

БОТУЛИНИЧЕСКИЙ ТОКСИН ТИПА А В ТЕРАПИИ УРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Проф. А. С. ПЕРЕВЕРЗЕВ

TYPE A BOTULINUM TOXIN IN TREATMENT OF UROLOGICAL DISEASES

A. S. PEREVERZEV

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Представлен обзор новейших данных литературы о применении ботулинического токсина типа А в лечении урологических заболеваний, в частности гиперактивности мочевого пузыря и аденомы предстательной железы, рассмотрены механизмы его действия. Показана высокая эффективность препаратов диспорт и ботокс, подобно описан инъекционный метод их введения и обоснована перспективность использования в клинической практике.

Ключевые слова: урологические заболевания, ботулинический токсин, препараты диспорт, ботокс, инъекции.

Up-to-date literature about the use of type A botulinum toxin in treatment of urological diseases, in particular urinary bladder hyperactivity and prostate adenoma, is reviewed. A high efficacy of Dysport and Botox is shown. Injection technique of their administration is described in detail. The prospects of this method in clinical practice are shown.

Key words: urological diseases, botulinum toxin, Dysport, Botox, injections.

Нейрогенные расстройства функции мочевого пузыря сопровождают большинство распространенных неврологических заболеваний, врожденных или приобретенных. Чаще всего речь идет о гиперактивности детрузора с крайне высокими значениями внутрипузырного давления и сопутствующей инконтиненцией. В клинической практике принято различать две разновидности гиперактивности мочевого пузыря (ГАМП) — нейрогенную, обусловленную преимущественно травматическими переломами спинного мозга, и ненейрогенную, или идиопатическую. Основу последней составляют, вероятно, нарушения иннервации детрузора на клеточном или молекулярном уровнях.

Для устранения этих расстройств используются различные терапевтические концепции, имеющие целью снизить внутрипузырное давление, упредив расстройства почечной функции с развитием почечной недостаточности. Наряду с защитой верхнего мочевого тракта важным аргументом является достижение социальной адаптации пациента.

В качестве стандартной терапии ГАМП до последнего времени использовалась фармакологическая стабилизация детрузора или ее комбинация с проведением интермиттирующей самокатетеризации при нейрогенных формах расстройств мочеиспускания. При этом преобладает лечение антихолинэргическими медикаментами, которое, однако, может сопровождаться выраженными осложнениями и нередко лимитируют терапию

с адекватной дозировкой для оптимального действия. Недостаточная эффективность медикаментозного лечения вынуждает иногда прибегнуть для достижения цели к оперативному лечению (расширенная пластика мочевого пузыря с использованием или без использования сегмента кишки либо тотальное замещение кишкой). При полном переломе спинного мозга возможна имплантация искусственного сфинктера для подачи эфферентных импульсов из центра мочеиспускания к головному мозгу.

Новое лечебное направление получили инъекции ботулинового токсина А (БТ-А) в пузырную мускулатуру. Клинический эффект его основан на способности вызывать выраженную мышечную релаксацию и вследствие этого корректировать нарушенный тонус мышечных структур, а соответственно их сокращения.

Ботулиновый токсин является нейротоксином, продуцируемым грампозитивными, спорообразующими бактериями *clostridium botulinum*, и в соотношении со своим молекулярным весом представляется одним из самых сильных ядов: 1 мг токсина в состоянии убить приблизительно от 1000 до 10 тыс. человек, приблизительно 100 нг при оральном приеме являются для человека смертельной дозой.

Клинику ботулизма, своеобразного тяжелого пищевого отравления после употребления недоброкачественных колбасных изделий, впервые детально описал Юстинус Кернер. В своей

монографии «Жировой яд или жировая кислота и ее воздействие на животный организм — вклад в исследование отравляюще действующего вещества в испорченной колбасе» (1822) он отметил характерные для этого отравления вялые параличи и уменьшение выделения «ушного сала». Примечательно, что среди типичных симптомов ботулизма — дисфагии, офтальмоплегии, прогрессирующего диспноэ и обстипации — отмечена и острая задержка мочи.

Сырьевая форма серотипа токсина ботулизма А (БТХ-А) была получена в 1920 г. доктором Hermann Sommer в Калифорнийском университете. В 1949 г. исследования A. Burgen et al. [1] показали, что воздействие токсина обусловлено пресинаптической задержкой высвобождения ацетилхолина, а не постсинаптической нервной блокадой, как считали до тех пор. Только через 32 года после этого открытия американский офтальмолог A. Scott [2] впервые применил БТХ-А для лечения косоглазия. С тех пор токсин находит применение во многих клинических дисциплинах — неврологии, ортопедии, пластической хирургии. Автор упомянул и урологию, в которой сохраняется тенденция к расширению как официальных, так и потенциальных показаний к терапии ботулиновым токсином А [3, 4]. В русской медицинской литературе сообщения о клинической эффективности БТХ-А носят обзорную направленность [5, 6] и посвящены в основном клинической нейрофармакологии. Единичные упоминания о применении токсина в урологии принадлежат также российским урологам [7].

В урологии ботулиновый токсин начали использовать с конца 80-х годов XX ст. для лечения терапиеустойчивой детрузорно-сфинктерной диссенергии, которая сопровождается рядом неврологических заболеваний.

Известно 7 иммунологически различных субтипов ботулинового токсина: БТХ — А, В, С, D, E, F и G, из которых только два субтипа — БТХ-А (Botox, Disport) и БТХ-В (NeuroBloc) начали широко использоваться в клинической практике. В функциональном сравнении по силе воздействия на поперечно-полосатые мышцы БТХ-А оказывает более выраженное и продолжительное действие, чем БТХ-В. К примеру, ботулиновый токсин типа В был применен у 20 пациентов в дозе 5000 ЕД [8], и оказалось, что продолжительность его действия — всего 6 нед с большим числом системных осложнений, что делает нецелесообразным его использование при ГАМП.

