

## ПРИМЕНЕНИЕ БОТУЛОТОКСИНА ТИПА А В УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Бутарева Д.В., Ханалиев Б.В.\* , Даминов В.Д.  
ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр  
имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.29.19.029

**Резюме.** В данной статье представлен обзор литературы по применению ботулотоксина типа А в урологической практике, определению показаний, противопоказаний к данному виду лечения и методикам введения препарата. Наиболее распространенным консервативным лечением гиперактивного мочевого пузыря является назначение антихолинергических препаратов, однако иногда действие М-холиноблокаторов бывает либо недостаточным, либо плохо переносится в связи с большим количеством побочных реакций. По данным литературы, дисфункция нижних мочевых путей встречается в 17% населения и может приводить к хронической болезни почек и снижать качество жизни. Одним из принципиально новых направлений среди методов лечения гиперактивности мочевого пузыря различной этиологии, который показал хорошие результаты, является введение ботулотоксина типа А в мышечный слой стенки мочевого пузыря.

**Ключевые слова:** урология, нейроурология, ботулотоксин А, недержание мочи, императивные позывы, гиперактивный мочевой пузырь, синдром нижних мочевых путей, синдром болезненного мочевого пузыря, интерстициальный цистит, внутривезикулярное введение, детрузор, комплексное уродинамическое исследование.

*«Всё есть яд, и ничто не лишено  
ядовитости; одна лишь доза  
делает яд незаметным»*

Парацельс

### Краткая история

Токсин грамположительной анаэробной бактерии *Clostridium botulinum* впервые был описан немецким врачом Джустинусом Карнером в 1917–1922 гг. Бельгийский микробиолог Эмиль ван Эрменгем в 1895 г. выделил *Clostridium botulinum*, производящую токсин, и в 1946 г. Эдвард Шанц выделил сам токсин. Сначала токсин применяли в качестве биологического оружия на фронтах Второй мировой войны. Аэрозоль эффективен в воздухе в течение 12 часов, смерть после отравления наступает на третьи сутки. Всего нескольких килограммов этого вещества хватило бы, чтобы убить все человечество на планете. Несколько десятилетий спустя, Генеральная ассамблея ООН одобрила конвенцию о запрете разработки, производства и накопления запасов токсического оружия, и ботулотоксина в том числе. Однако, уже в 1950-х годах стало понятно — это вещество способно быть не только ядом, но и лекарством. Ученым удалось доказать, что введение очищенного и разбавленного токсина в гиперактивную мышцу приводит к полной ее релаксации, а значит, может использоваться в качестве лекарственного препарата. Первым врачом, применившим нейротоксин на практике, стал офтальмолог Алан Скотт, результаты ис-

### USE OF BOTULINUM TOXIN TYPE A IN UROLOGICAL PRACTICE

Butareva D.V., Hanaliev B.V.\* , Daminov V.D.  
Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

**Abstract.** This article provides a review of the literature on the use of botulinum toxin type A in urological practice, the definition of indications, contraindications to this type of treatment and methods of administration of this drug. The most common conservative treatment for an overactive bladder is the administration of anticholinergic drugs, but sometimes the effect of M-holinoblockers is either insufficient or poorly tolerated due to a large number of adverse reactions. According to the literature, lower urinary tract dysfunction occurs in 17% of the population and can lead to chronic kidney disease and reduce the quality of life. One of the fundamentally new directions among the methods of treatment overactive bladder of various etiologies is the introduction of botulinum toxin type A into the muscle layer of the bladder wall, which has shown good results.

**Keywords:** urology, neurourology, botulinum toxin A, urinary incontinence, imperative urges, overactive bladder, urinary tract syndrome, painful bladder syndrome, interstitial cystitis, intravesical administration, detrusor, comprehensive urodynamic study.

следований которого воодушевили ученых на дальнейшее изучение терапевтических свойств ботулотоксина и его применение в различных областях медицины. Позднее список показаний стремительно расширялся, в него вошли: цервикальная дистония, гипергидроз, страбизм, гемифациальный спазм, фокальная спастичность, дисфункция мочевого пузыря, хроническая мигрень, временная коррекция морщин верхней трети лица.

### Структура нейротоксина

Молекула состоит из связанных дисульфидным мостиком тяжелой (имеет высокое сродство к связыванию со специфическими рецепторами, расположенными на поверхности нейронов) и легкой цепей (обладает Zn<sup>2+</sup>-зависимой протеазной активностью, селективной в отношении участков цитоплазмы синапсомально-связанного белка (SNAP-25) и участвующего в процессах экзоцитоза).

