подготовка больных

Если пациенту предполагается выполнение ботулинотерапии, на догоспитальном этапе необходимо проводить подробную, разъяснительную беседу о предстоящей манипуляции, тщательно образом пояснить все возможные осложнения, которые могут возникнуть как во время, так и после лечения. Необходимо предупредить пациентов об ограниченной длительности эффекта проводимого лечения, а также о высоком риске развития инфекции мочевыводящих путей и возможной необходимости интермитирующей катетеризации в будущем. Перед проведением манипуляции у пациента необходимо исключить инфекцию мочевыводящих путей. Лейкоцитурия и/или бактериурия могут быть выявлены с помощью стандартных анализов мочи (общий и бактериологический посев). При выявлении изменений в вышеописанных анализах, больным необходимо проведение антибактериальной, противовоспалительной терапии на догоспитальном этапе. За 3 – 5 дней до проведения ботулинотерпии необходимо прекратить прием антиагрегантов (Тромбо Асс, Аспирин, Кардиомагнил, Клопидогрель). Пациентам, получающим непрямые антикоагулянты (Варфарин), необходимы соответствующие мероприятия по снижению риска кровотечения в послеоперационном периоде. Обычно таких больных необходимо за 4-5 дней до манипуляции перевести на низкомолекулярные гепарины (Клексан, Фраксипарин) и продолжить прием последних до 4-х суток после, с последующим переходом на стандартную терапию.

Важно, чтобы на момент выполнения инъекций ботулинического токсина в анализе мочи не было выявлено бактерий. Если же у пациента ранее была выявлена бактериурия, необходимо произвести соответствующую антибиотикофилактику.

Методика приготовления и введения рабочего раствора

Приготовление раствора для внутриматричного введения проводят с использованием 0,9% раствора натрия хлорида, прокалывая пробку стерильной иглой. Перед проколом резиновой пробки, последнюю необходимо обработать спиртом. Во флакон необходимо, медленно и осторожно ввести около 5-6 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Затем аккуратно перемешать содержимое, легкими вращательными движениями. Ни в коем случае нельзя сильно трясти флакон, а также допускать образования

пены. Активное встряхивание и образование пены могут приводит к разрушению молекул ботокса. Далее весь полученный раствор набрать в шприц емкостью 10 мл и развести до 10 мл соответственно, осторожно перемешивая. В результате получается шприц емкостью 10 мл, содержащий 100 ЕД разведенного препарата, прозрачного, бесцветного или слегка желтоватого цвета, без включений. При осмотре шприца может наблюдаться легкая опалесценция. Разведенный препарат может быть использован в течение 24 часов при температуре хранения от 2 до 8⁰С.

Важно учитывать размер иглы, поскольку он определяет скорость потока разведенного лекарственного препарата и влияет на вероятность разрушения молекулы ботулинического токсина, которое клинически может проявляться более отсроченным началом терапевтического эффекта. Взбалтывание флакона после разведения оказывает значительно меньшее влияние на риск частичного разрушения активного вещества препарата.

Техника проведения внутридурозорных инъекций

Больным, которым предстоит внутридурозерное введение ботулинического токсина, необходимо пребывать в стационар кратковременного пребывания утром, натощак. Предоперационно, за 2 часа до оперативного вмешательства проводится антибиотикофилактика препаратами цефалоспориновой группы 3 поколения, широкого спектра действия. Для проведения манипуляции, обычно мы используем внутривенный наркоз. Однако у больных с отягощенным анамнезом, а также риском возникновения осложнений во время, а также после анестезиологического пособия, внутридурозерное введение возможно выполнять под местной анестезией с премедикацией (внутримышечное введение 2% раствора Реланиума 1 мл., за 1 час до манипуляции).

Перед процедурой пациента необходимо уложить в литотомическое положение. После предварительной обработки кожи и наружных половых органов антисептиком тубус цистоскопа проводят в мочевого пузырь. Далее необходимо опорожнить, а затем промыть мочевого пузырь стерильным физиологическим раствором. После заполнения мочевого пузыря до физиологического объема, обычно это 200 – 300 мл, выполняется стандартная цистоскопия. У неврологических пациентов рекомендуется наполнение мочевого пузыря объемом 150-200мл. Осуществляется визуализация мочевого пузыря треугольника, идентификация устьев мочеточников, производится оценка слизистой мочевого пузыря. Важно, не «перерастягивать» мочевого пузырь ирригационной жидкостью. При избыточном растяжении последнего, могут возникать петехиальные кровоизлияния, затрудняющие визуализацию, а следовательно, и выполнение инъекций.

Как было сказано ранее рекомендуемая доза для проведения ботулинотерапии составляет 100 ЕД и 200 ЕД для больных с нейрогенным

мочевым пузырем. Перед процедурой необходимо заполнить иглу для инъекций стерильным физиологическим раствором для удаления воздуха, а также для проверки герметичности. Разведенный препарат вводится в боковые и заднюю стенки детрузора с использованием жесткого или гибкого цистоскопа в 20 точках (рисунок 1). Стоит отметить, что стоит избегать введение ботулинического токсина в зону треугольника Льео, а также в дно и верхушку мочевого пузыря в виду возможного развития везикоуретрального рефлюкса. При этом были описаны хорошие результаты при изолированном введении ботулинического токсина в треугольник Льео и дно мочевого пузыря. Причиной тому возможно является расположенное в этой области парасимпатическое сплетение.

