

© В.Л. Медведев, С.Н. Лепетунов, 2017  
УДК 616.62-002:615.372  
DOI 10.21886/2308-6424-2017-5-3-68-78  
ISSN 2308-6424

## Ботулинический токсин в лечении интерстициального цистита

В.Л. Медведев<sup>1,2</sup>, С.Н. Лепетунов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ; Краснодар, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1  
им. проф. С.В. Очаповского» МЗ Краснодарского края; Краснодар, Россия

Автор для связи: Лепетунов Сергей Николаевич  
Тел.: +7 (918) 414-64-62; e-mail: lepetunov@gmail.com

Синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит является хроническим заболеванием, которое отрицательно влияет на качество жизни. Существуют различные теории этиологии и патогенеза заболевания. Интерстициальный цистит может не диагностироваться в течение многих лет, потому что ряд заболеваний мочевого пузыря имеет в своей клинической картине болевой синдром. Кроме того, симптоматика значительно различается у каждого пациента, и ни одно лечение не доказало свою эффективность. Цель терапии интерстициального цистита на сегодняшний день заключается в уменьшении симптомов, чтобы улучшить качество жизни пациента. Внутрипузырный ботулинический токсин А становится потенциально новым фармакологическим методом лечения для синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита. Цель нашего обзора – оценить эффективность внутрипузырной ботулинотерапии.

**Ключевые слова:** ботулинический токсин; синдром болезненного мочевого пузыря; интерстициальный цистит; внутрипузырная терапия

**Для цитирования:** Медведев В.Л., Лепетунов С.Н. Ботулинический токсин в лечении интерстициального цистита. Вестник урологии. 2017;5(3):68-78. DOI:10.21886/2306-6424-2017-5-3-68-78

## Botulinum Toxin A for the Management of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome

V.L. Medvedev<sup>1,2</sup>, S.N. Lepetunov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia

<sup>2</sup>State Budgetary Healthcare Institution «Research Institution - Regional Clinical Hospital № 1  
of prof. S.V. Ochapovskogo»; Krasnodar, Russia

For correspondence: Lepetunov Sergey Nikolaevich  
Tel.: +7 (918) 414-64-62; e-mail: lepetunov@gmail.com

Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome is a chronic and debilitating condition that negatively impacts quality of life. Several causes have been postulated in the pathogenesis of this condition; however, the etiology remains unknown. Interstitial cystitis may go undiagnosed for many years because the condition often co-exists with other chronic pain syndromes. Furthermore, the symptoms of Bladder Pain Syndrome vary considerably across patients, therefore no one treatment has shown to be consistently effective in providing relief. Thus, the goal of management of interstitial cystitis remains to provide relief of symptoms in order to improve a patient's quality of life. Intravesical Botulinum toxin A is emerging as a potential new pharmacologic treatment for interstitial cystitis refractory to conventional treatment modalities. The aim of our short review is to assess the efficacy of intravesical Botulinum toxin A in Bladder Pain Syndrome.

**Key words:** Botulinum toxin; bladder pain syndrome; interstitial cystitis; intravesical treatment

**For citation:** Medvedev V.L., Lepetunov S.N. Botulinum toxin a for the management of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. Herald Urology. 2017;5(3):68-78. (In Russ.). DOI:10.21886/2306-6424-2017-5-3-68-78

## Введение

**Р**яд заболеваний мочевого пузыря имеют в своей клинической картине болевой синдром. К таким заболеваниям относятся: синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит (СБМП/ИЦ).

Интерстициальный цистит – диагноз исключение, поэтому диагноз устанавливается после длительных и безуспешных диагностических мероприятий, и различных методов терапии у гинекологов, неврологом, урологов, проктологов. Диагноз устанавливался на основе хронической тазовой боли, боли сопряженной с актом мочеиспускания, постоянными позывами к мочеиспусканию или учащенным мочеиспусканием. Определены критерии исключения и утверждена классификация СБМП/ИЦ по результатам цистоскопии с гидродистензией и биопсией мочевого пузыря. Цистоскопическая картина оценивалась наличием гломеруляций, петехий, а иногда и слизистыми изъязвлениями (язвы Гуннера) [1].

В результате, дизайн рандомизированных контролируемых исследований крайне сложен. Таким образом, данные, касающиеся эффективности терапии, ограничены и часто основаны на неконтролируемых исследованиях или серии случаев.

