

Филиппова Е.С., Баженов И.В.

Ботулотоксин типа А в лечении расстройств мочеиспускания у больных рассеянным склерозом

ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург

Philippova E.S., Bazhenov I.V.

Botulinum toxin type A for the treatment of low urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis

Резюме

Наиболее распространенным методом лечения нейрогенной детрузорной гиперактивности у больных РС является назначение антихолинергических препаратов, однако действие м-холиноблокаторов часто оказывается недостаточным, либо они плохо переносятся в связи с большим количеством побочных явлений. В обзоре проанализированы данные литературы об эффективности и безопасности использования ботулинического токсина в лечении нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей у больных рассеянным склерозом.

Ключевые слова: нейрогенный мочевой пузырь, рассеянный склероз, ботулотоксин

Summary

Anticholinergic drugs remain the most popular treatment of the low urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis, but often they are not effective or followed by marked side effects. Moreover, the evidence for their efficacy in multiple sclerosis is quite poor. In the review, the efficiency and safety of botulinumtoxin for neurogenic low urinary tract dysfunction in multiple sclerosis patients were analyzed according to the literature database.

Key words: neurogenic bladder, multiple sclerosis, botulinum toxin

Введение

Дисфункция нижних мочевых путей встречается по данным разных авторов у 32-96.8% больных рассеянным склерозом (РС) [1,2]. Наиболее распространенными являются проявления гиперактивности мочевого пузыря: неотложность позывов к мочеиспусканию, поллаки-урия, nocturia, ургентное недержание мочи [1]. Обструктивные симптомы, такие как пло-хой напор мочи, невозможность помочиться в привычной позе, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, могут присутствовать как изолированно, так и сочетаться с симптомами накопления.

При комплексном уродинамическом исследовании гиперактивность детрузора регистрируется у больных РС в 81% случаев [3]. Второй по частоте находкой является детрузорно-сфинктерная диссинергия, которая у 93% ассоциирована с гиперактивностью детрузора [4,5].

Урологические осложнения при РС встречаются не так часто, как у пациентов, перенесших позвоночно-спинномозговую травму, однако присутствуют у 17% больных и по данным Giannantoni A et al. [3] являются одной из самых частых причин госпитализации.

Наиболее распространенным методом лечения нейрогенной детрузорной гиперактивности у больных РС яв-

ляется назначение антихолинергических препаратов [6]. Эффект м-холиноблокаторов часто оказывается не достаточным, либо они плохо переносятся в связи с большим количеством побочных эффектов. Более того, по данным кохрановского обзора, выполненного Nicolas RS et al. [7], эффективность использования холинолитиков у больных РС имеет мало доказательств.

Хорошие результаты в лечении ургентной симптоматики продемонстрировали внутридету-зорные инъекции ботулинического токсина типа А. Данная процедура урежает мочеиспускания, уменьшает ургентное недержание мочи, улучшает параметры уродинамики и повышает качество жизни больных [8].

Ботулинический токсин – это нейротоксин, продуцируемый грам-положительной бактерией Clostridium botulinum. Известно семь серотипов ботулотоксина, от А до G. Типы А и В с 1981 года используются в лечении различных заболеваний, от косоглазия до нейрогенного моче-вого пузыря [9]. Основным механизмом действия ботулотоксина является блокада пресинап-тического высвобождения ацетилхолина в нейро-мышечных синапсах [10,11]. Описано также специфическое действие ботулотоксина непосредственно на уротелий мочевого пузыря [12].

Ботулотоксин типа А выпускается под разными торговыми наименованиями. Препараты ботулотоксина не являются взаимозаменяемыми, их эффективные дозы отличаются. Большинство исследований по применению ботулотоксина типа А для лечения нейрогенной детрузорной гиперактивности у больных РС в Европе выполнено с использованием онаботуло-токсина А (препарат Ботокс, компания Allergan, США).

В России накоплен опыт применения для внутривезикулярных инъекций препарата ботулотоксина типа А, стабилизированного желатином (Лантокс, Lanzhou Institute of Biological Products, Китай) [13]. Впервые препарат был применен Кривобродовым Г.Г. и соавт. в 2004 г. [14], Мазо Е.Б. и соавт. в 2006 г. [15]. Однако специальных исследований эффективности применения лантокса у больных РС не проводилось.

В одном рандомизированном, плацебо-контролируемом, двойном слепом [16] и двух проспективных исследованиях [17,18] изучена эффективность аботулотоксина А (препарат Диспорт, компания IPSEN, Франция), основную группу больных составили пациенты после позвоночно-спинномозговых травм. Bottet et al. в исследовании на 57 больных показали, что инъекции аботулотоксина А могут быть эффективны у пациентов, у которых введение онаботулотоксина А не привело к положительному результату [19].

Опыт успешного лечения ургентного недержания мочи римаботулотоксином В (в России не зарегистрирован) у пациентки с рассеянным склерозом опубликован Dykstra et al. в 2003 году [20]. В дальнейшем римаботулотоксин был изучен в рандомизированном, двойном-слепом, плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с идиопатической и нейрогенной детрузорной гиперактивностью [21]. Результаты оказались противоречивыми. Последующее исследование Hirst GR et al. показало, что продолжительность действия римаботуло-токсина В на детрузор не превышает 10 месяцев [22].

С технической точки зрения введение ботулотоксина у пациентов с рассеянным склерозом может быть выполнено под местной, общей или спинальной анестезией. Чаще всего в Европе используется местное обезболивание с помощью 2% геля с лидокаином в уретру и внутривезикулярного введения 30-50 мл 2% лидокаина в 8,2% растворе бикарбоната натрия за 10 минут перед процедурой [13, 23]. Для инъекций ботулотоксина используются гибкие эндоскопические иглы 4 мм в диаметре.

