

A型肉毒杆菌毒素在多发性硬化症伴神经源性逼尿肌过度活动患者膀胱内注射100单位的临床疗效评价

CLINICAL EFFECTIVENESS OF INTRADETRUSOR INJECTIONS OF BOTULINUM TOXIN TYPE A IN DOSE 100 UNITS IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS WITH NEUROGENIC DETRUSOR OVERACTIVITY

© E.S. Filippova^{1,2}, I.V. Bazhenov^{1,2}, A.V. Zyrjanov^{1,2}, V.N. Zhuravlev¹, I.V. Borzunov¹, G.S. Ustinov¹

¹Urals State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia;

²Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia

For citation: 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. <https://doi.org/10.17816/uroved10125-32>

Received: 16.01.2020

Revised: 12.02.2020

Accepted: 19.03.2020

⊕ **研究现实性。**A型肉毒杆菌毒素（A型肉毒杆菌毒素）经膀胱注射治疗神经源性下尿路功能障碍（NLUTD）患者逼尿肌多动症状的效果良好，推荐剂量为200和300单位。现有的强制医疗保险费率不包括逼尿肌内注射200单位药物的费用，而且经常迫使临床医生对特发性和神经性逼尿肌过度活跃的患者使用较低剂量（100单位）。**目的**评价逼尿肌内注射100单位A型肉毒杆菌毒素对多发性硬化背景下神经源性下尿路功能障碍患者的疗效。**材料与方法。**该研究包括28例神经源性逼尿肌过度活动的多发性硬化症患者，其对保守治疗有抵抗。所有患者均接受膀胱内注射100单位的A型肉毒杆菌毒素。在手术后1、3、6个月评估肉毒杆菌治疗的效果。结果。28例患者均取得临床改善。尿动力学研究显示，逼尿肌注射肉毒杆菌毒素3个月后，最大膀胱容积增加119.9±37.6% ($p < 0.05$)，第一次逼尿肌不自主收缩时膀胱容积增加74.8 ± 21.4% ($p < 0.05$)，亢进时最大逼尿肌压力减少53.5±29.7% ($p < 0.05$)。神经源性膀胱症状量表（NBSS）总分由38.04 ± 14.27降至29.06 ± 14.46 ($p = 0.000$)，主要原因为尿失禁和尿急。SF-Qualiveen总分从2.32 ± 0.70下降到1.61 ± 0.85 ($p = 0.000$)。2例患者在肉毒杆菌治疗前进行了自我导尿，4例患者在手术后进行了自体导尿。**结论。**在多发性硬化症背景下对NLUTD患者进行100单位A型肉毒杆菌毒素的逼尿肌内注射可改善尿动力学参数，这在6个月的随访中，患者的临床症状显著下降，生活质量提高。使用低剂量肉毒杆菌毒素不能完全缓解神经源性逼尿肌过度活动的症状，但导致只有7%的患者需要自我导尿。

⊕ **关键词：**神经源性膀胱；逼尿肌过度活跃；肉毒杆菌毒素

⊕ Intravesical injections of botulinum toxin type A (BTA) demonstrate good results in treatment of detrusor overactivity symptoms in patients with neurogenic low urinary tract dysfunction (NLUTD) when use in recommended doses of 200 and 300 Units. In clinical practice a government insurance dose not cover the price for the 200 BTA Units and only 100 Units may be injected in patients with neurogenic and nonneurogenic detrusor overactivity. **The aim** was to evaluate the efficiency of intradetrusor injections of BTA in patients with NLUTD. **Materials and methods.** The study included 28 MS patients with resistant to medical treatment neurogenic detrusor overactivity. All patients received intradetrusor injections of 100 BTA Units. The results were assessed after 1, 3 and 6 months after procedure. **Results.** Clinical improvement had been achieved in all 28 patients. According to the urodynamic studies three months after BTA injections maximal cystometric capacity increased by 119.9 ± 37.6% ($p < 0,05$), volume at first detrusor involuntary contraction increased by 74.8 ± 21.4% ($p < 0,05$), maximal detrusor pressure at involuntary contraction decreased by 53.5 ± 29.7% ($p < 0,05$). The NBSS total score decreased from 38.04 ± 14.27 to 29.06 ± 14.46 ($p = 0,000$), mainly because of questions about incontinence and urgency. SF-Qualiveen total score turned from 2.32 ± 0.70 to 1.61 ± 0.85 ($p = 0.000$). Before procedure 2 patients performed intermittent catheterization, 4 patients catheterized after BTA injections. **Conclusion.** Intradetrusor injection of 100 BTA Units in MS patients with NLUTD resulted in improvement of urodynamic parameters followed by reduction of clinical symptoms and life quality improvement for 6 months of observation. Using of BTA low dose didn't provide a total abortion of neurogenic detrusor overactivity symptoms but led to the starting of IC only in 2 patients.