Немного известных нам пероральных лекарственных препаратов, обычно использующихся при лечении интерстициального цистита, имеющих апробацию в многоцентровых рандомизированных контролируемых клинических испытаниях. Существует немало информации о том, что применение препаратов у этой категории больных, сопряжено с тахифилаксией, что является огромной проблемой.

Рекомендации Американской урологической ассоциации указывают, что первая линия пероральных препаратов для СБМП/ИЦ может включать amitriptyline, cimetidine, hydroxyzine, и/или pentosan polysulfate sodium

соль (ПФС натрия). Циклоспорин должен быть зарезервирован для использования опытными клиницистами после того, как потенциально менее болезненные альтернативы будут исчерпаны [2].

Учитывая малую клиническую эффективность медикаментозной (пероральной) терапии, ученые ищут другие методики лечения СБМП/ИЦ. Существует внутрипузырная терапия СБМП/ИЦ, которая продолжает оставаться важной терапевтической «ноткой» в лечении болезненного мочевого пузыря для облегчения или уменьшения рецидивирования симптомов.

Инстилляциями препаратов в мочевой пузырь можно создать высокую концентрацию лекарственных средств на местном уровне – месте заболевания без увеличения системных уровней, что может объяснить низкий риск системных побочных эффектов. Сюда входит введение локально активных анестетиков, гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата и пентосан полисульфат натрия (который в настоящее время одобрен и для перорального применения FDA при интерстициальном цистите). Однако эти препараты не показали долгосрочных положительных результатов.

Поэтому появились другие методики лечения, а именно интервенционные.

Цель гидродистензия – сохранить цистометрическую емкость, но в настоящее время она имеет ограниченную терапевтическую роль.

Эндовезикальный ионофорез увеличивает проникновение в стенку мочевого пузыря лекарственных препаратов. Данный метод применяется в ряде стран, в основном, в рамках научных исследований.

Трансуретральная резекция, электро- или лазерная коагуляция участков Гуннеровского поражения (язв) в мочевом пузыре приводят к регрессу симптомов и уровня боли у больных с СБМП/ИЦ на период от 6 месяцев до 3 лет.

Гипербарическая оксигенация – безопасный и практически осуществимый метод лечения, показавший свою эффективность в ряде небольших, но рандомизированных исследований.

Имплантация постоянного сакрального нейромодулятора выполняется больным, отметившим уменьшение симптомов СБМП/ИЦ не менее чем на 50% в период временного тестирования. При длительном наблюдении эффективность составила 72%, повторные оперативные вмешательства выполнялись в 25% случаев.

Эндоскопическое введение ботулотоксина А в стенку мочевого пузыря может оказывать антиноцицептивное действие на его афферентные проводящие пути, приводить к симптоматическому и уродинамическому улучшению. Основная роль в лечении СБМП/ИЦ отводится снижению боли [3, 4].

Механизм действия ботулинического токсина типа А можно разделить на 3 стадии.

I стадия заключается в специфическом связывании молекулы с пресинаптической мембраной.

II стадия – проникновение связанного токсина в цитоплазму нейронов путем эндоцитоза.

III стадия приводит к блокаде высвобождения ацетилхолина из пресинаптических окончаний холинергических нейронов. Конечным результатом является продолжительная хемоденервация.

### Обзор исследований

Постоянно растет объем информации относительно роли ботулинического токсина типа А в лечении СБМП/ИЦ [5-25]. Наиболее значимыми были 16 исследований, из которых два были двойными слепыми и плацебо-контролируемыми, у четырех было длительное (2 года) с повторными инъекциями, а десять – с более короткими ретроспективными исследованиями [5].

В 2004 г. Smith C.P. et al. и соавторы сообщили о тринадцати пациентках с интерстициальным циститом, которым был введен ботулинический токсин типа А в дозировке 100-200 Ед в количестве 20-30 инъекций в подслизистый слой стенки мочевого пузыря и мочепузырного треугольника с одновременной гидродистензией. Начало клинического эффекта в среднем через 5-7 дней, средняя продолжительность 3,7 месяцев. Период наблюдения – 3 месяца. По сравнению с исходными данными улучше-

ние отметили 9 женщин (69%) ( $p < 0,05$ ), частота мочеиспусканий уменьшилась на 44%, никтурия – на 45%, и болевой синдром по визуальной-аналоговой шкале – на 79% соответственно ( $p < 0,01$ ) [6].