Исследования эффективности применения онаботулотоксина А для лечения нейрогенной гиперактивности детрузора у больных рассеянным склерозом

Ургентность, особенно сопровождающаяся недержанием мочи, является одним из наиболее неприятных симптомов, беспокоящих больных рассеянным склерозом.

Schurch et al. в 2005 году опубликовали результаты II фазы рандомизированного, двойного-слепого, плацебо-контролируемого исследования лечения нейрогенной детрузорной гипер-активности онаботуло-токсина А [23]. В исследование вошли 59 пациентов (53 после ПСМТ и

6 больных РС), рандомизированных на две группы: плацебо или внутривезикулярные инъекции 200 - 300 ЕД ботулотоксина в 30 мл физраствора. Инъекции выполнялись с использованием цистоскопа без анестезии. Авторы отметили уменьшение количества эпизодов ургентного недержания мочи в основной группе на 50%. Различия с группой плацебо были значимыми через 2,6 и 24 недели после процедуры. Пациенты, получавшие ботулотоксин, продемонстрировали существенное увеличение максимальной цистометрической емкости и уменьшение максимального детрузорного давления в момент непроизвольного сокращения стенки мочевого пузыря. 23 пациента из основной группы отметили отсутствие эпизодов гиперактивности детрузора как минимум к моменту первого контрольного визита. В группе плацебо таких пациентов не было.

Результаты этой работы были воспроизведены в ряде открытых исследований.

Reitz et al. опубликовал данные о первом в Европе опыте лечения онаботуло-токсина А 200 больных с нейрогенной детрузорной гиперактивностью [24]. Из 200 пациентов 11 имели РС. Все пациенты получали инъекции 300 ЕД ботулотоксина в детрузор мочевого пузыря. Авторы отметили значительное улучшение показателей уродинамики на 12 и 36 неделе после лечения.

Schulte-Baukloh et al. в 2006 году набрали группу из 16 больных РС с рефрактерной к холинолитикам детрузорной гиперактивностью и ургентным недержанием мочи: 14 больным были выполнены инъекции 300 ЕД онаботуло-токсина А одновременно в детрузор и поперечно-полосатый сфинктер, двум – только в детрузор [25]. Триста единиц ботулотоксина разводили в 20 мл физиологического раствора. В сфинктер вводили суммарно 50-100 ЕД. Авторы мотивировали выполнение денервации сфинктера необходимостью уменьшить риск задержки мочи. Результаты оценивали через 1, 3 и 6 месяцев после лечения. Было отмечено существенное уменьшение частоты мочеиспусканий в дневное и ночное время и потребности в прокладках через один и три месяца, но не через 6. Наличие эффекта от лечения в течение первых трех месяцев после процедуры и его отсутствие через 6 месяцев было подтверждено также данными уродинамического исследования. Несмотря на денервацию сфинктера объем остаточной мочи значимо увеличился с $172 \pm 26,34$ мл перед лечением до $298,8 \pm 41,75$ мл после.

Kalsi et al. в 2007 году выполнили инъекции 300 ЕД онаботуло-токсина А 43 больным РС с нейрогенной гиперактивностью детрузора, рефрактерной к антихолинэргическим препаратам [26]. Эффективность оценивали через 4 и 16 недель после лечения. У 80% больных отмечено урежение мочеиспускания, уменьшение количества эпизодов недержания мочи на 80%, увеличение максимальной цистометрической емкости на 303% через 4 недели после процедуры. Эффект сохранялся также на 16 неделе наблюдения. После возвращения уродинамических параметров к исходным и появления признаков ГМП по данным дневника мочеиспускания пациентам выполнялись повторные инъекции ботулотоксина. Средняя

продолжительность клинического эффекта составила 9,7 месяцев после первой инъекции и 11,7 месяцев после повторной. Несмотря на то, что 98% больных вынуждены были выполнять периодическую катетеризацию после процедуры, отмечено значительное улучшение качества жизни.

Game et al. в 2008 г. опубликовали результаты проспективного, нерандомизированного исследования, включавшего 30 пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора, в том числе, 15 пациентов с рассеянным склерозом, которые выполняли периодическую самокатетеризацию мочевого пузыря и страдали рецидивирующей инфекцией нижних мочевыводящих путей [27]. Пациентам были выполнены внутридетрузорные инъекции 300 ЕД онаботулоксина А. Оценивалось количество острых эпизодов инфекций в течение 6 месяцев до и 6 после процедуры. Авторы отметили статистически значимое уменьшение количества эпизодов мочевой инфекции на фоне улучшения показателей уродинамики. У трех пациентов с персистирующей симптоматической инфекцией мочевыводящих путей, уродинамическое исследование выявило отсутствие эффекта от введения ботулотоксина.

Deffontaines-Rufin et al. проанализировали результаты введения 300 ЕД онаботулоксина А 71 пациенту с РС и рефрактерной гиперактивностью детрузора [28]. В зависимости от клинической эффективности пациенты были разделены на три группы: «полный успех» - отсутствие ургентности, отсутствие гиперактивности детрузора при цистометрии; «улучшение» - уменьшение количества эпизодов ургентного недержания мочи на 50%, увеличение максимальной цистометрической емкости и объема мочевого пузыря, при котором возникает непроизвольное сокращение детрузора, на 50%, уменьшение давления детрузора в момент гиперактивности на 50%; «полная неудача» - отсутствие клинических или уродинамических улучшений. Как успешное лечение было оценено у 46% пациентов, улучшение было достигнуто у 31%, эффект отсутствовал у 23% больных. Авторы обнаружили, что пациенты, оставшиеся неудовлетворенными результатом лечения, имели большую продолжительность заболевания, чем пациенты двух первых групп.