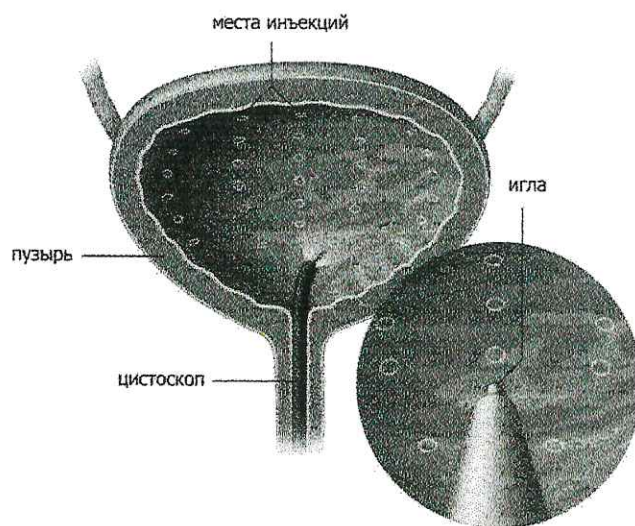


Рисунок 1. Точки введения разведенного препарата. Схематичное изображение.

Глубина введения разведенного препарата составляет примерно 2-3 мм (рисунок 2)

Исследование на трупном материале показало, что рецептор к ботулиническому токсину A SV2, как и парасимпатические нервные волокна расположен в субуретелиальном слое и в детрузоре. Однако, поскольку многие пациенты с нейрогенной детрузорной гиперактивностью длительное время находятся на интермиттирующей самокатетеризации мочевого пузыря и целью лечения является достижение паралича детрузора, возможно осуществление вколов на большую глубину. Нередко у таких пациентов за счет тонкой стенки мочевого пузыря довольно сложно различить субуретелиальный слой от детрузора.

Инъекции осуществляются в 20 точках (по 0.5 мл на 1 инъекцию) на расстоянии примерно 1 см друг от друга. В качестве последней инъекции необходимо ввести дополнительно 1 мл стерильного физиологического раствора, для полного введения препарата оставшейся в игле. Далее проводят опорожнение мочевого пузыря, извлечение цистоскопа. Как правило, дренирование мочевого пузыря после проведения ботулинотерапии не требуется.

Для получения рабочего раствора в объеме 200 ЕД необходимо развести два флакона по 100 ЕД в два шприца по 10 мл соответственно. Техника введения не отличается от таковой при объеме 100 ЕД. Разница заключается лишь в объеме введения рабочего раствора и составляет 1 мл на 1 вкол иглы.

Эффекты гидродистензии/гидробуживания при выполнении ботулинотерапии

Отдельным «терапевтическим» эффектом обладает сама процедура цистоскопии при введении ботулинического токсина за счет производимого процесса гидробуживания.

Гидродистензия / гидробуживание может усиливать экспрессию гепарин-связывающего фактора роста (HB-EGF), снижать экспрессию антипролиферативного фактора и стимулировать продукцию гликозаминогликанов и муцина на стенке мочевого пузыря, что может оказывать положительный эффект на восстановление поврежденного уротелия и процессов васкуляризации.

Некоторые исследования изучали изолированный эффект ботулинотерапии (без эффектов гидробуживания).

Пациенты, которым ранее выполнялось гидробуживание, с вероятностью выше в 3 раза имели лучшие результаты ботулинотерапии. Цистометрические показатели (в частности цистометрическая емкость мочевого пузыря) значительно улучшились: на 63% в группе ботулинического токсина и на 15% в контрольной группе.

Был проведен гистологический анализ ткани мочевого пузыря у 19 пациентов. До введения ботулинического токсина и гидробуживания был отмечен высокий уровень нейронального фактора роста (NGF) и значительное его снижение после проведенной процедуры, что положительно коррелировало с улучшением клинической симптоматики.

Противопоказания к проведению ботулинотерапии служат инфекция мочевыводящих путей на момент лечения, эпизоды острой задержки мочи и/или большого объема остаточной мочи на момент лечения, отказ больного в случае развития острой задержки мочи от проведения интермитирующей катетеризации.

Проводилось подробное изучение действие ботулинического токсина на ткани мочевого пузыря, однако не было выявлено существенных изменений как на макроструктурном так и на микроструктурном уровнях в месте вколов ботулинического токсина. Более того, при гистологическом изучении ткани, полученной при биопсии стенки мочевого пузыря, были выявлены более выраженные фиброзные изменения у пациентов, не получавших ботулинотерапию (по поводу детрузорной гиперактивности).

