

Онаботулинотоксин в лечении детрузорной гиперактивности у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой (обзор литературы)

Р.В. Салюков¹, А.С. Колмаков², А.Г. Мартов³

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ФГАУ «Лечебный-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия

✉salyukov2012@yandex.ru

Аннотация

Одним из проявлений нейрогенной дисфункции мочеиспускания у пациентов со спинномозговой травмой является гиперактивность мочевого пузыря. Она регистрируется в виде детрузорной гиперактивности, сочетающейся с детрузорно-сфинктерной диссинергией или без нее. Сегодня самым перспективным для купирования нейрогенной детрузорной гиперактивности признаны инъекции онаботулинотоксина в стенку мочевого пузыря. Этот метод рассматривается как высокоэффективный и малоинвазивный способ лечения. Он патогенетически обоснован, так как приводит к блокаде выработки ацетилхолина в пресинаптическую щель, что вызывает подавление парасимпатического влияния на детрузор. Авторы представляют современные положения о технологии инъекций онаботулинотоксина и эффективных дозах его применения. В статье освещены перспективные направления изменения технологии введения препаратов ботулинического токсина типа А.

Ключевые слова: нейрогенная детрузорная гиперактивность, детрузорно-сфинктерная диссинергия, ботулинический токсин, повреждение спинного мозга, гиперактивный мочевой пузырь, инъекции в детрузор.

Для цитирования: Салюков Р.В., Колмаков А.С., Мартов А.Г. Онаботулинотоксин в лечении детрузорной гиперактивности у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой (обзор литературы). Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 58–63. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190386

Review

Onabotulinumtoxin A in treating detrusor hyperactivity in patients with spinal cord injury (literature review)

Roman V. Salyukov¹, Aleksandr S. Kolmakov², Aleksei G. Martov³

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Therapeutic Rehabilitation Center, Moscow, Russia;

³Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

✉salyukov2012@yandex.ru

Abstract

Symptoms of the lower urinary tract are typical manifestations of spinal cord injury. One of the manifestations of neurogenic dysfunction of the lower urinary tract, observed in patients with spinal cord injury, is urinary bladder overactivity, which can be seen in combination with or without detrusor-sphincter dyssynergy. Currently, the most promising method of neurogenic bladder overactivity treatment is intravesical onabotulinumtoxin A injections. This method is considered highly effective and minimally invasive. It is pathogenetically reasonable, since it leads to a blockade of acetylcholine production in the presynaptic gap, which causes a suppression of the parasympathetic effect on the detrusor. The authors present modern data of onabotulinum toxin injection technology and effective doses of its use. The article highlights promising changes in the technology of botulinum toxin type A administration.

Key words: neurogenic detrusor overactivity, detrusor-sphincter dyssynergia, botulinum toxin, spinal cord injury, overactive bladder, detrusor injection.

For citation: Salyukov R.V., Kolmakov A.S., Martov A.G. Onabotulinumtoxin A in treating detrusor hyperactivity in patients with spinal cord injury (literature review). Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 58–63. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190386

Введение

Симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП) – характерные проявления позвоночно-спинномозговой травмы (ПСМТ). Они встречаются в остром периоде травмы, осложняют течение раннего восстановительного периода и могут оказывать значительное влияние на качество жизни пациентов с ПСМТ в течение всей их последующей жизни. По данным Всемирной организации здравоохранения, частота ПСМТ в разных странах варьирует в очень широких пределах – от 13 до 53 новых случаев в год на 1 млн населения. Основную часть пациентов с ПСМТ составляют мужчины (82,3%), а пик заболеваемости приходится на возраст от 16 до 21 года [1].

СНМП диагностируются у 81% пациентов с ПСМТ. В зависимости от клинических форм СНМП, развивающихся на фоне ПСМТ, принято объединять их общим понятием нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей (НДНМП). Единой общепринятой клинической классификации НДНМП не существует. При построении лечебной

тактики оптимальным является использование данных уродинамического обследования, на основании которого выделяют 3 основные формы НДНМП, имеющие практическое значение, такие как нейрогенная детрузорная гиперактивность (НДГ), гипоактивность детрузора, а также детрузорно-сфинктерная диссинергия (ДСД) [2, 3].