С 2011 года в печати стали появляться исследования, которые обеспечили онаботулоксину А высокий уровень доказательности в лечении нейрогенной гиперактивности детрузора.

Herschorn et al. рандомизировали 57 пациентов с нейрогенным ГМП, в том числе 19 больных РС) на две группы [29]. Пациентам основной группы в процессе цистоскопии выполняли внутридетрузорные инъекции 300 ЕД ботулотоксина, разведенных в 30 мл 0,9% физиологического раствора, пациентам контрольной группы – инъекции физиологического раствора. Исследование было двойным-слепым. Период наблюдения составил 36 недель, после чего пациенты обеих групп в открытой части исследования могли воспользоваться возможностью повторно выполнить процедуру введения ботулотоксина с периодом последующего наблюдения 6 месяцев. Ав-

торы отметили уменьшение числа эпизодов ургентного недержания мочи у пациентов основной группы на 50% на 6 и 24 неделях исследования и на 25 % на 36 неделе наблюдения. Уродинамические параметры также были значимо лучше исходных на 6, 24 и 36 недель.

В 2011, а затем в 2012 годах были опубликованы результаты большого многоцентрового, рандомизированного, двойного-слепого, плацебо контролируемого исследования – DIGNI-TY (Double-Blind Investigation of Purified Neurotoxin Complex in Neurogenic Detrusor Overactivity). В исследовании участвовали 63 центра в Европе, Скверной и Южной Америке, Южной Африке и Азии. Первые результаты, представленные Cruz et al. включали 275 пациентов (154 с рассеянным склерозом и 121 после ПСМТ) с недержанием мочи вследствие детрузорной гиперактивности. Пациенты были рандомизированы на три группы: 92 человека получили инъекции 200 ЕД онаботулоксина А, 91 человек – 300 ЕД препарата, 92 – плацебо [30]. Задачей была оценка эффективности и безопасности использования ботулотоксина. Пациентам, у которых количество эпизодов ургентного недержания мочи через 12 недель после первичного лечения уменьшилось менее, чем на 30%, были выполнены повторные инъекции в тех же дозировках. Тем больным, которые первично получали плацебо, на втором этапе вводили 200 или 300 ЕД ботулотоксина.

В качестве первичных критериев эффективности оценивали количество эпизодов ургентного недержания мочи в неделю, в качестве вторичных – уродинамические параметры (максимальную цистометрическую емкость, максимальное давление детрузора в момент гиперактивности, объем мочеиспускания, комплайнс, объем, при котором возникает первое непроизвольное сокращение мочевого пузыря). Результаты показали значимое уменьшение числа эпизодов ургентного недержания мочи в обеих группах (200 и 300 ЕД) по сравнению с плацебо на 2,6 и 12 неделе после процедуры. При этом различий между разными дозами ботулотоксина не было. Почти 40% пациентов, которым вводили ботулотоксин, полностью удерживали мочу на 6 неделе после процедуры. Отмечено также существенное улучшение всех уродинамических параметров в обеих группах ботулотоксина по сравнению с группой плацебо. Различий между группами с разной дозировкой онаботулоксина А также не было. Средняя продолжительность эффекта равнялась 42,1 неделям в группах ботулотоксина по сравнению с 13,1 неделями в группе плацебо. После повторных инъекций ботулотоксина были получены аналогичные клинические результаты.

Программа DIGNITY включала также второе исследование, охватившее 85 центров по всему миру и опубликованное Ginsberg et al. в 2012 году [31]. Это самое большая работа с уровнем доказательности «А». Дизайн, критерии включения и исключения были такими же, как в работе Cruz et al. В исследование вошло 416 пациентов (227 с РС и 189 после ПСМТ), 329 (79%) оставались под наблюдением до конца исследования, продолжавшегося 52 недели.

Анализ результатов в очередной раз подтвердил наличие максимального эффекта от введения ботулотоксина на 6 неделе после процедуры. К этому сроку количество эпизодов ургентного недержания мочи в группе плацебо было на 30% меньше исходного, в группе 200 ЕД ботулотоксина – на 67%, 300 ЕД – на 74%. Исследование также подтвердило полученные Schurch et al. и Cruz et al. данные о динамике уродинамических параметров после введения ботулотоксина. Время, через которое пациенты обращались за повторной инъекцией составило 92, 256 и 254 дня в группах плацебо, 200 ЕД и 300 ЕД соответственно. Время, через которое повторные инъекции были одобрены на основании уродинамических и клинических параметров равнялось 96, 295 и 337 дней в группах плацебо, 200 ЕД и 300 ЕД соответственно.

Rovner et al. в 2013 году проанализировали объединенные результаты двух многоцентровых рандомизированных исследований Cruz et al. (2011) и Ginsberg et al. (2012), уделяя внимание в большей степени изменениям уродинамических параметров [32]. Они показали, что введение 200 ЕД ботулотоксина увеличивает максимальную цистометрическую емкость мочевого пузыря на 153,6, в то время, как плацебо – на 11,9 мл. Более 60% пациентов, получавших ботулотоксин, не имели гиперактивности детрузора на 6 неделе исследования, у остальных объем мочевого пузыря, при котором возникло первое неконтролируемое сокращение детрузора, увеличился на 183,4 мл (в группе плацебо – на 17,5 мл). Максимальное давление детрузора в момент первого непроизвольного сокращения уменьшилось в группе 200 ЕД ботулотоксина на 32,4 см H₂O, в группе плацебо на 1,1 см H₂O. Введение ботулотоксина привело к увеличению комплайенса мочевого пузыря на 59,8 мл/см H₂O, в контрольной группе комплайнс уменьшился на 5,2 мл/см H₂O.