### Механизм действия

Выделяет два механизма действия ботулотоксина типа А — прямое (периферическое) воздействие на двигательные нервные волокна (нарушение нервно-мышечной передачи), вегетативные нервные волокна (блокада окончаний ганглионарных нервов, а также окончаний постганглионарных парасимпатических и симпатических нервов) и не прямое (центральное) действие, описанное далее. Ботулотоксин блокирует передачу импульса от нерв-

\* e-mail: urology-andrology@yandex.ru

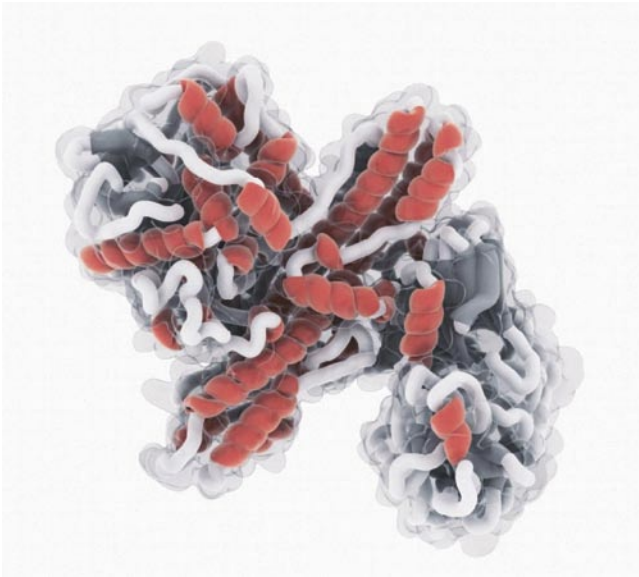


Рис. 1. Структура молекулы ботулотоксина.

ного окончания к мышце, воздействуя на процесс выброса нервным окончанием нейромедиатора ацетилхолина из везикул. В самой клетке механизм доставки везикул к поверхности клетки обеспечивается посредством комплекса Гольджи, эндоплазматическим ретикулумом и лизосомами. Для нервных клеток, имеющих многочисленные и функционально различные контакты с другими клетками, механизм направленного транспорта внутриклеточных везикул очень важен. Данная система необходима для выброса нейромедиатора и передачи нервного импульса от нейрона к мышце. Нейромедиатор транспортируется в нервное окончание к пресинаптической мембране, где высвобождается при возбуждении нейрона путем слияния везикулы с пресинаптической мембраной. Направленный транспорт осуществляется распознаванием и связыванием за счет белков SNARE (от англ. soluble NSF attachment receptor) (для ботулотоксина типа А белком SNARE является белок SNAP-25), встроенных в мембраны. Нейротоксин связывается с рецепторами нервных окончаний и путем эндоцитоза проникает в клетку, затем транслоцируются в цитозоль, после чего расщепляет белок SNAP-25, тем самым нарушает процесс выброса нейромедиатора ацетилхолина двигательными нейронами. Действие нейротоксина разделяется на три стадии: первая стадия — это специфическое связывание молекулы с пресинаптической мембраной, вторая — проникновение связанного токсина в цитоплазму нейронов путем эндоцитоза, третья — блокирование высвобождения ацетилхолина из пресинаптических окончаний холинергических нейронов. В результате происходит продолжительная хемоденервация (блокада нейромышечной передачи). Клинически это проявляется расслаблением мышц, инъецированных препаратом ботулотоксина. Процесс реиннервации этих мышц происходит посредством формирования латеральных отростков нервных окончаний, в результате

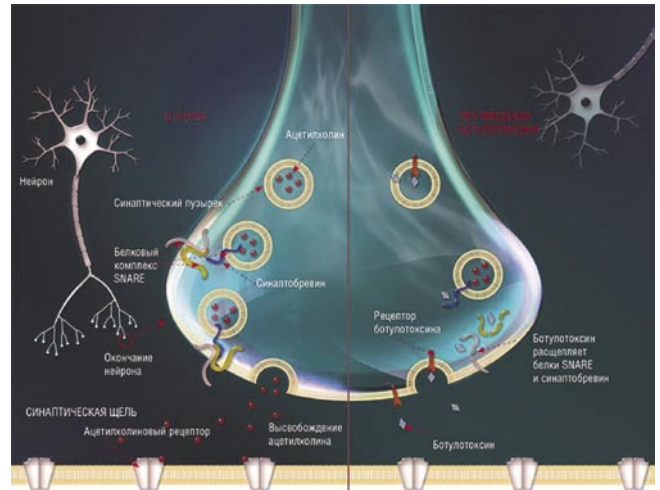


Рис. 2. Механизм действия ботулотоксина.