Ведение пациентов в послеоперационном периоде

После перевода пациента из операционной проводится инфузионная, симптоматическая терапия. Первый подъем пациента, перенесшего ботулинотерапию под внутривенной анестезией, осуществляется через 2 – 3 часа под контролем медицинского персонала. При стабильном состоянии пациента выписка осуществляется через 4-5 часов, после нескольких самостоятельных микций. Больные, перенесшие оперативное вмешательство под местной анестезией, могут покинуть отделение через несколько часов после проведения процедуры. Как правило, выполнение УЗИ мочевого пузыря, для определения остаточной мочи, не требуется. Контрольный визит пациента через месяц после проведенной манипуляции для оценки степени эффективности, а также определения остаточной мочи.

Осложнения. Наиболее частыми осложнениями после ботулинотерапии являются: дизурия с и без инфекции мочевыводящих путей, задержка мочеиспускания, гематурия, а также недостаточный эффект проводимой терапии.

К генерализованным побочным эффектам при внутридетрузорном введении ботулинического токсина относят общую слабость и угнетение дыхательной активности. Чаще всего побочные явления проявлялись у детей, которые получали высокие дозы препарата. У взрослых вероятность возникновения побочных явлений значительно меньше. В двух исследованиях отмечается временное (до 2 мес.) развитие мышечной слабости при введении ботулинического токсина А в дозировке 100ЕД.

Если эффект недостаточный: причины и возможные способы решения

Причины неэффективности ботулинической терапии

Для некоторых пациентов ботулиническая терапия все же может оказаться неэффективной. В силу недостаточной изученности механизма действия найти истинную причину довольно трудно. Тем не менее, можно выделить несколько наиболее часто встречающихся причин.

- 1) Нарушение процесса приготовления или хранения препарата (разрушение молекул ботулинического токсина при комнатной температуре или при механическом воздействии во время взбалтывания или слишком быстрого разведения препарата).
- 2) Наличие или синтез антител в организме пациента в ответ на введение ботулинического токсина.
- 3) Неправильный подбор пациента для ботулинической терапии. Возможно, что преобладающим фактором в симптоматике недержания мочи является стрессорный компонент или наличие инфекции мочевых путей. Психогенный компонент, связанный с длительным негативным опытом социальной изоляции / дебилитации при недержании мочи, может играть значимую роль в психосоматическом патогенезе заболевания.
- 4) Наличие длительно нелеченого хронического интерстициального цистита с устоявшимися новыми «контурами» циркуляции нервного импульса в ЦНС

Ботулинический токсин (БТ), изолируемый из *Clostridium botulinum*, обладает свойством блокировать пресинаптическое высвобождение нейромедиатора ацетилхолина в нервно-мышечном окончании. Этот ингибирующий эффект позволяет использовать ботулинический токсин при лечении состояний, связанных с мышечной гиперконтрактильностью.

Ботулинический токсин попадает в нервное волокно посредством связывания его с транспортным синаптическим белком SV2 (Synaptic vesicle protein 2) во время высвобождения и экзоцитоза нейротрансмиттеров (таких как ацетилхолин, субстанция P, АТФ нейрокинин А и оксид азота (NO)) из везикул. При попадании в нейрон, ботулинический токсин связывается с белком SNAP 25 и блокирует высвобождение везикул с вышеописанными нейротрансмиттерами.

Выделяют 7 серотипов ботулинического токсина (А-Г), среди которых только серотипы А и В применяются в медицинских целях. На мировом рынке серотип А представлен препаратами двух фирм: Botox (onabotulinum toxin A; Allergan, Irvine, CA, USA), Dysport (abobotulinum toxin A; Ipsen, Berkshire, UK. Серотип В выпускается только в виде препарата Myobloc (Elan Pharmaceuticals, Inc., Princeton, NJ, USA).

На данный момент для применения в урологии допущен только серотип А, а в России для зарегистрирован только Botox (onabotulinum toxin A; Allergan, Irvine, CA, USA)

Существуют работы о применении ботулинического токсина (внутрисфинктерное введение) при лечении Детрузорно-сфинктерной диссенергии (ДСД) – состоянием потенциально опасным для функции почек.

Помимо блокады мотонейронов ботулинический токсин оказывает модулирующий/регулирующий эффект на чувствительные нейроны и процесс воспаления. Анальгезирующий эффект может быть обусловлен препятствием выброса нейромедиаторов, отвечающих за болевую чувствительность и афферентной передаче нервного импульса: фактора роста нервов (NGF), субстанции P, кальцитонина, глутамата, аденозина трифосфата (АТФ). В связи с этим было высказано предположение, что ботулинический нейротоксин способен подавлять патологическую ноцицептивную афферентную импульсацию исходящую из предстательной железы.

Применение ботулинического токсина у пациентов с синдромом хронической тазовой боли

Ботулинический токсин при лечении хронического простатита и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Механизм действия ботулинического токсина на предстательную железу подробно изучался.