В 2016 году Martins-Silva и Cruz сообщили о том, что введение онаботулотоксина в дозировке 200 ЕД одинаково эффективно у больных рассеянным склерозом и с последствиями травмы спинного мозга [33].

Систематический обзор, опубликованный Zhang et al. и объединивший восемь исследований с высоким уровнем доказательности, показал, что статистических различий в эффективности между дозами 200 и 300 ЕД ботулотоксина нет [34].

В 2016 году Cheng et al. был опубликован метаанализ эффективности и безопасности использования онаботулотоксина А у пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора, результаты которого подтвердили выводы отдельных авторов [35].

Безопасность и эффективность повторных инъекций ботулотоксина

Эффективность повторных инъекций онаботулотоксина А оценена Gaillet et al. [36] на группе из 31 пациента, 10 из которых страдали РС, было показано что положительное влияние ботулотоксина на выраженность ургентного недержания мочи и уродинамические параметры сохраняется при повторных инъекциях в

течение 5 лет. Ранее другие авторы уже представляли результаты повторных инъекций ботулотоксина при нейрогенной детрузорной гиперактивности [18,37], но в них вошло всего несколько пациентов с рассеянным склерозом (2 из 66 в работе Grosse et al. и 2 из 20 в статье Reitz et al.). Тем не менее оба исследования продемонстрировали, что эффективность ботулотоксина сохраняется при повторных инъекциях.

Joussan et al. изучали долгосрочную эффективность применения ботулотоксина для коррекции рефрактерной нейрогенной детрузорной гиперактивности [38]. Из 292 пациентов 219 продолжали получать инъекции ботулотоксина через 3 года от начала исследования, 128 - через 5 лет и 58 - через 7 лет. Эффект от лечения отсутствовал у 12,6% больных через 3 года, 22,2% - через 5 лет и 28,9% - через 7 лет наблюдения. Исходно тяжелая детрузорная гиперактивность была основным предвестником неэффективности терапии.

Влияние ботулинотерапии расстройств мочеиспускания на качество жизни больных рассеянным склерозом

Рандомизированные, плацебо-контролируемые исследования доказали, что лечение нейрогенной детрузорной гиперактивности онаботулотоксином А значительно улучшает качество жизни пациентов с рассеянным склерозом и последствиями ПСМТ. Впервые это продемонстрировали в своем исследовании Schurch et al. [23]. Они оценивали качество жизни с помощью опросника I-QOL (Incontinence Quality of Life Questionnaire). Больные, получившие инъекции как 200, так и 300 ЕД ботулотоксина, демонстрировали значимое улучшение по всем пунктам анкеты на протяжении 24 недель после процедуры. Подробные результаты в отношении влияния временной химической денервации мочевого пузыря на качество жизни больных были опубликованы Schurch et al. позднее [39]. В статье проанализировано изменение показателей I-QOL по трем шкалам: ограничение активности, психосоциальные последствия, смущение. В группе 300 ЕД отмечено увеличение всех показателей на 6, 12, 18 и 24 неделях исследования, в то время, как пациенты, получившие 200 ЕД, на 24 неделе отмечали снижение качества жизни в плане психосоциальных последствий и смущения.

Эти результаты подтверждены также в других рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях, в которых оценка качества жизни не была основной задачей [29-31].

В ряде работ измерение влияния терапии ботулотоксином на качество жизни пациентов с нейрогенным мочевым пузырем было главной задачей. Так Kalsi et al. в двух исследованиях оценивали качество жизни пациентов после введения в детрузор онаботулотоксина А [26,40]. Первое включало 48 пациентов: 32 с нейрогенной детрузорной гиперактивностью (в том числе, 24 больных РС) и 16 с идиопатической [40]. Пациентам с нейрогенным мочевым пузырем вводили 300 ЕД ботулотоксина, с идиопатическим 200 ЕД. Несмотря на то, что 29 пациентов

с нейрогенной и 2 с идиопатической гиперактивностью мочевого пузыря вынуждены были выполнять после лечения периодическую самокатетеризацию, качество жизни значимо улучшилось в обеих группах на 4 и 16 неделе исследования. Во второй работе Kalsi et al. представили аналогичные результаты на группе из 43 больных рассеянным склерозом [26]. Авторы доказали, что необходимость в самокатетеризации после введения ботулотоксина в меньшей степени снижает качество жизни больных, чем наличие учащенного мочеиспускания и ургентного недержания мочи.

Khan et al. проанализировали, сохраняется ли положительный эффект ботулинотерапии в отношении качества жизни больных при выполнении повторных инъекций [41]. В проспективное открытое исследование вошли 137 пациентов с рассеянным склерозом и нейрогенной гиперактивностью детрузора, которым в течение 8 лет 6 раз выполнялась процедура введения 300 ЕД онаботулотоксина А. Показаниями к очередной инъекции было возвращение симптомов, подтвержденное наличием гиперактивности детрузора при цистометрии в ходе комплексного уродинамического исследования. Из 137 больных 99 вернулись для повторной инъекции; 47 для третьей; 25 для четвертой; 14 для пятой и 5 для шестой. Средний интервал между процедурами составил 13 недель. Было отмечено значительное улучшение показателей качества жизни после каждой процедуры. В этом исследовании 76% пациентов оставались абсолютно сухими в течение 4 недель после процедуры, до лечения сухими были только 17%. Несмотря на то, что 95% больных после лечения вынуждены были использовать для опорожнения мочевого пузыря самокатетеризацию (до лечения – 65%) – положительное влияние методики на качество жизни перекрывало дискомфорт, связанный с необходимостью в катетеризации.