Говоря о лечении форм НДНМП, следует отметить, что до сих пор не существует эффективных методов терапии гипоактивности детрузора, в связи с чем основным способом коррекции этого нарушения является периодическая катетеризация мочевого пузыря [4]. Наиболее неблагоприятной по течению формой НДНМП считается ДСД, сочетающаяся с НДГ [5]. В этом случае нарушение опорожнения мочевого пузыря из-за сфинктерной дисфункции в сочетании с НДГ может привести к пузырно-мочеточниковому рефлюксу (ПМР). Отсутствие своевременной коррекции такого нарушения чревато развитием других осложнений, в том числе и почечной недостаточности, значительным ухудшением качества жизни, сниже-

нием реабилитационного потенциала пациента и существенным увеличением стоимости его восстановительного лечения [2, 3].

Оптимальная лечебная тактика при ДСД заключается в подавлении НДГ и переводе пациента на периодическую катетеризацию мочевого пузыря [5].

Терапией 1-й линии НДГ считается постоянный прием М-холинолитиков. Однако длительная консервативная терапия М-холинолитиками НДГ при ПСМТ имеет много ограничений ввиду побочных эффектов и недостаточной эффективности [6]. Сегодня при невозможности или неэффективности М-холинолитиков для коррекции НДГ рекомендуют инъекции препаратов ботулинического токсина типа А (БТА) в стенку мочевого пузыря [6, 7]. Несмотря на то что впервые в урологии в 1986 г. БТА (онаботулинотоксин) применен именно при ДСД у пациентов с ПСМТ, возможности ботулинотерапии у этой категории пациентов находятся в стадии активного изучения.

Патогенез НДГ при ПСМТ

Развитие НДНМП при ПСМТ обусловлено повреждением как региональных центров микции в спинном мозге, так и проводящих путей, обеспечивающих их взаимодействие с отделами центральной нервной системы (ЦНС), расположенными выше уровня травмы. В основе формирования НДГ лежит не только повреждение центров регуляции мочеиспускания в спинном мозге, но и морфологические, а также функциональные изменения афферентных и эфферентных нервов, детрузора и уротелия [8].

Повреждение спинного мозга приводит к изменению регуляции работы детрузора за счет увеличения значимости немиелинизированных нервных волокон – С-волокон, которые отличаются от миелинизированных А-волокон повышенной возбудимостью, что выражается в существенном увеличении частоты афферентных нервных импульсов к центрам микции ЦНС. В ряде работ отмечено возникающее при ПСМТ нарушение баланса как стимулирующих (вазоактивный кишечный пептид и активирующий аденилатциклазу гипофизарный полипептид), так и ингибирующих (глицин и γ -аминоасляная кислота) сокращения детрузора нейромедиаторов ЦНС, что также приводит к возрастанию влияния активирующих центр мочеиспускания спинного мозга импульсов [9].

Развитию НДГ способствуют возникающие на фоне ПСМТ изменения в слизистом и подслизистом слое мочевого пузыря, выявленные в исследованиях последних лет. Уротелий вместе с собственной пластинкой слизистой и расположенными под ней миофибробластами и афферентными нервными волокнами представляют собой сложную систему, выполняющую не только барьерную функцию, но и реагирующую на растяжение мочевого пузыря посредством множества хемо- и механорецепторов. Нарушение работы этой системы также способствует развитию НДГ. Продемонстрировано, что уже спустя 2 ч после ПСМТ нарушается проницаемость апикальных (зонтикообразных) клеток уротелия, а также наблюдается уменьшение их размеров. Через несколько недель после ПСМТ (период возникновения НДГ), проницаемость данных клеток полностью восстанавливается, в то время как изменение размера клеток является необратимым, что приводит к значительному увеличению секреции аденозинтрифосфата (АТФ) при растяжении уротелия. В свою очередь, повышение концентрации АТФ стимулирует афферентные С-волокна. Наряду с изменениями уротелия, ПСМТ приводит к повышению секреции миофибробластами белка целевых контактов, а также коннексина-43 и кадгерина-11. Данные белки связывают мембраны миофибробластов и усиливают транспорт ионов между клетками, что увеличивает спон-

танную электрическую активность последних [9]. Указанные изменения в стенке мочевого пузыря приводят к повышению стимуляции парасимпатических мотонейронов спинного мозга и ацетилхолинопосредованному сокращению детрузора, что клинически проявляется учащением мочеиспускания, ургентными позывами к мочеиспусканию и/или ургентным недержанием мочи, а также снижению функциональной емкости мочевого пузыря [8, 9].

В ряде исследований последних лет установлено значение фактора роста нервов в НДГ у пациентов с ПСМТ. В основе данного «механизма» лежит повышение уровня нейротрофинов – особой группы белков, входящих в семейство факторов роста, которые поддерживают жизнеспособность нейронов, стимулируют их развитие и активность [10].