Хронический простатит имеет предположительно несколько патогенетических механизмов, одним из которых является нейрогенное воспаление, которое проявляется активацией афферентных нервных волокон предстательной железы[29]. Немаловажную роль играют неселективные потенциал-зависимые каналы TRPV1 (Transient Potential Vanilloid 1), экспрессируемые на поверхности афферентных нервных волокон малого и среднего диаметра. Их роль связывают с развитием нейрогенной/нейропатической боли и воспаления[30, 31]. Каналы эти присутствуют в большом количестве в области слизистой простатического отдела уретры, протоков простатических желез, а их активация может клинически проявляться ощущением жжения в области нижних мочевых путей.

Ботулинический токсин, возможно, обладает способностью ингибировать экспрессию белка TRPV1 за счет ингибирования цитоплазматического транспорта.

При оценке хронического простатита важно учитывать наличие неврологических факторов и симптомов, возникающих в аногенитальной области и за ее пределами (например синдром хронической боли, синдром раздраженного кишечника, а также сильные стрессовые события в анамнезе).

Применение ботулинического токсина при гиперплазии предстательной железы

Применение ботулинического анатоксина при лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Нейрогенный контроль за предстательной железой осуществляется преимущественно за счет автономной нервной системы за счет воздействия на мускариновые и адренорецепторы.

Парасимпатическая иннервация преимущественно оказывает влияние на процессы роста и секреции в простатическом эпителии, в то время как симпатическая стимуляция приводит к сокращению гладкомышечных волокон. Помимо этого, высказано предположение, что симпатическая стимуляция провоцирует выброс эпидермальных факторов роста, которые, в свою очередь, оказывают трофическое воздействие на рост тканей предстательной железы.

В эксперименте на собаках было выявлено заметное уменьшение объема предстательной железы после инъекций БТ. Также было выявлено, что при электростимуляции предстательной железы динамические сокращения ткани простаты были слабее в группе животных, которым интрапростатически было введено 200 ЕД БТ, по сравнению с контрольными животными, которым вводился физраствор.

Применение БТ при лечении гиперплазии предстательной железы было впервые описано в 2003 г в работе Maria et al. Она представляла собой рандомизированное контролируемое исследование, в котором сравнивались эффекты инъекций 200Ед БТ у 15 из 30 пациентов. Контрольной группе выполнялись инъекции физраствора. У 13 из 15 пациентов основной группы наблюдалось снижение балла IPSS на 65% и снижение уровня PSA на 51%. Последнее подтверждалось другими более поздними исследованиями. Период наблюдения составлял 19 месяцев.

Вскоре последовало много работ, преимущественно описаний клинических случаев. Большинство исследователей отмечало начало снижения балла IPSS в период от 1 недели до 1 месяца, а уменьшение объема простаты и улучшения Q_{\max} и уменьшение объема остаточной мочи через 6-18 месяцев после введения.

Большое двойное слепое рандомизированное исследование, проведенное в 2013 г Marberger et al оценивало введение БТ в дозе 100Ед, 200Ед и 300Ед на группах из 94, 95 и 94 пациентов соответственно. Группа контроля состояла из 97 пациентов. У пациентов всех групп (включая плацебо) наблюдалось одинаковое уменьшение симптомов LUTS/СНМП. Наибольшее снижение балла IPSS наблюдалось у пациентов группы БТ 200 Ед, ранее принимавших α -адреноблокаторы.

Внутрипростатическое введение ботулинического токсина

Существуют 3 возможных пути введения БТ в ткани предстательной железы: трансперинеальный (промежностный), трансуретральный и трансректальный. Изначально использовался промежностный способ. Кuo et al. вводили БТ трансуретрально. Это требовало анестезиологическое пособие или седацию пациента, однако позволяло изолированно вводить БТ не только в боковые доли, но и в среднюю долю предстательной железы. Трансректальное введение оказалось наиболее популярным, поскольку урологи были хорошо знакомы с техникой выполнения трансректальной биопсии.

Побочные эффекты

Побочные эффекты в основном ассоциированы со вколами иглы одинаково как при введении БТ, так и в группе плацебо. Наиболее распространенными являются гематурия (11,3%), гематоспермия (8,6%). Реже встречались ургентное недержание мочи, задержка мочи инфекции мочевых путей, простатит и повышение уровня PSA.

Накопленный опыт в лечении урологических заболеваний

DIGNITY

Исследование DIGNITY – серия международных мультицентровых слепых, плацебо- контролируемых и рандомизированных исследований фазы III, имевших задачу оценить эффективность и безопасность введения ботулинического токсина типа А пациентам с нейрогенной детрузорной гиперактивностью в результате рассеянного склероза (n=381) и поражений спинного мозга (n=310), принимавших или продолжающих принимать антихолинергические препараты. В исследовании принял участие 691 пациент с 14 и более эпизодами недержания мочи в неделю вследствие рассеянного склероза (n=381) и поражений спинного мозга (n=310). Критерием включения являлось наличие терапии антихолинергическими препаратами (как минимум одним препаратом) не менее 1 месяца, которая не принесла адекватного результата или была связана с непереносимостью в результате побочных эффектов. Пациенты получали 30 внутридетрузорных инъекций по 1 мл ботулинического токсина в дозировке 200Ед (n=227), 300Ед (n= 223) или плацебо (n=241). Период наблюдения составлял 52 недели с оценкой промежуточных результатов на 2й, 6й, 12й неделях после ботулинотерапии и 1 раз в каждые последующие 6 недель.

