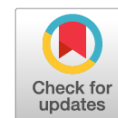


DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved104335>

Обзорная статья

## Длительная ботулинотерапия гиперактивного мочевого пузыря: мифы и реальность



И.В. Кузьмин, М.Н. Слесаревская, Р.Э. Амдий, Т.В. Улитко, С.Х. Аль-Шукри

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

В обзорной статье приведены данные об эффективности и переносимости внутривезикулярных инъекций ботулинического токсина у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем. Подробно описаны фармакологические основы применения ботулинотерапии у данной категории больных. Представлены данные об истории использования ботулинического токсина в медицинских целях. Накопленный на сегодняшний день опыт показывает, что внутривезикулярные инъекции ботулинического токсина можно рассматривать как высокоэффективный и хорошо переносимый метод лечения пациентов с рефрактерным гиперактивным мочевым пузырем. Ботулинотерапия включена в отечественные и зарубежные клинические рекомендации в качестве 3-й линии лечения при идиопатическом и нейрогенном гиперактивном мочевом пузыре. Показанием к ее проведению становится неэффективность и/или неудовлетворительная переносимость пероральной фармакотерапии. Отмечено, что единственным ботулотоксином, рекомендованным к использованию в клинической практике для лечения пациентов с гиперактивным мочевым пузырем, является онаботулинумтоксин А (Ботокс®). Приведены результаты клинических исследований, показывающих, что эффективность и безопасность ботулинотерапии с течением времени не снижаются.

**Ключевые слова:** гиперактивный мочевой пузырь; гиперактивность детрузора; ботулинотерапия; ботулинический токсин; онаботулинумтоксин А; Ботокс®.

### Как цитировать:

Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Амдий Р.Э., Улитко Т.В., Аль-Шукри С.Х. Длительная ботулинотерапия гиперактивного мочевого пузыря: мифы и реальность // Урологические ведомости. 2022. Т. 12. № 1. С. 71–83. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved104335>

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved104335>

Review Article

## Long-term botulinum therapy for overactive bladder: myths and reality

Igor V. Kuzmin, Margarita N. Slesarevskaya, Refat E. Amdiy, Tatiana V. Ulitko, Salman Kh. Al-Shukri

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

The review article presents data on the efficacy and tolerability of intravesical injections of botulinum toxin in patients with overactive bladder. The pharmacological bases of the use of botulinum therapy in this category of patients are described in detail. Data on the history of the use of botulinum toxin for medical purposes are presented. Experience to date shows that intravesical botulinum toxin injections are highly effective and well tolerated in patients with refractory overactive bladder. Botulinum therapy is included in domestic and foreign clinical guidelines as a 3rd line treatment for idiopathic and neurogenic overactive bladder. Indications for its implementation are the inefficiency and/or poor tolerability of oral pharmacotherapy. It is noted that the only botulinum toxin recommended for use in clinical practice for the treatment of overactive bladder is onabotulinumtoxin A (Botox®). The results of clinical studies are presented, showing that the effectiveness and safety of botulinum therapy do not decrease over time.

**Keywords:** overactive bladder; detrusor overactivity; botulinum therapy; botulinum toxin; onabotulinumtoxin A; Botox®.

**To cite this article:**

Kuzmin IV, Slesarevskaya MN, Amdiy RE, Ulitko TV, Al-Shukri SKh. Long-term botulinum therapy for overactive bladder: myths and reality. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2022;12(1):71-83. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved104335>

Received: 02.03.2022

Accepted: 10.03.2021

Published: 30.03.2022

Термином «гиперактивный мочевой пузырь (ГМП)» обозначают симптомокомплекс, включающий в себя императивные позывы на мочеиспускание, чаще всего сопровождаемые его учащением в дневное и ночное время, с urgenным недержанием мочи или без него в отсутствие инфекционных, опухолевых и других явных поражений мочевого пузыря [1]. Распространенность ГМП велика и составляет среди взрослых, по разным оценкам, от 15 до 25 %, что позволяет его отнести к одним из наиболее частых урологических расстройств [2, 3]. В возрасте до 60 лет, по данным эпидемиологических исследований, ГМП чаще диагностируют у женщин, а после 60 лет — у мужчин [2, 3]. При этом у представителей обоих полов распространенность ГМП выше в старших возрастных группах. Выделяют две основные формы ГМП: нейрогенную и ненейрогенную (идиопатическую). Первая из них развивается на фоне какого-либо неврологического заболевания (спинальная травма, рассеянный склероз, острое и хроническое нарушение мозгового кровообращения, болезнь Паркинсона и др.). В свою очередь идиопатический ГМП возникает у неврологически интактных пациентов и чаще всего обусловлен нарушениями функции детрузора и уротелия вследствие гормональных или метаболических нарушений, инфравезикальной обструкции и ряда других причин [4]. Важное значение в развитии дисфункций нижних мочевых путей, в том числе ГМП, придает также ишемии стенки мочевого пузыря [5, 6].

Значимость ГМП и связанного с ним urgenного недержания мочи определяется не только их высокой распространенностью, но и существенным ухудшением качества жизни больных. Симптомы ГМП оказывают влияние практически на все аспекты качества жизни: профессиональные, семейные, бытовые, сексуальные, зачастую приводя к серьезной социальной дезадаптации пациентов [7, 8]. Результаты исследования, проведенного на кафедре урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, позволили выявить зависимость между степенью ухудшения качества жизни больных и выраженностью клинической симптоматики ГМП [9]. У пациентов с ГМП нередко отмечают также серьезные эмоциональные нарушения и тревожно-депрессивные расстройства. Кроме того, ГМП способствует развитию ряда тяжелых осложнений, еще более ухудшающих качество жизни. Так, у пациентов с ГМП выше риск падений, приводящих к переломам и в ряде случаев к инвалидизации, развития инфекций нижних мочевыводящих путей, а недержание мочи часто сопровождается раздражением кожных покровов с последующим присоединением инфекции. В этой связи оценка качества жизни должна быть обязательной при обследовании пациентов с ГМП, а его улучшение является важной целью лечебных мероприятий [8].

В действующих в настоящее время отечественных и зарубежных клинических рекомендациях выделяют три линии лечения пациентов с ГМП [10–12]. К 1-й и 2-й линиям относятся консервативная немедикаментозная

и медикаментозная терапия. 1-я линия включает в себя поведенческую терапию (ограничение потребления жидкости и продуктов с мочегонным эффектом, тренировку мочевого пузыря), выполнение упражнений для тазовых мышц, физиотерапию. Ко 2-й линии лечения при ГМП относится пероральная фармакотерапия, которую рекомендуют начинать одновременно с лечебными мероприятиями 1-й линии. Для медикаментозного лечения используют лекарственные препараты разных фармакологических групп, при этом основными являются М-холиноблокаторы и  $\beta$ 3-адреномиметики [13–16]. Многочисленные исследования показали эффективность фармакотерапии при лечении ГМП, однако у значительного числа пациентов, по разным оценкам от 10 до 20 %, медикаментозная терапия оказывается безуспешной [17]. В этих случаях ГМП обозначают как рефрактерный (резистентный). Причины рефрактерности к стандартной фармакотерапии ГМП до конца неясны. Возможно, она обусловлена преобладанием у данных пациентов других, помимо холинергических, механизмов усиления чувствительности и сократительной активности мочевого пузыря, в частности, пуринергических механизмов [18]. Не менее значимая проблема при назначении фармакотерапии — это не всегда удовлетворительная переносимость лечения. Применение антихолинергических препаратов может сопровождаться выраженными побочными эффектами (сухостью во рту, запорами, тошнотой, нарушением зрения) [19], а также повышенным риском развития деменции [20]. Приему  $\beta$ 3-адреномиметиков зачастую сопутствуют интенсивные головные боли, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта и значимое повышение артериального давления [21].

### Внутрипузырные инъекции ботулинического токсина в лечении пациентов с ГМП

Неэффективность или неудовлетворительная переносимость немедикаментозной и пероральной фармакотерапии становится показанием для перехода к 3-й линии лечения ГМП — внутрипузырным инъекциям ботулинического токсина (ботулинотерапии).