А. Korzeniecka-Kozerska и соавт. проанализировали содержание фактора роста нервов в моче у 44 детей. В основную группу были включены 24 ребенка, страдающих гиперактивностью детрузора, а в контрольную – 20 здоровых детей. По данным анализа, в основной группе уровень фактора роста нервов в моче был достоверно выше и напрямую коррелировал с уродинамическими показателями [11]. Схожие данные получены при изучении другого белка – мозгового нейротрофического фактора. В экспериментальной работе, проведенной В. Frias и соавт., показано, что высокая концентрация мозгового нейротрофического фактора у подопытных мышей с травмой спинного мозга способствует развитию и поддержанию НДГ, а секвестрация данного белка нормализует функцию мочевого пузыря [12].

Механизм действия БТА при НДГ

Механизм действия БТА заключается в нарушении транспорта везикул с ацетилхолином из нервной терминали в синаптическую щель, что приводит к параличу мышц [13].

Впервые ботулинический токсин описан в 1895 г. Э. Ван-Эрменгемом [14]. По механизму действия он является мощным нейротоксином, молекула которого представляет собой 2 цепи, связанные дисульфидным мостиком, – тяжелую (с молекулярной массой 100 000 Да) и легкую (с молекулярной массой 50 000 Да). Специфичность действия токсина на холинергические нервные окончания определяется компонентом тяжелой цепи, а механизм действия представляет собой двухэтапный процесс. Сначала с помощью тяжелой цепи молекула токсина связывается с мембраной нервной клетки, после чего токсин попадает внутрь нейрона. Затем происходит разделение молекулы токсина на легкую и тяжелую цепи. Первая связывается с ацетилхолиновыми везикулами и действует как цинк-зависимая эндопептидаза, разделяющая несколько белков, необходимых для слияния везикул с ацетилхолином с пресинаптической мембраной, тем самым предотвращая ацетилхолиновый экзоцитоз и блокируя проведение нервного импульса на мышечное волокно [15].

Выделено несколько сероваров ботулинического токсина, отличающихся друг от друга по типу блокируемых ими внутриклеточных транспортных белков. В медицинской практике распространение получили препараты БТА, среди них можно выделить онаботулинотоксин как разрешенный к применению для лечения НДГ. Действие этого препарата связано с блокированием транспортного белка SNAP-25 в нервной терминале [15]. Важно отметить, что, хотя блок нервно-мышечной передачи, обусловленный введением БТА, необратим, паралитический эффект является временным, так как спустя 6–12 мес после введения токсина формируются новые нервно-мышечные синапсы, в результате чего сократительная способность мышечных волокон восстанавливается [16].

История применения ботулинического токсина началась в 1981 г., когда А. Scott опубликовал результаты лечения

пациентов с косоглазием путем внутримышечных инъекций БТА [17]. Вслед за этим D. Dykstra и соавт. опубликовали результаты применения БТА у пациентов с ДСД [18]. А в 2000 г. представлены результаты интрадетрузорных инъекций БТА у пациентов с ПСМТ как альтернативы терапии м-холинолитиками [19]. Дальнейшие работы показали, что интрадетрузорное введение БТА пациентам с НДГ не только препятствует высвобождению ацетилхолина на пресинаптической мембране, блокируя мышечное сокращение, но и существенно снижает секрецию ацетилхолина и АТФ, а также приводит к сокращению количества М₂-холинорецепторов миоцитов. Кроме того, отмечено влияние на афферентную иннервацию, заключающуюся в снижении секреции АТФ и повышении секреции оксида азота клетками уротелия, уменьшении количества рецепторов P2X₂, P2X₃ и TRPV1, а также восстановлении уровня белка щелевых контактов [20].

Общий результат данных изменений – выраженное и стойкое угнетение как афферентной импульсации при наполнении мочевого пузыря, так и ответной реакции на афферентные сигналы, что послужило толчком к активному изучению и внедрению в клиническую практику терапии БТА как одного из высокоэффективных и патогенетически обоснованных методов лечения пациентов, страдающих НДГ, рефрактерной к терапии М-холинолитиками.

Дозировки и эффективность БТА при НДГ

С момента публикации первых работ, посвященных лечению гиперактивности детрузора путем интрадетрузорных инъекций БТА, проведены многочисленные исследования, целью которых являлось определение эффективности и безопасности терапии в зависимости от дозы вводимого токсина. Полученные данные показали, что оптимальная доза БТА (онаботулинотоксина), требуемая для адекватного подавления НДГ, составляет от 200 до 300 ед. Дозы ниже указанного диапазона не позволяли эффективно и продолжительно подавить гиперактивность детрузора. В то же время увеличение дозировки БТА повышало риск развития побочных эффектов без значимого улучшения уродинамических показателей [21].