В результате проведенного лечения наблюдалось существенное снижение частоты эпизодов ургентного недержания мочи в группах пациентов, принимавших и не принимавших антихолинергические препараты.

Среднее время до необходимого повторного проведения ботулинотерапии составило 295 и 307 дней у пациентов с рассеянным склерозом групп 200Ед и

300Ед соответственно. Для пациентов с травмами спинного мозга этот показатель составил 253 и 211 дней.

EMBARC

Мультицентровое исследование, проведенное в США и Канаде в период с сентября 2009 по июль 2011г. В исследовании приняли участие 557 пациентов, которые были рандомизированы и распределены на 2 группы. Первая группа, состоящая из 280 пациентов, получала инъекции онаботулинического токсина А в дозировке 100 ед. Группу контроля (плацебо) составляли 277 пациентов. В возрасте 18 лет и старше, страдавших идеопатическим гиперактивным мочевым пузырем и имевших 3 и более симптома недержания мочи за период 3х суток и количество мочеиспусканий, превышавших 8 раз/сутки. Пациенты имели симптомы гиперактивного мочевого пузыря в среднем 6,7 лет и получали 2,5 антихолинергических препарата на протяжении 2,4 лет до того, как были включены в данное исследование.

Лекарственный препарат вводился внутриметрузорно посредством 20 равномерно (на расстоянии около 1 см) распределенных по локализации инъекция по 0,5 мл. при введении использовался жесткий или гибкий цистоскоп и игла для внутриметрузорных инъекций. Глубина вколов составляла около 2 мм. По желанию специалиста выполнялась инстиляция анестетика в мочевой пузырь или седация пациента. Контроль состояния производился на 2,6 и 12 неделе после выполнения инъекций, затем каждые 6 недель до выхода пациента из исследования после 24 недели.

С целью сбора симптомов пациенты до заполняли 3х дневный дневник мочеиспускания, в котором отмечали эпизоды ургентных позывов, недержания мочи, ноктурии, количество и время мочеиспусканий. Исследование показало 3-5 кратное снижение частоты императивных мочеиспусканий (по сравнению с группой плацебо) 47,9% по сравнению с 12,5% плацебо.

Опыт стационара кратковременного пребывания на базе ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого

За время существования СКП, с мая 2016г. по май 2018г. включительно в условиях отделения 56 пациента перенесли ботулинотерапию (47 женщин и 9 мужчин). 53 пациента перенесли внутриметрузорное введение ботулинического токсина с использованием внутривенной анестезии, 3 пациенткам манипуляции проведена под местной анестезией с премедикацией, ввиду тяжелых сопутствующих соматических заболеваний. Интраоперационно, а также в раннем и позднем послеоперационном периодах мы не встречали осложнений после проведенной манипуляции.

Все больные были выписаны в день поступления в удовлетворительном состоянии.

Новые методики и области применения ботулинического токсина в урологии

И хотя ботулинотерапия проявила себя как успешный метод лечения урологических пациентов с ирритативной симптоматикой / ургентным недержанием мочи, резистентных к консервативной медикаментозной терапии, постоянно ведется изучение новых мишеней и способов использования ботулинического токсина у данных пациентов.

С 2004 года в качестве средства доставки лекарственных препаратов к стенке мочевого пузыря изучается применение полимерных гидрогелей, меняющих свое агрегатное состояние в зависимости от температуры окружающей среды. Гель может быть введен/инстиллирован в мочевой пузырь в жидкой форме, а затем при температуре тела перейти в гелеподобное состояние. Одной из первых работ была работа Tuagi et al. по внутривезикулярному введению флуоресцирующего препарата изотиоцианата в мочевой пузырь мышей. Использование гидрогеля при инстилляции позволяет увеличить время экспозиции уротелия к ботулиническому токсину за счет замедления времени высвобождения (из связанного с гидрогелем состояния) последнего.

Метод был применен вначале Jan Khurt et al. для лечения пациентов с идеопатическим гиперактивным мочевым пузырем, а затем Rappaport et al. при лечении интерстициального цистита/синдрома хронической тазовой боли. Ботулинический токсин в дозировке 200Ед до операции был разведен в 40 мл ТС-3 геле, который затем был введен через уретральный катетер 12 Fr. 15 пациентам (4 мужчинам и 11 женщинам) с выраженной симптоматикой интерстициального цистита. Пациенты через 12 недель отмечали снижение VAS (Visual Analogue Score) в среднем на 6 пунктов ($6,6 \pm 2,7$), снижение ICSI и ICPI, а среднее количество ночных мочеиспусканий снизилось до 3,3/ночь на 6 неделе, но через 12 недель количество ночных мочеиспусканий снова возросло до исходных значений.

