

Внутрипузырные методы лечения гиперактивного мочевого пузыря (обзор литературы)

С.В.Поройский¹, Д.В.Перлин^{1,2}, Н.А.Гончаров^{1,3}✉, А.А.Кузнецов¹, Е.А. Морозов¹

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Волгоградский областной уронефрологический центр, Волжский, Россия

³ Волгоградская областная клиническая больница №1, Волгоград, Россия

Аннотация. В данной статье приводятся обобщенные литературные данные о лечении гиперактивного мочевого пузыря (ГМП). Рассматриваются основные методы лечения ГМП: применение М-холинолитиков, биологическая обратная связь (БОС-терапия), внутрипузырные методики. Наибольший научно-практический интерес представлен инвазивными методами лечения. Внутрипузырные методы, такие как внутрипузырный электрофорез оксибутинина, введение капсаицина и розиферанотоксина, не имеют массового клинического применения. Напротив, внутрипузырные (внутридетрузорные) инъекции ботулотоксина типа А активно используются с хорошим клиническим эффектом, но для их введения необходимо анестезиологическое пособие со всеми рисками. Возможны также внутрипузырные введения ботулотоксина типа А с помощью инстилляций, но на сегодняшний день имеется ограниченное количество работ, изучающих данную методику, что показывает необходимость дальнейших исследований по данной теме.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, ботулотоксин типа А, инстилляции

REVIEW ARTICLES

Review article

Intravesical methods of treatment upon overactive bladder (literature review)

S.V. Poroykiy¹, D. V. Perlin^{1,2}, N. A. Goncharov^{1,3}✉, A. A. Kuznetsov¹, E. A. Morozov¹

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Volgograd Regional Urological Center, Volzhsky, Russia

³ Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1, Volgograd, Russia

Abstract. In this article we come across generalized literature data devoted to treatment of overactive bladder (OAB). We look through basic methods of OAB treatment: application of M-cholinolytics and their disadvantages, BBC-therapy, and also intravesical methods. Intravesical methods like intravesical Oxibutane electrophoresis, Capsaicin and Rosipheranotoxine injections are not clinically widespread. However intravesical (intradetrusor) injections of Botulotoxine type A are used in an active way with nice clinical effects, but are demanding general anaesthesia with all its risks. The number of clinical trials devoted to Botulotoxine A intravesical usage via instillations is limited, thus demanding additional researches.

Keywords: overactive bladder, Botulotoxine type A, instillations

ВВЕДЕНИЕ

Недержание мочи является медицинской и социально значимой проблемой, которая широко распространена в популяции и значительно влияет на качество жизни пациентов. Согласно опубликованным данным Patel и соавт. распространенность недержания мочи у женщин в США составляет 61,8 %, что соответствует более 78 млн женщин. Среди них 22 % имели ургентное недержание и 31,3 % – смешанные формы [1]. Ургентное недержание мочи является одной из форм проявления гиперактивного мочевого пузыря (ГМП).

Гиперактивный мочевой пузырь – клинический синдром, определяющий ургентное мочеиспускание (в сочетании или без ургентного недержания мочи),

которое обычно сопровождается учащенным мочеиспусканием и ноктурией (мочеиспусканием в период от засыпания до пробуждения) [2]. Распространенность ГМП составляет около 17 %, и данное состояние возникает независимо от пола и в возрасте старше 40 лет [3]. В России распространенность симптомов ГМП у женщин составляет около 16 %, в городской популяции – 38 %. Общая распространенность ГМП в России ~10,5 млн человек, из них 36 % (~3,7 млн человек) с императивным недержанием мочи [4]. У пациентов с ГМП может встречаться депрессия, в 27,5 % у них возникают сексуальные расстройства, значительно снижается качество жизни и становится хуже производительность труда [5, 6]. Данные причины являются

социально значимыми, потому что связь пациента с туалетом не позволяет в полной мере выполнять свои обязанности, а ночные пробуждения значительно ухудшают качество сна и могут приводить к обострению других хронических заболеваний и депрессивным состояниям [7]. Результаты эпидемиологических исследований показали, что ГМП входит в группу наиболее распространенных заболеваний, а с возрастом частота встречаемости ГМП может достигать 40 %, что по частоте встречаемости опережает такие патологические состояния, как сахарный диабет (СД), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальная астма, остеопороз [8, 9].