⊕ **Keywords:** neurogenic bladder; detrusor overactivity; botulinum toxin.

绪论

A型肉毒杆菌毒素(A型肉毒杆菌毒素)经膀胱注射对神经源性下尿路功能障碍(NLUTD)患者逼尿肌多动症状的严重程度有较好的缓解效果。该手术减少排尿,减少紧急尿失禁,改善尿动力学参数,并改善患者的生活质量[1]。肉毒杆菌毒素的主要作用机制是阻断神经肌肉突触中乙酰胆碱的突触前释放[2,3]。药物直接对膀胱尿路上皮的特殊作用也被描述[4]。

2004年,A.Reitz[5]发表了欧洲首次使用A型肉毒杆菌毒素逼尿肌治疗200例神经源性逼尿肌过度活动(NDOA)患者的数据。病人接受逼尿肌注射300单位的A型肉毒杆菌毒素。作者注意到治疗后12周和36周尿动力学参数有显著改善。自2011年以来,已有研究结果为A型肉毒杆菌毒素在神经源性逼尿肌过度活跃的治疗方面提供了高水平的证据。发表了一项DIGNITY多中心、随机、双盲、安慰剂对照尊严研究(Double-Blind Investigation of Purified Neurotoxin Complex in Neurogenic Detrusor Overactivity)的结果[6]。这项研究涉及欧洲、北美、南美、南非和亚洲的63个中心,包括275名因NDOA导致尿失禁的患者:154名多发性硬化患者和121名脊髓损伤后患者。患者被随机分成三组:92人接受200单位A型肉毒杆菌毒素膀胱内注射的剂量,91人接受300单位A型肉毒杆菌毒素的剂量,还有92人接受安慰剂[6]。DIGNITY项目还包括一项覆盖全球85个中心的第二项研究。D. Ginsberg等在2012年发表的研究结果为A型肉毒杆菌毒素治疗神经源性逼尿肌过度活跃的有效性提供了高水平的证据[7]。这是一个大型研究项目,包括416名NDOA患者(227名因多发性硬化症,189名因脊髓损伤)。2016年,T. Cheng[8]对A型肉毒杆菌毒素逼尿肌在NDOA患者中的有效性和安全性进行综合分析,结果证实了对NDOA肉毒杆菌治疗的有效性和安全性。

根据A. Apostolidis[9],当使用剂量为200单位的A型肉毒杆菌毒素治疗由于脊柱损伤

的NDOA患者时,与使用剂量为50和100单位的A型肉毒杆菌毒素相比,观察到最大的效果和作用时间。与此同时,一些研究人员指出,使用200或300单位的药物在泌尿系统疗效和生活质量改善方面没有显著差异[10]。如A. S. Arhireev[11]所示,大剂量的A型肉毒杆菌毒素不能保证长期改善膀胱功能,而200单位高剂量的A型肉毒杆菌毒素一样有效。作者建议神经源性患者注射200单位,特发性逼尿肌过度活跃患者注射100单位。

为了降低肉毒杆菌毒素给药后尿潴留的风险,U. Mehnert[12]试图将NDOA患者在多发性硬化症背景下的剂量减少到100单位,0.9%NaCl溶液稀释10毫升。研究表明,12周内给予该剂量的药物可改善尿动力学参数,减轻尿急症状。

俄罗斯成人神经源性下尿路功能障碍临床指南建议使用至少200单位的肉毒毒素治疗神经源性逼尿肌过度活跃,然而,现有的强制医疗保险费率不包括膀胱注射200单位药物的费用,而且常常迫使临床医生对特发性和神经性逼尿肌过度活跃的患者使用较低剂量(100单位)。