чего происходит постепенное восстановление мышечных сокращений. Исследования также показали эффективность ботулотоксина при болевых синдромах различного генеза. Применение препарата в качестве анальгетика обосновано разрывом патологической цепи «мышечный спазм — боль — мышечный спазм». Помимо блокады мотонейронов, ботулотоксином оказывается регулирующее действие на чувствительные нейроны и процесс воспаления. Анальгезирующий эффект может быть обусловлен препятствием выброса нейромедиаторов, отвечающих за болевую чувствительность, и афферентной передачей нервного импульса: нейронального фактора роста (NGF), субстанции P, кальцитонина, глутамата, АТФ. Есть предположение, что ботулинический нейротоксин способен подавлять патологическую ноцицептивную афферентную импульсацию, исходящую из предстательной железы. При мышечном расслаблении прекращается активация периферических ноцицепторов и импульсация по болевым С-волоконкам и Ad-волоконкам, снижается гипервозбудимость периферических ноцицептивных нейронов в спинальных ганглиях, таким образом влияя на периферическую чувствительность. Также снижается афферентный поток от мышечных веретен по болевым чувствительным Ab-волоконкам. Все это приводит к снижению возбудимости нейронов задних рогов спинного мозга и ядер тонкого и клиновидного пучков продолговатого мозга (соматические болевые синдромы), влияя уже на центральную чувствительность.

В мире серотип А представлен препаратами нескольких фирм, например: Xeomin (incobotulinum toxin A; Merz, Франкфурт, Германия) Botox (onabotulinum toxin A; Allergan, Ирвайн, Калифорния, США), Dysport (abobotulinum toxin A; Ipsen, Беркшир, Великобритания). Серотип В выпускается в виде единственного препарата — Myobloc (Elan Pharmaceuticals, Inc., Принстон, Нью-Джерси, США). На данный момент для применения в урологии допущен только серотип А, а в России зарегистрирован только препарат Botox.

### Применение ботулотоксина в урологической практике

Многие нарушения функции нижних мочевых путей, вызванные повышенным тонусом или спазмами мышечных структур могут корректироваться введением ботулотоксина в определенные зоны (мышечную стенку мочевого пузыря, сфинктерный аппарат, предстательную железу). Часто введение ботулотоксина используется для лечения гиперактивности детрузора (идиопатической, нейрогенной), интерстициального или лучевого цистита, детрузорно-сфинктерной диссинергии, дисфункционального мочеиспускания, симптомов нарушенного мочеиспускания на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы, хронического простатита, преждевременной эякуляции. Нейрогенная детрузорная гиперактивность является уродинамическим диагнозом, который может являться результатом нарушения нервной проводимости на фоне спинальной травмы и многих других неврологических заболеваний. При уродинамическом исследовании в фазе наполнения чаще всего регистрируется патологический подъем детрузорного давления, нарушающий безопасное функционирование мочевого пузыря. Патологические подъемы давления или его преждевременное нарастание приводят к нарушению функции органов мочевой системы, в результате чего диагностируются недержание мочи, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, камни почек и мочевого пузыря, гидронефроз, воспалительные заболевания, вплоть до уросепсиса. К особенностям клинических и уродинамических проявлений нейрогенного мочевого пузыря относится и частое наличие детрузорно-сфинктерной диссинергии. Также может наблюдаться нескоординированное опорожнение мочевого пузыря, что приводит к усилению сокращений детрузора и увеличивает риск развития пузырно-мочеточникового рефлюкса. При лечении таких пациентов учитывают факт наличия функциональной обструкции и обязательным образом дополняют мероприятия по снижению активности детрузора с обеспечением нормального опорожнения. Наиболее безопасным методом считается перевод пациента на интермиттирующую катетеризацию мочевого пузыря. Внутридрузорное введение ботулотоксина выполняется при нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и может проводиться пациентам с повреждениями спинного мозга различной этиологии, рассеянным склерозом, у пациентов с последствиями инсульта, поперечным миелитом, последствиями нейроинфекций, серингомиелией, заболеваниями межпозвоночных дисков, болезнью Паркинсона, деменцией, мозжечковой атаксией, детским церебральным параличом, болезнью Лайма, демиелинизирующим полирадикулоневритом, последствиями оперативных вмешательств на спинном и головном мозге, органах таза, после соответствующего дообследования. Выполнение методики для подавления неконтролируемых детрузорных сокращений у пациентов с неврологическими заболеваниями определяется тем, что консервативные методы лечения гиперактив-