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Лечение ГМП является сложной задачей и состоит из нескольких пунктов. Лечение необходимо начинать с коррекции сопутствующих заболеваний и образа жизни пациента. Следующим пунктом является поведенческая терапия и тренировка мочевого пузыря (мочеиспускание по времени). К терапевтическим методам лечения относится тренировка мышц тазового дна с возможной их электростимуляцией, а для улучшения контроля мышц используется зрительный или слуховой контроль – БОС-терапия (метод биологической обратной связи) [10].

БОС-терапия является достаточно эффективным методом лечения и способствует уменьшению симптомов ГМП и улучшению качества жизни у 62 % пациентов, но при отказе от дальнейшего лечения приводит к возвращению симптомов [11].

Чрезкожная и накожная стимуляция большеберцового нерва – достаточно эффективный метод лечения, позволяющий уменьшить количество мочеиспусканий и urgency, что по данным исследований сопоставимо с применением М-холинолитиков [12, 13, 14].

М-холинолитики являются основными препаратами для лечения ГМП [15]. При стимуляции М₃-рецепторов ацетилхолином происходит гидролиз фосфоинозитола и увеличение концентрации ионов кальция внутри клетки, что в итоге приводит к сокращению гладкой мускулатуры [16, 17]. Согласно Российским клиническим рекомендациям по недержанию мочи и гайдлайну Европейской ассоциации урологов (EAU) 2022 г., назначение М-холинолитиков входит в терапию первой линии лечения ГМП, уровень доказательности – 1, уровень рекомендательности – А. Основными препаратами данной группы являются толтеродин, троспия хлорид, солифенацин, фезотерадин и оксибутинин [18, 19]. Применение М-холинолитиков способствует улучшению состояния у 60–70 % пациентов. Продольное исследование базы данных анализатора заболеваний показало увеличение частоты прекращения лечения антихолинэргическими средствами с 74,8 % в течение одного года до 87 %

в течение трех лет [20]. Данному явлению способствует низкий уровень эффективности (41,3 %), нежелательные явления (22,4 %), стоимость (18,7 %), хотя более высокие показатели приверженности наблюдались, когда лекарства предоставлялись пациентам бесплатно [21]. Длительный прием препаратов вызывает большое количество побочных эффектов (сухость во рту, запоры), достигающих до 50 % и способствуют отказу пациентов от проводимого лечения [22]. К сожалению, терапия М-холинолитиками не приводит к стойкому излечению пациентов с ГМП. Уродинамические исследования показывают, что гиперактивность детрузора не всегда проявляется при данном состоянии, поэтому лечение М-холинолитиками не всегда будет эффективным [23].

При неэффективности консервативной терапии лечения ГМП больным показана внутривезикулярная терапия. Существует большое количество исследований по данному способу лечения ГМП. При ГМП для внутривезикулярного введения используют капсаицин и розиферанотоксин [24, 25]. Механизм действия заключается в блокаде ванилоидных рецепторов, находящихся на конце немиелизированного С-волокна нервных окончаний. Этот вид рецепторов находится в субэпителиальном слое и представляет собой мембранный ионный канал. В эксперименте на животных было показано, что после внутривезикулярного введения смеси лидокаина и капсаицина отмечалось полное подавление сократительной способности мочевого пузыря у здоровых животных и восстановление физиологической мышечной активности у животных с ГМП [26]. Капсаицин и розиферанотоксин вводятся под наркозом или с предварительным введением в мочевой пузырь раствора лидокаина, так как их инстилляции болезненны. Положительный эффект наблюдается на протяжении 3–12 месяцев, что впоследствии требует повторного введения препарата [27, 28].

Weese D.L. и соавт. описали лечение ГМП с помощью инстилляции водного раствора оксибутинина [29]. Данная схема включала в себя катетеризацию мочевого пузыря 2–3 раза в день с интравезикулярным введением смеси, содержащей 5 мг оксибутинина в 30 мл стерильной воды. По данным авторов, эффективность данного метода лечения составила 55 %.