В 2005 г. Jhang J.F. и Kuo H.C. опубликовали результаты по десяти пациенткам, которым вводился БТ-А в дозировке 100 Ед субуротелиально в заднюю и боковые стенки мочевого пузыря, плюс пятерым пациенткам дополнительно в треугольник мочевого пузыря 100 Ед. У пятерых пациенток, получавших инъекции в мочепузырный треугольник, не отмечено терапевтического ответа, у оставшихся пятерых женщин частота мочеиспусканий уменьшилась на 25%, никтурия – на 27%, и болевой синдром по визуальной-аналоговой шкале – на 25% соответственно [7].

Группа исследователей во главе с Antonella Giannantoni в 2006 г. сообщила о серии пациентов, которые получали инъекции ботулинического токсина типа А – 200 Ед, в зону треугольника и заднюю стенку мочевого пузыря, период наблюдения 3 месяца. 12 из 14 (85,7%) отметили улучшение симптомов (частота мочеиспусканий уменьшилась на 35%, никтурия – на 47%, болевой синдром – на 40%), продолжительность эффекта в среднем 3 месяца [8].

Ramsay A.K. et al. 2007г. провели проспективное исследование одиннадцати пациенток с СБМП/ИЦ. Вводилась дозировка 200-300 Ед в подслизистый слой верхушки мочевого пузыря и зоны треугольника. Продолжительность наблюдения 14 недель, уменьшение симптоматики на 20% [9].

В 2007 г. Carl S., Grosse J., Laschke S. опубликовали результаты своего исследования, при котором вводилась дозировка 500 Ед в подслизистый слой зоны треугольника и заднюю стенку мочевого пузыря. 24 пациентки из 35 (83%), отметили значительное улучшение симптоматики, продолжительность клинического эффекта составила в среднем 6 месяцев, что в последующем потребовало повторного введения [10].

Liu H.T., Kuo H.C. 2007 г., провели исследование, разделив пациенток на 2 группы. В первой группе 14 пациенткам вводили БТ-А дозировкой 100 Ед, во второй 5 пациенткам – 200 Ед. Значительное снижение боли и частоты мочеиспускания было отмечено в течение 3 месяцев. Ответ наблюдался в 10/14 случаев (74%) у пациенток, которые получили 100 единиц и 4/5 80%, получивших 200 единиц [11].

В 2008 г. Antonella Giannantoni et al. сообщили о 12-месячном наблюдении за пациен-

тами после внутривезикулярной терапии ВТ-А. В исследовании принимали участие 15 человек (3 мужчин и 12 женщин). В мочевой пузырь вводилось 200 Ед ботулинического токсина А на 20 миллилитрах 0,9% физиологического раствора. Инъекции выполнялись в подслизистый слой треугольника и боковых стенок мочевого пузыря. Оценка проводилась путем сравнения исходных данных до начала лечения, а также через 1,3,5, 12 месяцев соответственно. 13 пациентов (86,6%) отметили улучшение на 1 и 3 месяце наблюдения. Через пять месяцев сохранялся терапевтический эффект у 26,6% респондентов. Через 12 месяцев болевой синдром был отмечен у всех пациентов. 9 пациентов жаловались на дизурию через 1 месяц после лечения, у 4-х через 3 месяца, и у двоих при 5 месячном периоде наблюдения [12].

Куо Н.С. и Chancellor M.B. в 2009 г. разработали и провели рандомизированное исследование пациентов с рефрактерным болезненным мочевым пузырем/интерстициальным циститом, в котором приняли участие 67 человек. Было организовано три группы: первая (15), в которой проводились инъекции БТ-А 200 Ед и гидродистензия, вторая (29) – 100 Ед и гидродистензия, и третья (23) – только гидродистензия мочевого пузыря. Препараты вводились в заднюю и боковые стенки мочевого пузыря. Положительный эффект в течение 6 месяцев 31/44 (71%), на 12 и 24 месяца был зарегистрирован: 24/44 (55%) и 13/44 (30%) в группах ботулинического токсина типа А соответственно. Клиническая картина через 12 и 24 месяца была значительно лучше, чем в группе, где выполнялась только гидродистензия. Более лучший клинический ответ получен при введении 200 Ед токсина [13].

El-Bahnasy A.E. et al. (2009) провели сравнительный анализ ботулинического токсина типа А и БЦЖ-терапии, в исследовании принимали участие 36 человек. В первой группе пациенты получали внутривезикулярную терапию бациллой Кальметта-Герена (БЦЖ) стандартно в течение 6 недель; вторая получила внутривезикулярную инъекцию ботулинического токсина А 300 Ед. За время наблюдения состояние улучшилось в I группе на 71%, в II группе – на 92%. Частота микций снизилась на 31% и 68%, никтурия – на 54% и 100%, тазовая боль уменьшилась в 81% и 96% случаев соответственно. Таким образом, терапия ботулиническим токсином типа А лучше, чем БЦЖ-терапия [14].