目的评价膀胱注射100单位A型肉毒杆菌毒素对多发性硬化背景下神经源性逼尿肌过度活跃患者的疗效。

材料与方法

这项工作2017至2019年斯维尔德洛夫斯克地区泌尿科中心的国家自治医疗机构斯维尔德洛夫斯克地区Sverdlovsk regional clinical hospital No.1基础上开展了。该研究包括28名年龄在18—70岁(平均年龄为 38.76 ± 12.43 岁)的患有多样硬化化的NDOA患者(女性64.3%,男性35.7%)。7%的患者出现原发性进展,37%的患者出现二级进展,56%的患者出现缓解。平均EDSS(Expanded Disability Status Scale)评分为 3.94 ± 2.10 分。所有保守治疗前服用M-holinoblokator的患者均无临床疗效。

患者接受标准化检查,包括收集投诉和病历、体格检查和一般临床实验室检查(验尿、对抗生素敏感性定义的菌群尿培养、生化血液测试),膀胱和上尿路的超声波检查,填写3天排尿或自我导尿日记,填写有效的俄语版本的问卷(SF-Qualiveen—与排尿障碍相关的生活质量问卷的简短形式,NBSS—神经源性膀胱症状量表),尿流测定与排尿的最大速率的测定(Q_{max} ,毫升/秒),排尿量和残余尿量,对Triton设备(Laborie Medical Technologies,加拿大)进行了全面的尿动态研究,膀胱充盈率为25毫升/秒,并测定了最大膀胱测量容量(MCC,毫升),第一次非随意收缩时的最大逼尿肌压力($P_{det_{max} IDC}$,厘米 H_2O)和第一次非随意收缩时的膀胱容积($V_{1 IDC}$,毫升)。

研究包括以下几个阶段:A型肉毒杆菌毒素治疗前患者的综合检查(第一次去看医生);在泌尿科医院进行肉毒杆菌治疗(第二次去看医生);在A型肉毒杆菌毒素治疗后1、3、6个月完成问卷调查(第3、4、5次);3个月后复查尿流量及全面的尿动态研究(第4次);肉毒杆菌治疗的最终效果评价(第6次)。

A型肉毒杆菌毒素注射方法:在静脉麻醉下进行尿道膀胱镜检查,然后通过尿道膀胱镜器械通道插入内窥镜针,在逼尿肌20点处注射100单位A肉毒杆菌毒素逼尿肌(肉毒杆菌毒素),根据逼尿肌壁厚度,注射深度2–3–5 mm。

所有患者自愿知情同意为研究进行侵入性操作、血液和尿液取样。本研究设计获得了国家自治医疗机构斯维尔德洛夫斯克地区Sverdlovsk regional clinical hospital No. 1当地伦理委员会的批准。

统计数据处理使用Windows软件包SPSS23.0。用Student *t*检验来评估平均值差异的信度。

结果

参与研究的患者抱怨尿频(88%),迫切想要排尿(100%),紧急尿失禁(85%),排尿困

难(61%)。根据日记,白天排尿的平均数量范围从 $5 \pm 2.3 \sim 17 \pm 3.6$ (平均为 9.5 ± 3.6),晚上从 $0 \sim 7 \pm 1.2$ (平均为 2.4 ± 1.8),平均单次尿量为 $66.5 \pm 51.4 \sim 339.3 \pm 147.9$ 毫升(平均为 160.8 ± 73.4 毫升)。根据NBSS总体症状严重程度为 38.08 ± 17.27 分,失禁范围为 14.11 ± 8.18 分,尿液蓄积/排空范围为 13.46 ± 4.05 分,并发症范围为 7.24 ± 4.28 分。所有患者都注意到排尿障碍对生活质量的显著影响。研究组SF-Qualiveen平均得分为 2.20 ± 0.95 。超过75%的患者报告说,膀胱的问题极大地使他们的生活复杂化,70%的患者害怕病情恶化,83%的患者在某种程度上对这些问题感到尴尬。

在全面的尿动态研究的充盈膀胱测量中,所有患者都证实了逼尿肌多动的存在。最大膀胱容量降低到 158.3 ± 72.2 毫升。当膀胱充盈量达到20毫升时,一些患者的膀胱就开始自发不自主的收缩(图1)。第一次多动时膀胱平均容积为 155.0 ± 47.6 毫升,第一次多动时逼尿肌最大压为 17.57 ± 11.3 厘米 H_2O 。