ного мочевого пузыря являются малоэффективными. Стандартная м-холинолитическая терапия требует назначения препаратов в высоких дозировках, что в связи с уровнем побочных реакций в сочетании с другими препаратами (полипрагмазия), не всегда возможна. Избирательное местное действие ботулотоксина практически исключает побочные действия в случае лекарственных взаимодействий, гарантируя продолжительный эффект (до 8–9 месяцев в зависимости от количества введенного препарата и количества инъекций, уже проведенных данному пациенту — препарат обладает накопительным эффектом). «Рефрактерность» в холинолитической терапии во многом относится к пациентам с нейрогенной детрузорной гиперактивностью, именно в этой группе наблюдается высокий уровень неэффективности консервативной терапии. Важно предупредить пациента о том, что после введения ботулотоксина типа А в детрузор мочевого пузыря эффект может начаться через 4–7 дней после процедуры, а иногда полный клинический эффект наблюдается только к 4-й неделе после введения.

### Предварительное обследование и подготовка пациентов

Перед проведением манипуляции рекомендовано исключить инфекцию мочевыводящих путей. Лейкоцитурия или бактериурия может быть выявлена с помощью анализов мочи (общий анализ мочи и посев мочи на микрофлору), при выявлении изменений больным необходима антибактериальная и противовоспалительная терапии. В случае приема антиагрегантов за 3–5 сут до инъекции ботулотоксина необходимо прекратить терапию или, проконсультировавшись с кардиологом/терапевтом/гематологом, заменить. Также пациентам, принимающим непрямые антикоагулянты, необходимо проведение мероприятий по снижению риска кровотечения в интра- и послеоперационном периодах (по согласованию с кардиологом/терапевтом/гематологом рекомендуется за 4–5 суток до манипуляции перевод на низкомолекулярные гепарины и продолжить прием последних до 4 суток после оперативного лечения с последующим переходом на стандартную терапию).

Сбор и оценка жалоб являются принципиальным методом в обследовании с учетом анамнеза основного заболевания. Жалобы при этом могут носить различный характер: например, часто сенсорные нарушения выступают под маской воспаления, а повышенная активность — под маской неполного опорожнения, и наоборот. Именно поэтому наличие нейрогенного нарушения, помимо стандартных методов общеклинического обследования, требуется обязательная объективизация симптомов с использованием уродинамического исследования, перед которым необходимо выяснить ряд факторов и состояний, важных для окончательного выбора тактики и последующего наблюдения, а именно: дневника мочеиспусканий; состояния сексуальной сферы; наличия других тазовых нарушений (боли, склонность к запорам или недержание кала); медикаментозного и другого ле-

чения, проводимого на данный момент (совместимость лекарственных средств, возможность потенцирования, прием препаратов и использование методик, оказывающих влияние на функцию нижних мочевых путей); навыков самокатетеризации и обучение при их отсутствии (при сохраненных движениях и мышечной силы в верхних конечностях). В целом главной задачей комплексного уродинамического исследования является объективизация и патофизиологическое обоснование жалоб. Для нейрогенных нарушений функции нижних мочевых путей важнейшим результатом исследования становится выявление всех имеющихся уродинамических нарушений, в т. ч. не связанных с жалобами, установление их взаимосвязи, опасности в отношении повреждения верхних мочевых путей, выработка рекомендаций по тактике лечения, а также прогноз. При нейрогенных нарушениях комплексное уродинамическое исследование проводится особенно углублено, с оценкой чувствительности, профиля давления при наполнении, емкости, комплаентности, параметров опорожнения, иногда необходимо сочетание исследования и электромиографии, которая отражает особенности координации зоны наружного сфинктера. Для полноценной картины уродинамического исследования можно проводить с одновременным контролем уретрального давления по дополнительному каналу, визуальным контролем (видео-уродинамика). Регистрация нейрогенной гиперактивности детрузора при цистометрии дает основание для применения ботулотоксина. При общем осмотре необходимо провести бимануальное исследование у женщин и пальцевое ректальное исследование у мужчин. Отдельно стоит обратить внимание на применение препаратов у неврологических пациентов, пациентов, перенесших спинальную травму, так как в данном случае существует высокий риск автономной дизрефлексии — потенциально жизнеугрожающего состояния, спровоцированного гиперстимуляцией нервного сплетения и проявляющимся резким повышением артериального давления, повышенным риском развития острой недостаточности мозгового кровообращения. Поэтому в данной ситуации необходимо проводить цистоскопию и внутридетрузорные инъекции (а в некоторых случаях и уродинамическое исследование) под контролем артериального давления, а у пациентов с автономной дизрефлексией или высокими поражениями спинного мозга в анамнезе, манипуляции стоит согласовывать с анестезиологом для подбора адекватной анестезии.

