



# МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2016 | № 10

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



репринтное издание

## БОТУЛИНОТЕРАПИЯ В СОВРЕМЕННОЙ УРОЛОГИИ

# ГОСПИТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

А.Д. КАПРИН, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, О.И. АПОЛИХИН, д.м.н., профессор, Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, д.м.н., профессор, А.В. СИВКОВ, к.м.н., В.В. РОМИХ, А.В. ЗАХАРЧЕНКО, В.В. ПАНТЕЛЕЕВ, Ф.Д. РОМИХ

Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва

# БОТУЛИНОТЕРАПИЯ

## В СОВРЕМЕННОЙ УРОЛОГИИ

Появление ботулинического токсина (БТ) в поле медицинского применения совершило революцию в лечении ряда заболеваний и в эстетической медицине. Ботулотоксин является сильнейшим нейротоксином, обладающим паралитическим/миорелаксирующим действием. Сильнейшие релаксирующие свойства этого вещества успешно применяются для лечения патологических состояний, не поддающихся эффективной и стойкой коррекции другими известными методами. Многие нарушения функции нижних мочевых путей связаны с повышением тонуса или спазмами мышечных структур и могут быть скорректированы прецизионным введением БТ в заинтересованные зоны. Лечение идиопатического гиперактивного мочевого пузыря с применением БТ также является эффективным и безопасным. Эффективность и безопасность введения БТ при нейрогенной и идиопатической ДГ были изучены и подтверждены в крупномасштабных мультицентровых исследованиях.

**Ключевые слова:** ботулинический токсин типа А, нейрогенная детрузорная гиперактивность, идиопатическая детрузорная гиперактивность, комбинированное уродинамическое исследование, гиперактивный мочевой пузырь, недержание мочи.

A.D. KAPRIN, RAS associate member, MD, Prof., O.I. APOLIKHIN, MD, Prof., B.Y. ALEKSEEV, MD, Prof., A.V. SIVKOV, PhD in medicine, V.V. ROMIKH, A.V. ZAKHARCHENKO, V.V. PANTELEEV, F.D. ROMIKH

National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia, Moscow

### BOTULINUM IN MODERN UROLOGY

The advent of botulinum toxin (BT) in healthcare has revolutionized the treatment of several diseases and the aesthetic medicine. Botulinum toxin is a powerful neurotoxin with a paralytic/muscle relaxant effect. The most potent substance has been successfully used for the treatment of pathological conditions that can not be effectively managed and provide a stable effect with other known methods. Many disorders of the lower urinary tract function are associated with muscle hypertonia or spasms and can be treated with accurate infiltration of BT in the concerned area. Treatment of idiopathic overactive bladder using BT is also effective and safe. Efficacy and safety of BT administration for neurogenic and idiopathic DO were investigated and confirmed in large multicenter trials.

**Keywords:** botulinum toxin type A, NDO, idiopathic detrusor overactivity, combined urodynamic study, overactive bladder, urinary incontinence.

## ВВЕДЕНИЕ

Появление ботулинического токсина (БТ) в поле медицинского применения без преувеличения совершило переворот в лечении ряда заболеваний и в эстетической медицине. Ботулотоксин является сильнейшим нейротоксином, обладающим нейропаралитическим действием [1]. Обращение «зла» во «благо», т. е. использование сильнейших паралитических/миорелаксирующих свойств этого вещества для лечения патологических состояний, не поддающихся эффективной и стойкой коррекции другими известными методами, совершило медицинскую, а во многом и гуманитарную революцию. Многих людей такой кардинально новый подход к использованию, по сути дела, яда навел и на философские размышления о «доброй воле» и «необходимости взгляда на предмет с разных сторон, в т. ч. с противоположной», о пользе «непредвзятости в поиске решения» и о ценности знания как такового. Практическую ценность нового вида лечения – ботулино-терапии, сложно переоценить как в отношении уровня эффективности, так и в отношении широты применения.

## КРАТКАЯ ИСТОРИЯ

Токсин, вырабатываемый грамположительной анаэробной бактерией *Clostridium botulinum*, был впервые

описан немецким врачом Джустинусом Кернером в 1817–1822 гг. и получил название «колбасный яд», т. к. данная бактерия вызывала «отравление» плохо приготовленных или ненадлежащим образом хранившихся мясных продуктов [2]. Тот же врач высказал предположение о возможности медицинского применения БТ. Название «ботулизм» (от *лат. botulus* – колбаса) было предложено в 1870 г. другим немецким врачом – Мюллером. В 1895 г. бельгийский микробиолог, ученик Роберта Коха, Эмиль ван Эрменгем выделил бактерию, производящую токсин (рис. 1). И только в 1946 г. Эдвард Шанц выделил сам токсин, а в 1949 г. группа ученых (Burgen's Group) открыла и описала действие токсина как блокатора нейромышечной трансмиссии [3]. Во время Второй мировой войны также проводились многочисленные исследо-

**Рисунок 1.** Эмиль ван Эрменгем, впервые выделивший изолированную бактерию *Clostridium botulinum* (1895)



вания токсина на предмет его использования в качестве биологического оружия, что привело к получению высокоочищенного кристаллического БТ типа А. К счастью, возможность широкого практического применения очищенного вещества снова досталась медицине [4].

В 50-е годы XX в. доктор Вернон Брукс доказал, что при введении БТ типа А в мышцу, находящуюся в состоянии гиперактивности, происходит блокада высвобождения ацетилхолина из окончания двигательного нерва.

Следующий этап, а именно запуск технологии, был начат Аланом Скоттом в 1973 г. с эксперимента на обезьянах, и уже в 1980 г. БТ типа А был использован для лечения страбизма (косоглазия) у человека (рис. 2). Настоящей точкой отсчета медицинского применения БТ можно считать декабрь 1989 г., когда БТ типа А (БОТОКС®) был разрешен Агентством по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration (FDA)) в США для лечения страбизма, блефароспазма и гемифациального спазма у пациентов старше 12 лет.

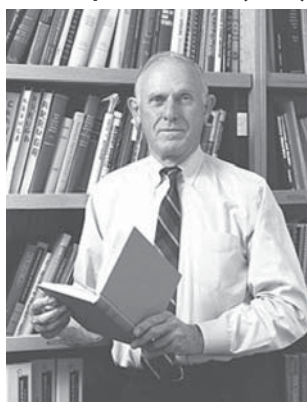
Косметический эффект БТ был описан брачной парой Каррадерз из Канады, которые были офтальмологом и дерматологом и работали в исследовательской группе в Ванкувере. Многие другие независимые специалисты также указывали на косметические эффекты БТ. Разрешение на применение в эстетической медицине было получено от FDA 15 апреля 2002 г. Первым зарегистрированным показанием в косметологии стало применение БТ для коррекции глabellaрных (межбровных) морщин.

В дальнейшем список показаний стремительно расширялся, в него вошли: цервикальная дистония, гипергидроз, страбизм, гемифациальный спазм, фокальная спастичность, дисфункция мочевого пузыря (описание ниже), хроническая мигрень, временная коррекция внешнего вида морщин верхней трети лица.

## ХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Ботулинический токсин является органическим нейротоксином и имеет белковую природу. Его химическая формула: C<sub>67</sub>H<sub>60</sub>N<sub>10</sub>O<sub>44</sub> имеет молярную массу: 149322 г/моль. БТ является одним из самых сложных белков, синтезируемых живым организмом. Его масса составляет около 150 тысяч атомных единиц масс, что в три раза превосходит типичный размер белковой цепи. Таким образом, молекула БТ по своим размерам приближается к верхнему пределу возможных масс белков.

**Рисунок 2.** Алан Скотт, родоначальник медицинского применения БТ (1973)



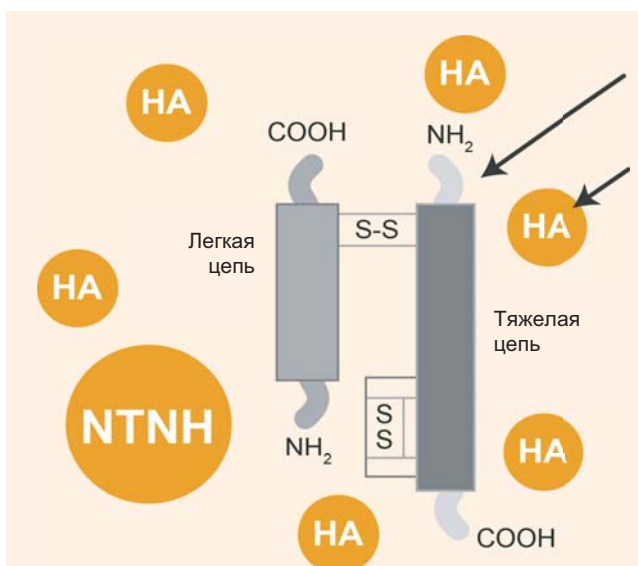
Наиболее близким к БТ по структуре является тетано-спазмин – возбудитель столбняка, вырабатываемый *Clostridium tetani*, но он имеет более низкую молекулярную массу (140 тысяч атомных единиц массы) и уступает БТ по токсичности. Он не образует комплексов со вспомогательными белками и «атакует» не мотонейроны, как БТ, а ингибиторные интернейроны спинного мозга.

БТ синтезируется в виде протоксина, который затем разрезается внеклеточной протеазой на тяжелую (100 кДа) и легкую (50 кДа) цепи, соединенные дисульфидным мостиком [5]. С-концевая часть тяжелой цепи необходима для связи с нейронами, N-концевая – для транслокации легкой цепи через мембрану, в результате чего протеаза оказывается в клетке-мишени. Легкая цепь представляет собой цинковую протеазу термолизин-подобного типа, которая атакует и расщепляет одну из молекул, отвечающих за слияние секреторного пузырька с пресинаптической мембраной, – SNAP-25, синтоксин или синаптобревин. Токсин связан со вспомогательными белками – гемагглютинином (HA) и NTNН. Часто БТ называют **ботулиническим нейротоксином** (рис. 3).

БТ не имеет вкуса, цвета и запаха, разрушается при кипячении в течение 25–30 мин, при автоклавировании – за 10 мин.

По серовару возбудителя выделяют несколько типов БТ: А, В, С1, С2, D, E, F, G, H, но наиболее часто встречается тип А [6]. Заболевание (ботулизм) у человека вызывают токсины серотипов А, В, Е, реже F. Для животных также токсичны серотипы С и D.

**Рисунок 3.** Строение ботулинического токсина



- Ботокс® ~900 кДа комплексный нейропротеин
- Нейротоксин (150 кДа)
  - Активный компонент 1-3
- Не-токсичные протеины
  - Гемагглютинин (HA) и не-токсичный не-гемагглютинин (NTNH)

1. Schantz & Johnson. *Perspect Biol Med* 1997;40:317–27.  
 2. Dolly et al. *J Physiol (Paris)* 1984;79:280–303.  
 3. Stecher et al. *FEBS Lett* 1989;255:391–4.

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

БТ блокирует передачу импульса от нервного окончания к мышце, воздействуя на процесс выброса нервным окончанием нейромедиатора ацетилхолина из везикул. Везикулярный транспорт необходим для функционирования всех клеток человека. В самой клетке механизм доставки везикул к поверхности клетки или органеллам обеспечивается комплексом Гольджи, эндоплазматическим ретикулом, лизосомами. Направленный транспорт осуществляется распознаванием и связыванием за счет белков SNARE, встроенных в мембраны. Для нервных клеток, имеющих многочисленные и функционально различные контакты с другими клетками, механизм направленного транспорта внутриклеточных везикул крайне важен. Например, такая система необходима для выброса нейромедиатора и передачи нервного импульса от нейрона к мышце. Нейромедиатор транспортируется в нервное окончание к пресинаптической мембране, где сохраняется и высвобождается при возбуждении нейрона путем слияния везикулы с пресинаптической мембраной. БТ нарушает такое связывание, блокируя процесс выброса нейромедиатора ацетилхолина двигательными нейронами [7–9].

Действие БТ условно разделяется на три стадии:

- Первая стадия действия БТ заключается в специфическом связывании молекулы с пресинаптической мембраной (binding).

- Вторая стадия – в проникновении связанного токсина в цитоплазму нейронов путем эндоцитоза. Внутри клетки легкая цепь проявляет Zn<sup>2+</sup>-зависимую протеазную активность, избирательно разрушая SNAP-25

