

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved633370>

# Ботулинотерапия в урологии. Исторические аспекты

Г.Г. Кривобородов<sup>1</sup>, И.В. Кузьмин<sup>2</sup>, М.Н. Слесаревская<sup>2</sup>, Н.С. Ефремов<sup>1</sup>, А.А. Гонтарь<sup>1</sup><sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

В обзорной статье показаны основные этапы изучения ботулинического токсина и его использования в медицине. Подробно описаны возможности его применения для лечения больных урологического профиля. Представлены наиболее значимые исследования, относящиеся к использованию ботулинического токсина у пациентов с нейрогенной детрузорной гиперактивностью, идиопатическим гиперактивным мочевым пузырем, детрузорно-сфинктерной диссинергией, хронической тазовой болью, доброкачественной гиперплазией предстательной железы, эректильной дисфункцией и преждевременной эякуляцией.

**Ключевые слова:** ботулинотерапия; ботулинический токсин; детрузорная гиперактивность; гиперактивный мочевой пузырь; детрузорно-сфинктерная диссинергия.

## Как цитировать

Кривобородов Г.Г., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Ефремов Н.С., Гонтарь А.А. Ботулинотерапия в урологии. Исторические аспекты // Урологические ведомости. 2024. Т. 14. № 2. С. 163–174. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved633370>

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved633370>

# Botulinum toxin therapy in urology: historical aspect

Grigori G. Krivoborodov <sup>1</sup>, Igor V. Kuzmin <sup>2</sup>, Margarita N. Slesarevskaya <sup>2</sup>,  
Nikolay S. Efremov <sup>1</sup>, Alina A. Gontar <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

The review article shows the main stages of studying botulinum toxin and its use in medicine. The possibilities of using botulinum toxin for the treatment of urological patients are similarly described. Furthermore, the most significant studies on the use of botulinum toxin in patients with neurogenic detrusor c, idiopathic overactive bladder, detrusor sphincter dyssynergia, chronic pelvic pain, benign prostatic hyperplasia, erectile dysfunction, and premature ejaculation are presented.

**Keywords:** botulinum toxin therapy; botulinum toxin; detrusor overactivity; overactive bladder; detrusor sphincter dyssynergia.

## To cite this article

Krivoborodov GG, Kuzmin IV, Slesarevskaya MN, Efremov NS, Gontar AA. Botulinum toxin therapy in urology: historical aspect. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2024;14(2):163–174. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved633370>

Received: 09.06.2024

Accepted: 16.06.2024

Published online: 28.06.2024

## ВВЕДЕНИЕ

Ботулинотерапия — это применение с лечебной целью ботулинического токсина (БТ). Последний представляет собой белок, который вырабатывается анаэробными бактериями *Clostridium botulinum* и обладает мощным нейротоксическим действием. Этот эффект обусловлен способностью БТ блокировать высвобождение нейромедиатора ацетилхолина из синаптических везикул и тем самым нарушать передачу импульсов от нервных окончаний к мышцам. БТ является одним из наиболее сильных природных ядов. Существует 8 различных серотипов БТ, кодируемых литерами А, В, С, D, Е, F, G и H. Наиболее широко в разных областях медицины применяется БТ типа А (БТ-А), а именно три его субтипа — онаботулотоксин (онаБТ-А), абоботулотоксин (абобТ-А) и инкоботулотоксин (инкоБТ-А).

### История изучения ботулинического токсина

Человечество знакомо с БТ с доисторических времен. Часто условия хранения пищевых продуктов способствовали развитию *Clostridium botulinum*. Несмотря на многие случаи смертельных отравлений, наличие связи между ними и потреблением пищи в древние века не осознавали. Сообщения о пищевых отравлениях многократно участились в конце XVIII — начале XIX в. Причиной этому стало снижение гигиенических стандартов производства и хранения продуктов питания во время наполеоновских войн. Число случаев смертельных пищевых отравлений особенно возросло в южной Германии, в наибольшей степени пострадавшей от боевых действий. Проблема пищевых отравлений достигла такого уровня, что правительственные чиновники провели специальное расследование и в своем отчете в июле 1802 г. предупредили о «вреде потребления копченой кровяной колбасы» [1]. К изучению пищевых отравлений подключились сотрудники Тюбингенского университета. Старший преподаватель медицинского факультета Вильгельм Готфрид фон Плукке (Wilhelm Gottfried Ploucquet, 1744–1814) предположил, что за отравления ответственен неизвестный яд животного происхождения, а профессор медицины Иоганн Генрих Фердинанд Аутенрит (Johann Heinrich Ferdinand von Autenrieth, 1772–1835) инициировал обращение к правительству с просьбой собрать отчеты окружающих врачей о всех случаях пищевых отравлений. Свой отчет отправил и 29-летний Юстинус Кернер (Justinus Kerner, 1786–1862), причем его сообщение было признано настолько значимым, что было опубликовано в виде научной статьи [2]. Ю. Кернер продолжил исследования пищевых отравлений и пришел к выводу, что они развиваются из-за некоего потенциально смертельного токсина, который присутствует в испорченных мясных продуктах. Он предположил, что токсин активен в анаэробных условиях, нарушает нервную проводимость в скелетных мышцах, угнетает функцию парасимпатической нервной системы и может приводить



Рис. 1. Эмиль ван Эрменгем (1851–1932)  
Fig. 1. Emile van Ermengem (1851–1932)

к летальному исходу даже в очень малых дозах [3]. Более того, Кернер предвосхитил появление ботулинотерапии, предположив, что из-за паралитических свойств этого токсина его можно использовать для лечения заболеваний, проявляющихся двигательными расстройствами, например, хореи [3].

В Российской империи в XIX в. также неоднократно описывались случаи отравления, сходные с ботулизмом, но их связывали с употреблением в пищу рыбы. Первое детальное исследование этих случаев в России сделал Э.Ф. Зенгбуш (1807–1867). Он опубликовал в 1844 г. статью «О рыбьем яде», в которой обобщил случаи отравлений рыбой, клинические проявления которых были сходны с ботулизмом.

Важным научным этапом в изучении ботулизма стало открытие в 1895 г. бактерий, продуцирующих БТ. 14 декабря 1895 г. в небольшой бельгийской деревне Эллезель произошло массовое отравление 34 человек, 3 из которых скончались. У всех пострадавших были симптомы ботулизма (мидриаз, диплопия, дисфагия, дизартрия с последующим нарастанием двигательных нарушений) [4]. Источником отравления посчитали некачественную ветчину, которую отправили на исследование бактериологу Эмилю ван Эрменгему (Emile van Ermengem; рис. 1). При микробиологическом исследовании тканей погибших и продукта, который они ели, ван Эрменгему удалось обнаружить анаэробные грамположительные палочковидные бактерии, которые были названы *Bacillus botulinus* (от лат. *botulus* — колбаса). Результаты своего открытия ван Эрменгем опубликовал в 1897 г. [5].