### Основные эффекты ботулотоксина

Нейротоксин может обеспечить длительное подавление неконтролируемых сокращений детрузора, тем самым улучшит удержание мочи, снизить выраженность императивных позывов и поллакиурии, повысить безопасность в отношении верхних мочевых путей (рефлюкс-пиелонефрит), увеличить функциональную емкость мочевого пузыря, уменьшить объем предстательной железы. Также доказано обезболивающее действие пре-

паратов ботулотоксина в отношении болевых синдромов при самых разных неврологических состояниях, в случае урологических заболеваний — синдрома хронической тазовой боли и синдрома болезненного мочевого пузыря. Анальгезия начинается раньше и длится дольше, чем эффект миорелаксации.

### Методики введения и дозирования

Раствор для введения готовят с использованием 0,9% изотонического раствора натрия хлорида, прокалывая пробку стерильной иглой. Во флакон медленно вводят около 5 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Затем аккуратно легкими вращательными движениями перемешивают, при этом не рекомендуется трясти флакон, нельзя допускать образования пены (это может приводить к разрушению молекул). Далее полученный раствор нужно забрать в шприц емкостью 10 мл и развести, осторожно перемешивая. В результате получается 10 мл раствора, содержащего 100 ЕД разведенного препарата, который может использоваться в течение 24 ч при температуре хранения от 2 до 8 °С.

Перед процедурой пациента укладывают в литотомическое положение, обрабатывают кожу и наружные половые органы антисептиком. Инъекция препарата выполняется при цистоскопии, выполнение которой возможно как ригидным, так и фиброцистоскопом. Тубус цистоскопа проводят в мочевой пузырь, опорожняют его и промывают стерильным изотоническим раствором натрия хлорида. После заполнения до физиологического объема (обычно 200–300 мл, а у неврологических пациентов 150–200 мл) выполняется стандартная цистоскопия: осуществляется визуализация мочепузырного треугольника, устьев мочеточников, оценка слизистой оболочки мочевого пузыря, затем по рабочему каналу цистоскопа проводится инъекционная игла (предпочтительнее использовать ограничителем глубины введения (2, 3, 4 и 5 мм), что обеспечивает быстроту введения, безопасность и потерю незначительного количества препарата). Для нейрогенного гиперактивного мочевого пузыря дозой введения является 200 ЕД препарата (возможно введение 300 ЕД при недостаточной эффективности низких дозировок), при идиопатической гиперактивности детрузора, при хроническом интерстициальном, лучевом цистите допускается введение 100 ЕД препарата. В данных случаях препарат вводится в 20–40 точек, исключая зону треугольника Льео и зону, прилежащую к устьям мочеточников. При детрузорно-сфинктерной диссинергии препарат вводится в сфинктер мочевого пузыря, при этом методики введения у мужчин и женщин могут различаться. У мужчин препарат вводится при цистоскопии, ботулотоксин при трансперинеальном введении в наружный сфинктер уретры рекомендуется 50 ЕД токсина, при эндоскопическом способе введения — 100 ЕД. У женщин трансперинеальный способ введения в наружный сфинктер уретры является наиболее предпочтительным, при этом инъекционную иглу вводят