БТХ-А в урологической практике отличается высокой тропностью к холинергическим нервным окончаниям, в связи с чем обладает способностью блокировать экзоцитоз ацетилхолина. Проникая в синаптическую щель путем деструкции белкового комплекса SNAP-25, он позволяет достигнуть долговременной химической денервации при локальном внутримышечном введении. Клинический эффект БТХ-А особенно ярко проявляется

при спонтанных, неконтролируемых сокращениях мочевого пузыря. Результирующий эффект сопровождается мышечной релаксацией, одновременно возможна коррекция нарушенного тонуса детрузора и его сокращений.

Ботулиновый токсин подавляет выброс ацетилхолина на концевые пластинки, а также связывает проводящие раздражения концевых нервных колб мышечных и железистых клеток (рис.1). Это приводит к тому, что ботулиновый токсин, накапливаясь в нервных клетках, воздействует на пресинаптическую мембрану как протеаза протеинового комплекса, именуемого SNARE, частично расщепляя именно SNAP25, причем ацетилхолин может больше не соединиться с пресинаптической мембраной. При этом выброс ацетилхолина в синаптическую щель уменьшается, сокращения мышц не возникают, результатом чего является слабость мышечных волокон. Эффект токсина продолжается до того периода, когда, во-первых, либо происходит восстановление холинергического синапса (*nerve sprouting* — отращивание нервов) или, во-вторых, в дальнейшем обновляется синтез SNARE — комплекса на пресинаптических мембранах, либо, в-третьих, ботулиновый токсин разрушается в клетках.

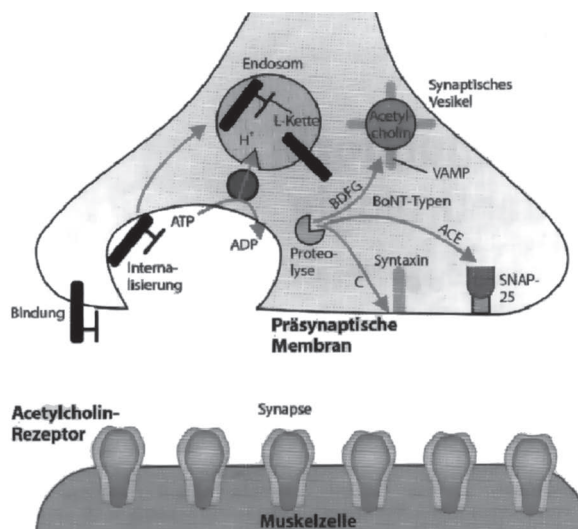


Рис. 1. Подробный 3-ступенчатый механизм действия различных серотипов ботулинового токсина: 1 — связывание; 2 — поглощение клеткой (интернализация); 3 — внутриклеточное токсичное действие: токсин тяжелой цепью связывается со специфическим рецептором холинергических нервных окончаний (селективное действие) и поглощается клеткой

В эндосомной мембране по тяжелой цепи формируется канал, через который токсин попадает в цитозоль. Цепь разделяется на тяжелую и легкую, и последняя (эндопротеаза) перемещается к пресинаптической мембране. Там она расщепляет аминокислотные соединения протеи-

нов единого комплекса. Этот единый комплекс, состоящий из трех протеинов (VAMP — мембраносвязанный везикулярный протеин; SNAP-25 — синаптосомально-связанный протеин молекулярной массой 25 кДА, синтаксин) обычно регулирует слияние ацетилхолин (ACh), содержащего пузырьки, с пресинаптической мембраной. Ботулиновый токсин типа А расщепляет белок SNAP-25, ботулиновый токсин типа В — VAMP. Слияния пузырьков с пресинаптической мембраной не происходит, и ацетилхолин в синаптической щель не проходит. В результате возникает паралич слабого типа.

Терапевтический эффект ВТХ-А обратим, поскольку трансмиссия ацетилхолина восстанавливается путем спрутинга нервных терминалей и формирования новых синаптических контактов. Обычно это происходит на протяжении 4–6 мес и сопровождается восстановлением иннервации парализованных мышц.

Со временем ботулиновый токсин естественно разрушается в клетке. В области гладкой мускулатуры и специфическом уротелии действуют другие механизмы, в частности, дискутируется воздействие остатков молекул токсина на афферентные нервные волокна.

Ботулиновый токсин с 1989 г. целенаправленно включается в медикаментозную терапию ряда неврологических заболеваний, а также находит применение в эстетической медицине для устранения морщин, иных последствий старения кожи. Он нашел широкое клиническое применение при состояниях, сопровождающихся повышенной мышечной активностью. ВТХ-А блокирует выделение трансмиттера в окончаниях пре- и постганглионарных холинергических нервов симпатической нервной системы. Токсин А ингибирует высвобождение глутамата, связанного с геном кальцитонина, а также медиатора воспаления субстанции P, что дает перспективу применения его в лечении болевых синдромов.

В урологической практике используются два вида токсина серотипа А — диспорт (Ipsen, Франция) и ботокс (Allergan, США). Биологическая активность препаратов ВТХ-А выражается в единицах. Одна единица определяется как 50%-ная летальная доза для самок мышей Swiss-Webster массы 18–20 г при интраперитонеальном введении.

Во флаконе диспорта содержится 500 ЕД ВТХ-А. При отдельных урологических заболеваниях доза от 100 до 200 ЕД ботулинового токсина А вполне достаточна для получения отчетливого клинического эффекта.