Для повышения эффективности лечения ГМП Аль-Шукри С.Х. и др. предложили инстиллировать смесь, содержащую оксибутинина гидрохлорид, димексид и водный раствор поливинилового спирта при следующем соотношении компонентов: массовая доля оксибутинина гидрохлорид – 0,020–0,025; димексид – 20,0–25,0; поливиниловый спирт – 5,0–15,0; вода – остальное. Данную смесь вводили в полость мочевого пузыря однократно, через день – объемом 20 мл до исчезновения клинических признаков заболевания. В данной смеси димексид

способствует проникновению через кожу и слизистую ряда лекарственных веществ, однако и сам обладает выраженным противовоспалительным и анальгетическим свойством. Курс лечения составлял 10 процедур. При данном методе лечения отмечалось улучшение в 74 % случаев и эффект сохранялся на протяжении 3 месяцев. При данной методике пациенты испытывали минимальные отрицательные моменты, связанные с катетеризацией мочевого пузыря. Недостатками данного метода являлось кратковременность воздействия препарата на стенку мочевого пузыря и частые катетеризации [30].

Еще одним из способов доставки лекарственных препаратов в ткани является электрофорез. Для лечения ГМП применяется наружный и внутритканевой электрофорез с оксибутинином. В полость мочевого пузыря вводится электрод (анод) и 100 мл смеси лекарственных препаратов: 90 мл дистиллированной воды, 5 мг порошка оксибутина, 5 мл 2%-го раствора трентала, растворы витаминов В6 и В12. Длительность процедуры составляет 20 минут при силе тока 15 мА. Электрофорез проводится по 2 процедуры в неделю с равными промежутками, продолжительностью 5 недель. Проведенное исследование показало, что внутривезикулярное введение оксибутина с помощью электрофореза позволяет значительно улучшить состояние пациентов в 65 % случаев, уменьшить число мочеиспусканий и эпизодов ургентного недержания мочи. Длительность ремиссии в среднем составила 7 месяцев [17, 31]. Среди наиболее значимых нежелательных явлений пациенты отмечали периодический дискомфорт, связанный с катетеризацией уретры для инстилляций [17, 31]. Однако применение данного способа введения лекарственных препаратов ограничено отсутствием стандартных растворов для внутривезикулярного введения.

Согласно рекомендациям EAU 2022 и Российским клиническим рекомендациям по недержанию мочи введение ботулотоксина типа А (БТА) является наиболее эффективным методом лечения при ГМП [19, 32]. В урологии БТА впервые применил Dykstra и соавторы в 1988 году для лечения детрузорно-сфинктерной диссинергии у 11 пациентов со спинальной травмой [33]. В настоящее время показанием для применения БТА являются: идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря при неэффективности М-холинолитиков или их непереносимости, нейрогенный мочевой пузырь с гиперактивностью детрузора, детрузорно-сфинктерная диссинергия [34, 35]. Согласно многочисленным клиническим исследованиям ботулинотерапия имеет высокую эффективность при ГМП [36].

БТА блокирует передачу импульса от нервного окончания к мышечным волокнам, воздействуя на процесс выброса нервным окончанием нейромедиатора ацетилхолина из везикул. Направленный транспорт осуществляется распознаванием и связыванием за счет

белков SNARE, встроенных в мембраны. Нервные клетки имеют многочисленные и функционально различные контакты с другими клетками. Для обеспечения этого контакта существует механизм направленного транспорта внутриклеточных везикул. Например, таким образом, происходит передача нейро-мышечного импульса от нейрона к мышце. Происходит транспорт нейромедиатора в нервное окончание к пресинаптической мембране, где он сохраняется и высвобождается при возбуждении нейрона путем слияния везикулы с пресинаптической мембраной. БТА нарушает такое связывание, блокируя процесс выброса нейромедиатора ацетилхолина двигательными нейронами [37, 38, 39, 40].

Воздействие БТА можно разделить на следующие стадии:

- первая стадия – связывание БТА с терминальной аксона;
- вторая стадия – проникновение связанного токсина в цитоплазму с образованием мембранного пузырька;
- третья стадия – высвобождение легкой цепи в цитозоль клетки путем изменения рН в кислую сторону трансмембранных каналов за счет аминоконца тяжелой цепи БТА;
- четвертая стадия – блокада высвобождения ацетилхолина из пресинаптических окончаний холинергических нейронов с помощью легкой цепи БТА с цинк-эндопептидазной активностью, что приводит к разрушению белка SNAP 25 и образованию сливного транспортного комплекса. Клинически отмечается выраженное расслабление мышечных волокон, в которые было произведено введение БТА [41].