под контролем указательного пальца, введенного во влагалище, в точку, находящуюся на 1 см выше и латеральнее наружного отверстия уретры (на 2 и 10 часов условного циферблата) по на глубину 1,5–2,0 см. В каждую точку вводится 25 ЕД или по 50 ЕД. Трансперинеальные инъекции у мужчин осуществляются под контролем указательного пальца, введенного в прямую кишку и упирающегося в верхушку простаты, под которой находится поперечнополосатый сфинктер уретры. Иглу вводят в точку, находящуюся на 2 см выше и латеральнее анального сфинктера с обеих сторон. Кончик иглы должен находиться в непосредственной близости от верхушки предстательной железы. В каждую точку вводится 25 ЕД или по 50 ЕД. Эндоскопический метод введения препарата начинается с обзорной уретроцистоскопии, при которой определяют зону поперечно-полосатого сфинктера уретры, при этом визуализация сфинктера у мужчин не вызывает затруднений (сфинктер находится за апикальной частью предстательной железы, ориентироваться можно на семенной бугорок) и определяется как участок уретры с тоничной стенкой, который сокращается при раздражении инструментом. У женщин же определить зону наружного сфинктера сложнее, так как она значительно короче и шире мужской. Ориентиром в данном случае служит шейка мочевого пузыря, дистально от которой на расстоянии 1,0–1,5 см чаще всего определяется сфинктер. Для облегчения манипуляций можно ввести указательный палец во влагалище и прижать переднюю стенку уретры к эндоскопу. В данной методике введения препарата в наружный сфинктер уретры используют 4 точки (на 3, 6, 9 и 12 часах условного циферблата), при этом в каждую точку вводится по 25 ЕД вещества. Для введения ботулотоксина в предстательную железу при доброкачественной гиперплазии предстательной железы или хроническом простатите имеет место трансректальный тип введения. Под ультразвуковым контролем трансректально в предстательную железу вводится 200 ЕД ботулотоксина. Выполняется 2 инъекции в каждую долю по 50 ЕД соответственно. Для проведения манипуляции используется ультразвуковой аппарат с трансректальным датчиком, насадкой для проведения биопсии и игла для эндоскопических вмешательств. Послеоперационный период обычно протекает гладко, но возможны такие осложнения как макрогематурия, боли в зоне введения препарата, дизурические явления в виде недержания мочи (самостоятельно купируются через 2–3 дня), эпизоды острой задержки мочи, которые требуют дренирования мочевого пузыря и приема  $\alpha$ -адреноблокаторов, либо требующие интермиттирующей катетеризации. Как и у любой инвазивной манипуляции не исключаются и инфекционные осложнения. После введения препаратов рекомендуется интенсивно напрягать инъецируемые мышцы в течение 15–30 минут после процедуры. После трансуретрального введения ботулотоксина рекомендуется дренирование мочевого пузыря уретральным катетером в течение суток.

### Противопоказания к выполнению

Абсолютными противопоказаниями для введения являются миастенические, миастеноподобные синдромы; высокая степень миопатии; острые воспалительные заболевания органов мочеполовой системы; беременность и период грудного вскармливания; гемофилия. Относительными противопоказаниями и ограничениями являются: аллергические реакции, особенно на препараты, в составе которых имеются белки; прием антибиотиков группы аминогликозидов, тетрациклинов, полимиксинов, усиливающих действие токсина (должно пройти более 2-х недель после проведения антибактериальной терапии); бензодиазепинов, миорелаксантов центрального механизма действия, антикоагулянтов и антиагрегантов (следует отменить препараты за 5 дней до введения препарата), циклоспорина, перенесенные операции на органах малого таза, сопровождавшиеся денервацией мышц мочевыводящей системы.

### Заключение

Применение ботулинического нейротоксина является эффективным методом в борьбе с симптомами нарушенного мочеиспускания у пациентов с разными нозологиями, при этом достигается эффект в лечении категории больных с рефрактерностью к консервативной терапии или если имеются выраженные побочные действия на фоне приема холинолитических средств. Эффективным является введение препаратов ботулотоксина пациентам с гиперактивным мочевым пузырем, что приводит к увеличению функционального объема мочевого пузыря, снижению интенсивности позывов. Также отмечается значимое уменьшение болевого синдрома и улучшении качества жизни пациентов с интерстициальным циститом, лучевым циститом, синдромом болезненного мочевого пузыря, несмотря на то что функциональный объем мочевого пузыря может оставаться примерно одинаковым как до инъекции, так и после. Применение ботулотоксина типа А для адекватного опорожнения мочевого пузыря, облегчения симптомов болезненного мочевого пузыря у неврологических больных является перспективным направлением нейроурологии. Это в первую очередь связано с простой техникой введения, а также с выраженным клиническим эффектом и низким процентом развития осложнений. Дальнейшие исследования могут позволить определить новые показания для применения ботулинического токсина в урологии.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).**

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Васильев А.В., Шумило Д.В., Тур Е.И. Ботулинотерапия у больных нейрогенной детрузорной гиперактивностью рефрактерной к антихолинергической терапии. В кн.: *Нейрореабилитация 2010*: Материалы международного конгресса. — М., 2010. — С. 114–115. [Vasiliev AV, Shumilo DV, Tur EI. Botulinoterapia u bolnykh neurogennoi detruzornoj