В 1910 г. немецкий микробиолог Юлиус Лейхс (Julius Leuchs) выявил наличие разных штаммов *Bacillus botulinus* [6], а в 1919 г. Джорджина Берк (Georgina Burke) предложила обозначать их как тип А и тип В [7]. В конце 1910-х — начале 1920-х годов значительные усилия прилагались для изучения механизма биологического действия БТ. В 1924 г. было установлено, что БТ вызывает полную куреподобную блокаду окончаний двигательных нервов



Рис. 2. Алан Скотт (1932–2021)

Fig. 2. Alan Scott (1932–2021)

в поперечно-полосатых мышцах, вызывая их паралич [8]. Было также выявлено раннее поражение диафрагмальных мышц, что приводило к угнетению дыхания и смерти. В том же 1924 г. по предложению бактериолога Иды Бенгстрем (Ida Bengstrom) название возбудителя ботулизма *Bacillus botulinus* было изменено на *Clostridium botulinum* (от греческого слова «клубок» — веретено).

### Применение ботулинического токсина в медицине

Существенный прогресс в исследовании ботулизма произошел во время Второй мировой войны, когда изучали как возможность использования БТ в качестве биологического оружия, так и способы защиты от него. Американские исследователи Карл Ламанна (Carl Lammanna) и Ричард Дафф (Richard Duff) разработали метод получения и кристаллизации БТ, а Эдвард Шанц (Edward J. Schantz) предложил технологию получения очищенного БТ в объеме, достаточном для использования в клинических исследованиях.

В 1949 г. были опубликованы результаты исследований английского фармаколога Арнольда Бургена (Arnold Burgen, 1922–2022), установившего, что паралитический эффект БТ обусловлен его воздействием на нервно-мышечные синапсы за счет блокирования высвобождения ацетилхолина [9]. В 1964 г. американский невролог Дэниел Дракман (Daniel B. Drachman, 1932–2022) впервые продемонстрировал в эксперименте, что инъекции БТ-А могут вызывать мышечную слабость и атрофию мышц [10]. Результаты исследования Д. Дракмана привлекли внимание профессора-офтальмолога Алана Скотта (Alan Scott, 1932–2021; рис. 2), занимавшегося лечением косоглазия. В 1973 г. он представил результаты экспериментальных исследований, в которых показал, что введение БТ в экстраокулярные мышцы приводит к снижению их тонуса [11]. В 1980 г. А. Скотт опубликовал результаты исследования, в котором участвовали 67 пациентов с косоглазием, и у которых введение БТ в определенные мышечные волокна глаза сопровождалось значимым клиническим эффектом [12]. В дальнейшем, в 1980-х годах,

А. Скотт и его коллеги показали, что инъекции БТ в лицевые мышцы также эффективны при лечении блефароспазма и гемифациального спазма.

Результаты проведенных исследований послужили основанием для регулирующих органов признать БТ в качестве лекарственного препарата. 29 декабря 1989 г. БТ-А был одобрен FDA для лечения косоглазия, блефароспазма и гемифациального спазма у пациентов в возрасте 12 лет и старше. В последующем показания для применения БТ были существенно расширены, и его стали использовать для лечения мигрени, аксиллярного гипергидроза, спастичности конечностей, мышечной дистонии, а также в косметологии.

### Применение ботулинического токсина в урологии

Первое сообщение о применении БТ для лечения урологических заболеваний относится к 1988 г. В этом году Деннис Дикстра (Dennis Dykstra) с коллегами опубликовали результаты исследования эффективности инъекций онаБТ-А в наружный уретральный сфинктер у больных детрузорно-сфинктерной диссинергией, развившейся вследствие спинальной травмы [13]. Через 12 лет, в 2000 г., швейцарские исследователи из Цюрихского университета показали эффективность внутридетрузорных инъекций онаБТ-А у 31 пациента с повреждением спинного мозга и **нейрогенной детрузорной гиперактивностью (НДГ)** [14]. Применение онаБТ-А в дозах 200 и 300 ЕД сопровождалось увеличением максимальной емкости мочевого пузыря и значительным снижением максимального детрузорного давления в фазу опорожнения. Продолжительное время возможности ботулинотерапии изучали именно у пациентов с НДГ [15, 16]. В 2005 г. опубликованы результаты первого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности внутридетрузорных инъекций онаБТ-А (200 или 300 ЕД) у пациентов с ургентным недержанием мочи, вызванном НДГ [16]. Использование онаБТ-А сопровождалось существенным снижением числа эпизодов недержания мочи, увеличением максимальной цистометрической емкости и улучшением качества жизни по сравнению с контрольной группой. Результаты проведенных в дальнейшем клинических исследований III фазы [17, 18], в которых принял участие 691 пациент с НДГ, развившейся вследствие спинальной травмы или рассеянного склероза, подтвердили эффективность и безопасность онаБТ-А, причем оптимальной для применения у данной категории больных была признана доза 200 ЕД. Эти результаты послужили основанием для FDA одобрить в августе 2011 г. применение онаБТ-А в дозе 200 ЕД для лечения недержания мочи, вызванного НДГ, при неэффективности или неудовлетворительной переносимости антихолинергической терапии. В 2022 г. на основании результатов многоцентровых клинических исследований III фазы CONTENT1 и CONTENT2, в которых приняли участие 485 пациентов [19], во многих странах мира, в том числе

и в России, были получены одобрения регуляторных органов на использование у больных нейроурологического профиля абот-А в дозах 600 и 800 ЕД. Показанием для назначения препарата является urgentное недержание мочи вследствие НДГ, развившейся у пациентов со спинальной травмой или рассеянным склерозом, выполняющих периодическую катетеризацию мочевого пузыря [20].

О первом опыте ботулинотерапии при **идиопатической детрузорной гиперактивности** и urgentном недержании мочи сообщил P. Radziszewski с соавторами в 2001 г. [21]. В 2007 г. были опубликованы результаты первого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, в котором сравнивали эффективность 200 ЕД онаБТ-А и плацебо у пациентов с идиопатической детрузорной гиперактивностью [22]. У больных, которым выполняли внутривезикулярные инъекции онаБТ-А, отмечено значимое снижение частоты мочеиспусканий и выраженности urgentного недержания мочи, что сопровождалось повышением максимальной цистометрической емкости. В 2010 г. представлены результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, в котором оценивали результаты применения нескольких доз онаБТ-А (50, 100, 150, 200 и 300 ЕД) и плацебо у 313 пациентов с идиопатическим гиперактивным мочевым пузырем (ГМП), рефрактерным к стандартной антихолинергической терапии [23]. Использование онаБТ-А независимо от дозы препарата показало существенное преимущество над плацебо, при этом по соотношению эффективности и безопасности оптимальной была признана доза онаБТ-А 100 ЕД. О целесообразности применения онаБТ-А в дозе 100 ЕД при идиопатическом ГМП свидетельствовали также результаты других клинических исследований [24–28]. Полученные данные послужили для FDA основанием для одобрения в январе 2013 г. использования онаБТ-А в дозе 100 ЕД у пациентов с идиопатическим ГМП. Впоследствии применение онаБТ-А в указанной дозе для лечения пациентов с ГМП было одобрено регуляторными органами и других стран, в том числе России, и включено в клинические рекомендации по лечению недержания мочи. В настоящее время ботулинотерапия получила широкое распространение в клинической практике как эффективный и хорошо переносимый метод лечения нейрогенной и ненейрогенной ГМП [29].