Урологические заболевания начали впервые лечить ВТХ-А около 20 лет назад. Первыми оказались пациенты с нейрогенной детрузорно-сфинктерной диссинергией, возникшей при полном травматическом переломе спинного мозга, которым инъецировали ботулиновый токсин в наружный сфинктер [9, 10].

В 1999 г. M. Stohrer et al. [11] и В. Schurch et al. В 2000 г. [12] впервые лечили нейрогенную детрузорную гиперактивность с использованием инъекций ботулинового токсина. В 2001 г. появились сообщения об успешном лечении идиопатической, ненейрогенной детрузорной ГАМП.

Новейшие сообщения показывают, что ВТХ-А успешно редуцирует симптомы интерстициального цистита, хотя крупные рандомизированные исследования пока не проведены. Поскольку медикаменты для таких показаний еще официально не разрешены, лечение ботулиновым токсином нейрогенной или ненейрогенной ГАМП проводится инициативно. Тем временем активно разрабатывается ведущая роль в лечебном каскаде этих заболеваний, основываясь на том, что до сих пор антихолинергическая терапия (в частности при нейрогенной детрузорной гиперактивности) часто оказывается высоко дозированной.

Имеются сообщения о том, что инъекции ботулинового токсина при ГАМП значительно уменьшают частоту возникновения симптоматических мочевого инфекций [13]. Этот эффект, по всей видимости, связан с улучшением уродинамических параметров, отражающих оптимизацию объема резервуара при низком давлении.

Ботулиновый токсин можно инъецировать в наружный сфинктер мочевого пузыря под перидуральной анестезией при обязательном цистоскопическом контроле, поскольку правильно выполненная локальная инъекционная процедура позволяет избежать системных побочных реакций и представляет элегантный метод терапии антихолинергически рефрактерного к терапии ГАМП, продолжительность лечебного эффекта составляет 8–12 мес.

О необходимости и целесообразности проведения терапии ботулиновым токсином А косвенно свидетельствуют такие факты:

1. Большинство антихолинергических препаратов для достижения необходимой редукции симптомов ГАМП применяются в высоких дозах, что сопровождается рядом тяжелых побочных реакций. Это заставляет либо понижать дозу препаратов, либо вовсе отказаться от их употребления.

2. Сложности, связанные с медикаментозной терапией, побуждают к проведению оперативного лечения — цистэктомии с формированием нового мочевого пузыря. Такое емкое и сложное вмешательство сопряжено с рядом серьезных осложнений, от которых не застрахован ни один хирург, тем более что в Украине специалистов такого уровня мало.

3. Инъекции ботулинового токсина в мышечную стенку мочевого пузыря — это элегантное вмешательство, приводящее к системным осложнениям.

Как уже упоминалось, в урологии существует два основных показания к использованию ботулинового токсина типа А — нейрогенная и идиопатическая детрузорная гиперактивность.

Нейрогенная детрузорная гиперактивность. Среди работ о нейрогенной детрузорной гиперактивности имеются главным образом исследования, проведенные у пациентов с травматическими поперечными переломами спинного мозга, множественным склерозом, spina bifida и детрузорно-сфинктерной диссенергией. Инъекции в детрузор имеют свои особенности, поскольку являются манипуляциями внутри заполненного жидкостью органа, иннервируемого тремя группами нервных образований. Особенности такого вида лечения многообразны — в работе A. Reitz et al. [14] обобщается опыт лечения 200 пациентов, которым инъецировали botox по 300 ЕД с успешностью, оцениваемой в 96%, и эффективностью на протяжении 9 мес, а в работе Del Popolo et al. [15] сообщается о 93 пациентах, которым инъецировали dysport по 500, 750 и 1000 ЕД. Отличный эффект отмечен у всех больных на протяжении около 4 мес.

Группа пациентов с травматическими переломами спинного мозга, первично леченных ВТХ-А, является наиболее исследованной: анализируются особенности удержания мочи, восстановление которого отмечается у 73–90% пациентов. Высокую удовлетворенность результатами лечения отмечают большинство пациентов [16]. Аналогичные результаты получены у детей и взрослых с менингомиелоцеле — удержание мочи у них улучшается за счет увеличения емкости мочевого пузыря, а число эпизодов недержания мочи редуцируется [17, 18].

Ненейрогенная, идиопатическая детрузорная гиперактивность. В то время как у пациентов с нейрогенной дисфункцией длительная защита верхних мочевых путей наряду с устранением недержания мочи является основной целью терапии, у больных с идиопатической детрузорной нестабильностью улучшение в первую очередь предусматривает снижение симптоматики императивных позывов. Поскольку предшествующая длительная терапия с антихолинэргиками осталась единственным видом лечения и оказалась неэффективной, пациентам с ГАМП показаны инъекции в детрузор ботулинового токсина типа А. В связи с тем, что больные обычно не проводят интермиттирующую самокатетеризацию, основной задачей при этом являются исследования, направленные на выяснение степени нарастания остаточной мочи, возможной после инъекции токсина. У пациентов с идиопатической детрузорной гиперактивностью обнаруживается закономерное улучшение уродинамических показателей после инъекции ВТХ-А без отчетливо увеличения остаточной мочи. Будущие исследования должны внести ясность относительно оптимальной дозировки, так же как и ожидаемого субъективного и объективного улучшения.

В имеющихся до сих пор сообщениях о результатах лечения с максимальным количеством наблюдений 122 пациентов [19, 20–28] показано

отчетливое уменьшение частоты мочеиспусканий, увеличение однократного объема выделяемой мочи, снижение частоты императивных позывов, редуцирование выраженности симптоматики у пациентов с идиопатическим ГАМП и соответственно улучшение качества жизни. Полное удержание мочи продолжительностью от 5 до 9 мес отмечается в среднем у 33–91% всех лечившихся инъекциями ботулинового токсина типа А.