Antonella Giannantonio et al. (2010) сообщили о двухлетнем наблюдении за пациентами, доказав, что введение ботулинического токсина

типа А является безопасным и эффективным в среднесрочном лечении пациентов с интерстициальным циститом, положительный эффект которого постепенно уменьшается, что требует в последующем повторных инъекции нейротоксина. Средний механизм действия 5 месяцев, болевой синдром через 12 месяцев у 100% наблюдаемых пациентов. Было выполнено повторное введение препарата 13 пациенткам в дозировке 200 Ед. Средний интервал между двумя последовательными введениями БТ-А составил  $5,25 \pm 0,75$  месяцев [15].

В 2010 году Rasheed T. et al. провели рандомизированное исследование, в котором оценивали эффективность БТ-А против пентосан полисульфат натрия соли. Производилось введение БТ-А дозировка 300 Ед, в подслизистый слой задней, боковые стенки и треугольник мочевого пузыря. Отмечен положительный терапевтический эффект в течение 10 недель, по сравнению с инстилляциями пентосан полисульфата натрия соли [16].

Pinto R. et al. в 2010 г. опубликовали работу о введении 100 Ед БТ-А в треугольник мочевого пузыря, согласно результату исследования, положительный эффект сохранялся в течение 10 месяцев, потребовавший в последующем повторного введения препарата [17].

Gottsch H.P. et al. в 2011 г. рандомизировали 20 пациенток с СБМП/ИЦ, одиннадцати из них было введено 100 Ед БТ-А парауретрально по 50 Ед в 1 мл на 3 и 9 часах условного циферблата соответственно. Девяти пациенткам введено плацебо – 3 мл 0,9% раствора хлорида натрия. В процессе исследования никаких осложнений или побочных эффектов отмечено не было. Но и никаких улучшений между плацебо и БТ-А за три месяца наблюдения не наблюдалось ( $p = 0,97$ ) [18].

В исследование Chung S.D. et al. (2012) были включены 67 пациенток с СБМП/ИЦ, каждой проводилась внутривезикулярная терапия в дозировке 100 Ед ботулинического токсина с гидродистензией. Оценка терапии проводилась через 6 месяцев. Частота мочеиспусканий уменьшилась на 31%, никтурия – на 36%, и болевой синдром по визуально-аналоговой шкале – на 37% по сравнению с исходными данными [19].

В 2013 г. проведено Куо Н.С. проспективное интервенционное исследование, в котором участвовал 81 пациент. Пациентам вводился внутривезикулярно нейротоксин в дозировке 100 Ед. Суть исследования заключалась в том, что каждые 6 месяцев пациентам вводился БТ-А, до тех пор, пока клиническая картина была ниве-

лирована. 20 человек получили однократные инъекции, 19 – получали 2 инъекции, 12 – 3 инъекции, а 30 получили 4 инъекции ботулинического токсина. Во всех группах отмечен хороший клинический эффект, но лучшие результаты были отмечены у пациентов, которые получили 4 повторных инъекции ( $p = 0,0242$ ) и 3 ( $p = 0,050$ ), по сравнению с теми, кто получал одну инъекцию. Однако не было значимой разницы в коэффициентах долгосрочного эффекта среди пациентов, получивших 2, 3 и 4 инъекции [20].

В ходе двойного слепого исследования Lee C.L., Kuo H.C. (2013) сравнивали эффективность БТ-А в двух группах, получавших 100 и 200 Ед соответственно плюс гидродистензии через 2 недели, и третья группа, получавшая только гидродистензию. Всего в исследовании принимали участие 67 пациентов, все они не смогли «ответить» на традиционное лечение СБМП/ИЦ. Инъекции вводили в уретерий задней и боковых стенок мочевого пузыря. Всего 40 инъекции. В группе из 200 Ед каждая инъекция составляла 5 Ед, в группе 100 Ед – 2,5 Ед на одно место введения препарата. Оценка лечения проводилась через 3 месяца, оценка боли по шкале ВАШ и объем мочевого пузыря по дневникам мочеиспускания. Через 3 месяца 80% и 72% пациентов в группах, получавших 200 Ед и 100 Ед соответственно, имели значительное улучшение, по сравнению с 48% в группе плацебо ( $p = 0,032$ ). Боль по визуально-аналоговой шкале уменьшилась до 39% и 55% против 18% контрольной группы ( $p = 0,007$ ). Объем мочевого пузыря также значительно возрос на 26% в группе 100 Ед и на 63% в группе, получившей 200 Ед в сравнении с 4% в группе гидродистензии [21].