Chancellor et al. [42] представили результаты анализа качества жизни и удовлетворенности лечением пациентов, участвовавших в III фазе многоцентрового исследования, опубликованного Ginsberg et al. Авторы продемонстрировали, что проведенное лечение значимо повысило показатели качества жизни и удовлетворенности терапией по сравнению с плацебо.

Исследования эффективности применения онаботулотоксина А для лечения детрузорно-сфинктерной диссинергии у больных рассеянным склерозом

Доказательств эффективности введения ботулотоксина в поперечно-полосатый сфинктер мочевого пузыря гораздо меньше, чем в отношении инъекций в детрузор.

Gallien et al. опубликовали рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование эффективности онаботулотоксина А при детрузорно-сфинктерной диссинергии у больных РС: 86 больных были разделены на две группы [43]. Пациенты первой группы получили инъекции 100ЕД ботулотоксина, разведенного в 4 мл физиологического раствора, в наружный сфинктер мочевого пузыря, пациенты второй – плацебо. Объем обследования включал в себя оценку уродинамических параметров (максимальное детрузорное давление, максимальное

уретральное давление, давление закрытия уретры, максимальную цистометрическую ем-кость), клинических симптомов (поллакиурии, ургентности, недержания мочи), заполнение дневников мочеиспускания и опросников IPSS, измерение объема остаточной мочи. Обследование проводили через 1, 2 и 3 месяца после лечения. В основной группе по сравнению с группой плацебо не было отмечено уменьшения объема остаточной мочи или выраженности симптомов опорожнения даже у тех пациентов, у которых через 1 и 2 месяца после процедуры авторы регистрировали улучшение уродинамических параметров (снижение максимального детрузорного давления и давления закрытия уретры, увеличение цистометрической ем-кости мочевого пузыря).

Роль комплексного уродинамического исследования в динамическом наблюдении за пациентами после внутридетрузорных инъекций ботулотоксина

Комплексное уродинамическое исследование считается обязательным для пациентов с нейрогенной дисфункцией нижних мочевых путей перед процедурой внутридетрузорного введения онаботулотоксина А. Однако, в связи с инвазивностью и высокой стоимости процедуры открытым, остается вопрос о том, как часто необходимо повторять КУДИ в процессе динамического наблюдения за больными после ботулинотерапии.

По мнению Bergeron et al. уродинамическое исследование должно выполняться только в случае изменения клинических симптомов или неэффективности лечения [44]. Авторы проанализировали результаты наблюдения за 57 пациентами, каждый из которых получил в среднем 5,6 инъекций онаботулотоксина А (от 1 до 19) и прошел уродинамическое исследование в среднем 2,09 раза (от 1 до 6). Из 119 КУДИ, выполненных в рамках динамического наблюдения, только три (2,5%) повлекли за собой изменение тактики лечения от ботулинотерапии к аутоматизации мочевого пузыря.

Koschorke et al., проанализировав истории болезни 148 пациентов с нейрогенным мочевым пузырем, которым выполнялись инъекции ботулотоксина, пришли к выводу, что уродинамическое исследование – неотъемлемая часть обследования больных как перед, так и после ботулинотерапии [45]. Исходно высокое детрузорное давление является предиктором более плохих уродинамических показателей после введения ботулотоксина. Высокие цифры внутривезикулярного давления после лечения позволяют более достоверно оценить эффективность процедуры, чем клиническое отсутствие недержания мочи.

Побочные эффекты ботулинотерапии при нейрогенной гиперактивности детрузора

Основными, описанными в литературе, побочными эффектами введения ботулинотоксина в детрузор мочевого пузыря являются инъекции мочевыводящих путей (ИМП) и задержка мочи.

Инфекции мочевыводящих путей с одинаковой частотой встречаются после процедур введения ботулотоксина и плацебо. Литературные данные о распространенности инфекционных осложнений различны. Schurch et

al. [23] сообщают о 14,3% ИМП в группе плацебо и 31,6% в основной группе (200 ЕД). Herschorn et al. [29] зарегистрировали ИМП у 55% паци-ентов, получавших плацебо и у 57% тех, кому вводили 200 ЕД ботулотоксина. Cruz et al. ди-агностировали ИМП у 22.2-38.2% больных [30].

В наиболее крупном исследовании, выполненном Ginsberg et al. [31], частота инфекционных осложнений варьировала от 34% до 50% в первой закрытой части и между 18 и 28% в течение первых 12 недель. Авторы обнаружили одинаковый процент ИМП в основной и контрольной группах у пациентов с последствиями ПСМТ, однако частота инфекционных осложнений у больных с рассеянным склерозом, которым вводили ботулотоксин, была выше. Важно отметить, что во всех приведенных исследованиях, авторы не делали различий между симптоматической и бессимптомной ИМП, так как критерием для диагностики ин-фекции был положительный результат культурального исследования мочи. Однако, по дан-ным исследования, включавшего 46 000 человек, известно, что бессимптомная бактериурия встречается у 29-36% пациентов с нейрогенным мочевым пузырем.

Отсутствие единого определения и критериев ин-фекции мочевыводящих путей у больных с нейрогенным мочевым пузырем затрудняют анализ и сопоставление результатов, представ-ленных различными авторами [46]

По данным систематического обзора, выполненного Zhang et al. и объединившего восемь рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, введение ботулотоксина чаще приводит к развитию инфекции мочевых путей, чем плацебо: коэффициент шансов (OR) равняется 1,72 для 200 ЕД ботулотоксина и 1,88 для 300 ЕД [34].