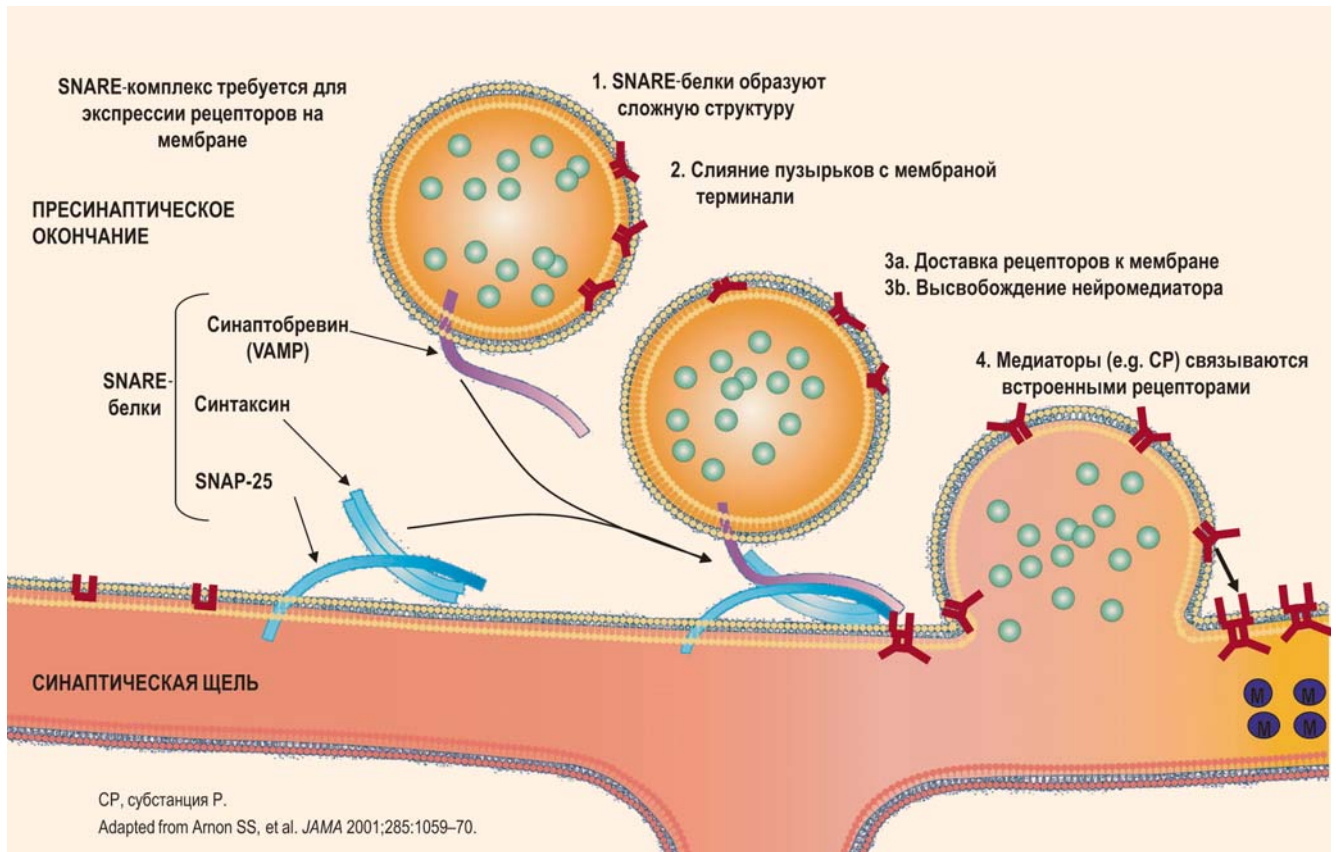
- Третья стадия – в блокаде высвобождения ацетилхолина из пресинаптических окончаний холинергических нейронов.

Конечным результатом является продолжительная хемоденервация (блокада нейромышечной передачи). Клинически отмечается выраженное расслабление мышц, в которые было произведено ведение БТ (рис. 4).

Процесс реиннервации в денервированных мышцах происходит за счет формирования латеральных отростков нервных окончаний, что в итоге приводит к восстановлению мышечных сокращений. Однако отростки эффективны частично и впоследствии регрессируют, в то время как первичная нейромышечная передача активизируется.

Действие БТ не ограничивается эфферентными механизмами. Не так давно в клинических исследованиях по препарату Ботокс® было показано, что афферентное звено также является мишенью для БТ, который путем блокады высвобождения нейромедиаторов (сенсорных нейропептидов) уменьшает экспрессию рецепторов, ассоциированных с афферентными (чувствительными) путями. Тем самым оказывается влияние как на периферическую, так и на центральную сенситизацию, которая играет ведущую патогенетическую роль при таких забо-

**Рисунок 4.** Для высвобождения нейромедиатора необходимо взаимодействие синаптических пузырьков с мембраной терминали нервного окончания



леваниях, как хроническая мигрень или некоторые виды дисфункций мочевого пузыря [10, 11]. (рис. 5).

## КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

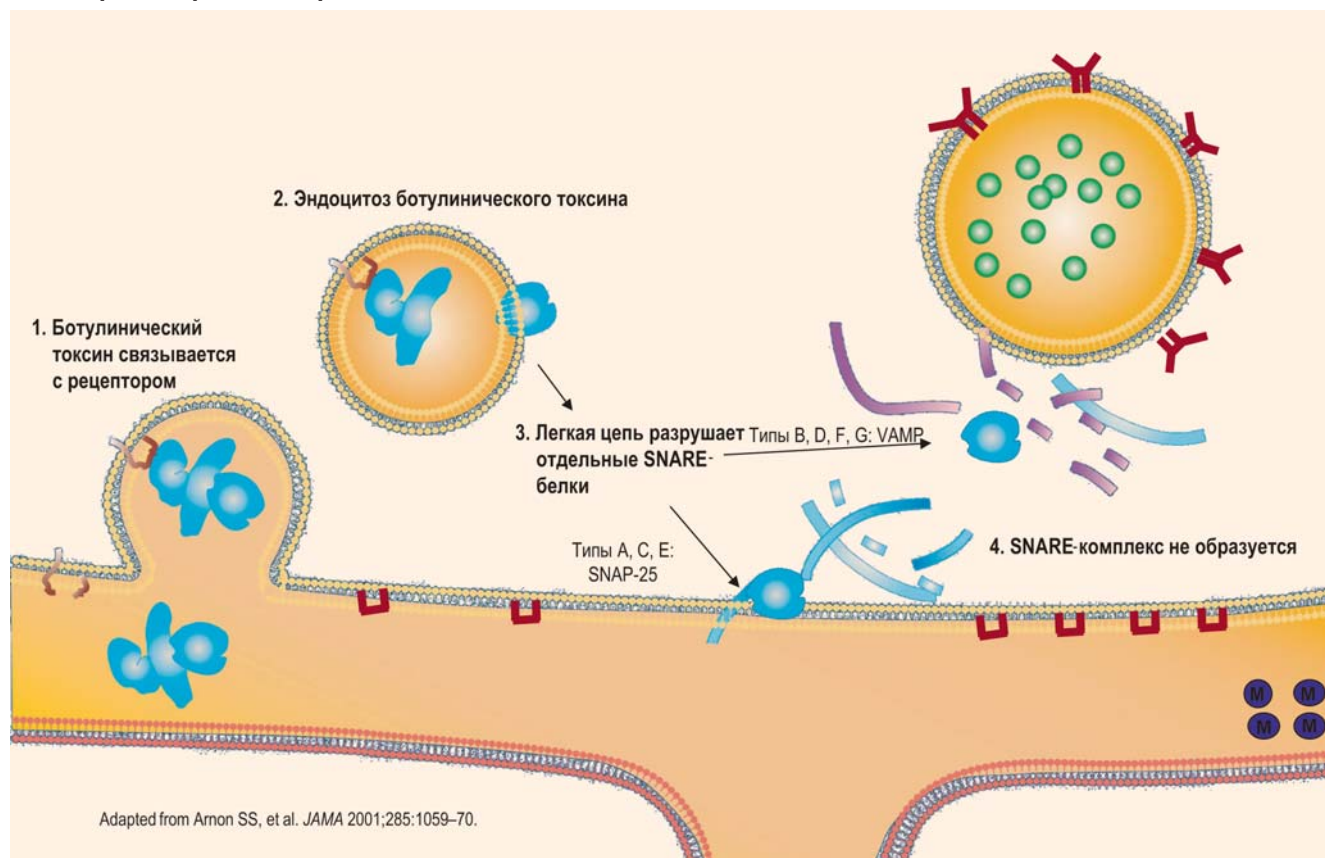
С 1989 г., когда БТ получил разрешение от FDA для лечения блефароспазма и косоглазия, метод ботулинотерапии стал популярным во многих отраслях медицины – неврологии, офтальмологии, урологии, дерматологии, эстетической медицине, т. е. там, где заболевания/состояния проявляются усиленными и неадекватными мышечными сокращениями. Способность БТ влиять на афферентные проводящие пути используется при лечении мигрени и болевых синдромов. Парадоксально, что регистрация новых показаний к применению БТ происходила к моменту, когда в мире уже накапливался и обобщался достаточно большой независимый опыт ботулинотерапии по данному показанию [12, 13]. И сейчас медицинское сообщество продолжает поиск новых показаний к применению БТ как на уровне международных контролируемых клинических протоколов, так и на уровне независимых пилотных исследований.