Наиболее вероятные эффекты ботокс-А при гиперактивности детрузора зависят от временной потери сократимости мышечных волокон из-за паралича афферентных и эфферентных нервов мочевого пузыря [23]. Помимо этого, предложена теория препятствования взаимному обмену между уротелиальными и интерстициальными клетками субуретральных нервных волокон.

Предлагаемые в перечисленных сообщениях виды и способы использования ботулинового токсина типа А для лечения идиопатической детрузорной гиперактивности, сопровождающейся недержанием, мало разнятся между собой, однако все они подчеркивают успех в достижении удержания. В большом исследовании, основанном на анализе результатов лечения 100 пациентов [24] с применением botox, было обнаружено отчетливое улучшение симптоматики при одновременном повышении остаточной мочи с 21 до 75 мл спустя один мес и 85 мл после 3 мес. Лишь у 4 пациентов была обнаружена временная ретенция > 400 мл через 1–2 нед после инъекции. В ряде работ отмечается повышение возникшего количества остаточной мочи вследствие более высокой дозировки вводимого токсина А (200–300 ЕД) [25].

В одной из солидных работ [19], охватывающих наблюдения у 122 пациентов, которым инъецировали dysport (по 300 ЕД), отчетливо уменьшилась частота мочеиспусканий с 18 до 5 в день, редуцировались эпизоды недержания с 12 до 2, а также повысилось количество выделяемой мочи со 124 мл до 370. Лишь в одном наблюдении продолжительность эффекта после инъекции составила от 4 до 12 и 24 нед [26]. У больных, у которых применяли botox по 200 ЕД, отчетливо улучшились субъективные и объективные параметры, такие как частота мочеиспусканий, число эпизодов недержания и увеличение максимальной цистометрической емкости, повысилось качество жизни у 5 из 15 пациентов, которые ранее проводили самокатетеризацию.

Техника инъекций ВТХ-А. При инъекциях ботулинового токсина имеются отличия в дозировке вводимого препарата. Так, при нейрогенной детрузорной гиперактивности избирается дозировка около 300 ЕД (в среднем от 200 до 400). При идиопатической детрузорной гиперактивности дозировка ниже и, как правило, составляет от 100 до 200 ЕД ботокса (в среднем от 50 до 300 ЕД). При использовании диспорта вводится от 250 до 1000 ЕД этого медикамента, что оказывается вполне достаточным для получения отчетливого кли-

нического эффекта. В отдельных сообщениях о ботоксе допускается введение около 300 ЕД, которые растворяют в 30 мл NaOH, инъецируя их в 30 точек (доза каждой инъекции составляет 10 ЕД). Эта стандартная схема предусматривает инъекции во время цистоскопии в супратригональную часть мочевого пузыря, что позволяет избежать развития пузырно-почечного рефлюкса. Нельзя вводить токсин непосредственно в мочепузырный треугольник и устья мочеточников, поскольку это грозит развитием пузырно-мочеточникового рефлюкса. В сравнительных исследованиях показан эффект при инъекциях в мобильную часть мочевого пузыря по сравнению с треугольником.

Сопоставительные исследования эффективности 10 или 30 точек инъекции, проведенные на протяжении 9 мес показали, что процедура инъекций в 10 точек значительно менее болезненна (рис. 2). Независимо от инъекционных точек, следует вводить по возможности меньшее количество единиц токсина, поскольку увеличение объема может сопровождаться проникновением токсина через стенку мочевого пузыря с выходом его в околочеревую жир и даже захватить брюшину с неизбежными побочными реакциями. В опубликованных сообщениях об использовании диспорта проводилось 10–30 инъекций, причем каждая из них содержала от 16 до 50 ЕД препарата.

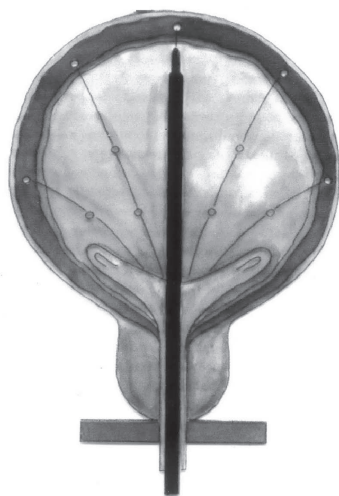


Рис. 2. Схема инъекций ботулинового токсина в стенку мочевого пузыря

Продолжительность лечебного эффекта: когда необходимо проводить последующие инъекции? В большинстве сообщений кратко указывается продолжительность лечебного эффекта, которая соотносится с длительностью воздействия на автономную нервную систему. Установлено, что ботокс при нейрогенной детрузорной гиперактивности оказывает лечебное воздействие всего на протяжении 5,3 мес [24], хотя в отдельных сообщениях имеются указания на продолжительность до 10,5 мес [27, 28]. У пациентов с идиопатической де-

трузорной гиперактивностью продолжительность оказываемого действия составляет 2–9, в среднем 5–7 мес. Повторные инъекции как при нейрогенной детрузорной гиперактивности, так и при идиопатических вариантах оказываются такими же успешными, как и при первичных [29, 30]. При этом не зафиксировано атрофии детрузора.