В урологии ботулинотерапия впервые была применена у пациентов с **детрузорно-сфинктерной диссинергией** еще в 1988 г. [13]. Однако первое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности БТ у таких пациентов было завершено только в 2005 г. [30]. В нем сравнивали эффективность онаБТ-А в дозе 100 ЕД и плацебо, которые вводили трансперинеально в наружный уретральный сфинктер 86 больным рассеянным склерозом. Через 30 дней после инъекции у пациентов, получавших онаБТ-А, отмечено увеличение объема мочеиспусканий, снижение максимального детрузорного давления и детрузорного

давления открытия, однако различий в объеме остаточной мочи зарегистрировано не было. В дальнейшем было проведено несколько наблюдательных исследований, показавших эффективность у пациентов с детрузорно-сфинктерной диссинергией трансуретральных, трансректальных или трансперинеальных инъекций онаБТ-А в дозе 100 ЕД в наружный уретральный сфинктер [31–34]. В некоторых из этих исследований у пациентов с травмой спинного мозга после инъекций онаБТ-А было выявлено снижение объема остаточной мочи, что не было отмечено ранее у пациентов с рассеянным склерозом. В целом результаты проведенных исследований по оценке эффективности БТ у пациентов с детрузорно-сфинктерной диссинергией носят противоречивый характер, что связано, по-видимому, с различиями в дизайне исследований, характеристиках участвовавших в них больных и технике инъекций. Эти обстоятельства ограничивают более широкое использование БТ у данной категории пациентов и требуют проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Первое сообщение об использовании БТ для лечения пациентов с **доброкачественной гиперплазией предстательной железы** (ДГПЖ) относится к 2003 г. [35]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 30 мужчинам с симптоматической ДГПЖ выполняли трансперинеальные инъекции онаБТ-А в дозе 200 ЕД или плацебо. Через 2 мес. у пациентов, которым вводили онаБТ-А, отмечено существенное клиническое улучшение показателей. В многоцентровом 12-недельном клиническом исследовании II фазы сравнивали эффективность и безопасность трансректальных инъекций онаБТ-А в дозах 100 и 300 ЕД у 134 пациентов с ДГПЖ [36]. Положительный эффект был отмечен у 73 % больных в группе 100 ЕД и 81 % — в группе 300 ЕД. При этом достоверных изменений объема простаты и уровня простатспецифического антигена не выявлено.

Результаты первых исследований были весьма многообещающими, что послужило основанием для проведения двух крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых приняли участие 492 больных ДГПЖ [37, 38]. В исследовании M. Marberger и соавт. [37] инъекции онаБТ-А в простату выполняли трансперинеально и трансректально в дозах 100, 200 и 300 ЕД, а в исследовании K.T. McVary и соавт. [38] — только трансректально и только в дозе 200 ЕД. В обоих исследованиях после инъекций онаБТ-А было отмечено значительное клиническое улучшение по сравнению с исходным уровнем, однако неожиданно не было отмечено различий между группами лечения и плацебо. Выполненный впоследствии метаанализ плацебо-контролируемых исследований также подтвердил наличие выраженного эффекта плацебо [39]. Таким образом, с точки зрения доказательной медицины отсутствовали подтверждения эффективности БТ у больных ДГПЖ, вследствие чего данный метод лечения не включен в клинические рекомендации. В то же время интерес к применению БТ при ДГПЖ



сохраняется, о чем свидетельствует проведение в последние годы ряда исследований в этом направлении [40, 41].

В 2004 г. опубликованы результаты первого исследования, посвященного возможности применения интратрипузырной ботулинотерапии у пациентов с **синдромом болезненного мочевого пузыря / интерстициальным циститом (СБМП/ИЦ)** [42]. Всего в исследовании приняли участие 13 человек (все — женщины), у 7 из которых для инъекций в подслизистый слой стенки мочевого пузыря использовали абот-А, а у 6 — онаб-А. Уже через 5–7 дней после инъекций пациентки отмечали снижение выраженности болей, а средняя продолжительность эффекта составила 3,7 мес. Полученные обнадеживающие результаты дали старт ряду других исследований в этом направлении. А. Giannantoni и соавт. в 2006 г. достигли положительного результата у 85,7 % пациентов с СБМП/ИЦ, которым выполняли инъекции онаб-А в дозе 200 ЕД в подслизистый слой мочевого пузыря и тело мочевого пузыря [43]. Эффективность ботулинотерапии была отмечена у пациентов как с неязвенными, так и язвенными формами СБМП/ИЦ [44], при инъекциях только в область мочевого пузыря [45], а также в комбинации с гидродистензией мочевого пузыря [46].

Первое двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование эффективности ботулинотерапии у пациентов с неязвенными формами СБМП/ИЦ, рефрактерного к стандартной терапии, было завершено в 2016 г. [47]. В исследовании приняли участие 60 пациентов, рандомизированных в две группы по 30 человек, которым выполняли субуретральные инъекции соответственно онаб-А в дозе 100 ЕД и плацебо. При обследовании через 8 нед. у пациентов основной группы по сравнению с контролем отмечено значимое уменьшение выраженности болевого синдрома и повышение максимальной цистометрической емкости. Эффективность дозировки онаб-А 100 ЕД в лечении пациентов с СХТБ/ИЦ была подтверждена и в дальнейших исследованиях [48]. В настоящее время ботулинотерапия включена многими урологическими ассоциациями в клинические рекомендации по лечению СБМП/ИЦ [49, 50].

Эффективность ботулинотерапии при лечении пациентов с **хроническим простатитом / синдромом хронической тазовой боли (ХП/СХТБ)** впервые была отмечена в 2000 г. в небольшом исследовании, показавшем уменьшение болей в предстательной железе и уретре после трансуретральных инъекций онаб-А в дозе 200 ЕД в околосфинктерную область [51]. В другом исследовании положительный эффект был достигнут после инъекций онаб-А в дозе 100 ЕД в мышцы промежности [52]. При сочетании ХП/СХТБ и нарушения оттока мочи из мочевого пузыря хорошие результаты получены при введении онаб-А в дозе 100 ЕД в наружный уретральный сфинктер [53]. Результаты первого двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности ботулинотерапии у больных ХП/СХТБ, рефрактерного

к традиционной медикаментозной терапии, были опубликованы в 2015 г. [54]. Больным выполняли трансуретральные инъекции онаб-А в дозе 100 ЕД или плацебо в предстательную железу. У пациентов в основной группе отмечено значимое уменьшение болей, снижение частоты мочеиспусканий и улучшение качества жизни по сравнению с контрольной группой. В другом исследовании трансректальный путь введения БТ в простату у больных ХП/СХТБ сопровождался лучшими клиническими результатами, чем трансуретральный [55].

Первое сообщение о применении БТ у женщин с **синдромом хронических тазовых болей (СХТБ)** вследствие гипертонуса тазовых мышц относится к 2004 г. S.K. Jarvis и соавторы установили, что введение онаб-А в дозе 40 ЕД *m. levator ani* приводило к уменьшению выраженности болей [56]. В 2006 г. опубликованы результаты первого двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования эффективности БТ у данной категории больных [57]. Женщинам, которым выполняли инъекции онаб-А в дозе 80 ЕД в тазовую диафрагму, отмечали не только снижение болей по сравнению с контрольной группой, но и уменьшение выраженности диспареунии и улучшение сексуальной функции по сравнению с группой плацебо.