膀胱注射100单位A肉毒杆菌毒素逼尿肌可使所有尿动力学参数得到临床改善(图2)。经膀胱注射肉毒杆菌毒素3个月后复查全面的尿动态研显示,所有尿动力学参数的阳性动态均有统计学意义。最大膀胱容量增加了

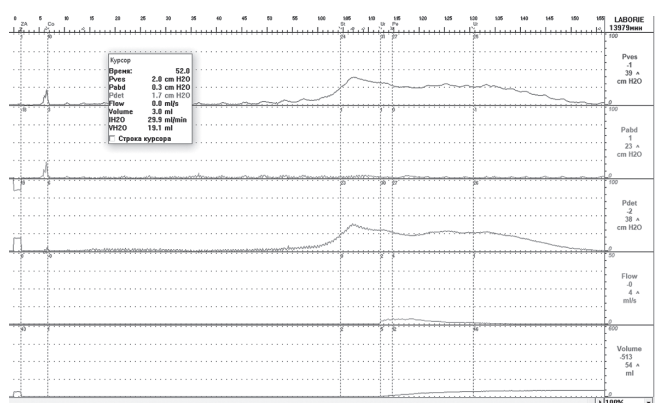


图1. F.患者,64岁,以多发性硬化症为背景背景下尿路神经源性功能障碍。逼尿肌过度活跃的尿动力学征象。逼尿肌第一次不自主收缩时伴有急迫性尿失禁。 $V_{1 IDC} = 19.7$ 毫升, $P_{det_{max} IDC} = 63.5$ 厘米 H_2O

Fig. 1. Cystometry of patient F, 64 years old, suffering from multiple sclerosis with neurogenic detrusor overactivity. Urodynamic signs of detrusor hyperactivity. First involuntary detrusor contraction is accompanied by urge urinary incontinence. $V_{1 IDC} = 19.7$ ml, $P_{det_{max} IDC} = 63.5$ cm H_2O

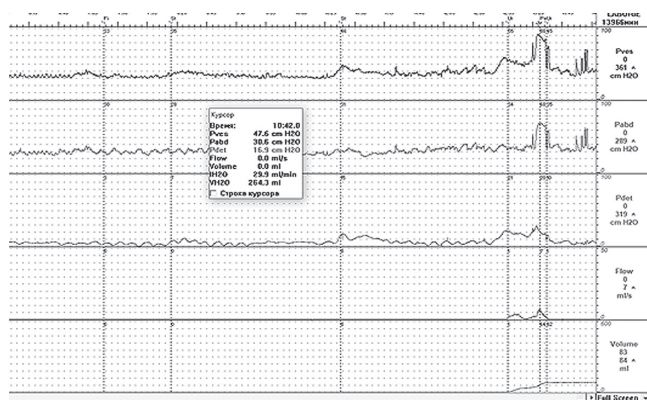


图2. F.患者的膀胱测量术, 64岁, 以多发性硬化症为背景, 在接受肉毒杆菌毒素治疗3个月后发现下尿路神经源性功能障碍。逼尿肌第一次不自主收缩充盈量为264毫升, 无急迫性尿失禁

Fig. 2. Cystometry of patient F, 64 years old, suffering from multiple sclerosis with neurogenic detrusor overactivity in 3 months after botulinum therapy. The volume of filling at the first involuntary detrusor contraction is 264 ml, urge urinary incontinence is absent

119.9±37.6% ($p < 0.05$), 第一次逼尿肌不自主收缩时膀胱容积增加74.8±21.4% ($p < 0.05$) (图3), 逼尿肌多动最大压降低53.5±29.7% ($p < 0.05$) (图4)。

图1和图2清楚地说明了尿动力学研究结果的积极动态。虽然膀胱测量数据呈积极动态, 但通过对肉毒杆菌治疗前后排尿日记参数的统计分析, 排尿频率无显著差异 (表1)。然而, 主观上, 所有患者都注意到自己的病情有所改善, 这在调查结果中得到了反映。