Современные положения о показаниях, дозировке, количестве инъекций и зоны введения основаны на данных, полученных в 2 мультицентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых проспективных исследованиях, инициированных в 2006 и 2007 г. компанией-производителем онаботулинотоксина [22, 23]. Целью этих исследований стало изучение его эффективности при лечении пациентов с ПСМТ и рассеянным склерозом в возрасте от 18 до 80 лет, страдающих НДГ, рефрактерной к терапии М-холинолитиками [22, 23]. Критериями исключения явились: рак предстательной железы или мочевого пузыря в анамнезе или на момент исследования, наличие инфекции мочевых путей (ИМП), а также аномалий мочевых путей. Общее число пациентов, вошедших в исследования, – 691 человек (381 – с рассеянным склерозом и 310 – с ПСМТ). В обеих работах все пациенты разделены на 3 группы. Основные группы составили больные, получавшие онаботулинотоксин в дозах 200 и 300 ед. соответственно, а контрольные – плацебо. Введение онаботулинотоксина выполняли в 30 точек, исключая треугольник Лъето.

Оба исследования продемонстрировали не только достоверное снижение частоты эпизодов недержания мочи у пациентов основных групп по сравнению с группами плацебо, но и увеличение максимальной цистометрической емкости, снижение максимального детрузорного давления, а также более высокий уровень качества жизни по шкале I-QOL. По данным F. Cruz и соавт., частота эпизодов недержания мочи спустя 6 нед после введения онаботулинотоксина снизилась с 33,5 эпизода недержания мочи в неделю до 21,8 и 19,4 эпизода при введении онаботулинотоксина в

дозе 200 и 300 ед. соответственно. В контрольной группе частота эпизодов недержания мочи снизилась на 13,2 эпизода в неделю [22]. Схожие результаты получили D. Ginsberg и соавт., по данным которых частота эпизодов недержания мочи спустя 6 нед после введения онаботулинотоксина в основных группах снизилась на 21 (200 ед.) и 23 (300 ед.) эпизода в неделю, а в контрольной – на 9. Оценка полученных результатов показала отсутствие достоверных различий между основными группами пациентов, получавших БТА в дозе 200 и 300 ед. ($p < 0,001$). В то же время при сравнении изучаемых показателей контрольной и основных групп в обоих исследованиях разница была достоверной ($p < 0,001$) [23].

Опираясь на результаты данных исследований, в 2013 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США рекомендовало применение препарата онаботулинотоксина для лечения НДГ в дозе 200 ед. Дальнейшие исследования также подтвердили высокую эффективность БТА при лечении НДГ, а экспертный совет Европейской ассоциации урологов признал данный метод лечения наиболее эффективным среди всех существующих инвазивных способов терапии [6].

Техника введения препаратов БТА в детрузор

На сегодняшний день стандартного протокола введения БТА не существует. Введение токсина возможно как с использованием ригидной, так и гибкой оптики, а также под местной или общей анестезией [24].

Классическая методика введения БТА при НДГ, изложена в инструкции к препарату онаботулинотоксина и предполагает введение 200 ед. препарата, разведенного в 30 мл физиологического раствора в 30 точек (1 мл/точка, 6,6 ед./точка), избегая вколов в область треугольника Лъето. Расстояние между инъекциями должно составлять от 1,5 до 2,0 см, а глубина инъекции – не более 2 мм. В основе данной схемы инъекционного введения онаботулинотоксина лежит предположение о том, что такое равномерное распределение препарата наиболее эффективно парализует детрузор, снижает вероятность его экстравазации, а также позволяет избежать риска ПМР [24].

Следует отметить, что на сегодняшний день имеется достаточный пул данных, требующих пересмотра указанных положений. В 2016 г. С. Liao и соавт. опубликовали результаты проспективного рандомизированного исследования, суть которого заключалась в сравнительной оценке эффективности 100 ед. токсина, вводимого в 10, 20 и 40 точек 67 пациентам с гиперактивностью детрузора (как нейрогенной, так и идиопатической природы). Авторы не нашли какой-либо корреляции в эффективности, а также в частоте осложнений от количества инъекций [25].

Касаемо введения БТА в треугольник Лъето: изначально считалось, что инъекции в данную зону могут спровоцировать ПМР. Однако исследования последних лет показали, что введение токсина в зону треугольника Лъето не только не приводит к ПМР, но и является патогенетически обоснованным, так как в данной зоне располагается подслизистое нервное сплетение, блокада которого может повысить эффективность ботулинотерапии [26, 27].