В последние годы большой интерес привлекают возможности ботулинотерапии у пациентов с эректильной дисфункцией, плохо или неподдающейся стандартному лечению. Результаты рандомизированных контролируемых [58–60] и неконтролируемых [61, 62] клинических исследований показали эффективность однократных интракавернозных инъекций БТ-А у таких больных онаб-А в дозах 50 и 100 ЕД, абот-А в дозах 250 и 500 ЕД и инкоб-А в дозе 100 ЕД, что позволяет рассматривать данный метод лечения как весьма перспективный.

Изучаются возможности применения ботулинотерапии при лечении **преждевременной эякуляции**. E.C. Serefoglu и соавторы в 2010 г. сообщили об эффективности у данных пациентов инъекций БТ в *m. bulbospongiosus* [63]. Однако в дальнейших исследованиях, в том числе выполненных в последние годы, получены не столь однозначные результаты [64, 65], так что вопрос об эффективности ботулинотерапии у пациентов с преждевременной эякуляцией остается открытым.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

История развития ботулинотерапии является уникальным событием в клинической медицине и фармакологии. Один из наиболее опасных токсинов оказался чрезвычайно эффективным и в то же время относительно безопасным лекарственным средством для лечения большого числа заболеваний. В настоящее время БТ присутствует в арсенале врачей разных специальностей, в том числе и урологов. Лечебные возможности БТ в урологии продемонстрированы в многочисленных исследованиях,

обеспечивая надежную доказательную базу для его клинического использования. Наиболее широкое применение ботулинотерапия нашла при лечении детрузорной гиперактивности и ГМП, однако потенциальные возможности этого метода лечения значительно шире. Требуются дальнейшие исследования для изучения эффективности и безопасности БТ при лечении пациентов с хронической тазовой болью, детрузорно-сфинктерной диссинергией, ДГПЖ, эректильной дисфункцией, преждевременной эякуляцией и другими заболеваниями, при которых ботулинотерапия может оказаться весьма полезной.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: Г.Г. Кривобородов, М.Н. Слесаревская, Н.С. Ефремов, А.А. Гонтарь — поиск и анализ литературных данных, редактирование текста рукописи; И.В. Кузьмин — поиск и анализ литературных данных, написание текста рукописи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Grüsser O.J. Die ersten systematischen Beschreibungen und tierexperimentellen Untersuchungen des Botulismus. Zum 200 Geburtstag von Justinus Kerner // *Sudhoffs Arch.* 1986. Vol. 70, N 2. P. 167–287.
2. Kerner J. Vergiftung durch verdorbene Würste // *Tübinger Blätter für Naturwissenschaften und Arzneykunde.* 1817. Vol. 3. P. 1–25.
3. Erbguth F.J., Naumann M. Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786–1862) and the «sausage poison» // *Neurology.* 1999. Vol. 53, N 8. P. 1850–1853. doi: 10.1212/wnl.53.8.1850
4. Devriese P.P. On the discovery of *Clostridium botulinum* // *J Hist Neurosci.* 1999. Vol. 8, N 1. P. 43–50. doi: 10.1076/jhin.8.1.43.1774
5. Van Ermengem E.P. Ueber einen neuen anaëroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus // *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten.* 1897. Vol. 26, N 1. P. 1–56. doi: 10.1007/BF02220526
6. Leuchs J. Beiträge zur Kenntnis des Toxins und Antitoxins des *Bacillus botulinus* // *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten.* 1910. Vol. 65. P. 55–84. doi: 10.1007/BF0228411410
7. Burke G.S. The occurrence of bacillus botulinus in nature // *J Bacteriol.* 1919. Vol. 4, N 5. P. 541–553. doi: 10.1128/jb.4.5.541-553.1919
8. Edmunds C.W., Keiper G.F. Further studies on the action of botulinum toxin // *JAMA.* 1924. Vol. 83, N 7. P. 495–502. doi: 10.1001/jama.1924.02660070011006
9. Burgen A.S., Dickens F., Zatman L.J. The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction // *J Physiol.* 1949. Vol. 109, N 1–2. P. 10–24. doi: 10.1113/jphysiol.1949.sp0043
10. Drachman D.B. Atrophy of skeletal muscles in chicks embryo treated with botulinum toxin // *Science.* 1964. Vol. 145, N 3633. P. 719–721. doi: 10.1126/science.145.3633.719
11. Scott A.B., Rosenbaum A., Collins C.C. Pharmacologic weakening of extraocular muscles // *Invest Ophthalmol.* 1973. Vol. 12, N 12. P. 924–927.
12. Scott A.B. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery // *Ophthalmology.* 1980. Vol. 87, N 10. P. 1044–1049. doi: 10.1016/s0161-6420(80)35127-0
13. 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, N 5. P. 919–922. doi: 10.1016/s0022-5347(17)42717-0
14. 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, N 3–1. P. 692–697. doi: 10.1097/00005392-200009010-00018
15. Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г., Школьников М.Е. Ботулинический токсин у больных с нейрогенной дисфункцией нижних мочевых путей // *Урология.* 2004. № 4. С. 44–48. EDN: OKLEKZ
16. Schurch B., de Sèze M., Denys P., et al. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study // *J Urol.* 2005. Vol. 174, N 1. P. 196–200. doi: 10.1097/01.ju.0000162035.73977.1
17. 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. Vol. 60, N 4. P. 742–750. doi: 10.1016/j.eururo.2011.07.002
18. 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. Vol. 187, N 6. P. 2131–2139. doi: 10.1016/j.juro.2012.01.125
19. Kennelly M., Cruz F., Herschorn S., et al. Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA in patients with neurogenic detrusor overactivity incontinence performing regular clean intermittent cath-

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

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

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: G.G. Krivoborodov, M.N. Slesarevskaya, N.S. Efremov, A.A. Gontar — search and analysis of literary data, editing the text of the manuscript; I.V. Kuzmin — search and analysis of literary data, writing the text of the manuscript.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

eterization: Pooled results from two phase 3 randomized studies (CONTENT1 and CONTENT2) // *Eur Urol.* 2022. Vol. 82, N 2. P. 223–232. doi: 10.1016/j.eururo.2022.03.010

**20.** Кривобородов Г.Г., Кузьмин И.В., Ромих В.В. Аботулоксин А (Диспорт®) в лечении нейрогенной гиперактивности детрузора // *Урология.* 2023. № 2. С. 122–129. EDN: CBOGMK doi: 10.18565/urology.2023.2.122-12

**21.** Radziszewski P., Dobronski A., Borkowski A. Treatment of the non — neurogenic storage and voiding disorders with the chemical denervation caused by botulinum toxin type A — a pilot study [abstract] // *Neurourol Urodyn.* 2001. Vol. 20. P. 410–412.