Специальные исследования для выяснения возможного снижения эффективности применения ботулинового токсина типа А (dysport®) и оценка отдаленных результатов безопасности после повторных инъекций были проведены в одном из итальянских урологических центров [31]. В этой серии анализируются объективные и субъективные данные о 570 инъекциях, проведенных 199 пациентам, 49 из которых было проведено до пяти инъекций. Авторы делают вывод, что одна инъекция не нарушает структуру детрузора и не вызывает перерождения клеток гладкой мускулатуры, в то время как повторные инъекции сохраняют тенденцию изменять состояние гиперактивности до структуры с низкой эластичностью. Последняя обычно является проявлением замены соединительной ткани детрузора [32].

Осложнения при лечении ВТХ-А, инъецируемого в детрузор. Нежелательные побочные эффекты при данном методе лечения можно разделить на две категории. В первой преобладают локальные нежелательные воздействия на детрузор, возникающие, как правило, вследствие погрешностей техники инъекций, во второй они обусловлены системным побочным влиянием самого токсина. Побочными воздействиями введения препарата является инфекция мочевых путей (4,9%), гематурия (1,6%), а также временная ретенция мочи (1,0–3,0%) у пациентов с идиопатической детрузорной гиперактивностью, которая потребовала проведения на протяжении недели однократной стерильной катетеризации [23]. Большинство приводимых данных свидетельствуют о хорошей общей переносимости лечения ВТХ-А.

В ряде публикуемых работ сообщается не о побочных системных осложнениях, связанных с введением ботокса, а о том, что у 5% пациентов возникает ретенция мочи и среди них у 16% проводится интермиттирующая катетеризация. Связано это преимущественно с лечением идиопатической детрузорной гиперактивности. В то же время среди нежелательных побочных влияний при применении диспорта — ботулинового токсина с небольшой молекулярной массой, отмечается связанная с этим способность к его высокой тканевой миграции, что может определять повышенную частоту побочных реакций [4].

В одном из исследований сообщается о лечении пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора, 4 пациента (17%) отметили временную, преходящую мышечную слабость туловища и нижних конечностей, сохранявшуюся на протяжении 2 мес [4]. В двух работах [15, 33] сообщается о развитии астении у 8 и 5% пациентов. Эти

побочные эффекты оказались дозозависимыми, т. е. их можно было избежать, применяя при инъекциях пациентам с идиопатической детрузорной гиперактивностью дозировку от 300 до 750 ЕД диспорта. Такие неблагоприятные реакции возникали, как правило, среди пациентов, у которых дозировка превышала 750 ЕД диспорта.

Изложенное позволяет сделать вывод о том, что частота и тяжесть осложнений связаны как с объемом инъекций, так и с недостаточным разбавлением однократной инъекции, которые взаимозависимы. Об этой связи говорит и тот факт, что снижение дозы диспорта заметно уменьшает или вовсе исключает нежелательные побочные реакции. Высокие дозы диспорта могут привести, чаще чем ботокс, к миграции токсина и развитию такого осложнения, как пневмония.

По мере возрастания знаний о высокой результативности и безопасности локальных инъекций ботулинового токсина диапазон его использования расширяется. Выраженный эффект мышечной релаксации и безопасность инъекций ботулинового токсина позволили увеличить диапазон применения препарата в тех случаях, когда отмечается мышечный спазм. Так, S. K. Ugr [34] трансуретрально вводил 100 ЕД ботулинового токсина А в шейку мочевого пузыря и латерально в простатическую уретру (100 ЕД × 10 участков) у 8 мужчин с замедленным и неполным открытием шейки мочевого пузыря. Через 6 нед у 7 из этих пациентов (87,5%) было отмечено 50% снижение показателей по IPSS, частота мочеиспусканий уменьшилась на 46%. Ни один из пациентов не сообщил о каких-либо неблагоприятных результатах или о нарушении эякуляции.

Преобладающими жалобами больных хроническим абактериальным простатитом являются тазовые боли. Отмечено, что около 90% таких пациентов испытывают выраженную хроническую тазовую боль, происхождение которой связано со спазмом мышечных образований как самой предстательной железы, так и мышечных пластов тазового дна. Боли могут возникать вследствие воспалительных и инфекционных процессов. Поскольку этиопатогенез болей остается недостаточно ясным, его генез, наряду с инфекционной, аутоиммунной, неврологической, эндокринологической и психосоматической составляющими, может также ассоциироваться со структурными и функциональными изменениями нижних мочевых путей и быть причиной спастического состояния и дисфункции тазового дна. Для ее устранения используются инъекции ботулинового токсина типа А [35]. С лечебной целью в обе доли предстательной железы, отступая на 0,5 см от верхушки (арех), инъецируют по 10 ЕД. Всего достаточно 5 точек в каждой доле (рис. 3).

Результаты многочисленных исследований показывают, что более чем 80% пациентов с посттравматическим поперечным переломом спинного мозга после инъекции в наружный сфинктер

ботулинового токсина типа А отмечают полное удержание мочи между эпизодами однократных катетеризаций, а у детей с менингомиелоцеле констатируется отчетливое улучшение ситуации с недержанием мочи. Успешность лечения подтверждается уродинамическими параметрами после инъекции, которые заметно улучшаются, сопровождаясь редукцией симптомов и снижением недержания по сравнению с длительным лечением антихолинергическими медикаментами.

Актуальными остаются разработки лечения пациентов с идиопатической детрузорной гиперактивностью, тех больных с нейрогенной детрузорной гиперактивностью, которая лучше исследована. Одновременно достаточно четко отмечено, что пациенты с идиопатической детрузорной гиперактивностью лучше отвечают на терапию ботулиновым токсином [24]. У них наблюдается выраженная редукция частоты мочеиспусканий, благодаря чему улучшается качество жизни. Исчезает необходимость пожизненного пользования «фармакологическими костылями». При лечении ботоксом в качестве стандартного протокола рекомендуется доза 300 ЕД в 30 точек, вводимых интравезикально. До настоящего времени не сообщалось ни об одном системном побочном эффекте у пациентов, которым применялся диспорт, дозировка которого составляла 250–1000 ЕД. В общем пациенты с нейрогенной и идиопатической детрузорной гиперактивностью хорошо переносят такой вид лечения. Разумеется, при использовании диспорта возможны единичные системные нежелательные побочные реакции, связанные с повышенной его миграцией из-за несоответствующей дозировки. В большинстве наблюдений в период клинической эффективности не снижается действие лекарственного средства, нет повышения непереносимости препарата.