В настоящий момент в Российской Федерации зарегистрированы следующие показания к применению БТ типа А (Ботокс®):

- блефароспазм,
- гемифациальный спазм,

- цервикальная дистония (спастическая кривошея),
- фокальная спастичность:
  - ассоциированная с динамической деформацией стопы по типу «конская стопа» вследствие спастичности у пациентов 2 лет и старше с детским церебральным параличом, находящихся на амбулаторном лечении,
  - запястья и кисти у взрослых пациентов, перенесших инсульт,
  - голеностопа у взрослых пациентов, перенесших инсульт,
- страбизм (косоглазие),
- дисфункция мочевого пузыря:
  - идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря с недержанием мочи, императивными позывами к мочеиспусканию и частым мочеиспусканием у взрослых в случае недостаточной эффективности или непереносимости антихолинергической терапии,
  - недержание мочи у пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора (нейрогенный мочевой пузырь) в результате хронического субцервикального повреждения спинного мозга или рассеянного склероза,
- облегчение симптомов мигрени, отвечающей критериям хронической мигрени (головные боли присутствуют 15 дней в месяц или более, из них не менее 8 дней – мигрень) при неадекватном ответе на применение профилактических противомигренозных препаратов или их непереносимости,

**Рисунок 5.** Основой механизма действия БТ является подавление взаимодействия синаптических пузырьков с мембраной терминали нервного окончания



■ временная коррекция внешнего вида морщин верхней трети лица (межбровных, лобных морщин и периорбитальных морщин типа «гусиные лапки») у взрослых [14].

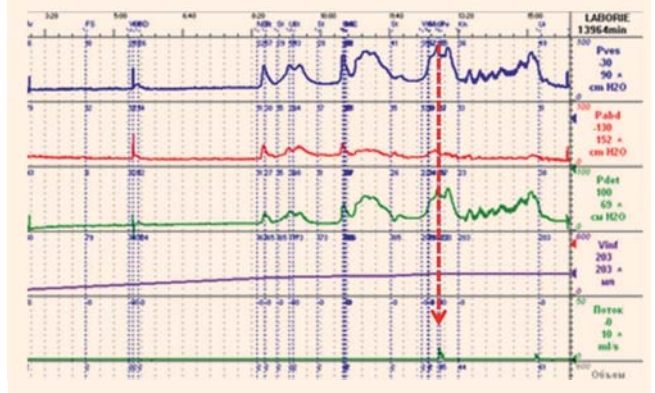
## ПРИМЕНЕНИЕ БТ В УРОЛОГИИ

Рассматривая возможности ботулинотерапии в урологии, специалисты давно пришли к выводу, что многие нарушения функции нижних мочевых путей связаны с повышением тонуса или спазмами мышечных структур и могут быть скорректированы прецизионным введением БТ в заинтересованные зоны (стенку мочевого пузыря, сфинктерный аппарат, мышцы тазового дна, простату). Большой экспериментальный и клинический опыт применения БТ для лечения гиперрефлексии детрузора, детрузорно-сфинктерной диссинергии (ДСД), дисфункционального мочеиспускания, симптомов нарушенного мочеиспускания на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), простатита был накоплен в мире уже к началу этого столетия [15–19].

В 2013 г. сообщество экспертов (Chancellor MB, Elovic E, Esquenazi A, Naumann H, Segal KR, Schiavo G, Smith CP, Ward AB) проанализировало данные, опубликованные в отношении лечения нескольких урологических нарушений: ДСД, симптомы нижних мочевых путей на фоне ДГПЖ, идиопатической и нейрогенной детрузорной гиперактивности (ДГ). Источниками были: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Current contents, Центр Регистрации Контролируемых Исследований (Cochrane). Для определения уровня достоверности использовалась классификация (таблицы достоверности) Американской Академии Неврологии (American Academy of Neurology – AAN), которая определяет четыре степени достоверности в зависимости от класса исследования (I, II III, IV): А (убедительная), В (вероятная), С (возможная), U (неубедительная). В результате анализа данные по идиопатической и нейрогенной ДГ достигли самого высокого уровня достоверности – «А», по ДСД и симптомам на фоне ДГПЖ – уровня «В» [20]. В данной статье мы рассмотрим применение ботулинотоксина типа А (Ботокс®) при нейрогенной и идиопатической ДГ, показания к лечению которых были зарегистрированы в 2012 и 2013 гг. соответственно.

## Рисунок 6. Цистометрия пациента с повреждением спинного мозга

Регистрируются высокоамплитудные сокращения детрузора, приводящие к недержанию мочи.  
Эпизод недержания отмечен красной пунктирной линией



## НЕЙРОГЕННАЯ ДЕТРУЗОРНАЯ ГИПЕРАКТИВНОСТЬ (НДГ)

НДГ является уродинамическим диагнозом и одним из наиболее частых проявлений нейрогенного мочевого пузыря, который может являться следствием нарушения нервной проводимости на фоне спинальной травмы, рассеянного склероза и многих других неврологических заболеваний и их последствий [21]. При уродинамическом исследовании в фазе наполнения мочевого пузыря регистрируются патологические подъемы детрузорного давления, нарушающие основное правило безопасного функционирования мочевого пузыря, а именно поддержание низкого давления во время наполнения. Патологические всплески давления или его раннее нарастание могут приводить к нарушению удержания мочи или пузырно-мочеточниковому рефлюксу, что может нарушать функцию почек. Особенно опасны высокоамплитудные сокращения: считается, что подъем давления детрузора выше 40 смН<sub>2</sub>O однозначно вызывает рефлюкс (рис. 6).

Длительное существование данного уродинамического нарушения, помимо катастрофического влияния на качество жизни, может приводить к вторичному повреж-

## Рисунок 7. Изменения стенки мочевого пузыря при нейрогенной дисфункции

Трабекулярность мочевого пузыря различной степени при нейрогенной дисфункции



дению почек и вызывать необратимые структурные изменения стенки мочевого пузыря, что ускоряет развитие пузырной дисфункции и почечной недостаточности (рис. 7, 8). У пациентов могут диагностироваться пузырно-мочеточниковый рефлюкс, гидронефроз, конкременты почек и мочевого пузыря, воспалительные осложнения вплоть до сепсиса.