- giperaktivnostyu refraktrnoy k antiholinergicheskoy terapii. In: (Conference proceedings) *Neiroreabilitatsiya 2010*. Moscow; 2010. P. 114–115. (In Russ.)]
2. Кривобородов Г. Г., Васильев А.В., Шумило Д.В., и др. Внутривенные инъекции ботулинического токсина типа А у больных с гиперактивным мочевым пузырем // *Урология*. — 2010. — №3. — С. 36–40. [Krivoborodov GG, Vasiliev AV, Shumilo DV, et al. Botulinum toxin type A in patients with overactive bladder. *Urologiya*. 2010;(3):36–40. (In Russ.)]
  3. Гаджиева З.К. *Нарушения мочеиспускания* / Под ред. Ю.Г. Аляева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 176 с. [Gadzhieva ZK. *Narusheeniya mocheispuskaniya*. Ed by Yu.G. Alyaev. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 176 p. (In Russ.)]
  4. Касьян Г. Р., Куприянов Ю. А., Лысачев Д. А., Садченко А. В. *Методические рекомендации № 25. Ботулинотерапия в урологии*. — М., 2020. [Kasyan GR, Kupriyanov YuA, Lysachev DA, Sadchenko AV. *Metodicheskie rekomendatsii №25. Botulinoterapiya v urologii*. Moscow; 2020. (In Russ.)]
  5. Кривобородов Г. Г., Васильев А.В., Шумило Д.В., и др. Внутривенные инъекции ботулинического токсина типа А у больных гиперактивным мочевым пузырем // *Урология*. — 2010. — №3. — С. 36–40. [Krivoborodov GG, Vasiliev AV, Shumilo DV, et al. Botulinum toxin type A in patients with overactive bladder. *Urologiya*. 2010;(3):36–40. (In Russ.)]
  6. Пушкарь Д.Ю., Касьян Г.Р. *Функциональная урология и уродинамика*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 375 с. [Pushkar DYU, Kasyan GR. *Funktsional'naya urologiya i urodinamika*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 375 p. (In Russ.)]
  7. Abrams P. *Urodynamics*. 3rd ed. London: Springer; 2005. 339 p.
  8. Alavinia SM, Omidvar M, Farahani F, et al. Enhancing quality practice for prevention and diagnosis of urinary tract infection during inpatient spinal cord rehabilitation. *J Spinal Cord Med*. 2017;40(6):803–812. doi: 10.1080/10790268.2017.1369216.
  9. auanet.org [Internet]. American Association of Urology. *Diagnosis and Treatment Algorithm: AUA/SUFU Guideline on Neurogenic Overactive Bladder in Adults* [cited 2020 Jul 12]. Available at: [https://www.auanet.org/guidelines/overactive-bladder-\(oab\)-guideline](https://www.auanet.org/guidelines/overactive-bladder-(oab)-guideline).
  10. Ammirati E, Manassero A, Giammo A, Carone R. Management of male and female neurogenic stress urinary incontinence in spinal cord injured (SCI) patients using adjustable continence therapy. *Urologia*. 2017;84(3):165–168. doi: 10.5301/uj.5000242.
  11. Bottet F, Peyronnet B, Boissier R, et al. 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;37(1):291–297. doi: 10.1002/nau.23291.
  12. Cameron AP, Clemens JQ, Latini JM, McGuire EJ. Combination drug therapy improves compliance of the neurogenic bladder. *J Urol*. 2009;182(3):1062–1067. doi: 10.1016/j.juro.2009.05.038.
  13. Chapple CR, MacDiarmid SA, Patel A. *Urodynamics Made Easy*. Elsevier Health Sciences; 2009. 232 p.
  14. Datta SN, Roosen A, Pullen A, et al. Immunohistochemical expression of muscarinic receptors in the urothelium and suburothelium of neurogenic and idiopathic overactive human bladders, and changes with botulinum neurotoxin administration. *J Urol*. 2010;184(6):2578–2585. doi: 10.1016/j.juro.2010.07.034.
  15. Del Popolo G, Filocamo MT, Li Marzi V, et al. Neurogenic detrusor overactivity treated with english botulinum toxin a: 8-year experience of one single centre. *Eur Urol*. 2008;53(5):1013–1019. doi: 10.1016/j.eururo.2007.09.034.
  16. uroweb.org [Internet]. European Association of Urology. *Guidelines on Urinary Incontinence*. 2014. P. 102–103 [cited 2020 Jul 12]. Available at: <https://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence/>.
  17. Furusawa K, Tokuhira A, Sugiyama H, et al. Incidence of symptomatic autonomic dysreflexia varies according to the bowel and bladder management techniques in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2011;49(1):49–54. doi: 10.1038/sc.2010.94.