**22.** Sahai A., Khan M.S., Dasgupta P.; GKT Botulinum Study Group. Efficacy of botulinum toxin-A for treating idiopathic detrusor overactivity: results from a single center, randomized, double-blind, placebo controlled trial // *J Urol.* 2007. Vol. 177, N 6. P. 2231–2236. doi: 10.1016/j.juro.2007.01.130

**23.** Dmochowski R., Chapple C., Nitti V.W., et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: a double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial // *J Urol.* 2010. Vol. 184, N 6. P. 2416–2422. doi: 10.1016/j.juro.2010.08.021

**24.** Кривобородов Г.Г., Васильев А.В., Шумило Д.В., и др. Внутридетрузорные инъекции ботулинического токсина типа А у больных с гиперактивным мочевым пузырем // *Урология.* 2010. № 3. С. 36–40. EDN: MTZCFB

**25.** Fowler C.J., Auerbach S., Ginsberg D., et al. OnabotulinumtoxinA improves health-related quality of life in patients with urinary incontinence due to idiopathic overactive bladder: a 36-week, double-blind, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial // *Eur Urol.* 2012. Vol. 62, N 1. P. 148–157. doi: 10.1016/j.eururo.2012.03.005

**26.** Denys P., Le Normand L., Ghout I., et al. Efficacy and safety of low doses of onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory idiopathic overactive bladder: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled dose-ranging study // *Eur Urol.* 2012. Vol. 61, N 3. P. 520–529. doi: 10.1016/j.eururo.2011.10.028

**27.** Chapple C., Sievert K. — D., 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. Vol. 64, N 2. P. 249–256. doi: 10.1016/j.eururo.2013.04.001

**28.** Nitti V.W., Dmochowski R., Herschorn S., et al. OnabotulinumtoxinA 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, N 6. P. 2186–2193. doi: 10.1016/j.juro.2012.12.022

**29.** Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Амдий Р.Э., и др. Длительная ботулинотерапия гиперактивного мочевого пузыря: мифы и реальность // *Урологические ведомости.* 2022. Т. 12, № 1. С. 71–84. EDN: OYTVRD doi: 10.17816/uroved104335

**30.** Gallien P., Reyman J.M., Amarenco G., et al. Placebo controlled, randomised, double blind study of the effects of botulinum A toxin on detrusor sphincter dyssynergia in multiple sclerosis patients // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005. Vol. 76, N 12. P. 1670–1676. doi: 10.1136/jnnp.2004.045765

**31.** Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г., Ефремов Н.С. Применение ботулинического токсина типа А при лечении нарушений опорожнения мочевого пузыря у неврологических больных // *Терапевтический архив.* 2008. Т. 80, № 10. С. 49–52. EDN: JFEURN

**32.** Tsai S.-J., Ying T.-H., Huang Y.-H., et al. Transperineal injection of botulinum toxin A for treatment of detrusor sphincter dyssyner-

gia: localization with combined fluoroscopic and electromyographic guidance // *Arch Phys Med Rehabil.* 2009. Vol. 90, N 5. P. 832–836. doi: 10.1016/j.apmr.2008.10.023

**33.** Kuo H.-C. Satisfaction with urethral injection of botulinum toxin A for detrusor sphincter dyssynergia in patients with spinal cord lesion // *Neurourol Urodyn.* 2008. Vol. 27, N 8. P. 793–796. doi: 10.1002/nau.20606

**34.** Chen S.-L., Bih L.-I., Chen G.-D., et al. Transrectal ultrasound-guided transperineal botulinum toxin A injection to the external urethral sphincter for treatment of detrusor external sphincter dyssynergia in patients with spinal cord injury // *Arch Phys Med Rehabil.* 2010. Vol. 91, N 3. P. 340–344. doi: 10.1016/j.apmr.2009.11.006

**35.** Maria G., Brisinda G., Civello I.M., et al. Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled study // *Urology.* 2003. Vol. 62, N 2. P. 259–264. doi: 10.1016/s0090-4295(03)00477-1

**36.** Crawford E.D., Hirst K., Kusek J.W., et al. Effects of 100 and 300 units of onabotulinum toxin A on lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia: a phase II randomized clinical trial // *J Urol.* 2011. Vol. 186, N 3. P. 965–970. doi: 10.1016/j.juro.2011.04.062

**37.** Marberger M., Chartier-Kastler E., Egerdie B., et al. A randomized double-blind placebo-controlled phase 2 dose-ranging study of onabotulinumtoxinA in men with benign prostatic hyperplasia // *Eur Urol.* 2013. Vol. 63, N 3. P. 496–503. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.005

**38.** McVary K.T., Roehrborn C.G., Chartier-Kastler E., et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study of onabotulinumtoxinA 200 U to treat lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia // *J Urol.* 2014. Vol. 192, N 1. P. 150–156. doi: 10.1016/j.juro.2014.02.004

**39.** Shim S.R., Cho Y.J., Shin I.-S., Kim J.H. Efficacy and safety of botulinum toxin injection for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis // *Int Urol Nephrol.* 2016. Vol. 48, N 1. P. 19–30. doi: 10.1007/s11255-015-1153-3

**40.** Tavakkoli M., Ghorbani H., Nobahar A., et al. Transurethral intraprostatic botulinum toxin-A injection in patients with benign prostatic hyperplasia: A case series and literature review // *Iran J Toxicol.* 2022. Vol. 16, N 1. P. 9–16. doi: 10.32598/IJT.16.1.851.1

**41.** Moussa A.S., Ragheb A.M., Abdelbary A.M., et al. Outcome of Botulinum Toxin-A intraprostatic injection for benign prostatic hyperplasia induced lower urinary tract symptoms: A prospective multicenter study // *Prostate.* 2019. Vol. 79, N 11. P. 1221–1225. doi: 10.1002/pros.23805

**42.** Smith C.P., Radziszewski P., Borkowski A., et al. Botulinum toxin A has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis // *Urology.* 2004. Vol. 64, N 5. P. 871–875. doi: 10.1016/j.urology.2004.06.073

**43.** Giannantoni A., Costantini E., Di Stasi S.M., et al. Botulinum A toxin intravesical injections in the treatment of painful bladder syndrome: a pilot study // *Eur Urol.* 2006. Vol. 49, N 4. P. 704–709. doi: 10.1016/j.eururo.2005.12.002

**44.** Pinto R., Lopes T., Costa D., et al. Ulcerative and nonulcerative forms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis do not differ in symptom intensity or response to onabotulinum toxin A // *Urology.* 2014. Vol. 83, N 5. P. 1030–1034. doi: 10.1016/j.urology.2014.01.018

**45.** Pinto R., Lopes T., Frias B., et al. Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis // *Eur Urol.* 2010. Vol. 58, N 3. P. 360–365. doi: 10.1016/j.eururo.2010.02.031

**46.** Kuo H.-C., Chancellor M.B. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodisten-



tion alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome // *BJU Int.* 2009. Vol. 104, N 5. P. 657–661. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08495.x

47. Kuo H.-C., Jiang Y.-H., Tsai Y.-C., Kuo Y.-C. Intravesical botulinum toxin-A injections reduce bladder pain of interstitial cystitis/bladder pain syndrome refractory to conventional treatment — A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // *Neurourol Urodyn.* 2016. Vol. 35, N 5. P. 609–614. doi: 10.1002/nau.22760

48. 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. EDN: XTMHAL doi: 10.17816/uroved825-10

49. Hanno P.M., Erickson D., Moldwin R., et al. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment // *J Urol.* 2015. Vol. 193, N 5. P. 1545–1553. doi: 10.1016/j.juro.2015.01.086

50. Engeler D., Baranowski A.P., Berghmans B., et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain. European Association of Urology, 2024.