Иммунизации или развития толерантности при интравезикальном применении ботулинового токсина, в отличие от его использования в неврологической практике, не отмечается [36, 37].

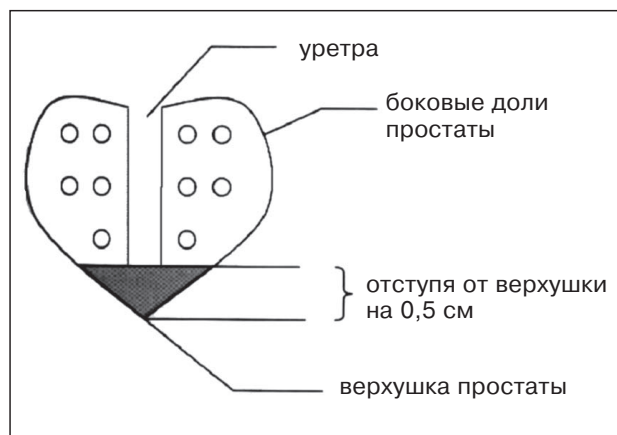


Рис 3. Схема инъекций ботулинового токсина в обе доли предстательной железы

Возможность задержки мочи и последующего присоединения мочевого инфекции у пациентов с идиопатической гиперактивностью следует учитывать, поскольку исследования показывают, что до 16% таких больных проводят самокатетеризацию в течение нескольких недель после инъекций ботулинового токсина, о чем необходимо предупредить пациента как о возможном риске.

В сообщениях об использовании ботокса отмечается его действие на протяжении 6–10 мес. Применении диспорта в отдельных случаях оказывает более короткосрочное действие (от 1 до 12 мес), что определяется дозировкой. Еще раз необходимо подчеркнуть, что как при идиопатической, так и при нейрогенной, детрузорной гиперактивности имеет место высокая эффективность лечения, подтверждаемая субъективными и объективными критериями, хотя сравнивать работы, в которых приводятся эти сведения, зачастую не представляется возможным.

Резюмируя изложенное, остается отметить, что и идиопатическая, и нейрогенная антихолинергическая терапией устойчивая детрузорная гиперактивность хорошо излечивается с помощью инъекции в детрузор ботулинового токсина А. Показания и предпосылки для подобной терапии должны всегда основываться на результатах уродинамических и цистоскопических исследований, а в случаях нейрогенной детрузорной гиперактивности необходимо исключить другие причины, хорошо документировать показания и сравнения. Они должны быть сформулированы так, чтобы соответствовать принципам антихолинергической терапии [4].

Перед лечением идиопатической детрузорной гиперактивности, так же как и при нейрогенной, необходимо провести базовое уродинамическое обследование больного, а также по мере надобности предшествующее как минимум 6-недельное лечение с двумя различными холинергиками и прибегать к инъекции ботулинового токсина только в случаях, если эта терапия оказалась безуспешной. Если при нейрогенной или идиопатической детрузорной гиперактивности токсин не применялся, необходимо получить дополнительные сведения из литературы либо направить пациента в центры, которые имеют достаточный опыт лечения детрузорной активности.

Можно сделать вывод, что лечение необходимо проводить при четко установленном диагнозе, обоснованных показаниях с соблюдением принципов самого метода лечения детрузорной гиперактивности с инъекциями ботулинового токсина только в центрах, имеющих соответствующий опыт. Относительно показаний к инъекциям ботулинового токсина при интерстициальном цистите нужно отметить, что помимо блокады ацетилхолина происходит блокада различных нейротрансмиттеров сенсорной нервной системы [23, 38]. Это предположение основано на клинических наблюдениях, доказывающих улучшение повелительной симп-

томатики при первичном отсутствии неконтролируемых сокращений детрузора [39].

Первый терапевтический опыт с детрузорной инъекцией ботулинового токсина опубликован менее 20 лет назад. Эти начальные, причем очень хорошие, результаты были подтверждены последующими многоцентровыми исследованиями.

В печати быстро увеличивается число сообщений о возможностях применения ботулинового токсина в лечении расстройств нижних мочевых путей. Так, инъекции при детрузорно-сфинктерной диссинергии, нейрогенной и идиопатической гиперактивности детрузора, хронической задержке мочи и хронической тазовой боли, обусловленной патологией предстательной железы, оказываются достаточно успешными [40]. Простота применения и положительные отзывы поставили ВТХ в один ряд с наиболее используемыми на сегодняшний день методами лечения нейрогенной и идиопатической гиперактивности детрузора.

На основе данных многочисленных публикаций к настоящему времени метод сформировался как минимально инвазивный, заняв своеобразную нишу между консервативной терапией и большой урологической хирургией, причем применение его должно быть прежде всего сосредоточено в специализированных клиниках и оставаться в руках небольшого числа исполнителей. Это будет способствовать отработке отточенной техники и тому, чтобы в будущем получаемые результаты можно было сравнивать и оценивать. Для пациентов должна быть благоприятной соответствующая цена. Как показали экономические расчеты, предоставленные Британским урологическим центром, внутривезикулярные инъекции ботулинового токсина типа А, наряду с эффективностью лечения ГАМП, отличаются высокой экономической [41].