В мета-анализе, выполненном Cheng et al. отмечены следующие побочные эффекты ботулинотерапии: ин-фекции мочевыводящих путей (RR - относительный риск – 1,47), задержка мо-чи (RR - 5,58), гематурия (RR - 1,7) и мышечная слабость (RR - 2,59). Авторы отмечают, что все осложнения ботулинотерапии носят транзиторный характер и легко поддаются коррек-ции [35].

Доказательной базы в отношении необходимости использования антибиотикопрофилактики до и после процедуры введения ботулотоксина в детрузор мочевого пузыря в настоящее время нет, хотя в реальной клинической практике профилактика, как правило, проводится [47,48]. Mouttalib et al. [49] на серии случаев из 42 пациен-тов, показали, что ИМП различной этиологии возникают у 7,1% пациентов на первой неделе после внутридрузорных инъек-ции ботулотоксина типа А. На основании полученных результатов авторы рекомендовали проводить антимикробную профилактику после процедуры.

Возникновение задержки мочи после введения ботулотоксина в гладкомышечную стенку мочевого пузыря объясняется механизмом действия препарата, который блокирует сокраще-ния детрузора. Увеличение объема остаточной мочи часто приводит к необходимости в пе-риодической самокатетеризации, однако единого мнения по поводу того, какой резидуаль-ный объем является показанием к началу катетеризации нет. Многие авторы

сходятся во мнении, что ООМ более 100 мл требует вы-полнения самокатетеризации [6]. Важно помнить, что пациенты с рассеянным склерозом часто отказываются выполнять самокатетеризацию или имеют ментальные, чувствительные, мозжечковые или зрительные наруше-ния, затруд-няющие выполнение этой процедуры.

Потребность в интермиттирующей катетеризации после химической денервации ботулоток-сином варьирует по данным разных авторов. Kalsi et al. отметили, что 88% пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора после введения ботулотоксина нуждались в пе-риодической катетеризации [40]. В исследовании, вклю-чавшем только больных РС, 65% паци-ентов выполняли периодическую катетеризацию до введения ботулоток-сина. После проце-дуры все 43 пациента, кроме одного, нуждались в катетеризации.

Аналогичные данные опубликованы Khan et al. [41], согласно которым потребность пациен-тов с РС в кате-теризации до ботулинотерапии составляла 65%, после – 95%.

В работе Ginsberg et al. [31] из 60% пациентов, кото-рые не катетеризировались до введения ботулотоксина, после процедуры в катетеризации нуждались 42% полу-чивших дозу 300 ЕД, 35% тех, кому ввели 200 ЕД, и 10% в группе плацебо.

Стремясь уменьшить риск задержки мочи после вве-дения ботулотоксина, Mehnert et al. по-пробовали умень-шить дозу ботулотоксина для пациентов с нейрогенной детрузорной гипер-активностью на фоне рассеянного склероза до 100 ЕД, разведенных в 10 мл 0,9% раствора NaCl [50]. Исследование показало, что введение препа-рата в такой дозировке позволяет улучшить уродинами-ческие параметры и уменьшить симптомы ургентности на протяжении 12 недель. Однако эффективность в отно-шении ургентного недержания мочи зарегистриро-вана только на 6 неделе после процедуры, и не достоверна на 12 неделе. Потребность в пе-риодической катетеризации возникла у 2 из 12 больных РС, на основании чего, авто-ры сде-лали вывод, что введение онаботулотоксина А в дозе 100 ЕД уменьшает риск задержки мочи при сохране-нии клинической эффективности.

Заключение

Методика введения онаботулотоксина А для лече-ния нейрогенной детрузорной гиперактив-ности у паци-ентов с рассеянным склерозом подтвердила свою эффек-тивность и безопас-ность в клинических исследованиях с высоким уровнем доказательности [23, 29-31].

Наиболее часто используемая доза ботулотоксина у пациентов с нейрогенным мочевым пу-зырем 300 ЕД. Однако рандомизированные контролируемые исследо-вания доказали, что введение 200 ЕД имеет сопостави-мую эффективность.

В большинстве стран именно эта доза официально рекомендована для пациентов с нейро-генной гиперак-тивностью детрузора. Тем не менее, у пациентов с рассе-янным склерозом, которые мочатся самостоятельно и не хотят переходить на самокатетеризацию, лечение мо-жет

быть начато со 100 ЕД ботулотоксина. При этом нужно учитывать, что продолжительность эффекта от процедуры может быть меньше, а риск развития задержки мочи сохраняется.

Так как вероятность возникновения задержки мочи после введения ботулотоксина у пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря очень высока, все пациенты с РС, которым планируется химическая денервация мочевого пузыря должны быть предварительно предупреждены о возможных осложнениях и обучены методике периодической катетеризации.

Продолжительность эффекта от ботулинотерапии при нейрогенной гиперактивности детрузора у пациентов с РС сопоставима с таковой у больных после травм спинного мозга и равняется в среднем 9 месяцам [51].