Потенциально интравезикальное введение охлажденного гидрогеля при лечении нейроурологических пациентов с нейрогенным мочевым пузырем может быть сопряжено с высоким риском интраоперационного развития жизнеугрожающей автономной дизрефлексии.

Ряд других работ изучают липосомный транспорт молекул ботулинического токсина в клетки эпителия. Эффективность ботулинотерапии (а именно проникновения ботулинического токсина в уротелий) может потенциально быть улучшена за счет снижения скорости катаболизма белка (белковой молекулы) ботулинического токсина протеазами и протеиназами, содержащимися в моче, а также за счет уменьшения скорости вымывания (и разведения) ботулинического токсина с мочой. С другой стороны, липосомный транспорт ограничивает проникновение ботулинического токсина в подслизистый слой и к детрузору.

Дальнейшее развитие ботулинотерапии имеет тренды специализации лекарственных препаратов под определенные патологии. Будет происходить разделение ботулинического токсина, используемого в косметологических и в терапевтических целях[50]. Фирмы разрабатывают препараты с более коротким или длительным периодом действия. Длительно действующие препараты могут применяться для периодического введения (например внутримышечного введения при нейрогенном мочевом пузыре).

Влияние на pH тканей в зоне введения препарата позволит снизить болевую чувствительность в случае, если ботулинотерапия производится под местной анестезией в условиях амбулаторной практики (Office practice).

Использование «трансдермальных» систем или специальных белков – переносчиков для доставки препарата позволит обойтись без инъекций, что, теоретически, может значительно снизить риск инфекционных осложнений.

Использование наночастиц (система InPart™ Transdermal Corporation of Birmingham, MI, USA) имеет цель снизить скорость вымывания препарата из области введения.

Наконец, обсуждается проект по созданию гибридного многокомпонентного ботулинического токсина, способного ингибировать секрецию гормона роста и сигнальных молекул опухолевого роста. Разрабатывается ботулинический токсин, избирательно действующий на клетки, которые принимают участие в восприятии и обработке болевой чувствительности.

Выводы

Ботулинический токсин может оказывать длительный эффект на размер предстательной железы и уменьшать симптоматику, связанную с ДГПЖ. И хотя большие рандомизированные исследования не выявили существенного преимущества по отношению к плацебо (внутрипростатическому введению физраствора), БТ – терапия является возможным вариантом лечения пациентов, которые не хотят длительно принимать пероральные препараты или являются плохими кандидатами для хирургического лечения.

Внутримышечное введение ботулинического токсина в дозировке 200Ед оказывает стойкий эффект. Введение 100Ед связано с меньшей вероятностью развития таких осложнений, как задержка мочеиспускания, требующая интермиттирующей катетеризации мочевого пузыря. При этом также наблюдается улучшение некоторых симптомов, существенно влияющих на качество жизни пациента.

Список литературы

1. Dykstra, D.D., et al., Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol*, 1988. **139**(5): p. 919-22.
2. Schurch, B., D.M. Schmid, and M. Stohrer, Treatment of neurogenic incontinence with botulinum toxin A. *N Engl J Med*, 2000. **342**(9): p. 665.
3. Schurch, B., 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. **174**(1): p. 196-200.
4. Cruz, F., et al., Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol*, 2011. **60**(4): p. 742-50.
5. Herschorn, S., et al., Efficacy of botulinum toxin A injection for neurogenic detrusor overactivity and urinary incontinence: a randomized, double-blind trial. *J Urol*, 2011. **185**(6): p. 2229-35.
6. Herschorn, S., et al., A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the beta(3) adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology*, 2013. **82**(2): p. 313-20.
7. Ehren, I., et al., Efficacy and impact of botulinum toxin A on quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Scand J Urol Nephrol*, 2007. **41**(4): p. 335-40.
8. Schulte-Baukloh, H., et al., Botulinum neurotoxin type A in urology: antibodies as a cause of therapy failure. *Int J Urol*, 2008. **15**(5): p. 407-15; discussion 415.
9. Jankovic, J., K.D. Vuong, and J. Ahsan, Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology*, 2003. **60**(7): p. 1186-8.
10. Kennelly, M., et al., Long-term efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: an interim analysis. *Urology*, 2013. **81**(3): p. 491-7.
11. Smith, C.P., et al., Single-institution experience in 110 patients with botulinum toxin A injection into bladder or urethra. *Urology*, 2005. **65**(1): p. 37-41.
12. Apostolidis, A., et al., An exploratory, placebo-controlled, dose-response study of the efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in spinal cord injury patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *World J Urol*, 2013. **31**(6): p. 1469-74.
13. Avallone, M.A., et al., Less is more-A pilot study evaluating one to three intradetrusor sites for injection of OnabotulinumtoxinA for neurogenic and idiopathic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn*, 2017. **36**(4): p. 1104-1107.
14. Dressler, D. and H. Bigalke, Reconstituting botulinum toxin drugs: shaking, stirring or what? *J Neural Transm (Vienna)*, 2016. **123**(5): p. 523-5.