В последнее время наметилась тенденция использования инъекций ботулинового токсина в лечении аденомы предстательной железы. Однократная инъекция в простату уменьшает ее объем почти на 20% [42]. Вероятная причина снижения массы простаты — не некроз, а скорее широко распространенный апоптоз, возникающий вследствие воздействия на эпителиальные и стромальные компоненты. Можно допустить, что часть этого эффекта является следствием снижения адренергического воздействия, привнесенного интоксикацией симпатических волокон. Ботулиновый токсин может препятствовать активности интерстициальных клеток нижних мочевых путей, ответственных за инициацию и поддержание сократительной активности клеток гладкой мускулатуры.

Подводя итог сказанному, следует подчеркнуть, что при лечении нейрогенной детрузорной гиперактивности ботулиновым токсином внутривезикулярное давление во время фазы наполнения отчетливо снижается и максимальная емкость мочевого пузыря значительно увеличивается, причем верхние мочевые пути оказываются

защищенными и способность к удержанию мочи улучшается. При идиопатической детрузорной гиперактивности происходит редукция повелительности и снижается частота эпизодов недержания, что способствует улучшению качества жизни пациентов, причем необходимо учитывать возможность единичных случаев временного повышения остаточной мочи.

В комментариях к одной из работ J. J. Wypdaele (2008) отмечает, что данные, опубликован-

ные на текущий момент, выглядят ошеломляющими, однако они не в состоянии дать ответы на все вопросы. Большое количество сведений о безопасности и эффективности препарата сможет утвердить его положение как многообещающего типа лечения.

Нам представляется, что потенциально роль инъекций ботулинового токсина при ГАМП вскоре заменит таблетированное лечение этой патологии.

Литература

1. *Burgen A., Dickens F., Zatman L. J.* The action of botulinum toxin on the neuromuscular junction // *J. Physiol.*— 1949.— Vol. 109.— P. 10–24.
2. *Scott A. B.* Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus // *Trans. Am. Ophthalmol.*— 1981.— P. 734–770.
3. *Schulte-Baukloh H., Knipel H. H.* Botulinumtoxin in der Urologie // *Der Urologe.*— 2004.— Vol. 43.— P. 963–975.
4. Botulinumtoxin in der Therapie der überaktiven Blasein Überblick / C. Seif, S. Boy, B. Wefer et al. // *Der Urologe.*— 2008.— Vol. 47.— P. 46–53.
5. *Орлова О. Р., Яхню Н. Н.* Применение Ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике: Руков. для врачей.— М., 2001.— 206 с.
6. *Тимербеева С. Л.* Ботулинический токсин типа А (диспорт) — новое слово в клинической нейрофармакологии // *Фарматека.*— 2005.— № 17.— С. 34–38.
7. *Мазо Е. Б., Кривобородов Г. Г., Школьников М. Е.* Инъекции ботулинического токсина типа А в детрузор и поперечно-полосатый сфинктер уретры у больных с детрузорно-сфинктерной диссинергией // *Матер. XI съезда урологов России.*— М., 2007.— С. 539–540.
8. *Ghei M., Maraj B. H., Miller R.* Effects of botulinum toxin B on refractory detrusor overactivity a randomized double-blind, placebo-controlled crossover // *J. Urol.*— 2005.— Vol. 174.— P. 1873–1877.
9. Effects of botulinum A toxin detrusor-sphinkterdyssynergia in spinal cord injury patients / D. D. Dykstra, A. A. Sidi, A. B. Scott et al. // *J. Urol.*— 1988.— Vol. 139.— P. 919–922.
10. *Dykstra D. D., Sidi A. A.* Treatment of detrusor-sphinkterdyssynergia with botulinum A toxin: a double-blind study // *Arch Phys. Med. Rehabil.*— 1990.— Vol. 71.— P. 24–26.
11. *Stohrer M., Schurch B., Kramer G.* Botulinum A-toxin in the treatment of detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to medical and surgical procedures? // *29th Annual Meeting of the International Continence Society.*— Denver, 1999.— 86 p.
12. *Schurch B., Stohrer M., Kramer G.* Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? // *J. Urol.*— 2000.— Vol. 164.— P. 692–697.
13. *Game X.* Botulinum toxin A detrusor injections in patients with neurogenic detrusor overactivity significantly decrease the incidence of symptomatic urinary tract infections // *Eur. Urol.*— 2008.— Vol. 53.— P. 613–619.
14. *Reitz A., Stohrer M., Kramer G.* 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.— Vol. 45.— P. 510–515.
15. *Del Popolo G., Li Marz V., Panariello G.* English botulinum toxin-A in the treatment of neurogenic overactivity // *33rd Annual Meeting. Florence.*— 2003.— Italy.— 74 p.
16. *Kessler T. M., Danuser H., Schumacher M.* Botulinum A toxin injections into the detrusor: an effective treatment in idiopathic and neurogenic detrusor overactivity? // *Neurol Urodyn.*— 2005.— Vol. 24.— P. 231–236.
17. *Altaweel W., Jednack R., Bilodeau C.* Repeated intradetrusor botulinum toxin A in children with neurogenic bladder due to myelomeningocele // *J. Urol.*— 2006.— Vol. 175.— P. 1102–1105.
18. *Riccabona M., Koen M., Schindler M.* Botulinum toxin type A injection into the detrusor: a safe alternative in the treatment of children with myelomeningocele with detrusor hyperreflexia // *J. Urol.*— 2004.— Vol. 171.— P. 845–848.
19. Up to date treatment results of drug refractorical non neurogenic overactive bladder with transurethral intravesical injection of botulinum toxin A / S. H. Alloussi, R. Eichel, S. Alloussi, C. Gang // *36th Annual Meeting of the international Continence Society Christchurch.*— Wellington, 2006.— 54 p.
20. Detrusor injection of botulinum A toxin for idiopathic overactive bladder syndrome: clinical and urodynamic evaluation / V. Keppenne, V. Gaspard, B. Mathantu et al. // *35th Annual Meeting of the international Continence Society. Montreal, Quebec. Canada, 2005.*— P. 17–26.
21. *Kuo H. C.* Clinical effects of suburethral injection of botulinum A toxin on patients with nonneurogenic detrusor overactivity refractory to anticholinergics // *Urology.*— 2005.— Vol. 66.— P. 94–98.
22. Intravesical botulinum type A toxin injection in patients with overactive bladder: Trigone versus trigonsparing injection // A. Lucioni, D. E. Rapp, E. M. Gong et al. // *Can. J. Urol.*— 2006.— Vol. 13.— P. 3291–3295.
23. *Apostolidis A., Dasgupta P., Fowler C. J.* Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity // *Eur. Urol.*— 2006.— Vol. 49.— P. 644–650.