  18. Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL, et al. Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: a prospective randomized study. *J Urol*. 2004;172(1):240–243. doi: 10.1097/01.ju.0000132152.53532.5d.
  19. Ginsberg D, Gousse A, Keppene V, et al. Phase 3 efficacy and tolerability study of on a botulinumtoxin A for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *J Urol*. 2012;187(6):2131–2139. doi: 10.1016/j.juro.2012.01.125.
  20. Guralnick ML, Grimsby G, Liss M, et al. Objective differences between overactive bladder patients with and without urodynamically proven detrusor overactivity. *Int Urogynecol J*. 2010;21(3):325–329. doi: 10.1007/s00192-009-1030-7.
  21. nice.org.uk [Internet]. *Urinary incontinence in neurological disease: assessment and management*. NICE Clinical Guideline; 2012 [cited 2020 Jul 12]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg148>.
  22. 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 Rehab Med*. 2016;48(8):683–687. doi: 10.2340/16501977-2132.
  23. Jia C, Liao LM, Chen G, Sui Y. Detrusor botulinum toxin A injection significantly decreased urinary tract infection in patients with traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2013;51(6):487–490. doi: 10.1038/sc.2012.180.
  24. Koschorke M, Leitner L, Sadri H, et al. Intradetrusor onabotulinumtoxinA injections for refractory neurogenic detrusor overactivity incontinence: do we need urodynamic investigation for outcome assessment? *BJU Int*. 2017;120(6):848–854. doi: 10.1111/bju.13976.
  25. Krhut J, Borovička V, Bilková K, et al. Efficacy and safety of mirabegron for the treatment of neurogenic detrusor overactivity - prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *NeuroUrol Urodyn*. 2018;37(7):2226–2233. doi: 10.1002/nau.23566.
  26. Madersbacher H, Mürtz G, Stöhrer M. Neurogenic detrusor overactivity in adults: a review on efficacy, tolerability and safety of oral antimuscarinics. *Spinal Cord*. 2013;51(6):432–441. doi: 10.1038/sc.2013.19.
  27. Mitsui T, Minami K, Furuno T, et al. Is suprapubic cystostomy an optimal urinary management in high quadriplegics?. A comparative study of suprapubic cystostomy and clean intermittent catheterization. *Eur Urol*. 2000;38(4):434–438. doi: 10.1159/000020320.
  28. Ni J, Wang X, Cao N, et al. Is repeat Botulinum Toxin A injection valuable for neurogenic detrusor overactivity - a systematic review and meta-analysis. *NeuroUrol Urodyn*. 2018;37(2):542–553. doi: 10.1002/nau.23354.
  29. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, et al. On a botulinum toxin A for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *J Urol*. 2013;189(6):2186–2193. doi: 10.1016/j.juro.2012.12.022.
  30. Panicker JN, Fowler CJ, Kessler TM. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *Lancet Neurol*. 2015;14(7):720–732. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00070-8.
  31. 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(4):510–515. doi: 10.1016/j.eururo.2003.12.004.
  32. Rovner E, Kohan A, Chartier-Kastler E, et al. Long term efficacy and safety of onabotulinumtoxina in patients with neurogenic detrusor overactivity who completed 4 years of treatment. *J Urol*. 2016;196(3):801–808. doi: 10.1016/j.juro.2016.04.046.
  33. 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.0000162035.73977.1c.
  34. Tyagi P, Kashyap M, Yoshimura N, et al. Past, present and future of chemodenervation with botulinum toxin in the treatment of overactive bladder. *J Urol*. 2017;197(4):982–990. doi: 10.1016/j.juro.2016.11.092.
  35. van Rey F, Heesakkers J. Solifenacin in multiple sclerosis patients with overactive bladder: a prospective study. *Adv Urol*. 2011;2011:834753. doi: 10.1155/2011/834753.
  36. Wagle Shukla A, Malaty IA. Botulinum toxin therapy for Parkinson's disease. *Semin Neurol*. 2017;37(2):193–204. doi: 10.1055/s-0037-1602246.
  37. Weld KJ, Dmochowski RR. Association of level of injury and bladder behavior in patients with post-traumatic spinal cord injury. *Urology*. 2000;55(4):490–494. doi: 10.1016/s0090-4295(99)00553-1.