51. Zermann D.-H., Ishigooka M., Schubert J., Schmidt R.A. Perisphincteric injection of botulinum toxin type A. A treatment option for patients with chronic prostatic pain? // *Eur Urol.* 2000. Vol. 38, N 4. P. 393–399. doi: 10.1159/000020314

52. Gottsch H.P., Yang C.C., Berger R.E. A pilot study of botulinum toxin A for male chronic pelvic pain syndrome // *Scand J Urol Nephrol.* 2011. Vol. 45, N 1. P. 72–76. doi: 10.3109/00365599.2010.529820

53. Кривобородов Г.Г., Шумило Д.В., Васильев А.В., и др. Ботулинический токсин типа А в комплексном лечении мужчин с синдромом хронической тазовой боли в сочетании с нарушением функции опорожнения мочевого пузыря // *Урология.* 2011. № 5. С. 67–72. EDN: OKLGYJ

54. Falahatkar S., Shahab E., Gholamjani Moghaddam K., Kazemnezhad E. Transurethral intraprostatic injection of botulinum neurotoxin type A for the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: results of a prospective pilot double-blind and randomized placebo-controlled study // *BJU Int.* 2015. Vol. 116, N 4. P. 641–649. doi: 10.1111/bju.12951

55. El-Enen M.A., Abou-Farha M., El-Abd A., et al. Intraprostatic injection of botulinum toxin-A in patients with refractory chronic pelvic pain syndrome: The transurethral vs. transrectal approach // *Arab J Urol.* 2015. Vol. 13, N 2. P. 94–99. doi: 10.1016/j.aju.2015.01.001

56. Jarvis S.K., Abbott J.A., Lenart M.B., et al. Pilot study of botulinum toxin type A in the treatment of chronic pelvic pain associated with spasm of the levator ani muscles // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2004. Vol. 44, N 1. P. 46–50. doi: 10.1111/j.1479-828X.2004.00163.x

57. Abbott J.A., Jarvis S.K., Lyons S.D., et al. Botulinum toxin type A for chronic pain and pelvic floor spasm in women: a randomized controlled trial // *Obstet Gynecol.* 2006. Vol. 108, N 4. P. 915–923. doi: 10.1097/01.AOG.0000237100.29870.cc

58. Ghanem H., Raheem A.A., AbdelRahman I.F.S., et al. Botulinum neurotoxin and its potential role in the treatment of erectile dysfunction // *Sex Med Rev.* 2018. Vol. 6, N 1. P. 135–142. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.07.008

59. El-Shaer W., Ghanem H., Diab T., et al. Intra-cavernous injection of BOTOX® (50 and 100 Units) for treatment of vasculogenic erectile dysfunction: Randomized controlled trial // *Andrology.* 2021. Vol. 9, N 4. P. 1166–1175. doi: 10.1111/andr.13010

60. Abdelrahman I.F.S., Raheem A.A., Elkhayat Y., et al. Safety and efficacy of botulinum neurotoxin in the treatment of erectile dysfunction refractory to phosphodiesterase inhibitors: Results of a randomized controlled trial // *Andrology.* 2022. Vol. 10, N 2. P. 254–261. doi: 10.1111/andr.13104

61. Giuliano F., Jousain C., Denys P. Safety and efficacy of intracavernosal injections of abobotulinumtoxinA (Dysport®) as add on therapy to phosphodiesterase type 5 inhibitors or prostaglandin e1 for erectile dysfunction-case studies // *Toxins (Basel).* 2019. Vol. 11, N 5. ID 283. doi: 10.3390/toxins11050283

62. Giuliano F., Jousain C., Denys P., et al. Intracavernosal onabotulinumtoxinA exerts a synergistic pro-erectile effect when combined with sildenafil in spontaneously hypertensive rats // *J Sex Med.* 2022. Vol. 19, N 6. P. 899–906. doi: 10.1016/j.jsxm.2022.03.213

63. Serefoglu E.C., Silay M.S. Botulinum toxin-A injection may be beneficial in the treatment of life-long premature ejaculation // *Med Hypotheses.* 2010. Vol. 74, N 1. P. 83–84. doi: 10.1016/j.mehy.2009.07.038

64. Shaher H., Noah K., Abdelzaher M., et al. Is bulbospongiosus muscle botox injection safe and effective in treating lifelong premature ejaculation? Randomized controlled study // *World J Urol.* 2024. Vol. 42, N 1. ID 218. doi: 10.1007/s00345-024-04899-1

65. Almekaty K., Ghaith A., Ragab M., et al. Effect of bulbospongiosus muscle injection with botulinum-A toxin for treatment of lifelong premature ejaculation; a randomized controlled trial // *Int J Impot Res.* 2024. In print. doi: 10.1038/s41443-024-00831-8

## REFERENCES

- Grüsser OJ. The first systematic descriptions and animal experiment studies of botulism. On the 200<sup>th</sup> birthday of Justinus Kerner 18 September 1986. *Sudhoffs Arch.* 1986;70(2):167–287. (In German)
- Kerner J. Vergiftung durch verdorbene Würste. *Tübinger Blätter für Naturwissenschaften und Arzneykunde.* 1817;3:1–25. (In German)
- Erbguth FJ, Naumann M. Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786–1862) and the “sausage poison”. *Neurology.* 1999;53(8):1850–1853. doi: 10.1212/wnl.53.8.1850
- Devriese PP. On the discovery of *Clostridium botulinum*. *J Hist Neurosci.* 1999;8(1):43–50. doi: 10.1076/jhin.8.1.43.1774
- Van Ermengem EP. Ueber einen neuen anaëroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus. *Zeitschrift für Hy-*

- giene und Infektionskrankheiten.* 1897;26(1):1–56. (In German) doi: 10.1007/BF02220526
- Leuchs J. Beiträge zur Kenntnis des Toxins und Antitoxins des *Bacillus botulinus*. *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten.* 1910;65: 55–84. (In German) doi: 10.1007/BF0228411410
- Burke GS. The occurrence of bacillus botulinus in nature. *J Bacteriol.* 1919;4(5):541–553. doi: 10.1128/jb.4.5.541-553.1919
- Edmunds CW, Keiper GF. Further studies on the action of botulinum toxin. *JAMA.* 1924;83(7):495–502. doi: 10.1001/jama.1924.02660070011006
- Burgen AS, Dickens F, Zatman LJ. The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction. *J Physiol.* 1949;109(1–2):10–24. doi: 10.1113/jphysiol.1949.sp0043