NBSS总分从38.04±14.27下降到29.06±14.46 ($p = 0.000$), 主要原因是与尿失禁和尿急相

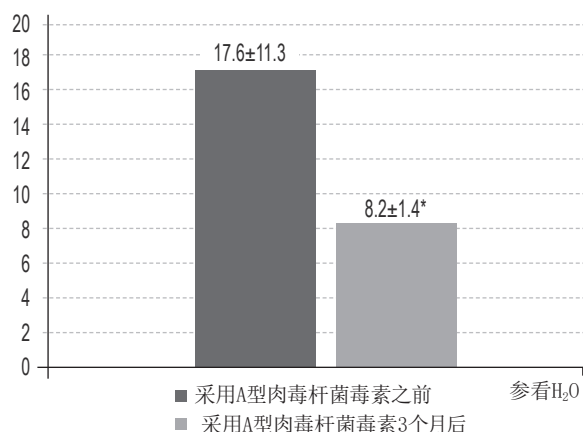


图4. 神经源性逼尿肌过度活动患者经膀胱注射A型肉毒杆菌毒素100单位后第一次不自主逼尿肌收缩时逼尿肌最大压的变化, $n = 28$; *与治疗前 $p < 0.05$ 有显著性差异

Fig. 4. Change in the maximum detrusor pressure at first involuntary contraction of patients with neurogenic detrusor hyperactivity 3 months after botulinum therapy at a dose of 100 Units, $n = 28$; * $p < 0.05$ with a value before treatment

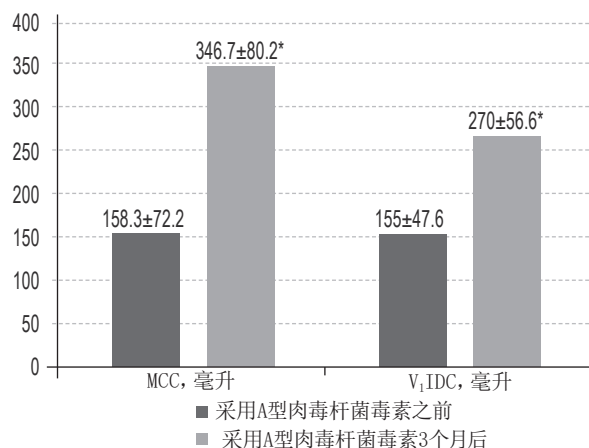


图3. 神经源性逼尿肌过度活动患者尿动力学参数的变化3个月后膀胱注射A型肉毒杆菌毒素, 剂量为100单位, $n = 28$ (MCC—最大膀胱容量, $V_{pmax} IDC$ —逼尿肌第一次不自主收缩时膀胱的容积; * $p < 0.05$ 与治疗前比较)

Fig. 3. Change in the urodynamic parameters of patients with neurogenic detrusor hyperactivity in 3 months after botulinum therapy at a dose of 100 Units, $n = 28$ (MCC — maximal cystometric capacity; V_{1DC} — volume at first involuntary detrusor contraction; * $p < 0.05$ with a value before treatment)

关的问题 (图5)。急迫性尿失禁患者的比例从84.6%下降到62.5%, 与此同时, 每天使用2块或2块以上失禁垫的患者从50减少到18%, 而报告大量尿液并需要3个或更多失禁垫的患者的百分比从19下降到6%。

SF-Qualiveen问卷的数据分析显示, NDOA肉毒杆菌治疗的临床效果与患者的生活质量显著 ($p < 0.001$) 改善同时存在, 这种改善持续了整个6个月的随访 (表2)。在接受肉毒杆菌治疗的患者中, 膀胱问题《严重》他们的生活复杂化, 没有病人选择《极其严重》的选项。