К особенностям клинических и уродинамических проявлений нейрогенного мочевого пузыря относится и частое наличие детрузорно-сфинктерных дискоординаций. Помимо гиперактивной фазы наполнения, может наблюдаться нескоординированное опорожнение, что приводит к усилению сокращений детрузора и увеличивает угрозу рефлюкса [22]. При лечении таких пациентов учитывают факт наличия функциональной обструкции и обязательным образом дополняют мероприятия по снижению активности детрузора с обеспечением нормального опорожнения. Самым безопасным методом считается перевод пациента на интермиттирующую катетеризацию мочевого пузыря [23].

### ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ С НДГ И ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ БОТУЛИНИЧЕСКОГО НЕЙРОТОКСИНА

Большинство исследований по применению БТ при нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, проявляющейся НДГ, выполнялось в группах больных с повреждением спинного мозга и рассеянным склерозом. Для этих пациентов крайне важно распознать любые виды НДГ и предпринять меры к ее ликвидации или снижению ее выраженности. Еще в 1991 г. в центре, изучающем травмы спинного мозга (США), было установлено, что, вне зависимости от наличия сопутствующей ДСД, НДГ приводит к осложнениям у 50% пациентов [22]. В настоящий момент список заболеваний, приводящих к НДГ, существенно расширен. В него вошли: последствия инсульта, поперечный миелит, миелодисплазии, последствия нейроинфекций, серингомиелия, заболевания межпозвоночных дисков, СПИД, болезнь Паркинсона, деменция, мозжечковая атаксия, детский церебральный паралич, агенезия крестца, боррелиоз (болезнь Лайма), демиелинизирующий полирадикулоневрит, последствия оперативных вмешательств на головном и спинном мозге, органах таза и мн. др.

Необходимость использования БТ для подавления неконтролируемых детрузорных сокращений у пациентов с неврологическими заболеваниями определяется тем фактом, что стандартные методы лечения гиперактивного мочевого пузыря оказываются малоэффективными. Так, традиционная М-холинолитическая терапия требует назначения препаратов в высоком дозировании, что не всегда возможно в связи с уровнем побочных реакций и необходимостью сочетания с другими препаратами, назначенными данному больному неврологом или хирургом (полифармакотерапия), что не всегда допустимо. Прецизионность действия БТ (в инъецированную мышцу) практически снимает опасения в отношении лекарственных взаимодействий, гарантируя продолжительный эффект [15].

**Рисунок 8.** Цистограмма пациента с нейрогенным мочевым пузырем



Понятие «рефрактерность» к холинолитической терапии также во многом относится к пациентам с НДГ. Именно в этой группе наблюдается высокий уровень отказа от лечения в связи с неэффективностью. В связи с этим в медицинском сообществе все чаще рассматривается вопрос о выделении групп пациентов, для которых применение БТ для лечения ДГ должно являться терапией «первой линии».

### ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Принципиальным моментом обследования является сбор и оценка жалоб с учетом анамнеза основного заболевания. Далеко не всегда проявления нейропатии совпадают во времени с появлением жалоб, а сами жалобы могут носить различный характер: опережающий (рассеянный склероз), отстающий (серингомиелия), волнообразный, скачкообразный и т. п. Прямые корреляции неврологических и урологических симптомов как по выраженности и тяжести, так и по времени возникновения наблюдаются далеко не всегда.

Еще одной особенностью «нейрогенных» урологических жалоб является их неточное описание и путаница в причинно-следственных связях. Это характерно для пациентов с нарушениями чувствительности и с длительным анамнезом. В первом случае снижение или повышение чувствительности не дают пациенту возможности

опознать симптом, во втором – пациенты путаются во времени возникновения симптомов, их последовательности и часто выдают за симптом свои неверные представления о функционировании нижних мочевых путей, пользуясь домыслами или некомпетентными интернет-источниками. Недаром в литературе появился расхожий термин для описания мочевого пузыря – «ненадежный свидетель» (Bates CP, 1970). Действительно, часто сенсорные нарушения выступают под маской воспаления, а повышенная активность – под маской неполного опорожнения, и наоборот. Именно поэтому наличие нейрогенного нарушения, помимо стандартных методов общеклинического и общеурологического обследования, требует обязательной объективизации симптомов с использованием уродинамического тестирования.

Перед уродинамическим исследованием и планирующейся ботулинотерапией необходимо выяснить и зафиксировать ряд факторов и состояний, важных для окончательного выбора тактики и последующего наблюдения:

- дневник мочеиспусканий;
- состояние сексуальной сферы;
- наличие других тазовых нарушений (боли, склонность к запорам или недержание кала);
- все предпринятое ранее лечение, его эффективность и безопасность, в т. ч. возможное применение ботулинического нейротоксина по неврологическим, косметическим или урологическим показаниям;
- медикаментозное и другое лечение, проводимое на данный момент (совместимость лекарственных средств, возможность потенцирования, прием препаратов и использование методик, оказывающих влияние на функцию нижних мочевых путей, отказ от приема антикоагулянтов перед ботулинотерапией);
- навыки самокатетеризации и обучение при их отсутствии (при сохранных движениях в верхних конечностях).

## УРОДИНАМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В целом главной задачей комбинированного уродинамического исследования (КУДИ) является объективизация и патофизиологическое обоснование жалоб. Для нейрогенных нарушений функции нижних мочевых путей важнейшим результатом исследования становится выявление всех имеющихся уродинамических нарушений, в т. ч. не связанных с жалобами, установление их взаимосвязи, опасности в отношении повреждения верхних мочевых путей, выработка рекомендаций по тактике лечения, а также прогноз. Уродинамическое сопровождение и регулярное тестирование особенно важно при прогрессии основного заболевания, при тенденции к склерозированию мочевого пузыря, его низкой растяжимости (комплаентности), наличии рефлюкса или гидронефроза, высоком давлении в мочевом пузыре, тенденции к камнеобразованию.

При нейрогенных нарушениях КУДИ проводится особенно углубленно, с оценкой чувствительности, профиля давления при наполнении, емкости, комплаентности, параметров опорожнения. Часто необходимо сочетание КУДИ и электромиографии, которая отражает особенности коорди-

нации зоны наружного сфинктера. Для полноценной уродинамической картины КУДИ можно проводить с одновременным контролем уретрального давления по дополнительному каналу, визуальным контролем (видео-уродинамика).

Регистрация НДГ при цистометрии дает основание для применения БТ, который может обеспечить длительное подавление неконтролируемых сокращений детрузора и решит многие клинические задачи: улучшение удержания мочи, снижение выраженности императивного позыва и поллакиурии, безопасность в отношении верхних мочевых путей, улучшение качества жизни.