Kuo H.C., Jiang Y.H. в 2015 г. опубликовали результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проводимого у пациентов с рефрактерным СБМП/ИС. После рандомизации больные были разделены на 2 группы, первой группе проводилась гидродистензия с субуретериальным введением ботулинического токсина типа А в дозировке 100 Ед; второй эквивалентно вводился физиологический раствор. 100 Ед токсина разводили в 10 миллилитрах физиологического раствора, таким образом, в 1 миллилитре концентрация составила 10 Ед. Выполнялось 20 инъекции в подслизистый слой задней, боковых стенок мочевого пузыря и мочепузырный треугольник в концентрации 5 Ед в 1 мл. В послеоперационном периоде проводилась антибиотикотерапия в объеме це-

фалексин 500 мг х 3 раза в день в течение семи дней. Оценка эффективности лечения проводилась через 2, 4 и 8 недель, для определения результатов лечения использовались визуально-аналоговая шкала, дневник боли и уродинамические переменные. В исследовании приняли участие 60 человек (8 мужчин, 52 женщины, возраст  $50,8 \pm 13,9$  лет), в первой группе приняли участие 40 человек, во второй – 20. На 8й неделе наблюдалось значительное снижение болевого синдрома в группе БТ-А, по сравнению с контрольной группой ( $-2,6 \pm 2,8$  против прогноза  $-0,9 \pm 2,2$ , ( $p = 0,021$ ). Остальные переменные значимо не различались между группами, но следует отметить, что в группе с ботулиническим токсином увеличилась цистометрическая емкость. Общий уровень результативности составил 63% (26/40) в I группе, и 15% (3/20) в контрольной группе ( $p=0,028$ ). В ходе исследования были диагностированы следующие осложнения: через 4 недели расстройства мочеиспускания – 15 (32,5%), гематурия – 2 (5%), инфекция мочевых путей – 1 (2,5%), через 8 недель расстройство мочеиспускания – 16 (40%), гематурия – 1 (2,5%), инфекция мочевых путей – 2 (5%) [22].

Lee C.L., Kuo H.C. в 2015 г. провели оценку долгосрочного действия ботулинического токсина при повторных введениях препарата у больных с интерстициальным циститом. В исследовании принимали участие 104 пациента, которым проводилось четырехкратное введение ботулотоксина с периодичностью 1 раз в 6 месяцев (56,7%), и группа пациентов (34%), которым добровольно вводилась пятая инъекция из-за усиления симптоматики. Исследователи отметили значительное уменьшение симптомов в течение последующего периода (до 79 месяцев). Девяноста пациентам провели повторное введение БТ-А, 72 пациента получили третью инъекцию, а 59 пациентов завершили четыре курса инъекций ботулотерапии. Оценка показателей проводилась по показателям опросника О'Лири-Сан (ICSI, ICPI, OSS), дневнику мочеиспускания, урофлоуметрии, оценке функциональной емкости мочевого пузыря, визуальной аналоговой шкале, глобальной оценке ответа и максимальной емкости мочевого пузыря. Глобальная оценка ответа – имеется тенденция к увеличению с увеличением числа инъекций. Измеренные переменные во всех временных точках у пациентов, получивших четыре инъекции БТ-А, визуально-аналоговая шкала ( $5,4 \pm 2,2$  vs  $2,9 \pm 2,3$ ,  $p < 0,0001$ ), оценка функциональной емкости мочевого пузыря ( $133,5 \pm 74,0$  vs  $226,9 \pm 108,8$ ,  $p < 0,0001$ ) и днев-

ная частота ( $15,2 \pm 7,1$  vs  $10,3 \pm 5,3$ ,  $p < 0,0001$ ). Хотя степень гломеруляции значительно улучшилась ( $1,7 \pm 1,0$  vs  $1,3 \pm 0,9$ ,  $p = 0,006$ ), максимальная емкость мочевого пузыря ( $677,7 \pm 217$ , против  $756,4 \pm 192,2$ ,  $p = 0,013$ ) незначительно улучшилось после четырех инъекций БТ-А. Более того, те пациенты, у которых были повторные инъекции, имели более высокий уровень успеха в течение последующего периода [21].