Ботулинический токсин (ботулотоксин) — это нейротоксин белковой природы, который вырабатывается анаэробными грамположительными бактериями *Clostridium botulinum*. Ботулотоксин — уникальное соединение, будучи по своей структуре одним из самых сложных из существующих в природе белков, обладает исключительной биологической активностью. Так, специфические эффекты может вызвать уже 1 нг ( $10^{-9}$  г) данного вещества. К примеру, весь используемый в течение одного года во всем мире в медицинских и косметических целях ботулотоксин в чистом виде мог бы уместиться в одной столовой ложке [22]. Не будет преувеличением также утверждать, что ботулотоксин наиболее биоактивное из всех известных на сегодняшний день веществ природного и синтетического происхождения.

История изучения ботулинического токсина насчитывает 200 лет. В 1822 г. немецкий врач и естествоиспытатель Юстинус Кернер, впервые описав клинические признаки отравления консервированными продуктами, предложил использовать для обозначения этого состояния термин ботулизм и предположил его связь с каким-то неведомым токсином. В 1897 г. бельгийский бактериолог Эмиль ван Эрменгем впервые описал бактерию *Clostridium botulinum*. В 1928 г. был выделен ботулинический токсин, а в 1949 г. обнаружена его способность блокировать высвобождение ацетилхолина из нервных окончаний и тем самым нарушать нейромышечную передачу [22]. За последние 50 лет были сделаны важные открытия в области молекулярной биологии ботулинического токсина. Стало известно, что он состоит из тяжелой (100 кДа) и легкой (50 кДа) цепей, связанных дисульфидным мостиком. Тяжелая цепь при этом имеет как домен связывания, так и домен транслокации. В конце 1990-х годов была определена кристаллическая структура ботулинического токсина и идентифицированы клеточные рецепторы к нему.

На сегодняшний день выделены 7 серотипов ботулотоксина, обозначаемых латинскими литерами от А до G. Все серотипы ботулотоксина являются металлопротеиназами, обладающими общим свойством — способностью нарушать нервно-мышечную функцию посредством хемоденервации. В медицинских целях наиболее часто используют ботулинический токсин типа А (БТ-А), который нашел широкое применение в клинической практике [23]. Впервые в качестве лекарственного средства БТ-А был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration — FDA) в США в 1989 г. для лечения пациентов с блефароспазмом и косоглазием. В России БТ-А был зарегистрирован в 1994 г. для лечения указанных выше офтальмологических заболеваний, а также гемифациального спазма и цервикальной дистонии. В дальнейшем показания для БТ-А были расширены, и в настоящее время его применяют для лечения при различных заболеваниях в неврологии, ортопедии, гинекологии, косметологии, урологии и других областях. Клинические эффекты применения БТ-А — релаксация мышц, снижение чувствительности и уменьшение секреции желез в зоне инъекций — проявляются уже в течение 2–5 дней и сохраняются в течение нескольких месяцев.

По своей химической структуре и биологической активности БТ-А разделяют на три типа: онаботулинумтоксин А, аботулинумтоксин А и инкоботулинумтоксин А. Наиболее известный и изученный из них — онаботулинумтоксин А, который широко известен под торговой маркой Ботокс®. Поскольку для лечения урологических заболеваний зарегистрирован в качестве лекарственного средства только онаботулинумтоксин А (Ботокс®), в дальнейшем в тексте статьи под БТ-А будем иметь в виду именно этот субтип ботулотоксина.

Первое сообщение об успешном применении БТ-А в урологии относится к 1988 г., когда D.D. Dykstra и соавт. [24] использовали ботулотоксин для лечения 11 пациентов с детрузорно-сфинктерной диссинергией, перенесших спинальную травму. БТ-А вводили непосредственно в наружный уретральный сфинктер чрескожно и через уретроскоп. При контрольном обследовании были отмечены электромиографические признаки денервации сфинктера, снижение величины внутриуретрального давления и уменьшение объема остаточной мочи. В 2000 г. опубликованы результаты первого использования БТ-А для лечения заболеваний мочевого пузыря [25]. Под наблюдением находился 31 пациент с нейрогенной гиперактивностью детрузора, рефрактерной к антихолинергической терапии. Всем больным под цистоскопическим контролем выполняли внутривезикулярные инъекции БТ-А в дозе 200–300 ЕД (в 20–30 точек по 10 ЕД). Авторы отметили высокую клиническую эффективность (прекращение недержания мочи и увеличение максимальной емкости мочевого пузыря) и хорошую переносимость лечения. Проведенные впоследствии многоцентровые клинические исследования подтвердили высокую клиническую эффективность ботулинотерапии при лечении пациентов с ГМП [26–28]. Клиническое улучшение отмечалось уже через несколько дней после инъекций, достигало максимума через 1,5–2 нед. и в среднем продолжалось 6–9 мес. [29]. Полученные результаты послужили основанием для одобрения ботулинотерапии в качестве метода лечения нейрогенного (FDA, 2011) и идиопатического ГМП (FDA, 2013). Высокая клиническая эффективность БТ-А при лечении пациентов с ГМП обусловлена фармакологическими особенностями препарата, способного угнетать высвобождение нейромедиаторов как в эфферентных, так и в афферентных нервных синапсах [30]. Двойной моторный и сенсорный механизм действия БТ-А способствует снижению как сократительной активности, так и уменьшению чувствительности стенки мочевого пузыря [31].

В настоящее время внутривезикулярные инъекции БТ-А включены в отечественные и зарубежные клинические рекомендации в качестве третьей линии лечения нейрогенного и идиопатического ГМП и применяются в случаях неэффективности или неудовлетворительной переносимости фармакотерапии [10–12]. В России ботулинотерапию также успешно используют для лечения пациентов с ГМП во многих лечебных учреждениях [32–34]. Более того, проводятся исследования возможности применения БТ-А при других заболеваниях мочевого пузыря [35]. При этом необходимо отметить, что, несмотря на уже более чем десятилетний опыт успешного применения БТ-А при лечении больных ГМП, одобрение данного метода лечения регуляторными органами и включение в клинические рекомендации, его распространение в России еще недостаточно широкое. Причины этого можно разделить на объективные и субъективные. К первым

относятся: нехватка специалистов, обладающих навыками выполнения внутривезикулярных инъекций БТ-А, организационные вопросы проведения ботулинотерапии (закупка специальных игл для инъекций, самого препарата, обеспечение условий его хранения и т. д.), междисциплинарный характер проблемы лечения ГМП, зачастую требующий взаимодействия урологов, неврологов, гинекологов. В качестве основной субъективной причины можно отметить недостаточную информированность практикующих врачей-урологов о данном методе лечения, в связи с чем их представления об эффективности и безопасности ботулинотерапии зачастую далеки от истины. На основании нашего опыта применения ботулинотерапии в урологии, общения как с медработниками, так и непосредственно с пациентами мы выделили основные заблуждения, которые уменьшают распространение этой лечебной методики. Каковы же главные «мифы» ботулинотерапии? К ним мы отнесли следующие: при длительной ботулинотерапии ее эффективность снижается с течением времени; после проведения ботулинотерапии возврат к пероральной фармакотерапии невозможен; выполнение множества внутривезикулярных инъекций БТ-А увеличивает риск склерозирования мочевого пузыря; внутривезикулярная ботулинотерапия всегда сопровождается развитием инфекции мочевыводящих путей и задержкой мочи. Ниже представлены результаты проведенных в последние годы исследований, показывающие, как обстоят дела в реальности.

### Снижается ли эффективность длительной ботулинотерапии ГМП с течением времени?

Нет, не снижается. Об этом свидетельствуют результаты множества исследований, самым крупным из которых является мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование [36]. В данном исследовании принимали участие 829 пациентов с рефрактерным идиопатическим ГМП, которым выполняли инъекции БТ-А в дозе 100 ЕД «по требованию», то есть больные сами выбирали сроки, когда, по их мнению, наступала необходимость введения препарата. Среднее время наблюдения составило 3,4 года, а средний интервал между инъекциями — 7,6 мес. При этом не было отмечено не только сокращения интервалов между инъекциями, но и наоборот, этот промежуток времени увеличивался с последующими инъекциями. Подобные результаты были получены и в другом крупном исследовании эффективности длительной ботулинотерапии уже у пациентов с нейрогенной детрузорной гиперактивностью [37]. В окончательный анализ были включены 227 больных, время наблюдения составило 4 года. Общая средняя продолжительность эффекта БТ-А за этот период достигала 9 мес., причем у 26 % пациентов превысила 12 мес. Авторы сделали вывод, что у больных нейрогенной гиперактивностью детрузора, которым в течение 4 лет проводится ботулинотерапия, с каждой последующей инъекцией отмечается

прогрессивное улучшение симптоматики без ухудшения переносимости лечения. Результаты проведенных клинических исследований послужили основанием для внесения в клинические рекомендации указаний об отсутствии снижения эффективности ботулинотерапии у пациентов с ГМП при повторных инъекциях БТ-А [11].