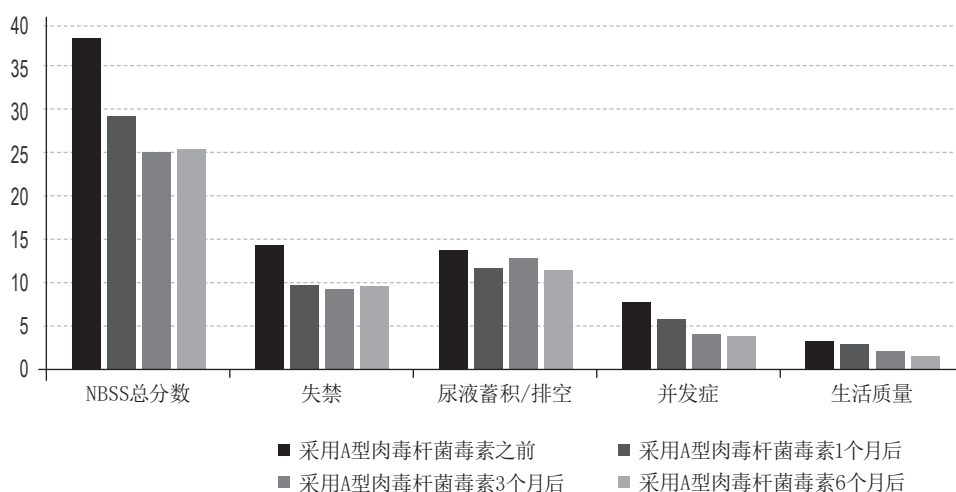


图5. 神经源性逼尿肌多动患者在BTT膀胱注射前、后1、3和6个月后神经源性膀胱症状量表 (NBSS) 的价值, 分 (n = 28)

Fig. 5. The values of the indicators Neurogenic Bladder Symptom Score (NBSS) in patients with neurogenic detrusor overactivity before and after 1, 3 and 6 months after intradetrusor injection of BTA, points (n = 28)

表1 / Table 1

肉毒杆菌治疗前后患者排尿日记分析结果 (n = 28)

Dynamics of symptoms and functional urination parameters after bladder neck TUI in patients of the main group (n = 28)

指标	A型肉毒杆菌毒素前	A型肉毒杆菌毒素1个月后	A型肉毒杆菌毒素3个月后	A型肉毒杆菌毒素6个月后
白天小便次数	9.52±3.59	8.22±3.73 (p = 0.290)	7.95±3.21 (p = 0.755)	8.45±3.61 (p = 0.344)
夜间小便次数	2.45±2.17	2.18±1.84 (p = 0.722)	2.27±1.68 (p = 0.560)	2.36±1.52 (p = 0.540)
最小单剂量尿量, 毫升	69.44±56.70	77.77±38.00 (p = 0.652)	43.33±15.55 (p = 0.058)	58.72±22.15 (p = 0.256)
最大单剂量尿量, 毫升	368.88±178.28	315.55±148.92 (p = 0.477)	368.33±63.11 (p = 0.145)	345.21±98.6 (p = 0.350)
平均单剂量尿量, 毫升	160.82±73.41	170.27±88.44 (p = 0.058)	162.1±68.64 (p = 0.355)	170.27±88.44 (p = 0.098)

表2 / Table 2

根据SF-Qualiveen问卷调查肉毒杆菌治疗后神经源性逼尿肌过度活动患者与泌尿系统疾病相关的生活质量变化 (n = 28)

Changes in the quality of life associated with micturition disorders in patients with neurogenic detrusor overactivity after botulinum therapy according to the SF-Qualiveen questionnaire (n = 28)

SF-Qualiveen	A型肉毒杆菌毒素前	A型肉毒杆菌毒素1个月后	A型肉毒杆菌毒素3个月后	A型肉毒杆菌毒素6个月后
总分数	2.32±0.70	1.61±0.85***	1.51±0.91	1.59±0.73
由于限制而引起的担忧	2.43±0.75	1.53±0.94***	1.27±0.95	1.38±0.93
恐惧不安	1.93±0.89	1.50±1.12*	1.36±1.07	1.42±1.04
情感	2.43±1.17	1.68±1.11*	1.45±1.31	1.55±1.28
限制的频率	2.50±0.81	1.71±0.97**	1.95±1.08	1.65±0.89

注: *p < 0.05, **p < 0.01, ***p ≤ 0.001与治疗前比较。

虽然NBSS和SF-Qualiveen在肉毒杆菌治疗前后具有显著的统计学相关性 ($p \leq 0.001$ 时从0.618到0.844), NBSS量表上的症状变化程度与生活质量无显著相关性, 可能与患者对病情动态的主观感知有关。