Малоизученными остаются вопросы долгосрочной эффективности ботулинотерапии расстройств моче-

спускания, особенно у пациентов с прогрессирующим симптомом рассеянного склероза. Не известна сравнительная эффективность введения ботулотоксина при нейрогенной детрузорной гиперактивности у больных с различными формами рассеянного склероза и различной локализацией очагов демиелинизации. Не исследовано влияние ботулотоксина на функцию уретерия и микробиом урогенитального тракта у больных с нейрогенной дисфункцией нижних мочевыводящих путей [52].■

Филиппова Екатерина Сергеевна, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, к.м.н., доцент кафедры урологии; **Баженов Игорь Владимирович**, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, д.м.н., профессор кафедры урологии, г. Екатеринбург, Автор, ответственный за переписку — Филиппова Екатерина Сергеевна, 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185, filippova.cat@yandex.ru

Литература:

1. de Seze M, Ruffion A, Denys P, Joseph PA, Perrouin-Verbe B, Groupe The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler* 2007;13:915–28.
2. Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Vollmer T, Campagnolo D. Disparities in the management of multiple sclerosis-related bladder symptoms. *Neurology* 2007;68:1971–8.
3. Giannantoni A, Scivoletto G, Di Stasi SM, Grasso MG, Vespasiani G, Castellano V. Urological dysfunctions and upper urinary tract involvement in multiple sclerosis patients. *Neurourol Urodyn* 1998;17:89–98.
4. Araki I, Matsui M, Ozawa K, Takeda M, Kuno S. Relationship of bladder dysfunction to lesion site in multiple sclerosis. *J Urol* 2003;169:1384–7.
5. Hinson JL, Boone TB. Urodynamics and multiple sclerosis. *Urol Clin North Am* 1996;23:475–81.
6. Fowler CJ, Panicker JN, Drake M, Harris C, Harrison SCW, Kirby M, et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *Postgrad Med J* 2009;85:552–9.
7. Nicholas RS, Friede T, Hollis S, Young CA. Anticholinergics for urinary symptoms in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD004193.
8. Linsenmeyer TA. Use of botulinum toxin in individuals with neurogenic detrusor overactivity: state of the art review. *J Spinal Cord Med* 2013;36:402–19.
9. Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981;79:734–70.
10. Montecucco C, Rossetto O, Caccin P, Rigoni M, Carli L, Morbiato L, et al. Different mechanisms of inhibition of nerve terminals by botulinum and snake presynaptic neurotoxins. *Toxicon* 2009;54:561–4.
11. Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiol Rev* 2000;80:718–50.
12. Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol* 2006;49:644–50.
13. Аполухин О.И., Чернышев И.В., Абдуллин И.И., Дутикова Е.М., Орлова О.Р., Салюков Р.В., Антонова Л.Е. Лечение нейрогенной детрузорной гиперактивности и детрузорно-сфинктерной диссинергии препаратом Лантокс (Lantox). *Экспериментальная и клиническая урология* 2010; 1:97-101.
14. Кривобородов Г.Г., Школьников М.Е. Лечение функциональных нарушений опорожнения мочевого пузыря. *Лечащий врач* 2004; 9:6-39.
15. Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г., Школьников М.Е., Ефремов Н.С. Применение ботулинического токсина в урологии. *Фарматека* 2006; 10:125-127.
16. Ehren I, Volz D, Farrelly E, Berglund L, Brundin L, Hultling C, et al. Efficacy and impact of botulinum toxin A on quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Scand J Urol Nephrol* 2007;41:335–40.
17. Del Popolo G, Filocamo MT, Li Marzi V, Macchiarella A, Cecconi F, Lombardi G, et al. Neurogenic detrusor overactivity treated with English botulinum toxin A: 8-year experience of one single centre. *Eur Urol* 2008;53:1013–20.
18. Grosse J, Kramer G, Stohrer M. Success of repeat detrusor injections of botulinum A toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur Urol* 2005;47:653–9.
19. Bottet F, Peyronnet B, Boissier R, Reiss B, Previnaire JG, Manunta A, Kerdraon J, Ruffion A, Lenormand L, Perrouin Verbe B, Gaillet S, Gamé X, Karsenty G. Switch to Abobotulinum toxin A may be useful in the treatment of neurogenic detrusor overactivity when intradetrusor injections of Onabotulinum toxin A failed. *Neurourol Urodyn.* 2018 Jan;37(1):291-297. doi:

- 10.1002/nau.23291. *Epub* 2017 Apr 21.
20. Dykstra DD, Pryor J, Goldish G. Use of botulinum toxin type B for the treatment of detrusor hyperreflexia in a patient with multiple sclerosis: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:1399–400.
 21. Ghei M, Maraj BH, Miller R, Nathan S, O'Sullivan C, Fowler CJ, et al. Effects of botulinum toxin B on refractory detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Urol* 2005;174:1873–7 [discussion 7].
 22. Hirst GR, Watkins AJ, Guerrero K, Wareham K, Emery SJ, Jones DR, et al. Botulinum toxin B is not an effective treatment of refractory overactive bladder. *Urology* 2007;69:69–73.
 23. Schurch B, de Seze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, 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;174:196–200.
 24. Reitz A, Stohrer M, Kramer G, Del Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J, 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;45:510–5.
 25. Schulte-Baukloh H, Schober J, Stolze T, Sturzebecher B, Weiss C, Knispel HH. Efficacy of botulinum-A toxin bladder injections for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients: an objective and subjective analysis. *Neurourol Urodyn* 2006;25:110–5.
 26. Kalsi V, Gonzales G, Popat R, Apostolidis A, Elneil S, Dasgupta P, et al. Botulinum injections for the treatment of bladder symptoms of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007;62:452–7.
 27. Game X, Castel-Lacanal E, Bentaleb Y, Thiry-Escudie I, De Boissezon X, Malavaud B, et al. Botulinum toxin A detrusor injections in patients with neurogenic detrusor overactivity significantly decrease the incidence of symptomatic urinary tract infections. *Eur Urol* 2008;53:613–8.
 28. Deffontaines-Rufin S, Weil M, Verollet D, Peyrat L, Amarenco G. Botulinum toxin A for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients. *Int Braz J Urol* 2011;37:642–8.
 29. Herschorn S, Gajewski J, Ethans K, Corcos J, Carlson K, Bailly G, et al. Efficacy of botulinum toxin A injection for neurogenic detrusor overactivity and urinary incontinence: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 2011;185:2229–35.
 30. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W, 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.
 31. Ginsberg D, Gousse A, Keppenne V, Sievert KD, Thompson C, Lam W, et al. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2012;187:2131–9.
 32. Rovner E, Dmochowski R, Chapple C, Thompson C, Lam W, Haag-Molkenteller C. OnabotulinumtoxinA improves urodynamic outcomes in patients with neurogenic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn*. 2013 Nov;32(8):1109-15.
 33. Martins-Silva C, Cruz F. Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Patients with Urinary Incontinence Due to Neurogenic Detrusor Overactivity: Update of the Pivotal Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trials. *Eur Urol Focus*. 2016 Aug;2(3):329-331.
 34. Zhang R, Xu Y, Yang S, Liang H, Zhang Y, Liu Y. OnabotulinumtoxinA for neurogenic detrusor overactivity and dose differences: a systematic review. *Int Braz J Urol*. 2015 Mar-Apr;41(2):207-19.
 35. Cheng T, Shuang WB, Jia DD, Zhang M, Tong XN, Yang WD et al. Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2016 Jul 27;11(7):e0159307.
 36. Gaillet S, Bardot P, Bernuz B, Boissier R, Lenne-Aurier K, Thiry-Escudier I, et al. Five years follow-up study and failures analysis of botulinum toxin repeated injections to treat neurogenic detrusor overactivity. *Prog Urol* 2012;22:1064–70.
 37. Reitz A, Denys P, Fermanian C, Schurch B, Comperat E, Chartier-Kastler E. Do repeat intradetrusor botulinum toxin type A injections yield valuable results? Clinical and urodynamic results after five injections in patients with neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2007;52:1729–35.
 38. Joussain C, Popoff M, Phé V, Even A, Bosset PO, Pottier S et al. Long-term outcomes and risks factors for failure of intradetrusor onabotulinumtoxin A injections for the treatment of refractory neurogenic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn*. 2018 Feb;37(2):799-806.
 39. Schurch B, Denys P, Kozma CM, Reese PR, Slaton T, Barron RL. Botulinum toxin A improves the quality of life in patients with neurogenic urinary incontinence. *Eur Urol* 2007;52:850–8.
 40. Kalsi V, Popat RB, Apostolidis A, Kavia R, Odeyemi IA, Dakin HA, et al. Cost-consequence analysis evaluating the dose of botulinum neurotoxin-A in patients with detrusor overactivity based on clinical outcomes observed at a single UK centre. *Eur Urol* 2006;49:519–27.
 41. Khan S, Game X, Kalsi V, Gonzales G, Panicker J, Elneil S, et al. Longterm effect on quality of life of repeat detrusor injections of botulinum neurotoxin-A for detrusor overactivity in patients with multiple sclerosis. *J Urol* 2011;185:1344–9.
 42. Chancellor MB, Patel V, Leng WW, Shenot PJ, Lam W,

- Globe DR et al. OnabotulinumtoxinA improves quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity. Neurology. 2013 Aug 27;81(9):841-8.*
43. Gallien P, Reymann JM, Amarenco G, Nicolas B, de Seze M, Bellissant E. 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;76:1670–6.
 44. Bergeron M, Nadeau G, Moore K. The use of urodynamic studies for the followup of neurogenic bladders treated with onabotulinumtoxinA. *Can Urol Assoc J.* 2018 Feb 23. [Epub ahead of print]
 45. Koschorke M, Leitner L, Sadri H, Knüpfer SC, Mehnert U, Kessler TM. Intradetrusor onabotulinumtoxinA injections for refractory neurogenic detrusor overactivity incontinence: do we need urodynamic investigation for outcome assessment? *BJU Int.* 2017 Dec;120(6):848-854.
 46. Stamm AW, Adelstein SA, Chen A, Lucioni A, Kobashi KC, Lee UJ. Inconsistency in the definition of urinary tract infection after intravesical botulinum toxin A injection: a systematic review. *J Urol.* 2018 Apr 10.
 47. Manack A, Motsko SP, Haag-Molkenteller C, Dmochowski RR, Goehring Jr EL, Nguyen-Khoa BA, et al. Epidemiology and healthcare utilization of neurogenic bladder patients in a US claims database. *Neurourol Urodyn* 2011;30:395–401.
 48. Harris MA, Harding C, Fulford S, Whiteway J. Risk of urinary tract infection after detrusor botulinum toxin A injections for refractory neurogenic detrusor overactivity in patients with no antibiotic treatment. *BJU Int* 2011;107:1165 [author reply].
 49. Mouttalib S, Khan S, Castel-Lacanal E, Guillotreau J, De Boissezon X, Malavaud B, et al. Risk of urinary tract infection after detrusor botulinum toxin A injections for refractory neurogenic detrusor overactivity in patients with no antibiotic treatment. *BJU Int* 2010;106:1677–80.
 50. Mehnert U, Birzele J, Reuter K, Schurch B. The effect of botulinum toxin type A on overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *J Urol* 2010;184:1011–6.
 51. Kaviani A, Khavari R. Disease-Specific Outcomes of Botulinum Toxin Injections for Neurogenic Detrusor Overactivity. *Urol Clin North Am.* 2017 Aug;44(3):463-474.
 52. Chen SF, Jiang YH, Kuo HC. Single onabotulinumtoxinA 200U dose improved clinical symptoms but not urothelial dysfunction in neurogenic detrusor overactivity due to spinal cord injury. *J Formos Med Assoc.* 2018 Feb 23. pii: S0929-6646(17)30867-7.