Lorenzo L., Bonillo M.A. et al. в 2016 г. опубликовали проспективное исследование 25 пациентов с интерстициальным циститом. Совместно с гидродистензией мочевого пузыря вводились в подслизистый слой инъекции БТ-А в концентрации 100 Ед. При диагностике Гуннеровского поражения выполнялась резекция или электрокоагуляция. Было выполнено тридцать восемь процедур (25 первых вмешательств и 13 повторных операций). Отмечено субъективное улучшение у 21 пациента (84%), значительное у 47% из этих пациентов, умеренное в 41,2% случаев и небольшое у 11,8%. Четыре пациента клинического эффекта не отметили. Послеоперационное снижение боли по визуально-аналоговой шкале (от 7,1 до 1,8 пункта,  $p = 0,001$ ), днем (с 11,8 до 7,5,  $p = 0,012$ ) и ночное время (от 5,9 до 3,6,  $p = 0,003$ ). Частота мочеиспусканий снизилась (от 27,9 до 11,2 пункта,  $p = 0,042$ ). Степень улучшения не была связана с возрастом, наличием повреждений мочевого пузыря или лечением рецидивов. Средняя продолжительность улучшения составила 7 месяцев (95%), хотя эта продолжительность была несколько дольше у пациентов моложе 65 лет. Совместная реализация гидродистензии мочевого пузыря и ботулинотерапии имеет хороший терапевтический эффект у больных с СБМП/ИЦ, не поддающихся классическим методам лечения. Данная методика обеспечивает хорошие клинические результаты и сохраняет свою эффективность при повторном лечении [23].

Исследователи из Японии оценили влияние инъекции ботулинического токсина у 34 пациентов с СБМП/ИЦ, которые не получили клинического ответа на стандартные методы лечения. Пациенты были разделены на 2 группы: группа А – 18 больных и группа Б – 16. В группе А были выполнены инъекции ботулинического токсина, в группе Б инъекции были выполнены отсрочено через 1 месяц, но сначала была выполнена только гидродистензия мочевого пузыря. Оценка результатов проводилась через 1, 3, 6, и 12 месяцев. Эффективность лечения была выше в группе А, чем в группе Б (72,2% против 25,0%,  $p=0,01$ ). Когда обе группы были

объединены в одну когорту, частота ответа составила 73,5% через 1 месяц, 58,8% через 3 месяца, 38,2% через 6 месяцев и 20,6% в 12 месяцев. Средняя продолжительность ответа составляла 5,4 месяца. Анализ показал, что терапия ботулиническим токсином может быть альтернативным вариантом лечения для пациентов с интерстициальным циститом, резистентным к традиционным методам лечения, особенно для тех, кому ранее проводились гидродинамические и трансуретральные вмешательства [24].

### Заключение

Во всех исследованиях использовалось 100 Ед и более (100-300 Ед), за исключением одного двойного слепого исследования, в котором использовалось только 50 Ед БТ-А. Введение 50 Ед не рекомендуется, так они не улучшают клинической картины [14].

Не было отмечено эффективности введения БТ-А периуретрально при интерстициальном цистите [14].

Подводя итог, можно отметить, что введение 200 Ед, более эффективно, чем 100 Ед. Но на сегодняшний момент введение двухсот единиц и выше сомнительно ввиду небольшого количества исследований, поэтому на сегодня рекомендованная доза введения 100 Ед.

Исходя из анализа исследований, средняя продолжительность клинического эффекта от 3 до 6 месяцев, что требует в последующем повторного введения [19].

Совместное проведение гидродистензии мочевого пузыря и ботулинотерапии имеет более выраженный терапевтический эффект [20].

Основными осложнениями являются: дизурия – в первые три дня у 100% больных, через 1 месяц – у 60%, через 3 месяца наблюдений – у 25%, через 5 месяцев – у 15% пациентов [11, 25], нарушение функции опорожнения мочевого пузыря (от 3 до 18%) [8-10] и инфекция мочевыводящих путей 6-27%, что заставляет проводить антибактериальную терапию в течение 3х дней после инъекции. В 13% наблюдений отмечена гематурия [25].

Практически все исследования показали явную эффективность инъекционной терапии БТ-А при СБМП/ИЦ. Это действительно перспективный вариант лечения, который заслуживает дальнейшего изучения (табл.).