## ДАННЫЕ МУЛЬТИЦЕНТРОВЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Эффективность и безопасность введения ботулинического нейротоксина при НДГ были изучены в исследовании DIGNITY, проведенном несколько лет назад. Программа состояла из двух исследований III фазы. В исследовании приняли участия пациенты с НДГ на фоне рассеянного склероза (оценка по Расширенной шкале оценки функционального статуса (EDSS)  $\leq 6,5$ ) и повреждении спинного мозга на уровне ниже Th1. У всех пациентов наблюдалось недержание мочи в связи с НДГ длительностью более 3 мес. и с 14 и более эпизодами недержания в неделю. В группе наблюдения имелись пациенты как получающие антимиокаринную терапию в постоянном режиме, так и без таковой. Все пациенты умели или были обучены выполнять интермиттирующую катетеризацию (ИК) [25].

Результаты, оцениваемые в группах сравнения (активный препарат 200 Ед – 227 пациентов, плацебо – 241), показали:

- У 37% пациентов к 6-й нед. наблюдалось полное отсутствие эпизодов недержания мочи;
- Увеличение максимальной цистометрической емкости в группе активного препарата составило 153,6 мл, в группе плацебо – 11,9 мл ( $p < 0,001$ );
- У 64,1% пациентов отсутствовала НДГ, в группе плацебо – у 18,4% ( $p < 0,001$ );
- При первом неконтролируемом сокращении детрузора его амплитуда снизилась на 33,5 смН<sub>2</sub>O, в группе плацебо – увеличилась на 1,1 смН<sub>2</sub>O ( $p < 0,001$ );
- У пациентов, которые изначально были рандомизированы в группы терапии БТ, медиана времени до запроса повторного лечения составила 36–42 нед.;
- Терапия БТ в целом хорошо переносилась в сравнении с плацебо;
- У пациентов, получивших терапию БТ, было отмечено клинически значимое улучшение качества жизни по сравнению с пациентами, которые получили плацебо.

При повторных курсах лечения (максимально 5) достигнутые показатели оставались стабильными [25].

Ранее (2000 г.) эффективность использования БТ типа А при НДГ была исследована на 21 пациенте [15]. Было продемонстрировано, что БТ значительно повышает среднюю максимальную емкость мочевого пузыря (с 296 до 480 мл,  $p < 0,016$ ) и значительно снижает среднее дав-



ление детрузора (с 65 до 35 смН2О,  $p < 0,016$ ). Через 6 нед. после процедуры 17 пациентов из 21 были полностью «сухими» и очень удовлетворены результатом, а к 36-й нед. улучшение клинических и уродинамических параметров сохраняли 11 пациентов.

Большое по числу участников исследование было проведено в 2008 г. [26]. Эффекты БТ в отношении максимальной цистометрической емкости и давления детрузора наблюдались спустя 3 и 6 мес. после введения.

## ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТА К ПРОЦЕДУРЕ

Перед процедурой пациент подписывает информированное согласие и обсуждает с врачом как вопросы подготовки к процедуре, так и особенности ее проведения и поведения после ботулинотерапии. Очень важно обсудить с пациентом его ожидания в отношении эффекта и возможные осложнения. Удовлетворенность результатами лечения всегда лучше в случае, когда пациент понимает риски, связанные с наличием такого уродинамического нарушения, как гиперактивность, а ценность лечения заключается не только в быстром достижении определенной степени удержания мочи и качества жизни, но и в долгосрочном прогнозе благоприятного функционирования почек. Отдельное внимание уделяется обсуждению ИК как в случае, если пациент уже ее проводит, так и в случае, если такая необходимость появится.

Важно проинформировать пациента о том, что действие БТ не является немедленным, оно может начаться через 4–7 дней после процедуры. Иногда полный клинический эффект наблюдается только к 4-й нед. после введения БТ [27]. Отсутствие «немедленного» эффекта не означает, что препарат не действует, «был испорчен/просрочен» или процедура не выполнена «по правилам». Несмотря на очевидность факта, что даже такие элементарные вещи требуют обсуждения и не являются редкостью со стороны пациентов, специалисты, не имеющие достаточного опыта использования БТ, часто пренебрегают подобной беседой перед ботулинотерапией. Очевидно, что лучше потратить время на предварительное подробное обсуждение, чем бороться с необоснованным негативизмом в последствии.

Терапия антикоагулянтами прекращается за 5 дней до ботулинотерапии. Также обсуждаются вопросы анестезии, которая может быть местной и общей. У пациентов со спинальной травмой выше Th 6 при выборе местной анестезии осуществляется мониторинг артериального давления и избегается перенаполнение мочевого пузыря с целью не допустить возникновения автономной дисрефлексии.

Пациента также информируют, что в течение 24 ч после процедуры могут наблюдаться боли в области мочевого пузыря или примесь крови в моче. Если симптомы сохраняются более 24 ч, необходимо обратиться к врачу.

В заключение беседы следует уделить внимание гигиенической подготовке пациента к процедуре (обработка промежности и половых органов, опорожнение кишечника и т. п.).

## ПРОЦЕДУРА ВВЕДЕНИЯ

Введение БТ выполняется при цистоскопии, для которой может быть использован как ригидный, так и фиброцистоскоп, по рабочему каналу которого проводится специальная игла. Желательно использовать иглу с ограничителем и возможностью вывода иглы на заданную глубину (2, 3 и 5 мм). Тем самым обеспечивается безопасность введения (игла вводится не более чем на установленную глубину), быстрота введения (нет необходимости контролировать силу вкола) и минимизация потери препарата. Для НДГ стандартной дозой является 200 ЕД БТ, разведенной в 30 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида. Препарат вводится в 30 точках по 1 мл раствора в каждую.

## МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ БТ ПРИ НДГ

Основными источниками рекомендаций являются следующие материалы:

- Руководство Международного совещания по вопросам недержания (ICI) 2013 г.: введение БТ в детрузор при НДГ – 1А\* [28];
- Руководство EAU 2009 г.: введение БТ при нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей – 1А\* [29];
- Руководство EAU 2011 г.: введение БТ при нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей – А\* [30];
- Руководство EAU 2011 г.: введение БТ при нейрогенном недержании мочи – 2А\* [30];

## ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ГИПЕРАКТИВНЫЙ МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ (ГМП)

Является очень распространенным синдромом, включающим симптомы urgency, учащение мочеиспускания и участи пациентов – недержание мочи. Клинические проявления ГМП не столь драматичны, как проявления нейрогенного мочевого пузыря. Сложность проблемы заключается в большой распространенности и драматическом влиянии на качество жизни в целом здоровых, желающих сохранить активность и работоспособность людей. По данным исследований, до 33 млн жителей США имеют симптомы ГМП [31]. Предположительно, около 11 млн жителей России также могут отмечать подобные симптомы. Второй проблемой ГМП является факт, что далеко не все пациенты имеют эффекты стандартной медикаментозной терапии и не остаются приверженными лечению в связи с недостаточной эффективностью или побочными реакциями.

На рынок приходят все новые препараты для лечения ГМП, изменяются дозировки «старых», но определенный процент пациентов, рефрактерных к медикаментозному лечению, остается нерешенной проблемой.