F. Mascarenhas и соавт. в 2008 г. проанализировали результаты терапии БТА у 21 пациента, страдающего НДГ [28]. Общая дозировка вводимого токсина составляла 300 ед., 50 из которых вводили в треугольник Лъето. Из пациентов, включенных в исследование, 20 больных не имели ПМР до начала терапии, а у 1 диагностирован односторонний ПМР. После начала терапии ПМР не зафиксирован ни у одного пациента. Позже схожие данные получил T. Abdel-Meguid (2010 г.), оценивший эффективность и безопасность БТА-терапии у пациентов с НДГ, обусловленной ПСМТ [29]. Автор показал, что введение БТА в детрузор, включая зону треугольника Лъето, не только

безопасно, но и более эффективно по сравнению с введением БТА по классической методике. В основу данного проспективного рандомизированного контролируемого исследования легли результаты лечения и наблюдения за 38 пациентами, которые были разделены на 2 группы по 18 человек в каждой. Больным основной группы 200 ед. БТА вводили в детрузор и еще 100 ед. – в зону треугольника Льео, в то время как в группе контроля вводили 300 ед. БТА, избегая зоны треугольника. Авторы отметили, что при остальных равных показателях частота эпизодов подтекания мочи была достоверно ниже у пациентов основной группы (80,9% против 52,4% в группе контроля). Недержание мочи исчезло у 66,7% пациентов основной группы и у 33,3% – контрольной ($p < 0,001$). При этом значимых побочных эффектов или эпизодов ПМР у пациентов обеих групп не было. Результаты дальнейших проспективных рандомизированных исследований подтвердили не только безопасность, но и более высокую эффективность терапии БТА при введении токсина в зону треугольника Льео.

Безопасность инъекций БТА

Как и любая другая инвазивная процедура, внутривезикулярное введение БТА может сопровождаться рядом побочных эффектов. Со стороны мочевыводящих путей наиболее частыми являются ИМП, гематурия и задержка мочи.

Несмотря на большое количество данных о результатах лечения НДГ с помощью БТА, точных сведений о частоте ИМП, возникающих после инъекции БТА, нет, что прежде всего обусловлено отсутствием четких критериев диагностики ИМП у этой категории больных, неоднородностью исследуемых групп и отсутствием единого протокола перооперационного ведения пациентов.

Тем не менее обобщенные данные, которые получены в ходе систематического обзора и метаанализа, проведенного на основании результатов 4 рандомизированных исследований и включившего 1049 пациентов (508 – группа БТА-терапии и 541 – группа контроля), позволили рассчитать относительный риск развития ИМП, составивший 1,48 (95% доверительный интервал – ДИ 1,20–1,81; $p = 0,0002$) [30].

Что касается задержки мочи или появления остаточной мочи, то относительный риск развития последних составляет 5,87 (95% ДИ 3,61–9,56; $p < 0,0001$) [30]. В процентном соотношении частота данных осложнений может достигать до 23,7 и 50% соответственно [31]. В связи с чем перед введением ботулотоксина целесообразна оценка возможности выполнения пациентом или его окружением периодической катетеризации мочевого пузыря.

Встречаемость гематурии после инъекции БТА невысокая, риск ее развития составляет 1,81 (95% ДИ 1,00–3,24; $p = 0,05$), в подавляющем большинстве случаев не требует какого-либо лечения, а длительность дренирования мочевого пузыря не превышает 1 сут. У пациентов, принимающих антикоагулянты или имеющих коагулопатию, может потребоваться уменьшение дозы антикоагулянтов либо их временная отмена перед инъекциями БТА [30].

К системным и более редким (менее 5%) побочным эффектам относятся тошнота, рвота и гриппоподобные симптомы, депрессия, мышечный спазм, запор, мышечная слабость, бессонница, головокружение, диарея и автономная дисрефлексия (АД) [32].

Ведение пациентов после внутривезикулярного введения БТА

В связи с тем, что максимальный эффект от введения БТА достигается в течение 2 нед, первичный контроль должен быть осуществлен не ранее чем через 2 нед после введения токсина. Задачами такого контроля считаются не только оценка эффективности терапии, но и определение объема остаточной мочи. При выявлении большого объема остаточной мочи определяют метод дренирования

нижних мочевыводящих путей. В идеале пациентов, нуждающихся в отведении мочи, следует перевести на периодическую катетеризацию [32].