10. Drachman DB. Atrophy of skeletal muscles in chicks embryo treated with botulinum toxin. *Science*. 1964;145(3633):719–721. doi: 10.1126/science.145.3633.719
11. Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol*. 1973;12(12):924–927.
12. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology*. 1980;87(10):1044–1049. doi: 10.1016/s0161-6420(80)35127-0
13. 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
14. 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(3–1):692–697. doi: 10.1097/00005392-200009010-00018
15. Mazo EB, Krivoborodov GG, Shkolnikov ME. Botulinictoxin in patients with neurogenic dysfunction of the lower urinary tracts. *Urologiia*. 2004;(4):44–48. EDN: OKLEKZ
16. Schurch B, de Sèze 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. doi: 10.1097/01.ju.0000162035.73977.1
17. 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. doi: 10.1016/j.eururo.2011.07.002
18. 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. doi: 10.1016/j.juro.2012.01.125
19. Kennelly M, Cruz F, Herschorn S, et al. Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA in patients with neurogenic detrusor overactivity incontinence performing regular clean intermittent catheterization: Pooled results from two phase 3 randomized studies (CONTENT1 and CONTENT2). *Eur Urol*. 2022;82(2):223–232. doi: 10.1016/j.eururo.2022.03.010
20. Krivoborodov GG, Kuzmin IV, Romikh VV. Abobotulinum toxin A (Dysport®) for the treatment of neurogenic detrusor overactivity. *Urologiia*. 2023;(2):122–129. EDN: CBOGMK doi: 10.18565/urology.2023.2.122-12
21. Radziszewski P, Dobronski A, Borkowski A. Treatment of the non — neurogenic storage and voiding disorders with the chemical denervation caused by botulinum toxin type A — a pilot study [abstract]. *Neurourol Urodyn*. 2001;20:410–412.
22. Sahai A, Khan MS, Dasgupta P, GKT Botulinum Study Group. Efficacy of botulinum toxin-A for treating idiopathic detrusor overactivity: results from a single center, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol*. 2007;177(6):2231–2236. doi: 10.1016/j.juro.2007.01.130
23. Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: a double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. *J Urol*. 2010;184(6):2416–2422. doi: 10.1016/j.juro.2010.08.021
24. Krivoborodov GG, Vasiliev AV, Shumilo DV, et al. Botulinum toxin type A in patients with overactive bladder. *Urologiia*. 2010;(3):36–40. EDN: MTZCFB
25. Fowler CJ, Auerbach S, Ginsberg D, et al. OnabotulinumtoxinA improves health-related quality of life in patients with urinary incontinence due to idiopathic overactive bladder: a 36-week, double-blind, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial. *Eur Urol*. 2012;62(1):148–157. doi: 10.1016/j.eururo.2012.03.005
26. Denys P, Le Normand L, Ghout I, et al. Efficacy and safety of low doses of onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory idiopathic overactive bladder: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled dose-ranging study. *Eur Urol*. 2012;61(3):520–529. doi: 10.1016/j.eururo.2011.10.028
27. Chapple C, Sievert K-D, 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
28. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, et al. OnabotulinumtoxinA 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
29. Kuzmin IV, Slesarevskaya MN, Amdiy RE, et al. Long-term botulinum therapy for overactive bladder: myths and reality. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2022;12(1):71–84. EDN: OYTVRD doi: 10.17816/uroved104335
30. Gallien P, Reymann JM, Amarenco G, et al. Placebo controlled, randomised, double blind study of the effects of botulinum A toxin on detrusor sphincter dyssynergia in multiple sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(12):1670–1676. doi: 10.1136/jnnp.2004.045765
31. Mazo EB, Krivoborodov GG, Efremov NS. Botulinum A toxin in the treatment of patients with detrusor external sphincter dyssynergia and neurogenic low detrusor contractility. *Therapeutic archive*. 2008;80(10):49–52. EDN: JFEURN
32. Tsai S-J, Ying T-H, Huang Y-H, et al. Transperineal injection of botulinum toxin A for treatment of detrusor sphincter dyssynergia: localization with combined fluoroscopic and electromyographic guidance. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90(5):832–836. doi: 10.1016/j.apmr.2008.10.023
33. Kuo H-C. Satisfaction with urethral injection of botulinum toxin A for detrusor sphincter dyssynergia in patients with spinal cord lesion. *Neurourol Urodyn*. 2008;27(8):793–796. doi: 10.1002/nau.20606
34. Chen S-L, Bih L-I, Chen G-D, et al. Transrectal ultrasound-guided transperineal botulinum toxin A injection to the external urethral sphincter for treatment of detrusor external sphincter dyssynergia in patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(3):340–344. doi: 10.1016/j.apmr.2009.11.006
35. Maria G, Brisinda G, Civello IM, et al. Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled study. *Urology*. 2003;62(2):259–264. doi: 10.1016/s0090-4295(03)00477-1
36. Crawford ED, Hirst K, Kusek JW, et al. Effects of 100 and 300 units of onabotulinum toxin A on lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia: a phase II randomized clinical trial. *J Urol*. 2011;186(3):965–970. doi: 10.1016/j.juro.2011.04.062
37. Marberger M, Chartier-Kastler E, Egerdie B, et al. A randomized double-blind placebo-controlled phase 2 dose-ranging study of onabotulinumtoxinA in men with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2013;63(3):496–503. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.005
38. McVary KT, Roehrborn CG, Chartier-Kastler E, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study of