С уродинамической точки зрения проблема заключается и в том, что почти все известные средства медикаментозного лечения ГМП влияют на моторную активность мочевого пузыря, хотя детрузорная гиперактивность не

является обязательной уродинамической характеристикой ГМП. Немалая часть клинического ГМП не является гипермоторной, поэтому холинолитические средства обречены на неэффективность.

Эти факты послужили основанием к рассмотрению возможности применения БТ для данной группы пациентов. Потенциальные возможности БТ блокировать как моторную активность детрузора, так и путем блокады других нейротрансмиттеров влиять на афферентную импульсацию открыли новый путь лечения рефрактерных форм ГМП.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования в отношении идиопатического ГМП, помимо подтверждения очевидной эффективности, ставили задачу выбора дозировки и зон введения препарата (включая треугольник Льето или избегая его). На последний вопрос ответ пока не получен, мнения специалистов расходятся, и требуются новые сравнительные крупномасштабные исследования. Доза БТ для достижения оптимального баланса эффективности и безопасности при идиопатическом ГМП определена как 100 ЕД.

Не так давно опубликованы результаты исследования EMBARK, основная часть которого выполнялась в 2009–2011 гг. В каждой фазе приняли участие более 500 пациентов из более 60 клинических центров разных стран. Пациенты, включенные в исследование, имели опыт недостаточно эффективной предшествующей холинолитической терапии, отмечали 3 и более эпизодов ургентного недержания мочи за 3 сут., и 8 и более мочеиспусканий за 24 ч. Пациенты были рандомизированы в отношении 1:1 в группы активного препарата (БТ 100 ЕД) и плацебо. К 12-й нед. наблюдения снижение количества эпизодов недержания мочи в группе активного препарата достигло 51%, в группе плацебо – 18% ( $p < 0,001$ ). Недержание полностью прекратилось у 27,1 и 8,4% соответственно ( $p < 0,001$ ). Количество дневных мочеиспусканий снизилось на 20 и 8% ( $p < 0,001$ ), а количество ночных – на 21 и 12% ( $p < 0,05$ ) соответственно. 60% пациентов оценивали свое состояние как «улучшение» и «значительное улучшение». Медиана до запроса о повторном лечении составила 166 дней. Появление остаточной мочи более 200 мл отметили 31 пациент (около 5%), и 2 – в группе плацебо (0,4%). Потребность в ИК была низкой и, как правило, краткосрочной.

Это позволило исследователям сделать вывод, что терапия БТ 100 ЕД приводит как к значительному уменьшению выраженности симптомов идиопатического ГМП у пациентов с недостаточным ответом на терапию антихолинергическими препаратами, так и к значительному улучшению ощущения пользы терапии/качества жизни [25].

**Подготовка и проведение процедуры введения БТ.** Для идиопатического ГМП процедуры подготовки и выполнения практически идентичны таковым при НДГ, за исключением рекомендуемой дозы, которая в данном случае составляет 100 ЕД, разведенных в 20 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия. Препарат вводится в 20 точек по 0,5 мл.

## МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ БТ ПРИ ГМП

В Европе широко применяются следующие руководства по лечению ГМП:

- Европейской ассоциации урологов (EAU) 2011 и 2012 гг. [30, 32];
- Международного совещания по вопросам недержания (ICI) 2012 г. [31];
- Национального института здоровья и качества медицинской помощи (NICE) [33].

Европейская ассоциация урологов (2013 г.) сформулировала рекомендации по внутривезикулярному применению БТ при ГМП следующим образом:

*«Предложите интравезикальные инъекции ботулинического токсина типа А пациентам с ургентным недержанием мочи, у которых терапия антимиокарбиновыми препаратами неэффективна (уровень А\*)».*

*«Предупредите пациента об ограниченной продолжительности действия, о возможной необходимости в продолжительной самостоятельной катетеризации (убедитесь, что пациент готов и в состоянии делать это), а также о связанном с этим риском инфекции мочевых путей (А\*)».*

*«Пациенты также должны быть проинформированы о статусе регистрации ботулинического токсина типа А и о том, что долгосрочные нежелательные явления, хотя их возникновение и маловероятно, остаются до конца неизученными (А\*)».*

*«Хирурги должны помнить, что на территории Европы существуют различные препараты ботулинического токсина, а также о том, что их дозы не являются взаимозаменяемыми».*

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ботулинического нейротоксина при лечении урологических заболеваний позволяет успешно справиться со многими нарушениями, коррекция которых ранее считалась неэффективной и даже невозможной. Залогом успешного лечения является тщательный отбор пациентов, основанный на объективных данных обследования. Также важен диалог с пациентом и достижение взаимопонимания в отношении цели лечения и прогноза развития заболевания. Выполнение процедуры введения БТ занимает короткое время, что ни в коем случае не должно упрощать ситуацию в целом. Именно тщательная подготовка к процедуре в плане полной «расшифровки» нарушения и определения показаний к данному виду лечения, занимающая большую часть времени, обосновывает клиническое решение и определяет результат. Перспективы развития метода ботулинотерапии в урологии заключаются, безусловно, в расширении показаний к его использованию (ДСД, тазовая боль, симптоматическая ДГПЖ, преждевременная эякуляция) и в обосновании его эффективности и безопасности при лечении пациентов детского возраста.