Точных сроков повторной оценки уродинамических показателей нет. Тем не менее дата повторного исследования может быть назначена исходя из средней продолжительности эффекта от инъекции БТА, составляющего 9 мес. Но при появлении у пациента эпизодов недержания мочи, наличии в анамнезе неоднократных инъекций БТА или изначально тяжелой НДГ комплексное уродинамическое исследование может быть проведено в более ранние сроки [32].

Перспективы применения БТА при НДГ

К настоящему моменту наметилось несколько перспективных направлений применения БТА в лечении НГД, связанных с методологией и способом введения токсина. Кроме методики внутривезикулярного введения БТА, описанной F. Cruz и соавт., D. Ginsberg и соавт., имеются работы, которые демонстрируют эффективность ботулинотерапии не только при введении токсина в детрузор, но и в подслизистый слой мочевого пузыря [22, 23]. По данным H. Kuo и соавт., при сравнительном анализе внутривезикулярного и подслизистого введения БТА оказалось, что эффективность лечения спустя 3 мес после инъекций составила 93 и 80%, спустя 6 мес – 67 и 47%, а спустя 9 мес – 20 и 20% соответственно [33]. Схожие данные получены в ходе открытого рандомизированного проспективного сравнительного исследования, проведенного V. Šámal и соавт., с участием 23 пациентов с НДГ. Авторы выявили равную эффективность подслизистого и внутривезикулярного введения 300 ед. онаботулинотоксина [34]. Опубликованы данные пилотных исследований, посвященных оценке эффективности инстилляций в мочевой пузырь липосом, которые содержат БТА, выполняемых по поводу идиопатической гиперактивности детрузора. Полученные результаты показали высокую безопасность и эффективность этого лечения при отсутствии эпизодов ИМП или задержки мочи [33, 35]. Однако в настоящий момент ввиду небольшого количества работ делать выводы о преимуществах того или иного варианта введения БТА преждевременно.

Другим перспективным направлением, требующим тщательного изучения, является лечение инъекциями БТА АД и ДСД. Одним из важных «недостатков» работ F. Cruz и соавт., D. Ginsberg и соавт. является отсутствие в выборке пациентов с высоким уровнем травмы спинного мозга ввиду риска развития АД – состояния, возникающего у пациентов с уровнем ПСМТ выше Т6 и проявляющегося резким повышением артериального давления [22, 23]. По данным исследований, частота АД у пациентов с высоким уровнем ПСМТ достигает 90%, при этом наиболее частой (85%) причиной развития данного состояния является НДГ, а также различные вмешательства на нижних мочевыводящих путях (катетеризация, цистоскопия). Второй причиной отсутствия пациентов с высоким уровнем повреждения спинного мозга в выборках называется высокая частота ДСД, при которой помимо детрузорной гиперактивности имеется гиперактивность сфинктера мочевого пузыря, в связи с чем требуется подавление сократительной способности не только детрузора, но и сфинктера уретры.

В последние годы опубликовано несколько исследований, демонстрирующих высокую эффективность терапии БТА у пациентов с ДСД и АД. R. Fougere и соавт. (2016 г.) провели проспективное open-labelled исследование риска развития АД у пациентов с высоким уровнем ПСМТ при терапии БТА в дозировке 200 ед. В исследовании были включены 12 мужчин и 5 женщин. Артериальное давление оценивали во время проведения уродинамического исследования, а также за месяц до и после проведения те-

рапии БТА. Результаты исследования показали существенное снижение тяжести (средний подъем систолического давления до лечения составлял 49+2 мм рт. ст., а после – 26+2 мм рт. ст.) и частоты эпизодов АД в сутки (4+2 эпизода против 1+1 эпизод) [36].

М. Huang с соавт. (2016 г.) провели проспективное мультицентровое исследование эффективности лечения пациентов с ПСМТ и страдающих НДГ и ДСД, рефрактерных к терапии М-холинолитиками. В анализ включены 59 пациентов, у 28 из которых был шейный уровень ПСМТ, у 25 – грудной и 6 – поясничный. При лечении пациентов с НДГ выполняли 30 инъекций БТА, общая дозировка которого составила 200 ед. При терапии больных с ДСД дополнительно выполняли введение 100 ед. БТА в сфинктер уретры (на 3, 6, 9 и 12 ч условного циферблата). У пациентов как с ДСД, так и с НДГ установлены снижение максимального детрузорного давления (на 46,6%), максимального запирающего давления в уретре (на 29,6%) и увеличение объема мочевого пузыря. Также авторы зафиксировали достоверное улучшение качества жизни пациентов, снижение частоты эпизодов недержания мочи и АД [37].