Причины повышения эффективности ботулинотерапии при длительном ее проведении, по-видимому, связаны с изменением экспрессии рецепторов в стенке мочевого пузыря под влиянием БТ-А [38].

### Возможен ли у пациентов с рефрактерным ГМП возврат к эффективной пероральной фармакотерапии после проведения ботулинотерапии?

Да, возможен. Внутривезикулярные инъекции БТ-А не могут быть причиной для отказа от последующей пероральной антихолинергической терапии у пациентов с рефрактерным ГМП. Об этом свидетельствуют результаты уникального по своему дизайну исследования М.А. Elbaset и соавт. [39], изучавших эффективность и безопасность назначения М-холиноблокаторов больным рефрактерным ГМП после окончания эффекта ботулинотерапии. Под наблюдением находились 100 пациентов с идиопатическим ГМП, рефрактерным к антихолинергической терапии, которым выполняли внутривезикулярные инъекции БТ-А в дозе 100 ЕД. После окончания эффекта от проведенной ботулинотерапии пациенты были разделены на две группы. В основной группе назначали М-холиноблокатор солифенацин в дозе 10 мг в сутки в течение 12 нед., а пациенты контрольной группы в эти же сроки получали плацебо. Результаты исследования показали, что у пациентов основной группы, получавших антихолинергическую терапию, отмечено существенное снижение выраженности симптомов ГМП и повышение качества жизни по сравнению с исходным уровнем и пациентами, получавшими плацебо. Клиническое улучшение сопровождалось положительной динамикой уродинамических показателей. Так, у пациентов основной группы выявлено снижение частоты и амплитуды непроизвольных сокращений детрузора, а также повышение максимальной цистометрической емкости (соответственно  $p < 0,0001$ ,  $p = 0,03$  и  $p = 0,007$  по сравнению с показателем до лечения). Полученные результаты позволили авторам сделать вывод, что повторное назначение антихолинергической терапии пациентам с рефрактерным идиопатическим ГМП оправданно и является эффективным вариантом лечения после исчезновения эффекта ботулинотерапии.

Как можно объяснить появление эффекта от назначения М-холиноблокаторов у пациентов с рефрактерным ГМП после проведения внутривезикулярной ботулинотерапии? Большинство экспертов склоняется к тому, что возможным механизмом является увеличение экспрессии М-холинорецепторов под влиянием БТ-А. Так, согласно одной из гипотез, холинорезистентность развивается



при снижении экспрессии М-холинорецепторов и, наоборот, повышении экспрессии других рецепторов, главным образом пуринергических, обеспечивающих моторную и сенсорную активность мочевого пузыря [18]. В этой связи чрезвычайно важным представляется исследование S.N. Datta и соавт. [38], доказавших увеличение плотности и активности мускариновых рецепторов в уротелии и субуротелии после внутривезикулярных инъекций БТ-А и одновременное уменьшение экспрессии субуротелиальных пуринергических и ваниллоидных рецепторов. При этом необходимо отметить, что на сегодняшний день все аспекты влияния БТ-А на сенсibilизацию мускариновых рецепторов в стенке мочевого пузыря еще неизвестны.

Таким образом, проведение ботулинотерапии пациентам с ГМП не только не ограничивает возможность последующего использования антихолинэргических препаратов, но и, по-видимому, способствует повышению восприимчивости к М-холиноблокаторам у пациентов с рефрактерным ГМП. При этом надо отметить, что исследований, посвященных одновременному или последовательному назначению антихолинэргических препаратов и внутривезикулярной ботулинотерапии, к настоящему времени крайне мало. В этой связи изучение синергетического или аддитивного действия М-холиноблокаторов и БТ-А при рефрактерном ГМП представляется весьма перспективной темой научных изысканий.

### **Внутривезикулярные инъекции БТ-А могут увеличивать риск склерозирования стенки мочевого пузыря?**

Нет, риск склерозирования мочевого пузыря после инъекций БТ-А не увеличивается. Об этом свидетельствуют результаты многочисленных морфологических исследований стенки мочевого пузыря до и после выполнения данной процедуры, в том числе повторных введений препарата [40–42]. Установлено, что множественные инъекции БТ-А в стенку мочевого пузыря не вызывают воспалительных, диспластических и склеротических изменений в уротелии и субуротелии [43] и не влияют на морфологическое состояние детрузора — не отмечено изменений структуры гладкомышечных клеток, ширины межклеточных пространств и типа межклеточных соединений [44].

Более того, было показано, что инъекции БТ-А приводят к прямо противоположному эффекту — снижают риск развития фиброза стенки мочевого пузыря. Так, E. Comptat и соавт. [40] установили, что у пациентов с нейрогенным ГМП после применения инъекций БТ-А отмечаются менее выраженные склеротические изменения в стенке мочевого пузыря по сравнению с нелечеными больными. M.P. Pascali и соавт. [42], изучив в общей сложности 46 биоптатов стенки мочевого пузыря 40 детей с нейрогенной детрузорной гиперактивностью в возрасте от 2 до 18 лет, отметили, что признаки фиброза были меньше после многократных внутривезикулярных инъекций БТ-А.

Антифибротическое действие внутривезикулярных инъекций БТ-А вероятнее всего связано с улучшением кровотока в стенке мочевого пузыря. Возможные механизмы данного эффекта — это повышение под влиянием БТ-А экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF, vascular endothelial growth factor), мембранного белка-адгезина PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule 1) и угнетение симпатергических нервных окончаний [45]. Кроме того, известно, что при детрузорной гиперактивности вследствие увеличения внутривезикулярного давления происходит снижение перфузии стенки мочевого пузыря [46], поэтому снижение сократительной активности детрузора также способствует улучшению кровотока. Нельзя исключить также прямого антифибротического действия БТ-А в мочевом пузыре. Об этом свидетельствуют результаты исследования C. Jia и соавт. [47], которые в эксперименте выявили подавление под влиянием внутривезикулярных инъекций ботулотоксина экспрессии трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ , transforming growth factor  $\beta 1$ ) — ключевого цитокина, способствующего фиброзу.

Таким образом, ботулинотерапия не только не приводит к фиброзу стенки мочевого пузыря, но и, наоборот, оказывает антисклеротическое действие.

### **Будут ли внутривезикулярные инъекции БТ-А приводить к развитию цистита?**

Введение БТ-А в стенку мочевого пузыря действительно увеличивает вероятность возникновения цистита, однако ненамного, и при этом риск развития инфекции мочевого пузыря практически полностью устраняется профилактическим назначением антибактериальных препаратов. В 2020 г. были опубликованы результаты метаанализа 19 рандомизированных контролируемых исследований эффективности и безопасности применения БТ-А при ГМП, в которых в общей сложности приняли участие 3499 пациентов с идиопатической и 2097 с нейрогенной формой заболевания [28]. Риск развития инфекций мочевыводящих путей после внутривезикулярных инъекций БТ-А был несколько больше, чем после плацебо. Так, при введении пациентам с идиопатическим ГМП БТ-А в дозе 100 ЕД относительный риск развития цистита был выше в 2,55 раза, а при введении 200 ЕД — в 2,68 раза по сравнению с плацебо. Аналогичная тенденция отмечена и для нейрогенной гиперактивности детрузора: инфекции мочевыводящих путей регистрировались в 1,44 раза чаще при введении 200 ЕД БТ-А по сравнению с контролем диагностики. В качестве факторов риска развития цистита после инъекций БТ-А указаны женский пол и исходный объем остаточной мочи более 100 мл [48]. При этом весьма важно, что назначение антибактериальных препаратов существенно снижает риск развития инфекции мочевыводящих путей после выполнения внутривезикулярных инъекций БТ-А. Так, в большом проспективном наблюдательном исследовании GRACE,

проведенном в четырех европейских странах, всем пациентам перед внутривезикулярными инъекциями БТ-А проводили антибиотикопрофилактику цистита, и клинически значимая инфекция мочевыводящих путей была зарегистрирована только у 0,4 % пациентов [49]. По данным J.A. Bickhaus и соавт. [50], наилучшие результаты достигаются при начале антибиотикопрофилактики за 1 сут до инъекции ботулотоксина и ее продолжения в течение четырех дней после процедуры.