肉毒杆菌治疗效果的结束被认为是患者转向报告症状恢复和NBSS量表指标恢复到原来值的时刻。A型肉毒杆菌毒素为100单位剂量的临床疗效持续时间为4~11个月(平均为 8.4 ± 2.1)。初始尿动力学参数与临床疗效的严重程度和持续时间无相关性。此外, 肉毒杆菌治疗背景下的NBSS动态依赖于患者的EDSS评分也未被登记。

在研究中, 记录了肉毒杆菌治疗的以下并发症: 2例患者轻度血尿持续1天(5.1%), 残余尿量增加, 需开始定期导尿(7.14%)。被迫开始导尿的患者生活质量指标与整个研究组的患者具有可比性。

讨论

200和300单位的肉毒杆菌治疗对神经原性下尿路功能障碍背景下患者的生活质量的积极作用在随机、安慰剂对照研究中得到证实[9, 13]。在许多研究中, 研究肉毒杆菌毒素治疗对神经性膀胱患者生活质量的影响是主要任务。因此, V. Kalsi [14, 15] 在两项研究中评估了将A肉毒杆菌毒素逼尿肌引入逼尿肌后患者的生活质量。第一组纳入48例患者: 32例患有NDOA(包括24例多发性硬化症), 16例为特发性逼尿肌多动[14]。神经源性膀胱患者注射300单位的肉毒杆菌毒素, 特发性膀胱为200单位。尽管29例神经源性逼尿肌多动患者和2例特发性逼尿肌多动患者在治疗后需要进行周期性的自我导尿, 但两组患者在研究的第4和第16周的生活质量均有显著改善。另一项研究在43例多发性硬化患者中也有类似的结果[15]。作者证明, 与尿频和紧急尿失禁相比, 肉毒杆菌毒素治疗后的自我导尿对患者生活质量的影响要小得多。

从表2可以看出, 逼尿肌注入100单位肉毒杆菌毒素后, 在6个月的随访中, 患者的生活质量也得到了改善, 包括那些在肉毒杆菌治疗后不得不开始自我导尿的患者。

在我们观察的患者中, 7.4%的患者需要自我导尿。在用肉毒杆菌毒素进行化学去神经支配后, 间歇导尿的必要性因作者的不同而异。A. Kalsi [14]指出, 88%的NDOA患者在给药后需要定期导尿。在一项仅包括多发性硬化症患者的研究中, 65%的患者在使用肉毒杆菌毒素前接受了周期性定期导尿。43名患者中只有一人在手术后需要导尿。S. Khan [16]发表了类似的数据, 根据该数据, 多发性硬化症患者在肉毒杆菌毒素治疗前需要导尿的比例为65%, 治疗后需要导尿的比例为95%。在D. Ginsberg [7]的研究中, 在使用肉毒杆菌毒素前没有导尿的60%患者中, 在手术后接受300单位剂量的42%、200单位剂量的35%、安慰剂组的10%都需要导尿。

使用低剂量的肉毒杆菌毒素可以减少多发性硬化患者的尿潴留的可能性, 这一点在以前的一项研究中已经被U. Mehnert得到了证实[12]。

尽管NBSS量表上的症状表现为明显的积极动态, 但在填充膀胱测量肉毒杆菌毒素治疗后, 所有患者都保持逼尿肌多动。尽管小便失禁程度有所下降, 但仍有一半以上的患者出现急迫性尿失禁。患者对A型肉毒杆菌毒素结果的主观积极评价与所有患者尿动力学参数的变化不具有可比性。填写排尿日记和反复的尿动力学测试可以更客观地评估肉毒杆菌毒素治疗的有效性, 这对于上尿路损伤风险高的患者尤为重要。M. Koschorke et al. [17]分析了148例接受肉毒杆菌毒素注射的NDOA患者的病历, 得出结论: 尿动力学检查是患者肉毒杆菌毒素治疗前后检查的一个重要组成部分。最初高逼尿肌压力是注射肉毒杆菌毒素后尿动力学参数较差的预测因子。治疗后高数量的膀胱

内压比临床无尿失禁更能可靠地评估该程序的有效性。

结论

多发性硬化症背景下神经源性膀胱患者经膀胱注射100单位A型肉毒杆菌毒素可改善尿动力学参数,并显著降低临床症状,改善患者的生活质量。使用低剂量的肉毒杆菌毒素不能完全缓解NDOA的表现,但减少了多发性硬化症患者肉毒杆菌治疗后尿潴留的可能性。