15. Coelho, A., et al., Distribution of the high-affinity binding site and intracellular target of botulinum toxin type A in the human bladder. *Eur Urol*, 2010. **57**(5): p. 884-90.
16. Glemain, P., et al., Prolonged hydrodistention of the bladder for symptomatic treatment of interstitial cystitis: efficacy at 6 months and 1 year. *Eur Urol*, 2002. **41**(1): p. 79-84.
17. Chai, T.C., et al., Bladder stretch alters urinary heparin-binding epidermal growth factor and antiproliferative factor in patients with interstitial cystitis. *J Urol*, 2000. **163**(5): p. 1440-4.
18. Rofeim, O., et al., The effects of hydrodistention on bladder surface mucin. *Urology*, 2001. **57**(6 Suppl 1): p. 130.
19. Pinto, R.A., et al., Intratriganal OnabotulinumtoxinA Improves Bladder Symptoms and Quality of Life in Patients with Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis: A Pilot, Single Center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial. *J Urol*, 2018. **199**(4): p. 998-1003.
20. Kuo, H.C., et al., Intravesical botulinum toxin-A injections reduce bladder pain of interstitial cystitis/bladder pain syndrome refractory to conventional treatment - A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neurourol Urodyn*, 2016. **35**(5): p. 609-14.
21. Haferkamp, A., et al., Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type a in overactive neurogenic bladder. *Eur Urol*, 2004. **46**(6): p. 784-91.
22. Comperat, E., et al., Histologic features in the urinary bladder wall affected from neurogenic overactivity--a comparison of inflammation, oedema and fibrosis with and without injection of botulinum toxin type A. *Eur Urol*, 2006. **50**(5): p. 1058-64.
23. Grosse, J., G. Kramer, and M. Stohrer, Success of repeat detrusor injections of botulinum a toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur Urol*, 2005. **47**(5): p. 653-9.
24. Del Popolo, G., et al., Neurogenic detrusor overactivity treated with english botulinum toxin a: 8-year experience of one single centre. *Eur Urol*, 2008. **53**(5): p. 1013-19.
25. Aoki, K.R., Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology*, 2005. **26**(5): p. 785-93.
26. Kuo, H.C., Satisfaction with urethral injection of botulinum toxin A for detrusor sphincter dyssynergia in patients with spinal cord lesion. *Neurourol Urodyn*, 2008. **27**(8): p. 793-6.
27. Chuang, Y.C., et al., Intravesical botulinum toxin a administration produces analgesia against acetic acid induced bladder pain responses in rats. *J Urol*, 2004. **172**(4 Pt 1): p. 1529-32.
28. Chuang, Y.C., et al., Intraprostatic botulinum toxin a injection inhibits cyclooxygenase-2 expression and suppresses prostatic pain on capsaicin induced prostatitis model in rat. *J Urol*, 2008. **180**(2): p. 742-8.
29. Pontari, M.A. and M.R. Ruggieri, Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*, 2004. **172**(3): p. 839-45.

30. Caterina, M.J., et al., The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*, 1997. **389**(6653): p. 816-24.
31. Richardson, J.D. and M.R. Vasko, Cellular mechanisms of neurogenic inflammation. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002. **302**(3): p. 839-45.
32. Dinis, P., et al., The distribution of sensory fibers immunoreactive for the TRPV1 (capsaicin) receptor in the human prostate. *Eur Urol*, 2005. **48**(1): p. 162-7.
33. Fan, C., et al., Botulinum toxin type A reduces TRPV1 expression in the dorsal root ganglion in rats with adjuvant-arthritis pain. *Toxicon*, 2017. **133**: p. 116-122.
34. Marinese, D., R. Patel, and P.D. Walden, Mechanistic investigation of the adrenergic induction of ventral prostate hyperplasia in mice. *Prostate*, 2003. **54**(3): p. 230-7.
35. Chuang, Y.C., A. Giannantoni, and M.B. Chancellor, The potential and promise of using botulinum toxin in the prostate gland. *BJU Int*, 2006. **98**(1): p. 28-32.
36. Lin, A.T., A.H. Yang, and K.K. Chen, Effects of botulinum toxin A on the contractile function of dog prostate. *Eur Urol*, 2007. **52**(2): p. 582-9.
37. Maria, G., et al., Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled study. *Urology*, 2003. **62**(2): p. 259-64; discussion 264-5.
38. Silva, J., et al., Intraprostatic botulinum toxin type a injection in patients unfit for surgery presenting with refractory urinary retention and benign prostatic enlargement. Effect on prostate volume and micturition resumption. *Eur Urol*, 2008. **53**(1): p. 153-9.
39. Brisinda, G., et al., Relief by botulinum toxin of lower urinary tract symptoms owing to benign prostatic hyperplasia: early and long-term results. *Urology*, 2009. **73**(1): p. 90-4.
40. Kuo, H.C., Prostate botulinum A toxin injection--an alternative treatment for benign prostatic obstruction in poor surgical candidates. *Urology*, 2005. **65**(4): p. 670-4.
41. Marberger, M., et al., A randomized double-blind placebo-controlled phase 2 dose-ranging study of onabotulinumtoxinA in men with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2013. **63**(3): p. 496-503.
42. Shim, S.R., et al., Efficacy and safety of botulinum toxin injection for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*, 2016. **48**(8): p. 1215-1227.
43. Shim, S.R., et al., Efficacy and safety of botulinum toxin injection for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*, 2016. **48**(1): p. 19-30.
44. Ginsberg, D., et al., OnabotulinumtoxinA is effective in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity [corrected] regardless of concomitant anticholinergic use or neurologic etiology. *Adv Ther*, 2013. **30**(9): p. 819-33.