Важным практическим вопросом становятся сроки проведения ботулинотерапии после уже перенесенной инфекции мочевыводящих путей. Результаты ретроспективного исследования J.A. Bickhaus и соавт. [51] показывают, что выполнение первой инъекции БТ-А женщинам с рефрактерным ГМП в течение 30 дней после перенесенного эпизода цистита не увеличивает вероятность развития рецидива после процедуры. Авторы рекомендуют не откладывать проведение ботулинотерапии из-за перенесенной ранее инфекции мочевыводящих путей.

В ряде публикаций указана значительно большая частота инфекции мочевыводящих путей после проведения ботулинотерапии — от 24,1 до 35 % [26, 27, 52–54]. Однако при анализе результатов указанных исследований выясняется, что критерием диагностики инфекции мочевыводящих путей были положительные результаты посева мочи (количество бактериурии  $>10^5$  КОЕ/мл) или лейкоцитурия ( $>5$  лейкоцитов в поле зрения) вне зависимости от наличия клинических симптомов цистита, а проведение антибиотикопрофилактики не являлось обязательным условием выполнения инъекций БТ-А.

Таким образом, профилактическое назначение антибактериальных препаратов сводит к минимуму риск развития инфекции мочевыводящих путей после проведения внутривезикулярных инъекций БТ-А.

### **Внутривезикулярная ботулинотерапия сопровождается задержкой мочи, требующей периодической катетеризации**

Механизм фармакологического эффекта БТ-А у пациентов с ГМП основан на нарушении нервно-мышечной передачи, приводящей к снижению сократительной активности детрузора. У пациентов с детрузорной гиперактивностью это способствует устранению непроизвольных сокращений детрузора и клинически проявляется уменьшением выраженности симптоматики ГМП. В то же время снижение силы сокращения детрузора может приводить к ухудшению опорожнения мочевого пузыря. В этой связи в клинических рекомендациях по лечению ГМП в разделе, посвященном ботулинотерапии, есть указание на наличие риска развития задержки мочи и необходимость обучения больного выполнению периодической самокатетеризации. Во многих случаях именно страх перед невозможностью самостоятельного мочеиспускания удерживает пациентов от выбора данного метода лечения. Однако насколько этот риск развития задержки мочи велик?

В уже упомянутом ранее метаанализе Q.Q. Gong и соавт. [28] риск ухудшения оттока мочи у пациентов с нейрогенным ГМП при применении БТ-А в дозе 200 ЕД по сравнению с плацебо был выше в 5,85 раза, с идиопатическим ГМП при применении 100 ЕД БТ-А — в 13,99 раза. При этом необходимость катетеризации из-за увеличения объема остаточной мочи или задержки мочи была больше только в 1,53 раза у пациентов с нейрогенным ГМП при введении 200 ЕД БТ-А и в 2,31 раза — с идиопатическим ГМП при введении 100 ЕД БТ-А. Однако если перейти к абсолютным значениям по результатам клинических исследований, то оказывается, что риск развития задержки мочи невысок. В мультицентровом рандомизированном контролируемом исследовании, в котором принимали участие мужчины и женщины с рефрактерным ГМП, периодическая катетеризация потребовалась только 4 % пациентов после первой внутривезикулярной инъекции БТ-А в дозе 100 ЕД [36]. Авторы отметили, что у пациентов, которым не потребовалась самокатетеризация после первой инъекции БТ-А, риск задержки мочи и необходимости катетеризации при последующих инъекциях был еще меньше — менее 2 %. В других клинических исследованиях частота задержки мочи после внутривезикулярных инъекций БТ-А, потребовавшей периодической катетеризации, была сходной — 5,4 % [27], 6,9 % [26].

В то же время в ряде других исследований частота периодической катетеризации была значительно ниже. В исследовании D.N. Patel и соавт. [55] 99 женщинам с идиопатическим ГМП выполнили 187 внутривезикулярных инъекций БТ-А в дозе 100 ЕД. Периодическая катетеризация понадобилась только после трех инъекций (1,6 %): в двух случаях развилась острая задержка мочи и в двух — увеличилось количество остаточной мочи до 350 мл. У всех пациентов восстановление мочеиспускания произошло не позже 8 нед. после инъекции. R. Hamid и соавт. [49], анализируя результаты мультицентрового исследования GRACE по использованию ботулинотерапии в реальной клинической практике у 505 пациентов с ГМП, указали на необходимость периодической катетеризации только у 5 (1 %) из них.

Различие в частоте необходимости выполнения периодической катетеризации в некоторых исследованиях связано с разными показаниями для ее начала. Так, в исследованиях V.W. Nitti и соавт. [27], C. Chapple и соавт. [26], V.W. Nitti и соавт. [36] периодическую катетеризацию проводили при увеличении объема остаточной мочи до 200 мл и более, даже при сохранении самостоятельного мочеиспускания. В то же время D.N. Patel и соавт. [55] и R. Hamid и соавт. [49] рекомендовали периодическую катетеризацию только в случаях невозможности самостоятельного мочеиспускания или значительного увеличения объема остаточной мочи более 350–400 мл.

В настоящее время отсутствует консенсус относительно того, при каком объеме остаточной мочи необходимо

начинать периодическую катетеризацию у пациента с самостоятельным мочеиспусканием. Общеизвестно, что объем остаточной мочи более 400 мл оказывает неблагоприятное влияние на верхние мочевые пути, поэтому в мочевом пузыре не должно оказываться мочи больше этой величины. V.W. Nitti и соавт. [27], C. Chapple [26], V.W. Nitti и соавт. [36] в качестве показания к началу периодической катетеризации брали 200 мл и более остаточной мочи, T.A. Marcelissen и соавт. [56] — даже 150 мл. В то же время другие исследователи использовали значительно менее строгие критерии для начала периодической катетеризации [49, 55].

Более единодушно медицинское сообщество в оценке факторов риска задержки мочи после ботулинотерапии. Основным фактором признается нарушение оттока мочи из мочевого пузыря с увеличением объема остаточной мочи до выполнения процедуры, что часто наблюдается у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, женщин с пролапсом тазовых органов и у пациентов старшего возраста [57, 58]. Отмечается также полное согласие относительно того, что связанный с введением БТ-А риск задержки мочи полностью исчезает через 2 нед. после процедуры [58].

Таким образом, накопленный на сегодняшний день опыт показывает, что внутривезикулярные инъекции БТ-А являются высокоэффективным и хорошо переносимым методом лечения пациентов с рефрактерным ГМП. Ботулинотерапия включена в отечественные и зарубежные клинические рекомендации в качестве 3-й линии лечения при идиопатическом и нейрогенном ГМП. Показанием к ее проведению становится неэффективность и/или неудовлетворительная переносимость пероральной фармакотерапии.

В настоящее время единственный ботулотоксин, указанный в клинических рекомендациях, — это онаботулинумтоксин А, известный под торговым наименованием Ботокс®. Данный препарат является первым в мире зарегистрированным ботулотоксином для применения в лечебных целях (1989). Для лечения пациентов с идиопатическим ГМП рекомендована доза

Ботокса® 100 ЕД, с нейрогенным ГМП — 200 ЕД. Отдельно подчеркивается, что другие дозы онаботулинумтоксина А и другие препараты БТ-А (аботулинумтоксин А и инкоботулинумтоксин А) не рекомендованы для использования в урологии, а дозировки онаботулинумтоксина А (Ботокса®) не должны переноситься на другие бренды ботулинического токсина [11]. Клинический эффект БТ-А является дозозависимым, продолжается несколько месяцев, после чего требуются повторные инъекции препарата. При этом их рекомендуют выполнять не ранее, чем через 3 мес. после предыдущей инъекции [10]. При назначении ботулинотерапии пациентам с ГМП необходимо учитывать возможное развитие побочных эффектов, самые частые из которых — инфекции мочевыводящих путей и ухудшение оттока мочи из мочевого пузыря. Несмотря на то что риск их развития относительно невысок, рекомендуется проводить антибактериальную профилактику инфекционных осложнений и обучать пациентов выполнению самокатетеризации.