Третьим перспективным направлением применения БТА при лечении НДГ является апробация новых препаратов БТА, в частности инкботулинотоксина. Особенностью его считается более низкая степень иммуногенности в сравнении с оноботулинотоксином, что в перспективе может повысить эффективность ботулинотерапии при лечении НДГ [38].

Таким образом, применение БТА при терапии НДГ у пациентов с ПСМТ является высокоэффективным и безопасным методом малоинвазивного лечения, требующим дальнейших рандомизированных исследований новых возможностей путей введения препарата в детрузор. Кроме этого, перспективно дальнейшее изучение применения оноботулинотоксина в лечении пациентов с высоким уровнем поражения спинного мозга, сопровождающимся АД и ДСД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94190/9789241564663_eng.pdf;jsessionid=1C7062853B50B321A4687EB49E067BFC?sequence=1
2. Taweel W, Seyam R. Neurogenic bladder in spinal cord injury patients. *Res Rep Urol* 2015; 7: 85–99.
3. Ginsberg D. The epidemiology and pathophysiology of neurogenic bladder. *Am J Manag Care* 2013; 19 (10 Suppl.): s191–6.
4. Hoag N, Gani J. Underactive Bladder: Clinical Features, Urodynamic Parameters, and Treatment. *Int Neurourol J* 2015; 19 (3): 185–9. DOI: 10.5213/inj.2015.19.3.185
5. Кривобородов Г.Г., Ефремов Н.С. Методы опорожнения мочевого пузыря. М.: e-noto, 2016; с. 32. [Krivoborodov G.G., Efremov N.S. Methods for emptying the bladder. Moscow: e-noto, 2016; p. 32 (in Russian).]
6. http://uroweb.org/wp-content/uploads/15-Neuro-Urology_2017_web.pdf
7. Коган М.И., Белоусов И.И., Сизонов В.В. Применение ботулинотоксина типа А в коррекции симптомов нарушенного мочеиспускания у детей и взрослых. Эффективная фармакотерапия. 2011; 44: 10–5. [Kogan M.I., Belousov I.I., Sizonov V.V. Primenenie botulinicheskogo toksina tipa A v korrektsii simptomov narushennogo mocheispuskaniia u detei i vzroslykh. Effektivnaia farmakoterapiia. 2011; 44: 10–5 (in Russian).]
8. Hu HZ, Granger N, Jeffery ND. Pathophysiology, Clinical Importance, and Management of Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction Caused by Suprasacral Spinal Cord Injury. *J Vet Intern Med* 2016; 30 (5): 1575–88.
9. Corcos J, Ginsberg D, Karsenty G. Textbook of the Neurogenic Bladder, 3rd Edition. Boca Raton, FL: CRC Press; 2015.