45. Ginsberg, D., et al., Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *J Urol*, 2012. **187**(6): p. 2131-9.
46. Tyagi, P., et al., Sustained intravesical drug delivery using thermosensitive hydrogel. *Pharm Res*, 2004. **21**(5): p. 832-7.
47. Krhut, J., et al., Intravesical instillation of onabotulinum toxin A embedded in inert hydrogel in the treatment of idiopathic overactive bladder: A double-blind randomized pilot study. *Scand J Urol*, 2016. **50**(3): p. 200-5.
48. Rappaport, Y.H., et al., Safety and Feasibility of Intravesical Instillation of Botulinum Toxin-A in Hydrogel-based Slow-release Delivery System in Patients With Interstitial Cystitis-Bladder Pain Syndrome: A Pilot Study. *Urology*, 2018. **114**: p. 60-65.
49. Chuang, Y.C. and H.C. Kuo, A Prospective, Multicenter, Double-Blind, Randomized Trial of Bladder Instillation of Liposome Formulation OnabotulinumtoxinA for Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *J Urol*, 2017. **198**(2): p. 376-382.
50. Dressler, D., Botulinum toxin drugs: brief history and outlook. *J Neural Transm (Vienna)*, 2016. **123**(3): p. 277-9.

Приложение

Урогинекологический опросник

1. Ваш возраст _____ лет.
2. Опишите Вашу основную проблему
 - Недержание мочи
 - Выпадение органов малого таза

- Недержание кала/непроизвольное выделение кала (в т/ч из влагалища)
 - Ощущение инородного тела в уретре/влагалище
 - Прочее
3. Какой объем жидкости Вы выпиваете ежедневно?
_____ Л
4. Как часто возникает потребность мочеиспускания в дневное время?
- Ежечасно
 - Каждые 2 часа
 - Каждые 3 часа
 - Реже, чем каждые 3 часа
5. Как часто возникает потребность мочеиспускания в ночное время?
- 0-1 раз за ночь
 - 1-2 раза за ночь
 - 3 раза за ночь и чаще
6. Испытываете ли Вы эпизоды непроизвольного недержания или подтекания мочи?
- Никогда
 - Редко
 - Ежедневно
 - По несколько раз в день
7. Какой объем мочи вы упускаете при подтекании?
- Несколько капель
 - Нижнее белье или прокладки становятся влажными
 - Нижнее белье или прокладки становятся мокрыми/промокают
8. При каких условиях происходит непроизвольное подтекание мочи?
- При кашле, сморкании, или смехе
 - При физической нагрузке, например при поднятии предметов
 - При сильном императивном позыве невозможно удержать мочу.
 - Во сне
 - Ври эмоциональном волнении / возбуждении
 - Без явного повода
9. При ощущении позыва на мочеиспускание необходимо ли Вам сразу найти туалет?
- Да, сразу
 - Часто у меня не получается добежать до туалета, и я упускаю мочу
 - Как можно скорее. Не позднее, чем через 10 минут.
 - Я могу удерживать мочу и более длительное время

10. При позыве на мочеиспускании Вы сразу теряете мочу, не имея возможности это предотвратить или отсрочить?

- Никогда
- Иногда
- Часто

11. Можете ли Вы остановить поток мочи во время акта мочеиспускания?

- Да
- Нет

12. Испытываете ли Вы боли во время акта мочеиспускания?

- Никогда
- Иногда
- Часто или всегда

13. Бывают ли у Вас эпизоды, когда вопреки сильному позыву на мочеиспускание, выходит лишь небольшое количество мочи?

- Да
- Нет
- Иногда

14. Бывает ли у Вас ощущение, что после мочеиспускания Ваш мочевой пузырь полностью опорожнен? (ощущение полного опорожнения мочевого пузыря)

- Да
- Нет

15. Стал ли напор струи мочи слабее, чем раньше?

- Да
- Нет

16-18 Вопросы для женщин

16. Были ли у Вас роды?

- Да
- Нет

17. Если да, то каким образом?

- Через естественные родовые пути
- Разрыв промежности
- Эпизиотомия (хирургическое рассечение промежности и задней стенки влагалища женщины во избежание произвольных разрывов и родовых черепно-мозговых травм ребёнка во время сложных родов)
- Кесарево сечение

18. Как часто у Вас менструации