Таким образом, ботулинотерапия является эффективным, малоинвазивным и хорошо переносимым методом лечения пациентов с рефрактерным ГМП. При выполнении внутривезикулярных инъекций БТ-А на протяжении длительного времени их эффективность не снижается, а переносимость не ухудшается. Представляется целесообразным более широкое применение данной методики лечения в практической медицине.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abrams P., Cardozo L., Fall M., et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society // *Neurourol Urodyn.* 2003. Vol. 21, No. 2. P. 167–178. DOI: 10.1002/nau.10052
2. Irwin D.E., Milsom I., Hunskaar S., et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study // *Eur Urol.* 2006. Vol. 50, No. 6. P. 1306–1314. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.09.019
3. Кузьмин И.В. Эпидемиологические аспекты гиперактивного мочевого пузыря и ургентного недержания мочи // *Урологические ведомости.* 2015. Т. 5, № 3. С. 30–34. DOI: 10.17816/uroved5330-34
4. Кривобородов Г.Г., Тур Е.И., Ширин Д.А. Гиперактивный мочевой пузырь: концепция заболевания и подходы к лечению // *Медицинский совет.* 2021. № 4. С. 121–126. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-121-126
5. Шорманов И.С., Соловьев А.С., Тюзиков И.А., Куликов С.В. Анатомо-физиологические и патофизиологические особенно-



- сти нижних мочевых путей в гендерном и возрастном аспектах // Урологические ведомости. 2021. Т. 11, № 3. С. 241–256. DOI: 10.17816/uroved70710
6. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Борискин А.Г., и др. Коррекция нарушений микроциркуляции у больных с гиперактивностью мочевого пузыря // Нефрология. 2011. Т. 15, № 1. С. 58–64.
7. Abrams P., Kelleher C.J., Kerr L.A., Rogers R.G. Overactive bladder significantly affects quality of life // *Am J Manag Care*. 2000. Vol. 6, (11 Suppl). P. S580–S590.
8. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В. Качество жизни больных с гиперактивностью мочевого пузыря // Урологические ведомости. 2011. Т. 1, № 1. С. 21–26.
9. Кузьмин И.В. Патогенез, клиническое течение и лечение гиперактивности мочевого пузыря: дис. ... д-ра мед. наук. Санкт Петербург, 2007. 360 с.
10. Недержание мочи. Клинические рекомендации Минздрава РФ. 2020. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/8>. Дата обращения: 04.03.2022
11. Harding S.K., Lapitan M.C., Arlandis S. Non-neurogenic female LUTS. Guideline of European Urological Association. 2022. Режим доступа: <https://uroweb.org/guideline/non-neurogenic-female-luts>. Дата обращения: 09.03.2022.
12. Blok V., Castro-Diaz D., Del Popolo G., et al. Neuro-Urology Guideline of European Urological Association. 2022. Режим доступа: <https://uroweb.org/guideline/neuro-urology>. Дата обращения: 04.03.2022.
13. Кузьмин И.В., Кузьмина С.В. Антихолинергическая терапия гиперактивного мочевого пузыря: практические аспекты // РМЖ. Медицинское обозрение. 2021. Т. 5, № 5. С. 273–279. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-273-279
14. Ромих В.В., Захарченко А.В., Кукушкина Л.Ю., и др. Современные представления о гиперактивном мочевом пузыре у женщин. Стратегия выбора лекарственной терапии // Акушерство и гинекология. 2021. № 8. С. 183–191. DOI: 10.18565/aig.2021.8.183-191
15. Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Фезотеродин в лечении гиперактивного мочевого пузыря: фармакологические основы и клинические результаты // Урологические ведомости. 2020. Т. 10, № 2. С. 163–171. DOI: 10.17816/uroved102163-171
16. Кульчавена Е.В., Холтобин Д.П. Гиперактивный мочевой пузырь у сложного пациента: какой препарат выбрать? // Урология. 2021. № 1. С. 120–125. DOI: 10.18565/urology.2021.1.120-125
17. Apostolidis A., Averbek M.A., Sahai A., et al. Can we create a valid treatment algorithm for patients with drug resistant overactive bladder (OAB) syndrome or detrusor overactivity (DO)? Results from a think tank (ICI-RS2015) // *Neurourol Urodyn*. 2017. Vol. 36, No. 4. P. 882–893. DOI: 10.1002/nu.23170
18. Uvin P., Boudes M., Menigoz A., et al. Chronic administration of anticholinergics in rats induces a shift from muscarinic to purinergic transmission in the bladder wall // *Eur Urol*. 2013. Vol. 64, No. 3. P. 502–510. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.05.031
19. Staskin D.R., MacDiarmid S.A. Using anticholinergics to treat overactive bladder: the issue of treatment tolerability // *Am J Med*. 2006. Vol. 119 (3 Suppl 1). P. 9–15. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.12.011
20. Coupland C.A.C., Hill T., Denning T., et al. Anticholinergic drug exposure and the risk of dementia: a nested case-control study // *JAMA Intern Med*. 2019. Vol. 179, No. 8. P. 1084–1093. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.0677
21. Bragg R., Hebel D., Vouri S.M., Pitlick J.M. Mirabegron: a beta-3 agonist for overactive bladder // *Consult Pharm*. 2014. Vol. 29, No. 12. P. 823–837. DOI: 10.4140/TCP.n.2014.823
22. Whitcup S.M. The History of Botulinum Toxins in Medicine: A Thousand Year Journey // *Handb Exp Pharmacol*. 2021. Vol. 263. P. 3–10. DOI: 10.1007/164\_2019\_271
23. Choudhury S., Baker M.R., Chatterjee S., Kumar H. Botulinum Toxin: An Update on Pharmacology and Newer Products in Development // *Toxins (Basel)*. 2021. Vol. 13, No. 1. P. 58. DOI: 10.3390/toxins13010058
24. Dykstra D.D., Sidi A.A., Scott A.B., et al. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients // *J Urol*. 1988. Vol. 139, No. 5. P. 919–922. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)42717-0
25. Schurch B., Stöhrer M., Kramer G., et al. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results // *J Urol*. 2000. Vol. 164 (3 Pt 1). P. 692–697. DOI: 10.1097/00005392-200009010-00018
26. Chapple C., Sievert K.D., MacDiarmid S., et al. Onabotulinum-toxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Eur Urol*. 2013. Vol. 64, No. 2. P. 249–256. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.04.001
27. Nitti V.W., Dmochowski R., Herschorn S., et al. Onabotulinum-toxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial // *J Urol*. 2013. Vol. 189, No. 6. P. 2186–2193. DOI: 10.1016/j.juro.2012.12.022
28. Gong Q.Q., Xu Y.Q., Xu J., et al. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Using Botulinum Toxin A at Different Dosages for Urinary Incontinence in Patients With Overactive Bladder // *Front Pharmacol*. 2020. Vol. 10. P. 1618. DOI: 10.3389/fphar.2019.01618
29. Chohan N., Hilton P., Brown K., Dixon L. Efficacy and duration of response to botulinum neurotoxin A (onabotulinumA) as a treatment for detrusor overactivity in women // *Int Urogynecol J*. 2015. Vol. 26, No. 11. P. 1605–1612. DOI: 10.1007/s00192-015-2751-4
30. Apostolidis A., Dasgupta P., Fowler C.J. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity // *Eur Urol*. 2006. Vol. 49, No. 4. P. 644–650. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.12.010
31. Dan Spinu A., Gabriel Bratu O., Cristina Diaconu C., et al. Botulinum toxin in low urinary tract disorders – over 30 years of practice (Review) // *Exp Ther Med*. 2020. Vol. 20, No. 1. P. 117–120. DOI: 10.3892/etm.2020.8664
32. Кривобородов Г.Г., Васильев А.В., Шумило Д.В., и др. Внутривезикулярные инъекции ботулинического токсина типа А у больных с гиперактивным мочевым пузырем // Урология. 2010. № 3. С. 36–40.
33. Архиреев А.С., Ромих В.В., Пантелеев В.В., и др. Эффективность лечения больных нейрогенной и идиопатической детрузорной гиперактивностью в зависимости от дозы ботулинического токсина типа А // Экспериментальная и клиническая урология. 2017. № 3. С. 98–103.
34. Филиппова Е.С., Баженов И.В., Зырянов А.В., и др. Оценка клинической эффективности внутривезикулярных инъекций ботулинического токсина типа А в дозе 100 ЕД у пациентов с рассеянным склерозом с нейрогенной детрузорной гиперактив-