- onabotulinumtoxinA 200 U to treat lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2014;192(1):150–156. doi: 10.1016/j.juro.2014.02.004
39. Shim SR, Cho YJ, Shin I-S, Kim JH. Efficacy and safety of botulinum toxin injection for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(1):19–30. doi: 10.1007/s11255-015-1153-3
40. Tavakkoli M, Ghorbani H, Nobahar A, et al. Transurethral intraprostatic botulinum toxin-A injection in patients with benign prostatic hyperplasia: A case series and literature review. *Iran J Toxicol*. 2022;16(1):9–16. doi: 10.32598/IJT.16.1.851.1
41. Moussa AS, Ragheb AM, Abdelbary AM, et al. Outcome of Botulinum Toxin-A intraprostatic injection for benign prostatic hyperplasia induced lower urinary tract symptoms: A prospective multicenter study. *Prostate*. 2019;79(11):1221–1225. doi: 10.1002/pros.23805
42. Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, et al. Botulinum toxin a has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology*. 2004;64(5):871–875. doi: 10.1016/j.urology.2004.06.073
43. Giannantoni A, Costantini E, Di Stasi SM, et al. Botulinum A toxin intravesical injections in the treatment of painful bladder syndrome: a pilot study. *Eur Urol*. 2006;49(4):704–709. doi: 10.1016/j.eururo.2005.12.002
44. Pinto R, Lopes T, Costa D, et al. Ulcerative and nonulcerative forms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis do not differ in symptom intensity or response to onabotulinum toxin A. *Urology*. 2014;83(5):1030–1034. doi: 10.1016/j.urology.2014.01.018
45. Pinto R, Lopes T, Frias B, et al. Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Eur Urol*. 2010;58(3):360–365. doi: 10.1016/j.eururo.2010.02.031
46. Kuo H-C, Chancellor MB. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *BJU Int*. 2009;104(5):657–661. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08495.x
47. Kuo H-C, Jiang Y-H, Tsai Y-C, Kuo Y-C. Intravesical botulinum toxin-A injections reduce bladder pain of interstitial cystitis/bladder pain syndrome refractory to conventional treatment — A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neurourol Urodyn*. 2016;35(5):609–614. doi: 10.1002/nau.22760
48. Al-Shukri SH, Kuzmin IV, Slesarevskaya MN, Ignashov YuA. Botulinum toxin type A in the treatment of bladder pain syndrome in women: initial results. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2018; 8(2):5–10. EDN: XTMHAL doi: 10.17816/uroved825-10
49. Hanno PM, Erickson D, Moldwin R, et al. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *J Urol*. 2015;193(5):1545–1553. doi: 10.1016/j.juro.2015.01.086
50. Engeler D, Baranowski AP, Berghmans B, et al. *EAU guidelines on chronic pelvic pain*. European Association of Urology, 2024.
51. Zermann D-H, Ishigooka M, Schubert J, Schmidt RA. Perisphincteric injection of botulinum toxin type A. A treatment option for patients with chronic prostatic pain? *Eur Urol*. 2000;38(4):393–399. doi: 10.1159/000020314
52. Gottsch HP, Yang CC, Berger RE. A pilot study of botulinum toxin A for male chronic pelvic pain syndrome. *Scand J Urol Nephrol*. 2011;45(1):72–76. doi: 10.3109/00365599.2010.529820
53. Krivoborodov GG, Shumilo DV, Vasiliev AV, et al. Botulinic toxin type A in combined treatment of males with chronic pelvic pain syndrome in combination with bladder emptying dysfunction. *Urologija*. 2011;(5):67–72. EDN: OKLGYJ
54. Falahatkar S, Shahab E, Gholamjani Moghaddam K, Kazemnezhad E. Transurethral intraprostatic injection of botulinum neurotoxin type A for the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: results of a prospective pilot double-blind and randomized placebo-controlled study. *BJU Int*. 2015;116(4):641–649. doi: 10.1111/bju.12951
55. El-Enen MA, Abou-Farha M, El-Abd A, et al. Intraprostatic injection of botulinum toxin-A in patients with refractory chronic pelvic pain syndrome: The transurethral vs. transrectal approach. *Arab J Urol*. 2015;13(2):94–99. doi: 10.1016/j.aju.2015.01.001
56. Jarvis SK, Abbott JA, Lenart MB, et al. Pilot study of botulinum toxin type A in the treatment of chronic pelvic pain associated with spasm of the levator ani muscles. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2004;44(1):46–50. doi: 10.1111/j.1479-828X.2004.00163.x
57. Abbott JA, Jarvis SK, Lyons SD, et al. Botulinum toxin type A for chronic pain and pelvic floor spasm in women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006;108(4):915–923. doi: 10.1097/01.AOG.0000237100.29870.cc
58. Ghanem H, Raheem AA, AbdelRahman IFS, et al. Botulinum neurotoxin and its potential role in the treatment of erectile dysfunction. *Sex Med Rev*. 2018;6(1):135–142. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.07.008
59. El-Shaer W, Ghanem H, Diab T, et al. Intra-cavernous injection of BOTOX® (50 and 100 Units) for treatment of vasculogenic erectile dysfunction: Randomized controlled trial. *Andrology*. 2021;9(4): 1166–1175. doi: 10.1111/andr.13010
60. Abdelrahman IFS, Raheem AA, Elkhat Y, et al. Safety and efficacy of botulinum neurotoxin in the treatment of erectile dysfunction refractory to phosphodiesterase inhibitors: Results of a randomized controlled trial. *Andrology*. 2022;10(2):254–261. doi: 10.1111/andr.13104
61. Giuliano F, Jousain C, Denys P. Safety and efficacy of intracavernosal injections of abobotulinumtoxinA (Dysport®) as add on therapy to phosphodiesterase type 5 inhibitors or prostaglandin e1 for erectile dysfunction-case studies. *Toxins (Basel)*. 2019;11(5):283. doi: 10.3390/toxins11050283
62. Giuliano F, Jousain C, Denys P, et al. Intracavernosal onabotulinumtoxina exerts a synergistic pro-erectile effect when combined with sildenafil in spontaneously hypertensive rats. *J Sex Med*. 2022;19(6):899–906. doi: 10.1016/j.jsxm.2022.03.213
63. Serefoglu EC, Silay MS. Botulinum toxin-A injection may be beneficial in the treatment of life-long premature ejaculation. *Med Hypotheses*. 2010;74(1):83–84. doi: 10.1016/j.mehy.2009.07.038
64. Shaher H, Noah K, Abdelzaher M, et al. Is bulbospongiosus muscle botox injection safe and effective in treating lifelong premature ejaculation? Randomized controlled study. *World J Urol*. 2024;42(1):218. doi: 10.1007/s00345-024-04899-1
65. Almekaty K, Ghaith A, Ragab M, et al. Effect of bulbospongiosus muscle injection with botulinum-A toxin for treatment of lifelong premature ejaculation; a randomized controlled trial. *Int J Impot Res*. 2024; In print. doi: 10.1038/s41443-024-00831-8

## ОБ АВТОРАХ

**Григорий Георгиевич Кривобородов**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0001-6433-4219; Scopus author ID: 6602856939;  
eLibrary SPIN: 8431-1205; e-mail: dr.krivoborodov@yandex.ru

**\*Игорь Валентинович Кузьмин**, д-р мед. наук, профессор;  
адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8;  
ORCID: 0000-0002-7724-7832; Scopus author ID: 56878681300;  
eLibrary SPIN: 2684-4070; e-mail: kuzminigor@mail.ru

**Маргарита Николаевна Слесаревская**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0000-0002-4911-6018; Scopus author ID: 57196117211;  
eLibrary SPIN: 9602-7775; e-mail: mns-1971@yandex.ru

**Николай Сергеевич Ефремов**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0000-0001-7785-3405; eLibrary SPIN: 1453-4148;  
e-mail: nefr@yandex.ru

**Алина Андреевна Гонтарь**; ORCID: 0000-0002-7072-4026;  
e-mail: drgontar@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**Grigorii G. Krivoborodov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;  
ORCID: 0000-0001-6433-4219; Scopus author ID: 6602856939;  
eLibrary SPIN: 8431-1205; e-mail: dr.krivoborodov@yandex.ru

**\*Igor V. Kuzmin**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;  
address: 6-8 Lva Tolstogo st., Saint Petersburg, 197022, Russia;  
ORCID: 0000-0002-7724-7832; Scopus author ID: 56878681300;  
eLibrary SPIN: 2684-4070; e-mail: kuzminigor@mail.ru

**Margarita N. Slesarevskaya**, MD, Cand. Sci. (Medicine);  
ORCID: 0000-0002-4911-6018; Scopus author ID: 57196117211;  
eLibrary SPIN: 9602-7775; e-mail: mns-1971@yandex.ru

**Nikolay S. Efremov**, MD, Cand. Sci. (Medicine);  
ORCID: 0000-0001-7785-3405; eLibrary SPIN: 1453-4148;  
e-mail: nefr@yandex.ru

**Alina A. Gontar**; MD; ORCID: 0000-0002-7072-4026;  
e-mail: drgontar@yandex.ru