## ЛИТЕРАТУРА

- Montecucco C, Molgo J. Botulinum neurotoxins: revival of an old killer. *Current opinion in pharmacology*, 2005, 5(3): 274-9.
- Kerner J. Neue beobachtungen uber die in Wurttemberg so haufig voralendenden todlichen Vergiftungen durch den Genuss geraucherter Wurst. 1820, Tubingen: Osiander.
- Frank JE. Historical notes on botulism. *Clostridium botulinum*, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin. *Movement Disorders*, 2004, 19(S8): S2-S6.
- Александров В.Н., Емельянов В.И. Токсины как химическое оружие. Отравляющие вещества. Ред. Сокольский Г.А. 2-е изд. М.: Воениздат, 1990. 272 с. / Alexandrov V.N., Emelyanov V.I. Toxins as chemical weapons. Toxic substances. Ed. by Sokolsky G.A. 2nd ed. M.: Voenizdat, 1990. 272 p.
- DasGupta BR. Structures of botulinum neurotoxin, its functional domains, and perspectives on the crystalline type A toxin (1994). In: Jankovic J, Hallett M (eds) *Therapy with botulinum toxin*. Marcel Dekker, New York, pp 15-39.
- Aoki KR. Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. *J Neural*, 2001, 248(Suppl 1): 3-10.
- Barinaga M. Secrets of secretion revealed. *Science*, 1993, 260: 487.
- Schiavo G, Rossetto O, Santucci A et al. Botulinum neurotoxins are zinc proteins. *J Biol Chem*, 1992, 267: 23479.
- Schiavo G, Santucci A, Dasgupta BR, Mehta PP, Jontes J, Benfenati F, Wilson MC, Montecucco C. Botulinum neurotoxins serotypes A and E cleave SNAP-25 at distinct COOHterminal peptide bonds. *FEBS Lett*, 1993, 335: 99-103.
- Purves D et al. *Autonomic Regulation of the Bladder*. Neuroscience. 2nd edition. 2001.
- Apostolidis A et al. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intra-detrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *Eur Urol* 2006, 49: 644-50.
- Grazko MA, Polo KB, Jabbari B. Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms and rigidity. *Neurology*, 1995, 45: 712-717.
- Jankovic J, Schwartz K, Donovan DT. Botulinum toxin in the treatment of cranial-cervical dystonias and hemifacial spasm. *J Neurosurg Psychiatry*, 1990, 53: 633-639.
- Ботокс®. Инструкция по медицинскому применению. / Botox®. Instruction for use.
- Schurch B, Stihler M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: A new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol*, 2000, 164: 692-697.
- 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, 155: 1023-1029.
- Phelan MW, Franks M, Somogyi GT et al. Botulinum toxin urethral sphincter injection to restore bladder emptying in men and women with voiding dysfunction. *J Urol*, 2001, 165: 1107-1110.
- Kuo HC. Prostate botulinum A toxin injection – an alternative treatment for benign prostatic obstruction in poor surgical candidates. *Urology*, 2005, 65(4): 670-674.
- Maria G, Destito A, Lacquaniti S, Bentivoglio AR, Brisinda G, Albanese A. Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to prostatitis. *Lancet*, 1998, 352(9128): 625.
- Chancellor MB, Elovic E, Esquenazi A, Naumann H, Segal KR, Schiavo G, Smith CP, Ward AB. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of urologic conditions. *Toxicol*, 2013, 67: 129-40.
- Аполихин О.И., Ромих В.В., Иванова Г.Е. Рекомендации по ведению больных с нейрогенными нарушениями мочеиспускания. *Экспериментальная и клиническая урология*, 2010, 1(3): 1. / Apolikhin O.I., Romikh V.V., Ivanova G.E. Guidelines for the management of patients with neurogenic bladder disorders. *Экспериментальная и Клиническая Урология*, 2010, 1(3): 1.
- Kaplan SA, Chancellor MB, Blaivas JG. Bladder and sphincter behavior in patients with spinal cord lesions. *J Urol*, 1991, 146(1): 113-117.
- Lapides J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract diseases. *Trans Am Assoc Genitourin Surg*, 1971, 63: 92-96.
- Сивков А.В., Ромих В.В. Симптомы нарушения функции нижних мочевых путей: уродинамические аспекты. *Consilium Medicum*, 2006, 10. / Sivkov A.V., Romikh V.V. The symptoms of the lower urinary tract dysfunction: urodynamic aspects. *Consilium Medicum*, 2006, 10.
- Cruz F, Nitti V. Chapter 5: Clinical data in neurogenic detrusor overactivity (NDO) and overactive bladder (OAB). *NeuroUrol Urodyn*, 2014 Jul, Suppl 3: S26-31.
- Del Popolo G, Filocamo MT, Li Marzi V, Macchiarella A, Cecconi F, Lombardi G, Nicita G. Neurogenic detrusor overactivity treated with English botulinum toxin A: 8-year experience of one single centre. *Eur Urol*, 2008, 53(5): 1013-1019.
- Kalsi V, Apostolidis A, Gonzales G, Elneil S, Dasgupta P, Fowler CJ. Early effect on the overactive bladder symptoms following botulinum neurotoxin type A injections for detrusor overactivity. *Eur Urol*, 2008, 54(1): 181-187.
- Abrams P et al. eds. From the 5th ICI, Health Publication Ltd, 2013.
- Stöhrer M. European Association of Urology. Guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. 2009. Available from [http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2008/Full/Neurogenic\\_LUTS.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2008/Full/Neurogenic_LUTS.pdf). (Last accessed June 2011).
- Pannek J et al. European Association of Urology. Guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. 2011 (Last accessed January 2013).
- Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, Hunt TL, Wein AJ. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol*, 2003, 20(6): 327-336.
- Lucas MG et al. EAU guidelines on urinary incontinence. 2012. Available from <http://www.uroweb.org/gls/pdf/18> (Last accessed February 2013).
- NICE guideline. Urinary incontinence in women: the management of urinary incontinence in women. Draft for consultation. Available from <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13019/62658/62658.pdf>. (Last accessed March 2013).

Данная информация предоставлена в качестве информационной поддержки врачам. Мнения, изложенные в материале, отражают точку зрения авторов и не обязательно совпадают с точкой зрения компании Аллерган

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению **Ботокс® – П N 011936/01, Аллерган Фармасьютикэлз Айэрлэнд**

Получить дополнительную информацию, сообщить о нежелательной реакции при применении, а также направить претензию к качеству продукции можно по адресу: ООО «Аллерган СНГ С.А.Р.Л.» Российская Федерация, 115191, г. Москва, Холодильный переулок, д. 3, корп. 1, стр. 4. по телефону: 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный) по факсу: 8-800-250-98-26 по электронной почте: MW-MedInfo@Allergan.com

**Свобода движения  
 Жизнь без боли  
 Уверенность в результате**



Облегчение симптомов мигрени, отвечающей критериям хронической мигрени (головные боли присутствуют 15 дней в месяц или более, из них не менее 8 дней – мигрень), при неадекватном ответе на применение профилактических противомигренозных препаратов или их непереносимости



Дисфункция мочевого пузыря недержание мочи у пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора (нейрогенный мочевой пузырь) в результате хронического субщверикального повреждения спинного мозга или рассеянного склероза



Идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря с недержанием мочи, императивными позывами к мочеиспусканию и частым мочеиспусканием у взрослых в случае недостаточной эффективности или непереносимости антихолинергической терапии



Цервикальная дистония (спастическая кривошея)



Фокальная спастичность запястья и кисти у взрослых пациентов, перенесших инсульт



Фокальная спастичность голеностопа у взрослых пациентов, перенесших инсульт



Фокальная спастичность, ассоциированная с динамической деформацией стопы по типу «конская стопа» вследствие спастичности у пациентов 2 лет и старше с детским церебральным параличом

1994	1994	1994	1999	2009	2012	2012	2013	2015
Гемифациальный спазм	Блефароспазм	Цервикальная дистония	ДЦП	Постинсультная спастичность запястья и кисти	Хроническая мигрень	Нейрогенная гиперактивность детрузора	Идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря	Постинсультная спастичность голеностопа

Ботокс® – П N 011936/01, Аллерган Фармасьютикалз Айэрлэнд

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Получить дополнительную информацию, сообщить о нежелательной реакции при применении, а также направить претензию к качеству продукции можно по адресу: ООО «Аллерган СНГ С.А.Р.Л.» Российская Федерация, 115191, г. Москва, Холодильный переулок, д. 3, корп. 1, стр. 4.

по телефону: 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный)

по факсу: 8-800-250-98-26

по электронной почте: MW-MedInfo@Allergan.com

по электронной почте: MW-MedInfo@Allergan.com

1. Даты одобрения показаний к применению препарата Ботокс® в Российской Федерации