- ностью // Урологические ведомости. 2020. Т. 10, № 1. С. 25–32. DOI: 10.17816/uroved10125-32
- 35.** Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Игнашов Ю.А. Ботулинический токсин типа А в лечении синдрома болезненного мочевого пузыря у женщин: первые результаты // Урологические ведомости. 2018. Т. 8, № 2. С.5–10. DOI: 10.17816/uroved825-10
- 36.** Nitti V.W., Ginsberg D., Sievert K.D., et al. Durable Efficacy and Safety of Long-Term OnabotulinumtoxinA Treatment in Patients with Overactive Bladder Syndrome: Final Results of a 3.5-Year Study // *J Urol*. 2016. Vol. 196, No. 3. P. 791–800. DOI: 10.1016/j.juro.2016.03.146
- 37.** Rovner E., Kohan A., Chartier-Kastler E., et al. Long-Term Efficacy and Safety of Onabotulinumtoxin A in Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity Who Completed 4 Years of Treatment // *J Urol*. 2016. Vol. 196, No. 3. P. 801–808. DOI: 10.1016/j.juro.2016.04.046
- 38.** Datta S.N., Roosen A., Pullen A., et al. Immunohistochemical expression of muscarinic receptors in the urothelium and suburothelium of neurogenic and idiopathic overactive human bladders, and changes with botulinum neurotoxin administration // *J Urol*. 2010. Vol. 184, No. 6. P. 2578–2585. DOI: 10.1016/j.juro.2010.07.034
- 39.** Elbaset M.A., Taha D.E., El-Hefnawy A.S., et al. Assessment of Anticholinergic Use After Fading of BTX-A Effects in Refractory Idiopathic Overactive Bladder: A Prospective Blinded Randomized Trial // *Int Neurourol J*. 2019. Vol. 23, No. 3. P. 240–248. DOI: 10.5213/inj.1938098.049
- 40.** Compérat E., Reitz A., Delcourt A., 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. Vol. 50. P. 1058–1064. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.01.025
- 41.** Temeltas G., Tikiz C., Dagci T., et al. The effects of botulinum-A toxin on bladder function and histology in spinal cord injured rats: is there any difference between early and late application? // *J Urol*. 2005. Vol. 174. P. 2393–2396. DOI: 10.1097/01.ju.0000180410.78774.b5
- 42.** Pascali M.P., Mosiello G., Boldrini R., et al. Effects of botulinum toxin type A in the bladder wall of children with neurogenic bladder dysfunction: a comparison of histological features before and after injections // *J Urol*. 2011. Vol. 185(6 Suppl). P. 2552–2557. DOI: 10.1016/j.juro.2011.01.019
- 43.** Apostolidis A., Jacques T.S., Freeman A., et al. Histological changes in the urothelium and suburothelium of human overactive bladder following intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A for the treatment of neurogenic or idiopathic detrusor overactivity // *Eur Urol*. 2008. Vol. 53, No. 6. P. 1245–1253. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.02.037
- 44.** Haferkamp A., Schurch B., Reitz A., et al. Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type a in overactive neurogenic bladder // *Eur Urol*. 2004. Vol. 46, No. 6. P. 784–791. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.07.011
- 45.** Fasano G., Grimaldi L., Nisi G., et al. The Regenerative Effects of Botulinum Toxin A: New Perspectives // *Journal of Investigative Surgery*. 2022. P. 1–2. DOI: 10.1080/08941939.2021.2008553
- 46.** Vince R., Tracey A., Deebel N.A., et al. Effects of vesical and perfusion pressure on perfusate flow, and flow on vesical pressure, in the isolated perfused working pig bladder reveal a potential mechanism for the regulation of detrusor compliance // *Neurourol Urodyn*. 2017. Vol. 37, No. 2. P. 642–649. DOI: 10.1002/nau.23362
- 47.** Jia C., Xing T., Shang Z., et al. Botulinum toxin A improves neurogenic bladder fibrosis by suppressing transforming growth factor  $\beta$ 1 expression in rats // *Transl Androl Urol*. 2021. Vol. 10, No. 5. P. 2000–2007. DOI: 10.21037/tau-21-62
- 48.** Jiang Y.H., Ong H.L., Kuo H.C. Predictive factors of adverse events after intravesical suburothelial onabotulinumtoxinA injections for overactive bladder syndrome—A real-life practice of 290 cases in a single center // *Neurourol Urodyn*. 2017. Vol. 36, No. 1. P. 142–147. DOI:10.1002/nau.22892
- 49.** Hamid R., Lorenzo-Gomez M.F., Schulte-Baukloh H., et al. OnabotulinumtoxinA is a well tolerated and effective treatment for refractory overactive bladder in real-world practice // *Int Urogynecol J*. 2021. Vol. 32, No. 1. P. 65–74. DOI: 10.1007/s00192-020-04423-0
- 50.** Bickhaus J.A., Vaughan M., Truong T., et al. A comparison of antibiotic prophylaxis regimens to decrease the risk of post-procedure urinary tract infection after onabotulinum toxin A injection // *Int Urogynecol J*. 2020. Vol. 31, No. 9. P. 1907–1912. DOI: 10.1007/s00192-020-04230-7
- 51.** Bickhaus J.A., Bradley M.S., Amundsen C.L., et al. Does a Recent Urinary Tract Infection Increase the Risk of Postprocedure Urinary Tract Infection After Onabotulinum Toxin A? // *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2021. Vol. 27, No. 2. P. 121–125. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000753
- 52.** Visco A.G., Brubaker L., Richter H.E., et al. Anticholinergic therapy vs. onabotulinumtoxinA for urgency urinary incontinence // *N Engl J Med*. 2012. Vol. 367, No. 19. P. 1803–1813. DOI: 10.1056/NEJMoa1208872
- 53.** Amundsen C.L., Richter H.E., Menefee S.A., et al. OnabotulinumtoxinA vs Sacral Neuromodulation on Refractory Urgency Urinary Incontinence in Women: A Randomized Clinical Trial // *JAMA*. 2016. Vol. 316, No. 13. P. 1366–1374. DOI:10.1001/jama.2016.14617
- 54.** Herschorn S., Kohan A., Aliotta P., et al. The efficacy and safety of onabotulinumtoxinA or solifenacin compared with placebo in solifenacin naïve patients with refractory overactive bladder: results from a multicenter, randomized, double-blind phase 3b trial // *J Urol*. 2017. Vol. 198, No. 1. P. 167–175. DOI: 10.1016/j.juro.2017.01.06
- 55.** Patel D.N., Jamnagerwalla J., Houman J., et al. What is the true catheterization rate after intravesical onabotulinumtoxinA injection? // *Int Urogynecol J*. 2018. Vol. 29, No. 7. P. 1005–1009. DOI: 10.1007/s00192-017-3440-2
- 56.** Marcelissen T.A., Rahnama'i M.S., Snijkers A., et al. Long-term follow-up of intravesical botulinum toxin-A injections in women with idiopathic overactive bladder symptoms // *World J Urol*. 2017. Vol. 35, No. 2. P. 307–311. DOI: 10.1007/s00345-016-1862-y
- 57.** Osborn D.J., Kaufman M.R., Mock S., et al. Urinary retention rates after intravesical onabotulinumtoxinA injection for idiopathic overactive bladder in clinical practice and predictors of this outcome // *Neurourol Urodyn*. 2015. Vol. 34. P. 675–678. DOI: 10.1002/nau.22642
- 58.** Miotla P., Cartwright R., Skorupska K., et al. Urinary retention in female OAB after intravesical Botox injection: who is really at risk? // *Int Urogynecol J*. 2017. Vol. 28, No. 6. P. 845–850. DOI: 10.1007/s00192-016-3212-4