REFERENCES

1. Linsenmeyer TA. Use of botulinum toxin in individuals with neurogenic detrusor overactivity: state of the art review. *J Spinal Cord Med.* 2013;36(5):402-419. <https://doi.org/10.1179/2045772313Y.0000000116>.
2. Montecucco C, Rossetto O, Caccin P, et al. Different mechanisms of inhibition of nerve terminals by botulinum and snake presynaptic neurotoxins. *Toxicon.* 2009;54(5):561-564. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2008.12.012>.
3. Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiol Rev.* 2000;80(2):718-750. <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.2.717>.
4. 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):644-650. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.12.010>.
5. Reitz A, Stohrer M, Kramer G, et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol.* 2004;45(4):510-515. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2003.12.004>.
6. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2011;60(4):742-750. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.07.002>.
7. Ginsberg D, Gousse A, Keppenne V, et al. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *J Urol.* 2012;187(6):2131-2139. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.01.125>.
8. Cheng T, Shuang WB, Jia DD, et al. Efficacy and Safety of Onabotulinumtoxin A in patients with neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2016;11(7): e0159307. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159307>.
9. Apostolidis A, Thompson C, Yan X, Mourad S. An exploratory, placebo-controlled, dose-response study of the efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in spinal cord injury patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *World J Urol.* 2013;31(6):1469-1474. <https://doi.org/10.1007/s00345-012-0984-0>.
10. Schurch B, de Seze M, Denys P, et al. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo-controlled 6-month study. *J Urol.* 2005;174(1):196-200. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000162035.73977.1c>.
11. 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. [Arhireev AS, Romih VV, Pantelev VV, et al. The efficacy of therapy in patients with neurogenic and idiopathic detrusor hyperactivity depending on the dose of botulinum toxin type A. *Experimental and clinical urology.* 2017;(3):98-113. (In Russ.)]
12. Mehnert U, Birzele J, Reuter K, Schurch B. The effect of botulinum toxin type A on overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *J Urol.* 2010;184(3):1011-1016. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.05.035>.
13. Schurch B, de Seze M, Denys P, et al. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo-controlled 6-month study. *J Urol.* 2005;174(1):196-200. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000162035.73977.1c>.
14. Kalsi V, Popat RB, Apostolidis A, et al. Cost-consequence analysis evaluating the use of botulinum neurotoxin-A in patients with detrusor overactivity based on clinical outcomes observed at a single UK centre. *Eur Urol.* 2006;49(3):519-527. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.11.006>.
15. Kalsi V, Gonzales G, Popat R, et al. Botulinum injections for the treatment of bladder symptoms of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2007;62(2):452-457. <https://doi.org/10.1002/ana.21209>.

16. Khan S, Game X, Kalsi V, et al. Long-term effect on quality of life of repeat detrusor injections of botulinum neurotoxin-A for detrusor overactivity in patients with multiple sclerosis. *J Urol*. 2011;185(4):1344-1349. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.12.002>.
17. Koschorke M, Leitner L, Sadri H, et al. Intradetrusor onabotulinum-toxinA injections for refractory neurogenic detrusor overactivity incontinence: do we need urodynamic investigation for outcome assessment? *BJU Int*. 2017;120(6):848-854. <https://doi.org/10.1111/bju.13976>.

Information about the authors:

Ekaterina S. Filippova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Urology, Urals State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ekaterinburg; Urologist, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia. E-mail: filippova.cat@yandex.ru.

Igor V. Bazhenov – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Urology, Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia; Head of the Urological Unit, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia. E-mail: biv@okb1.ru.

Aleksandr V. Zyrjanov – Doctor of Medical Sciences, Professor. Chairman of the Department of Urology, Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia; Head of the Regional Urological Center of the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia. E-mail: zav1965@mail.ru.

Vladimir N. Zhuravlev – Doctor of Medical Sciences, Professor. Urals State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia. E-mail: zhuravlev@okb1.ru.

Igor V. Borzunov – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Urology, Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia. E-mail: ivborzunov@e1.ru.

Gennadiy S. Ustinov – Student. Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia. E-mail: GennadiyUstinov@mail.ru.