Время действия препарата на скелетную мускулатуру 3–6 месяцев, гладкую мускулатуру значительно дольше – от 6 до 12 месяцев. В этот промежуток времени происходит процесс реиннервации в денервированных мышцах за счет формирования латеральных отростков нервных окончаний, что в итоге приводит к восстановлению мышечных сокращений. Однако отростки эффективны частично и впоследствии регрессируют, в то время как первичная нейромышечная передача активизируется [23].

Действие БТА не ограничивается эфферентными механизмами. БТА обладает и центральным действием. Мышечная релаксация прекращает активацию периферических ноцирецепторов и, соответственно, патологическую импульсацию по болевым С- и А-δ-волокам, что приводит к уменьшению гипервозбудимости периферических ноцицептивных нейронов в тригеминальных или спинальных ганглиях и, таким образом, уменьшает периферическую сенситизацию.

Еще одним механизмом действия БТА является блокада высвобождения воспалительных нейромедиаторов (субстанция Р, кальцитонин-ген связанный

пептид, нейрокинин), также уменьшается экспрессия рецепторов, ассоциированных с афферентными (чувствительными) путями [42, 43]. Тем самым оказывается влияние как на периферическую, так и на центральную сенситизацию, которая играет ведущую патогенетическую роль при таких заболеваниях, как хроническая мигрень или некоторые виды дисфункций мочевого пузыря [40, 44, 45, 46].

В настоящее время активно дискутируется доза вводимого БТА для наступления максимального клинического эффекта с минимальными побочными явлениями. Вводимая доза составляет от 5 до 12 ЕД/кг массы тела [41]. При ГМП наиболее часто используемой дозой БТА является 100 ЕД [19, 32]. Данная доза считается оптимальным соотношением безопасности и эффективности. У больных с ГМП отмечаются всплески подъема внутрипузырного давления больше 40 см водного столба, поэтому введение БТА является патогенетическим методом лечения для снижения внутрипузырного давления [47]. По данным исследования DIGNITY у пациентов, получивших лечение БТА, отмечается увеличение цистометрической емкости, уменьшение амплитуды внутрипузырного давления [48]. Стандартная методика введения БТА заключается во введении препарата в стенку мочевого пузыря в 25–30 точек по 0,5 мл в каждую точку при разведении 100 ЕД БТА на 20 мл 0,9%-м раствором хлорида натрия [19, 49]. Однако и данная методика имеет свои недостатки. Для внутрипузырной инъекции БТА необходимы следующие условия: госпитализация пациентов в стационар, полный комплекс лабораторного и инструментального обследования, оборудованная операционная со штатом специалистов, анестезиологические пособия с применением спинномозговой анестезии или внутривенного наркоза, наблюдение в палатах пробуждения после анестезии. Все вышперечисленное ведет к значительным экономическим затратам и увеличению риска различных осложнений, в том числе не связанных с основным заболеванием. При стандартной методике препарат вводится в толщу детрузора на глубину 2 мм, но рассчитать глубину введения препарата достаточно сложно из-за изменения толщины стенки мочевого пузыря в зависимости от его наполнения, поэтому при таком методе введения в стенку мочевого пузыря оказывается около 25–33 % препарата БТА и около 18 % оказывается в паравезикальной клетчатке [49].

Любое инвазивное вмешательство значительно повышает риск возникновения инфекционных осложнений и увеличивает объем остаточной мочи, что может потребовать назначения антибактериальных препаратов. Одним из осложнений стандартной методики является появление остаточной мочи. Поэтому перед введением препарата пациентов обучают методике интермиттирующей самокатетеризации. Сложность

введения препарата, возможность возникновения серьезных осложнений, в том числе жизнеугрожающих, обуславливают необходимость в поиске новых малоинвазивных способов введения БТА в стенку мочевого пузыря [36, 50]. В метаанализе, включавшем 21 исследование, показаны положительные и отрицательные стороны инъекционного и инстилляционного методов лечения ГМП [36].