## REFERENCES

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2003;21(2):167–178. DOI:10.1002/nau.10052
2. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*. 2006;50(6):1306–1314. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.09.019
3. Kuzmin IV. Epidemiological aspects of overactive bladder and urge urinary incontinence. *Urologicheskie ведомosti*. 2015;5(3):30–34. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved5330-34
4. Krivoborodov GG, Tur EI, Shirin DA. Hyperactive bladder the concept of disease and paradigms in the treatment. *Medical Council*. 2021;4(4):121–126. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-121-126
5. Shormanov IS, Solovyov AS, Tyuzikov IA, Kulikov SV. Anatomical, physiological and pathophysiological features of the lower urinary tract in gender and age aspects. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2021;11(3):241–256. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved70710
6. Al-Shukri SH, Kuzmin IV, Boriskin AG, et al. Correction of micro-circulatory disorders in patients with overactive bladder. *Nephrology (St. Petersburg)*. 2011;15(1):58–64. Cited: 2022 March 04 (In Russ.)
7. Abrams P, Kelleher CJ, Kerr LA, Rogers RG. Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Manag Care*. 2000;6(11 Suppl):S580–S590. Cited: 2022 March 09
8. Al-Shukri SH, Kuzmin IV. Quality of life in patients with overactive bladder. *Urologicheskie ведомosti*. 2011;1(1):21–26. (In Russ.) Cited: 2022 March 04
9. Kuzmin IV. Patogenez, klinicheskoe techenie i lechenie giperaktivnosti mochevogo puzыrya [dissertation]. Saint Petersburg; 2007. 360 p. (In Russ.)
10. Nederzhanie mochi. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava RF. 2020. Available from: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/8>
11. Harding CK, Lapitan MC, Arlandis S. Non-neurogenic female LUTS. Guideline of European Urological Association. 2022. Available from: <https://uroweb.org/guideline/non-neurogenic-female-luts>
12. Blok B, Castro-Diaz D, Del Popolo G, et al. Neuro-Urology / Guideline of European Urological Association. 2022. Available from: <https://uroweb.org/guideline/neuro-urology>
13. Kuzmin IV, Kuzmina SV. Anticholinergic therapy of an overactive bladder: clinical practice aspects. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(5):273–279. (In Russ.) DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-273-279
14. Romikh VV, Zakharchenko AV, Kukushkina LYu, et al. Current concepts of the overactive bladder in women. Strategy for choosing drug therapy. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;8(8):183–191. (In Russ.) DOI: 10.18565/aig.2021.8.183-191
15. Kuzmin IV, Al-Shukri SH. Fesoterodine for the treatment of overactive bladder: pharmacological bases and clinical results. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2020.10(2):163–171. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved102163-171
16. Kulchavenya EV, Kholobin DP. Overactive bladder in a complicated patient: which drug to choose? *Urologiya*. 2021;1(1):120–125 (In Russ.) DOI: 10.18565/urology.2021.1.120-125
17. Apostolidis A, Averbek MA, Sahai A, et al. Can we create a valid treatment algorithm for patients with drug resistant overactive bladder (OAB) syndrome or detrusor overactivity (DO)? Results from a think tank (ICI-RS2015). *Neurourol Urodyn*. 2017;36(4):882–893. DOI: 10.1002/nau.23170
18. Uvin P, Boudes M, Menigoz A, et al. Chronic administration of anticholinergics in rats induces a shift from muscarinic to purinergic transmission in the bladder wall. *Eur Urol*. 2013;64(3):502–510. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.05.031
19. Staskin DR, MacDiarmid SA. Using anticholinergics to treat overactive bladder: the issue of treatment tolerability. *Am J Med*. 2006;119(3 Suppl 1):9–15. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.12.011
20. Coupland CAC, Hill T, Denning T, et al. Anticholinergic drug exposure and the risk of dementia: a nested case-control study. *JAMA Intern Med*. 2019;179(8):1084–1093. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.0677
21. Bragg R, Hebel D, Vouri SM, Pittlick JM. Mirabegron: a beta-3 agonist for overactive bladder. *Consult Pharm*. 2014;29(12):823–837. DOI: 10.4140/TCP.n.2014.823
22. Whitcup SM. The History of Botulinum Toxins in Medicine: A Thousand Year Journey. *Handb Exp Pharmacol*. 2021;263:3–10. DOI: 10.1007/164\_2019\_271
23. Choudhury S, Baker MR, Chatterjee S, Kumar H. Botulinum Toxin: An Update on Pharmacology and Newer Products in Development. *Toxins (Basel)*. 2021;13(1):58. DOI: 10.3390/toxins13010058
24. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, et al. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol*. 1988;139(5):919–922. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)42717-0
25. Schurch B, Stöhrer M, Kramer G, et al. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol*. 2000;164(3 Pt 1):692–697. DOI: 10.1097/00005392-200009010-00018
26. Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S, et al. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol*. 2013;64(2):249–256. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.04.001
27. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, et al. Onabotulinumtoxin A for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol*. 2013;189(6):2186–2193. DOI: 10.1016/j.juro.2012.12.022
28. Gong QQ, Xu YQ, Xu J, et al. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Using Botulinum Toxin A at Different Dosages for Urinary Incontinence in Patients With Overactive Bladder. *Front Pharmacol*. 2020;10:1618. DOI: 10.3389/fphar.2019.01618
29. Chohan N, Hilton P, Brown K, Dixon L. Efficacy and duration of response to botulinum neurotoxin A (onabotulinumA) as a treatment for detrusor overactivity in women. *Int Urogynecol J*. 2015;26(11):1605–1612. DOI: 10.1007/s00192-015-2751-4
30. Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol*. 2006;49(4):644–660. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.12.010
31. Dan Spinu A, Gabriel Bratu O, Cristina Diaconu C, et al. Botulinum toxin in low urinary tract disorders – over 30 years of practice (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(1):117–120. DOI: 10.3892/etm.2020.8664
32. Krivoborodov GG, Vasiliev AV, Shumilo DV, et al. Botulinum toxin type A in patients with overactive bladder. *Urologiya*. 2010;3(3):36–40. (In Russ.)
33. Arkhireev AS, Romikh VV, Panteleyev VV, et al. The efficacy of therapy in patients with neurogenic and idiopathic detrusor hyperac-