10. Кривобородов Г.Г., Колесанова Е.Ф., Тур Е.И., Ефремов Н.С. Фактор роста нервов в моче у больных с идиопатической детрузорной гиперактивностью и гиперактивным мочевым пузырем без детрузорной гиперактивности. *Урология*. 2015; 3: 19–23. [Krivoborodov G.G., Kolesanova E.F., Tur E.I., Efremov N.S. Faktor rosta nervov v moche u bolnykh s idiopaticheskoi detruzornoj giperaktivnost'iu i giperaktivnym mochevym puzyrem bez detruzornoj giperaktivnosti. *Urologia*. 2015; 3: 19–23 (in Russian).]
11. Korzeniecka-Kozerska A, Wasilewska A. Urinary nerve growth factor in patients with detrusor overactivity. *Ir J Med Sci* 2015; 184 (4): 737–43. DOI: 10.1007/s11845-014-1162-8
12. Frias B, Santos J, Morgado M et al. The Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in the Development of Neurogenic Detrusor Overactivity (NDO). *J Neurosci* 2015; 35 (5): 2146–60. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0373-14.2015
13. Лопаткин Н.А., Салиуков Р.В., Мартов А.Г. и др. Ботулинический токсин в лечении функциональных нарушений мочеиспускания. Избранные лекции по урологии. Под ред. Н.А.Лопаткина, А.Г.Мартова. М.: Медицинское информационное агентство, 2008; с. 13–25. [Lopatkin N.A., Saliukov R.V., Martov A.G. et al. Botulinum toxin in the treatment of functional disorders of urination. Selected lectures on urology. Pod red. N.A.Lopatkina, A.G.Martova. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2008; p. 13–25 (in Russian).]
14. Van Ermengem E. Ueber einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus. *Z Hyg Infektionskr* 1897; 26: 1–56.
15. Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacol Rev* 2017; 69 (2): 200–35.
16. Reitz A, Stöhrer 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: 510.
17. Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981; 79: 734–70.
18. 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: 919–22.
19. 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: 692–7.
20. Apostolidis A, Rahnama'i MS, Fry C et al. Do we understand how botulinum toxin works and have we optimized the way it is administered to the bladder? *Neurourol Urodyn* 2016; 35 (2): 293–8. DOI: 10.1002/nau.22797
21. Linsenmeyer AT. Use of botulinum toxin in individuals with neurogenic detrusor overactivity: State of the art review. *J Spinal Cord Med* 2013; 36 (5): 402–19. DOI: 10.1179/2045772313Y.0000000116
22. 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: 742–50.
23. 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: 2131–9.
24. Moore DC, Cohn JA, Dmochowski RR. Use of Botulinum Toxin A in the Treatment of Lower Urinary Tract Disorders: A Review of the Literature. *Toxins (Basel)* 2016; 8: 88.
25. Liao CH, Chen SF, Kuo HC. Different number of intravesical onabotulinumtoxin A injections for patients with refractory detrusor overactivity do not affect treatment outcome: A prospective randomized comparative study. *Neurourol Urodyn* 2016; 35 (6): 717–23. DOI: 10.1002/nau.22780
26. Dasgupta P. Volume matters: bladder injections of botulinum toxin type A. *Eur Urol* 2012; 61: 1185–6.
27. 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: 360–5.
28. Mascarenhas F, Cocuzza M, Gomes CM et al. Trigonal injection of botulinum toxin-A does not cause vesicoureteral reflux in neurogenic patients. *Neurourol Urodyn* 2008; 27 (4): 311–4.
29. Abdel-Meguid TA. Botulinum toxin-A injections into neurogenic overactive bladder--to include or exclude the trigone? A prospective, randomized, controlled trial. *J Urol* 2010; 184 (6): 2423–8. DOI: 10.1016/j.juro.2010.08.028
30. Zhou X, Yan HL, Cui YS et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in treating neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128: 963–8.
31. Soljanik I. Efficacy and safety of botulinum toxin A intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenicoveractive bladder: a systematic review. *Drugs* 2013; 73 (10): 1055–66. DOI: 10.1007/s40265-013-0068-5
32. Weckx F, Tutolo M, De Ridder D, Van der Aa F. The role of botulinum toxin A in treating neurogenic bladder. *Transl Androl Urol* 2016; 5 (1): 63–71. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2016.01.10
33. Kuo HC. Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injections of botulinum toxin A for idiopathic detrusor overactivity. *J Urol* 2007; 178 (4 Pt 1): 1359–63.
34. Šámal V, Mečl J, Šrám J. Submucosal administration of onabotulinumtoxinA in the treatment of neurogenic detrusor overactivity: pilot single-centre experience and comparison with standard injection into the detrusor. *Urol Int* 2013; 91 (4): 423–8. DOI: 10.1159/000350247
35. Chuang YC, Tyagi P, Huang CC et al. Urodynamic and immunohistochemical evaluation of intravesical botulinum toxin A delivery using liposomes. *J Urol* 2009; 182: 786–92.

36. Fougere RJ, Currie KD, Nigro MK et al. Reduction in Bladder-Related AutonomicDysreflexia after nabotulinumtoxinA Treatment in Spinal Cord Injury. J Neurotrauma 2016; 33: 1651–7.
37. Huang M, Chen H, Jiang C et al. Effects of botulinum toxin A injections in spinal cord injury patients with detrusor overactivity and detrusor sphincter dyssynergia. J Rehabil Med 2016; 48 (8): 683–7. DOI: 10.2340/16501977-2132
38. Jost WH, Benecke R, Hauschke D et al. Clinical and pharmacological properties of incobotulinumtoxinA and its use in neurological disorders. Drug Des Devel Ther 2015; 9: 1913–26.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Салюков Роман Вячеславович – канд. мед. наук, доц. каф. эндоскопической урологии фак-та повышения квалификации медицинских работников ФГАУ ВО РУДН.
E-mail: salyukov2012@yandex.ru

Колмаков Александр Сергеевич – канд. мед. наук, врач-уролог ФГАУ ЛРЦ. E-mail: Akolmakov87@gmail.com

Мартов Алексей Георгиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии и андрологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, засл. врач РФ

Roman V. Salyukov – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia.
E-mail: salyukov2012@yandex.ru

Aleksandr S. Kolmakov – Cand. Sci. (Med.), Therapeutic Rehabilitation Center.
E-mail: Akolmakov87@gmail.com

Aleksei G. Martov – D. Sci. (Med.), Prof., Burnazyan Federal Medical Biophysical Center

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.05.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2019