Ботулотоксин типа А представляет собой крупномолекулярный белок, который не может пройти через клеточную мембрану уротелия и воздействовать на нервное сплетение, если его не ввести под указанный слой стенки мочевого пузыря [51]. Tuagi P. и соавторы обнаружили, что БТА может быть инкапсулирован в липосому и данный комплекс может проникать через мембрану уротелия [52]. Двухслойная структура липосом способна прикрепляется к мембране люминальных клеток мочевого пузыря. Было показано, что только введение одних липосом облегчает симптомы гиперчувствительности мочевого пузыря у крыс [53].

Ботулотоксин типа А, инкапсулированный в липосомы, способствует облегчению симптомов ГМП, вызванных уксусной кислотой, и уменьшает воспалительную реакцию и экспрессию SNAP25 [53]. БТА может быть доставлен в уротелиальные клетки путем инкапсуляции в липосомы и слияния с фосфолипидами клеточной мембраны без инъекционной травмы [50].

Кюо и соавторы провели пилотное исследование на 24 пациентах, которым в полость мочевого пузыря вводился липотоксин, содержащий 80 мг липосом и 200 ЕД БТА. Через месяц процедуру повторяли, если первая доза не дала значимого улучшения. Через месяц проводили оценку результата, который показал статистически значимое уменьшение частоты мочеиспусканий, без увеличения количества остаточной мочи и инфекционных осложнений [54]. Последующее исследование показало, что при инстилляции липосом с БТА у 50 % пациентов отмечалось уменьшение симптомов ГМП [50]. Короткая терапевтическая продолжительность действия данной смеси при лечении ГМП может ограничивать широкое клиническое применение этого подхода к лечению в реальной практике.

Ограничение действия смесей при внутрипузырном введении обусловлено особенностью строения внутренней эпителиальной оболочки мочевого пузыря. Технические усовершенствования в рецептуре и способе введения, а также в дозировке БТА могут увеличить скорость клинического ответа в будущем [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение ГМП является сложной задачей, на что указывает ежегодный рост числа публикаций по данной проблеме и постоянный поиск новых методов лечения. Имеющиеся медикаментозные препараты, такие как М-холинолитики, дают большое количество