- tivity depending on the dose of botulinum toxin type A. *Experimental and Clinical Urology*. 2017;(3):98–103. (In Russ.)
- 34.** Filippova ES, Bazhenov IV, Zyrjanov AV, et al. Clinical effectiveness of intradetrusor injections of botulinum toxin type a in dose 100 units in multiple sclerosis patients with neurogenic detrusor overactivity. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2020;10(1):25–32. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved10125-32
- 35.** Al-Shukri SH, Kuzmin IV, Slesarevskaya MN, Ignashov YuA. Botulinum toxin type A in the treatment of bladder pain syndrome in women: initial results. *Urologicheskie vedomosti*. 2018;8(2):5–10. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved825-10
- 36.** Nitti VW, Ginsberg D, Sievert KD, et al. Durable Efficacy and Safety of Long-Term OnabotulinumtoxinA Treatment in Patients with Overactive Bladder Syndrome: Final Results of a 3.5-Year Study. *J Urol*. 2016;196(3):791–800. DOI: 10.1016/j.juro.2016.03.146
- 37.** Rovner E, Kohan A, Chartier-Kastler E, et al. Long-Term Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity Who Completed 4 Years of Treatment. *J Urol*. 2016;196(3):801–808. DOI: 10.1016/j.juro.2016.04.046
- 38.** Datta SN, Roosen A, Pullen A, et al. Immunohistochemical expression of muscarinic receptors in the urothelium and suburothelium of neurogenic and idiopathic overactive human bladders, and changes with botulinum neurotoxin administration. *J Urol*. 2010;184(6):2578–2585. DOI: 10.1016/j.juro.2010.07.034
- 39.** Elbaset MA, Taha DE, El-Hefnawy AS, et al. Assessment of Anticholinergic Use After Fading of BTX-A Effects in Refractory Idiopathic Overactive Bladder: A Prospective Blinded Randomized Trial. *Int Neurourol J*. 2019;23(3):240–248. DOI: 10.5213/inj.1938098.049
- 40.** Comp erat E, Reitz A, Delcourt A, 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;50:1058–1064. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.01.025
- 41.** Temeltas G, Tikiz C, Dagci T, et al. The effects of botulinum-A toxin on bladder function and histology in spinal cord injured rats: is there any difference between early and late application? *J Urol*. 2005;174:2393–2396. DOI: 10.1097/01.ju.0000180410.78774.b5
- 42.** Pascali MP, Mosiello G, Boldrini R, et al. Effects of botulinum toxin type A in the bladder wall of children with neurogenic bladder dysfunction: a comparison of histological features before and after injections. *J Urol*. 2011;185(6 Suppl):2552–2557. DOI: 10.1016/j.juro.2011.01.019
- 43.** Apostolidis A, Jacques TS, Freeman A, et al. Histological changes in the urothelium and suburothelium of human overactive bladder following intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A for the treatment of neurogenic or idiopathic detrusor overactivity. *Eur Urol*. 2008;53(6):1245–1253. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.02.037
- 44.** Haferkamp A, Schurch B, Reitz 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):784–791. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.07.011
- 45.** Fasano G, Grimaldi L, Nisi G, et al. The Regenerative Effects of Botulinum Toxin A: New Perspectives. *J Invest Surg*. 2022:1–2. DOI: 10.1080/08941939.2021.2008553
- 46.** Vince R, Tracey A, Deebel NA, et al. Effects of vesical and perfusion pressure on perfusate flow, and flow on vesical pressure, in the isolated perfused working pig bladder reveal a potential mechanism for the regulation of detrusor compliance. *Neurourol Urodyn*. 2017;37(2):642–649. DOI: 10.1002/nau.23362
- 47.** Jia C, Xing T, Shang Z, et al. Botulinum toxin A improves neurogenic bladder fibrosis by suppressing transforming growth factor  $\beta$ 1 expression in rats. *Transl Androl Urol*. 2021;10(5):2000–2007. DOI: 10.21037/tau-21-62
- 48.** Jiang YH, Ong HL, Kuo HC. Predictive factors of adverse events after intravesical suburothelial onabotulinumtoxinA injections for overactive bladder syndrome-A real-life practice of 290 cases in a single center. *Neurourol Urodyn*. 2017;36(1):142–147. DOI: 10.1002/nau.22892
- 49.** Hamid R, Lorenzo-Gomez MF, Schulte-Baukloh H, et al. Onabotulinumtoxin A is a well tolerated and effective treatment for refractory overactive bladder in real-world practice. *Int Urogynecol J*. 2021;32(1):65–74. DOI: 10.1007/s00192-020-04423-0
- 50.** Bickhaus JA, Vaughan M, Truong T, et al. A comparison of antibiotic prophylaxis regimens to decrease the risk of post-procedure urinary tract infection after onabotulinum toxin A injection. *Int Urogynecol J*. 2020;31(9):1907–1912. DOI: 10.1007/s00192-020-04230-7
- 51.** Bickhaus JA, Bradley MS, Amundsen CL, et al. Does a Recent Urinary Tract Infection Increase the Risk of Postprocedure Urinary Tract Infection After Onabotulinum Toxin A? *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2021;27(2):121–125. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000753
- 52.** Visco AG, Brubaker L, Richter HE, et al. Anticholinergic therapy vs. onabotulinumtoxinA for urgency urinary incontinence. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1803–1813. DOI: 10.1056/NEJMoa1208872
- 53.** Amundsen CL, Richter HE, Menefee SA, et al. OnabotulinumtoxinA vs Sacral Neuromodulation on Refractory Urgency Urinary Incontinence in Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(13):1366–1374. DOI: 10.1001/jama.2016.14617
- 54.** Herschorn S, Kohan A, Aliotta P, et al. The efficacy and safety of onabotulinumtoxinA or solifenacin compared with placebo in solifenacin naive patients with refractory overactive bladder: results from a multicenter, randomized, double-blind phase 3b trial. *J Urol*. 2017;198(1):167–175. DOI: 10.1016/j.juro.2017.01.06
- 55.** Patel DN, Jamnagerwalla J, Houman J, et al. What is the true catheterization rate after intravesical onabotulinumtoxinA injection? *Int Urogynecol J*. 2018;29(7):1005–1009. DOI: 10.1007/s00192-017-3440-2
- 56.** Marcelissen TA, Rahnema'i MS, Sniijkers A, et al. Long-term follow-up of intravesical botulinum toxin-A injections in women with idiopathic overactive bladder symptoms. *World J Urol*. 2017;35(2):307–311. DOI: 10.1007/s00345-016-1862-y
- 57.** Osborn DJ, Kaufman MR, Mock S, et al. Urinary retention rates after intravesical onabotulinumtoxinA injection for idiopathic overactive bladder in clinical practice and predictors of this outcome. *Neurourol Urodyn*. 2015;34:675–678. DOI: 10.1002/nau.22642
- 58.** Miotla P, Cartwright R, Skorupska K, et al. Urinary retention in female OAB after intravesical Botox injection: who is really at risk? *Int Urogynecol J*. 2017;28(6):845–850. DOI: 10.1007/s00192-016-3212-4

## ОБ АВТОРАХ

**\*Игорь Валентинович Кузьмин**, д-р мед. наук, профессор кафедры урологии; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7724-7832>; eLibrary SPIN: 2684-4070; Scopus: 56878681300; e-mail: [kuzminigor@mail.ru](mailto:kuzminigor@mail.ru)

**Маргарита Николаевна Слесаревская**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник НИЦ урологии НИИ хирургии и неотложной медицины; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4911-6018>; eLibrary SPIN: 9602-7775; Scopus: 57196117211; e-mail: [mns-1971@yandex.ru](mailto:mns-1971@yandex.ru)

**Рефат Эльдарович Амдий**, д-р мед. наук, профессор кафедры урологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1305-5791>; eLibrary SPIN: 2399-7041; Scopus: 6506347944; e-mail: [r.e.amdiy@mail.ru](mailto:r.e.amdiy@mail.ru)

**Татьяна Владимировна Улитко**, старший лаборант кафедры клинической анатомии и оперативной хирургии им. проф. М.Г. Привеса; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3521-8048>; e-mail: [ulitko-ta@yandex.ru](mailto:ulitko-ta@yandex.ru)

**Сальман Хасунович Аль-Шукри**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой урологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4857-0542>; eLibrary SPIN: 2041-8837; Scopus: 6506423220; e-mail: [alshukri@mail.ru](mailto:alshukri@mail.ru)

## AUTHORS' INFO

**\*Igor V. Kuzmin**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Urology; address: 6-8, L'va Tolstogo st., Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7724-7832>; eLibrary SPIN: 2684-4070; Scopus: 56878681300; e-mail: [kuzminigor@mail.ru](mailto:kuzminigor@mail.ru)

**Margarita N. Slesarevskaya**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Research Center of Urology of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4911-6018>; eLibrary SPIN: 9602-7775; Scopus: 57196117211; e-mail: [mns-1971@yandex.ru](mailto:mns-1971@yandex.ru)

**Refat E. Amdiy**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Urology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1305-5791>; eLibrary SPIN: 2399-7041; Scopus: 6506347944; e-mail: [r.e.amdiy@mail.ru](mailto:r.e.amdiy@mail.ru)

**Tatiana V. Ulitko**, Senior Laboratory Assistant, Department of Clinical Anatomy and Operative Surgery named after prof. M.G. Prives; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3521-8048>; e-mail: [ulitko-ta@yandex.ru](mailto:ulitko-ta@yandex.ru)

**Salman Kh. Al-Shukri**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Urology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4857-0542>; eLibrary SPIN: 2041-8837; Scopus: 6506423220; e-mail: [alshukri@mail.ru](mailto:alshukri@mail.ru)

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author