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Таблица 1. Особенности исследований ботулинического токсина типа А в лечении СБМП/ИЦ

Авторы исследования	Описание исследования	Места инъекций	Доза БТ-А	Результат
Smith C.P et al. (2004) [6]	NIDDK Нерандомизированное	20–30, зона треугольника и задняя стенка	200 Ед Dysport® 7 введений, Botox® 6 введений	9/13 (69%) - улучшение симптомов, продолжительность эффекта в среднем 3,7 месяца
Jhang J.F et al. (2005) [7]	NIDDK Нерандомизированное	Подслизистый слой задняя и боковые стенки мочевого пузыря	100 Ед	5/10 (50%) – не отметили терапевтического эффекта, у оставшихся 5 пациентов уменьшение частоты на мочеиспускания на 25%, никтурия на 27%, болевой синдром уменьшился на 25%
Giannantoni A. et al. (2006) [8]	“ESSIC эквивалент” Пилотное исследование	20, зона треугольника и задняя стенка	200 Ед Botox®	12/14 (85.7%) - улучшение симптомов, продолжительность эффекта в среднем 3 месяца
Ramsay A.K. et al. (2007) [9]	NIDDK Нерандомизированное	20–30, подслизистый слой верхушки мочевого пузыря и зона треугольника	200–300 Ед Производитель не установлен	Значительное улучшение симптоматики, продолжительность эффекта 10-14 недель
Carl S. et al. (2007) [10]	NIDDK Нерандомизированное	20–25, зона треугольника и задняя стенка	500 Ед	Значительное улучшение симптоматики в 24/35 (83%) случаев, продолжительность эффекта 6 месяцев, потребовалось повторное введение
Liu H.T., Kuo H.C. (2007) [11]	(+ гидродистензия 2 недели спустя) Нерандомизированное	подслизистый слой	100–200 Ед Производитель не установлен	Значительное снижение боли и частоты мочеиспускания в течении 3 месяцев. Ответ наблюдался в 10/14 (74%), которые получили 100 единиц и 4/5 80%, получивших 200 единиц
Giannantoni A. et al. (2008) [12]	ESSIC Нерандомизированное	20, зона треугольника и задняя стенка	200 Ед Botox®	13 из 15 (86,6%) – отметили улучшение симптоматики через 1 и 3 месяца наблюдения. Через 5 месяцев сохранялся эффект терапии у 26,6% (4). Через год после введения препарата болевой синдром беспокоил всех пациентов.
Kuo H.C., Chancellor M.B. (2009) [13]	NIDDK Рандомизированное: ботулинический токсин + гидродистензия vs гидродистензии	40, боковые и задняя стенки	100–200 Ед Botox®	31/44 (71%) - положительный эффект в течении 6 месяцев и значительно лучшие результаты против терапии гидродистензии. Более лучший клинический ответ получен при введении 200 единиц

El-Bahnasy A.E. et al. (2009) [14]	Рандомизированное Ботулинический токсин vs БЦЖ	30, боковые и задняя стенки + треугольник мочевого пузыря	300 Ед	I группа получила БЦЖ-терапию – 6 недель. II – получила внутривузырную инъекцию БТ-А 300 Ед. За время наблюдения состояние улучшилось в I группе на 71%, в II группе – 92%. Частота микций снизилась на 31% и 68%, никтурия – на 54% и 100%, тазовая боль уменьшилась в 81% и 96% случаев соответственно.
Rasheed T. et al. (2010) [16]	Рандомизированное Ботулинический токсин vs пентосан полисульфат натрия	30, боковые и задняя стенки + треугольник мочевого пузыря	300 Ед	Значительное улучшение состояния в течение 10 недель, по сравнению с инстилляциями ПФС натрия
Pinto R. et al. (2010) [17]	ESSIC Нерандомизированное	10, треугольник мочевого пузыря	100 Ед Botox®	Значительное улучшение состояния в течение 10 месяцев. В 16 случаях проведено повторное лечение
Gottsch N.P. et al. (2011) [18]	Рандомизированное Ботулинический токсин против плацебо	2, парауретрально	50 Ед	Нет улучшения, сохранение симптоматики, одинаково по отношению с плацебо
Chung S.D. et al. (2012) [19]	Ботулинический токсин + гидродистензия	Подслизистый слой задняя и боковые стенки мочевого пузыря	100   Ед	Оценка терапии проводилась через 6 месяцев. Частота мочеиспусканий уменьшилась на 31%, никтурия – на 36%, и болевой синдром по визуально-аналоговой шкале – на 37% по сравнению с исходными данными
Kuo H.C. (2013) [20]	Проспективное	Подслизистый слой задняя и боковые стенки мочевого пузыря	100 Ед	В исследовании приняли участие 81 пациент, каждые 6 месяцев пациентам вводился БТ-А, до тех пор, пока клиническая картина была нивелирована. 20 человек получили однократные инъекции, 19 – получили 2 инъекции, 12 – 3 инъекции, а 30 – получили 4 инъекции БТ-А.
Lee C.L., Kuo H.C. (2013) [21]	Двойное слепое исследование ботулинический токсин + гидродистензия vs гидродистензии	20, Подслизистый слой задняя и боковые стенки + треугольник мочевого пузыря	100-200 Ед	Через 3 месяца 80% и 72% пациентов в группах, получавших 200 Ед и 100 Ед соответственно, имели значительное улучшение, по сравнению с 48% в группе плацебо (0,032).
Kuo H.C. et al. (2015) [22]	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ботулинический токсин + гидродистензия vs физиологический раствор	20, Подслизистый слой задняя и боковые стенки + треугольник мочевого пузыря	100 Ед	I группе проводилась гидродистензия + БТ-А II – эквивалентно вводился физиологический раствор. Уровень эффективности терапии составил 63% (26/40) в I группе, по отношению к 15% (3/20) в контрольной группе (p=0,028).
Lorenzo L. et al. (2016) [23]	Проспективное ботулинический токсин + гидродистензия + ТУР гуннеровского зон поражения	Подслизистый слой	100 Ед	Улучшение у 21/25 (84%), Средняя продолжительность улучшения составила 7 месяцев