побочных эффектов, что способствует отказу пациентов от лечения. Среди инвазивных методов лечения наибольший эффект дает введение в толщу детрузора БТА, но для его введения необходимо анестезиологическое пособие, что увеличивает риски возникновения осложнений, связанных с анестезией, и требует госпитализации в стационар. Многообещающим показал себя внутривезикулярный способ введения липосом с БТА, но эффективность данного способа была равна плацебо. Поэтому необходим поиск новых энхансеров для увеличения биодоступности БТА в детрузор, что будет способствовать увеличению комплаентности лечения, уменьшению побочных эффектов и стоимости лечения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Patel U.J., Godecker A.L., Giles D.L., Brown H.W. Updated Prevalence of Urinary Incontinence in Women: 2015-2018 National Population-Based Survey Data. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2022;28(4):181–187. doi: 10.1097/SPV.0000000000001127.
2. Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardization Sub-committee of the International Continence Society. *Urology.* 2003;61(1):37–49. doi: 10.1016/s0090-4295(02)02243-4.
3. Milsom I., Abrams P., Cardozo L. et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int.* 2001;87(9):760–766. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.02228.x.
4. Pushkar D.Yu. Overactive bladder in women. Moscow, MEDpress-inform, 2003. (In Russ.).
5. Coyne K.S., Sexton C.C., Irwin D.E. et al. The impact of overactive bladder, incontinence and other lower urinary tract symptoms on quality of life, work productivity, sexuality and emotional well-being in men and women: results from the EPIC study. *BJU Int.* 2008;101(11):1388–1395. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07601.x.
6. Lai H.H., Shen B., Rawal A., Vetter J. The relationship between depression and overactive bladder/urinary incontinence symptoms in the clinical OAB population. *BMC Urol.* 2016;16(1):60. doi: 10.1186/s12894-016-0179-x.
7. Sacco E., Tienforti D., D'Addessi A. et al. Social, economic, and health utility considerations in the treatment of overactive bladder. *Open Access J Urol.* 2010;2:11–24. doi: 10.2147/oru.s4166.
8. Шарвадзе Г.Г., Марданов Б.У., Яндиева Р.А., Мамедов М.Н. Гиперактивность мочевого пузыря в терапевтической практике: связь с кардиометаболическими нарушениями. *Профилактическая медицина.* 2018;21(6):124–129. doi: 10.17116/profmed201821061124.
9. Coyne K.S., Sexton C.C., Thompson C.L. et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *BJU Int.* 2009;104(3):352–360. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08427.x.
10. Leonardo K., Seno D.H., Mirza H., Afriansyah A. Biofeedback-assisted pelvic floor muscle training and pelvic electrical stimulation in women with overactive bladder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *NeuroUrol Urodyn.* 2022;41(6):1258–1269. doi: 10.1002/nau.24984.
11. Alouini S., Memic S., Couillandre A. Pelvic Floor Muscle Training for Urinary Incontinence with or without Biofeedback or Electrostimulation in Women: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(5):2789. doi: 10.3390/ijerph19052789.
12. Ghijselings L., Renson C., Van de Walle J. et al. Clinical efficacy of transcutaneous tibial nerve stimulation (TTNS) versus sham therapy (part I) and TTNS versus percutaneous tibial nerve stimulation (PTNS) (part II) on the short term in children with the idiopathic overactive bladder syndrome: protocol for part I of the twofold double-blinded randomized controlled TaPaS trial. *Trials.* 2021;22(1):247. doi: 10.1186/s13063-021-05117-8.
13. Sonmez R., Yildiz N., Alkan H. Efficacy of percutaneous and transcutaneous tibial nerve stimulation in women with idiopathic overactive bladder: A prospective randomised controlled trial. *Ann Phys Rehabil Med.* 2022;65(1):101486. doi: 10.1016/j.rehab.2021.101486.
14. Гончаров Н.А., Кузнецов А.А., Морозов Е.А. Эффективность нейротиббиальной стимуляции у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем. *Материалы XXII конгресса Российского общества урологов. сборник тезисов.* 2022. С. 257.
15. Shamliyan T., Wyman J., Kane R.L. Nonsurgical Treatments for Urinary Incontinence in Adult Women: Diagnosis and Comparative Effectiveness [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 Apr. Report No.: 11(12)-EHC074-EF.
16. Krivoborodov G.G., Tur E.I., Shirin D.A. Hyperactive bladder: concept of disease and paradigms in the treatment. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(4):121–126. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-121-126.
17. Urinary incontinence. Guidelines. 2021. 61 p. (In Russ.). URL: https://oorou.ru/upload/iblock/13e/KR-Nederzhanie-mochi-27.03.21_new1.pdf.
18. Guidelines EAU 2022. URL: <https://uroweb.org/guidelines/non-neurogenic-female-luts/chapter/disease-management>
19. Kalder M., Pantazis K., Dinas K. et al. Discontinuation of treatment using anticholinergic medications in patients with urinary incontinence. *Obstet Gynecol.* 2014;124(4):794–800. doi: 10.1097/AOG.0000000000000468.
20. Sears C.L., Lewis C., Noel K. et al. Overactive bladder medication adherence when medication is free to patients. *J Urol.* 2010;183(3):1077–1081. doi: 10.1016/j.juro.2009.11.026..
21. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Гаджиева З.К. Расстройство мочеиспускания. М.: Литтерраб 2006. 208 с.
22. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Алексеев Б.Я. и др. Ботулинотерапия в современной урологии. *Медицинский совет.* 2016;10:130–139. doi: 10.21518/2079-701X-2016-10-130-139.