24. A comparison between response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum A toxin / R. Popat, A. Apostolidis, V. Kalsi et al. // *J. Urol.*— 2005.— Vol. 174.— P. 984–989.
25. *Rapp D. E., Lucioni A., Katz E. E.* Use of botulinum — A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: an initial experience // *Urology.*— 2004.— Vol. 63.— P. 1071–1075.
26. *Sahal A., Khan S., Dasgupta P.* Botulinum toxin A in safe and effective in the treatment of patients with overactive bladder and idiopathic detrusor overactivity: results form a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Eur. Urol.*— 2006.— Vol. 5.— 118 p.
27. Minimally invasive safe treatment of the neurogenic bladder with botulinum-A toxin in children with myelomeningacele / I. Lusuardi, A. Nader, M. Koen, et al. // *Akt. Urol.*— 2004.— Vol. 35.— P. 49–53.
28. Botulinum-A toxin injection into the detrusor: a safe alternative in the treatment of children with myelomeningocele with detrusor hyperflexia / M. Riccabona, M. Koen, M. Schindler et al. // *J. Urol.*— 2004.— Vol. 171.— P. 845–848.
29. *Grosse J., Kramer G., Stohrer M.* Succes of repeat detrusor injections of botulinum A toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence // *Eur. Urol.*— 2005.— Vol. 47.— P. 653–659.
30. Persistence of therapeutic effect after repeated incontinence due to neurogenic detrusor overactivity / G. Karsenty, A. Reitz, G. Lindermann et al. // *Urology.*— 2006.— Vol. 68.— P. 1193–1197.
31. Neurogenic detrusor overactivity treated with English Botulinum Toxin A: 8-year experience of the single centre / G. Popolo, M. T. Filocamo, V. L. Marzi et al. // *Erur. Urol.*— 2008.— Vol. 53.— P. 1013–1020.
32. Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type A in overactive neurogenic bladder / A. Haferkamp, B. Schurch, A. Reitz et al. // *Eur. Urol.*— 2004.— Vol. 46.— P. 784–791.
33. *Grosse J., Kramer G., Stohrer M.* Success of the repeat detrusor injections of botulinum A toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence // *Eur. Urol.*— 2005.— Vol. 47.— P. 653–659.
34. *Urn S. K.* Inraprostatic and bladder-neck injection of botulinum A toxin in treatment of males with bladder-neck dyssynergia: a pilot study // *Eur. Urol.*— 2008.— Vol. 53.— P. 620–627.
35. *Bschleipfer T., Wagenlehner F., Weidner W.* Intraprostatic Botulinumtoxin A-injektion bei chronischer Prostatitis und chronischem Beckenschmerzsyndrom (CP/CPSP) // *Der Urolog.*— 2007.— Vol. 46.— P. 1030–1031.
36. *Pistolesi D., Selli C., Rossi B.* Botulinum toxin type B for type A resistant bladder spasticity // *J. Urol.*— 2004.— Vol. 171.— P. 802–803.
37. Reitz A., Schurch B. Botulinum toxin type B injection for management of type A resistant neurogenic detrusor overactivity // *J. Urol.*— 2004.— Vol. 171.— 805 p.
38. *Giannantoni A. Di Stasi S. M., Mardicchi V.* Botulinum A toxin injection into the detrusor muscle decrease nerve growth factor bladder tissue levels in patients with neurogenic detrusor overactivity // *J. Urol.*— 2006.— Vol. 175.— P. 2341–2344.
39. Schulte-Baukloh H., Weiss C., Stolze T. Botulinum A toxin for treatment of overactive bladder without detrusor overactivity urodynamic outcome and patient satisfaction // *Urology.*— 2005.— Vol. 66.— P. 82–87.
40. Experience with 100 cases treated with botulinum A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics / D. Shmid, P. Sanermann, M. Wermer et al. // *J. Urol.*— 2006.— Vol. 176.— P. 177–185.
41. Cost-consequence analysis evaluating the use of botulinum neurotoxin A in patients with detrusor overactivity based on clinical outcome observed at a single UK centre / V. Kalsi, R. Popat, A. Apostolidis et al. // *Eur. Urol.*— 2006.— Vol. 49.— P. 519–527.
42. *Chuang Y. C., Tu C. N., Huang C. C.* Intraprostatic injection of botulinum toxin type-A relieves bladder outlet obstruction in human and induces prostate apoptosis in dogs. *BMC // Urol.*— 2006.— Vol. 6.— P. 6–12.

Поступила 18.08.2008