23. Cruz F., Dinis P. Resiniferatoxin and botulinum toxin type A for treatment of lower urinary tract symptoms. *Neurol Urodyn.* 2007;26(6):920–927. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17705161>.
24. Haferkamp A., Hohenfellner M. Intravesical treatment of overactive bladder syndrome. *Urologe A.* 2006;45(10):1283–1288. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16972089>.
25. Andersson K.E., Behr-Roussel D., Denys P., Giuliano F. Acute Intravesical Capsaicin for the Study of TRPV1 in the Lower Urinary Tract: Clinical Relevance and Potential for Innovation. *Med Sci (Basel).* 2022;10(3):50. doi: 10.3390/medsci10030050.
26. Juszczak K., Thor P.J. Capsaicin and lidocaine usage in functional disorders of urinary bladder. *Folia Med Cracov.* 2011;51(1-4):91–98. (In Polish). PMID: 22891541.
27. The Use of the Electromotive Drug Administration System in Patients with Overactive Bladder: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety, and Cost-Effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014 Sep 24. PMID: 25392902.
28. Weese D.L., Roskamp D.A., Leach G.E., Zimmern P.E. Intravesical oxybutinin chloride: Experience with 42 patients. *Urology.* 1993;41(6):527–530. doi: 10.1016/0090-4295(93)90098-u.
29. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Горбачев А.Г., и др. Способ лечения гиперактивного мочевого пузыря. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2193401>.
30. Протошак В.В., Шестаев А.Ю., Андреев Е.А., Пономаренко Г.Н. Оценка эффективности лечения заболеваний мочевого пузыря методом наружного и внутритканевого лекарственного электрофореза. Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний: X региональная научно-практическая конференция урологов Западной Сибири. Барнаул, 2011. С. 205–206. URL: <https://uroweb.ru/sites/default/files/sbornik.pdf>.
31. Протошак В.В. Внутрипузырная фармакотерапия воспалительных, нейрогенных и неоплатических заболеваний мочевого пузыря: дис. ... д. м. н. СПб., 2012. 303 с.
32. Dykstra D.D., Sidi A.A., Scott A.B. et al. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol.* 1988;139:919.
33. Schurch B., Stöhrer M., Kramer G. et al. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol.* 2000;164(3 Pt 1):692–697. doi: 10.1097/00005392-200009010-00018.
34. Chen G., Liao L. Injections of Botulinum Toxin A into the detrusor to treat neurogenic detrusor overactivity secondary to spinal cord injury. *Int Urol Nephrol.* 2011;43(3):655–6562. doi: 10.1007/s11255-010-9873-x.
35. Ko K.J., Jenkins B., Patel A., Lee K.S. A Korean Postmarketing Study Assessing the Effectiveness of Onabotulinumtoxin A for the Treatment of Neurogenic Detrusor Overactivity or Idiopathic Overactive Bladder Using a Validated Patient-Reported Outcome Measure. *Int Neurol Urol J.* 2019;23(1):30–39. doi: 10.5213/inj.1836176.088.
36. Schiavo G., Rossetto O., Santucci A. et al. Botulinum neurotoxins are zinc proteins. *J Biol Chem.* 1992;267:23479.
37. Schiavo G., Santucci A., Dasgupta B.R. et al. Botulinum neurotoxins serotypes A and E cleave SNAP-25 at distinct COOH-terminal peptide bonds. *FEBS Lett.* 1993;335:99–103. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8243676/>
38. Barinaga M. Secrets of secretion revealed. *Science.* 1993;260:487. URL: <https://science.sciencemag.org/content/260/5107/487>.
39. Purves D., Augustine G.J., Fitzpatrick D. et al. Autonomic Regulation of the Bladder. Neuroscience. 2nd edition. 2001. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10886>.
40. Tadic S.D., Tannenbaum C., Resnick N.M., Griffiths D. Brain responses to bladder filling in older women without urgency incontinence. *Neurol Urodyn.* 2013;32(5):435–440. doi: 10.1002/nau.22320.
41. Aoki K.R. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache.* 2003; 43(1):9–15. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12887389>.
42. Cui M., Khanijou S, Rubino J., Aoki K.R. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain.* 2004;107(1-2):125–133. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14715398>.
43. Pellett S., Tepp W.H., Johnson E.A. Botulinum neurotoxins A, B, C, E, and F preferentially enter cultured human motor neurons compared to other cultured human neuronal populations. *FEBS Lett.* 2019;593(18):2675–2685. doi: 10.1002/1873-3468.13508.
44. Apostolidis A., Popat R., Yiangou Y. et al. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intra-detrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *Eur Urol.* 2006;49:644–650. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16094018-decreased-sensory-receptors-p2x3-and-trpv1-in-suburothelial-nerve-fibers-following-intradetrusor-injections-of-botulinum-toxin-for-human-detrusor-overactivity>.
45. Moga M.A., Dimienescu O.G., Bălan A. et al. Therapeutic Approaches of Botulinum Toxin in Gynecology. *Toxins (Basel).* 2018;10(4):169. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5923335/>.
46. Kaplan S.A., Chancellor M.B., Blaivas J.G. Bladder and sphincter behavior in patients with spinal cord lesions. *J Urol.* 1991;146(1):113–117. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2056568>.
47. Nitti V. Chapter 5: Clinical data in neurogenic detrusor overactivity (NDO) and overactive bladder (OAB). *Neurol Urodyn.* 2014;Suppl3:S26–31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25042140>.
48. Chancellor M.B., Smith Ch.P. Botulinum Toxin in Urology. Springer, 2016:38–43. doi: 10.1007/978-3-642-03580-7.
49. Chen J.L., Kuo H.C. Clinical application of intravesical botulinum toxin type A for overactive bladder and interstitial cystitis. *Investig Clin Urol.* 2020;61(1):S33–S42. doi: 10.4111/icu.2020.61.S1.S33.
50. Yunfeng G., Fei L., Junbo L. et al. An indirect comparison meta-analysis of noninvasive intravesical instillation

and intravesical injection of botulinum toxin-A in bladder disorders. *Int Urol Nephrol.* 2022;54(3):479–491. doi: 10.1007/s11255-022-03107-6.

51. Tyagi P., Chancellor M.B., Li Z. et al. Urodynamic and immunohistochemical evaluation of intravesical capsaicin delivery using thermosensitive hydrogel and liposomes. *J Urol.* 2004;171(1):483–489. doi: 10.1097/01.ju.0000102360.11785.d7.

52. Fraser M.O., Chuang Y.C., Tyagi P. et al. Intravesical liposome administration a novel treatment for hyperactive

bladder in the rat. *Urology.* 2003;61(3):656–663. doi: 10.1016/s0090-4295(02)02281-1..

53. Chuang Y.C., Tyagi P., Huang C.C. et al. Urodynamic and immunohistochemical evaluation of intravesical botulinum toxin A delivery using liposomes. *J Urol.* 2009;182(2):786–792. doi: 10.1016/j.juro.2009.03.083..

54. Kuo H.C., Liu H.T., Chuang Y.C. et al. Pilot study of liposome-encapsulated onabotulinumtoxin A for patients with overactive bladder: a single-center study. *Eur Urol.* 2014;65(6):1117–1124. doi: 10.1016/j.eururo.2014.01.036.

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

Информация об авторах

Сергей Викторович Поройский – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой медицины катастроф, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; poroyskiy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6990-6482>

Дмитрий Владиславович Перлин – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград; главный врач, Волгоградский областной уронефрологический центр, Волжский, Россия; dvperlin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4415-0903>

Николай Александрович Гончаров – заведующий отделением урологии, Волгоградская областная клиническая больница № 1; ассистент кафедры медицины катастроф, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; goncharov1773@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2785-1986>

Александр Александрович Кузнецов – кандидат медицинских наук; доцент кафедры урологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; kouznetsov23@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7026-1746>

Егор Андреевич Морозов – ассистент кафедры общей хирургии с курсом урологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; egor050795@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9495-3424>

Статья поступила в редакцию 02.11.2023; одобрена после рецензирования 24.04.2024; принята к публикации 04.06.2024.

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

Information about the authors

Sergey V. Poroyskiy – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; poroyskiy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6990-6482>

Dmitry V. Perlin – MD, Professor, Head of the Department of Urology, Volgograd State Medical University, Volgograd; Chief Physician, Volgograd Regional Urology Center, Volzhsky, Russia; dvperlin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4415-0903>

Nikolay A. Goncharov – Head of the Department of Urology, Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1; Assistant of the Department of Disaster Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; goncharov1773@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2785-1986>

Alexander A. Kuznetsov – Candidate of Medical Sciences; Associate Professor of the Department of Urology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; kouznetsov23@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7026-1746>

Egor A. Morozov – Assistant at the Department of General Surgery with a course in Urology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; egor050795@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9495-3424>

The article was submitted 02.11.2023; approved after reviewing 24.04.2024; accepted for publication 04.06.2024.