## ЛИТЕРАТУРА

1. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol.* 2008;53(1):60-7. doi: 10.1016 / j.eururo.2007.09.019
2. Hanno PM, Burks D, Clemens JQ, Dmochowski R, Erickson D, Fitzgerald MP. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol.* 2011;185(6):2162-70. doi: 10.1016 / j.juro.2011.03.064
3. Зайцев А.В., Шаров М.Н., Пушкарь Д.Ю., Ходырева Л.А., Дударева А.А. *Хроническая тазовая боль. Клинические рекомендации.* Москва; 2016.
4. Коган М.И., Белоусов И.И., Сизонов В.В. Применение ботулинического токсина типа А в коррекции симптомов нарушенного мочеиспускания у детей и взрослых. *Эффективная фармакотерапия.* 2011;44:10-15.
5. Jabbari B. *Botulinum Toxin Treatment of Pain Disorders.* Springer New York Heidelberg Dordrecht London. Springer Science+Business Media New York; 2015.
6. Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, Somogyi GT, Boone TB, Chancellor MB. Botulinum toxin A has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology.* 2004;64:871-5. doi: 10.1016/j.urology.2004.06.073
7. Jhang JF, Jiang YH, Kuo HC. Potential therapeutic effect of intravesical botulinum toxin type A on bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int J Urol.* 2014;21(1):49-55. doi: 10.1111/iju.12317.
8. Giannantoni A, Costantini E, Di Stasi SM, Tascini MC, Bini V, Porena M. Botulinum A toxin intravesical injections in the treatment of painful bladder syndrome: a pilot study. *Eur Urol.* 2006;49:704. doi: 10.1016/j.eururo.2005.12.002
9. Ramsay AK, Small DR, Conn IG. Intravesical botulinum toxin type A in chronic interstitial cystitis: results of a pilot study. *Surgeon.* 2007;5(6):331-3. doi: 10.1016/S1479-666X(07)80084-9
10. Carl S, Grosse J, Laschke S. Treatment of interstitial cystitis with botulinum toxin type A. *Eur Urol.* 2007;6:248. doi: 10.1016/S1569-9056(07)60896-3
11. Liu HT, Kuo HC. Intravesical botulinum toxin A injections plus hydrodistension can reduce nerve growth factor production and control bladder pain in interstitial cystitis. *Urology.* 2007;70(3):463-8. doi: 10.1016 / j.urology.2007.04.038
12. Giannantoni A, Porena M, Costantini E, Zucchi A, Mearini L. Botulinum A toxin intravesical injection in patients with painful bladder syndrome: 1-year follow-up. *J Urol.* 2008;179(3):1031-4. doi: 10.1016 / j.juro.2007.10.032
13. Kuo HC, Chancellor MB. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistension with hydrodistension alone for the treatment of refractory interstitialbcystitis/painful bladder syndrome. *BJU Int.* 2009;104:657-61. doi: 10.1111 / j.1464-410X.2009.08495.x
14. El-Bahnasy AE, Farahat YA, El-Bendary M, Mourad SA. Randomized controlled trial of bacillus Calmette-Guerin and botulinum toxin-A for the treatment of refractory interstitial cystitis. *UroToday Int J.* 2009;2:2-2. doi:10.3834/uij.1944-5784.2008.12.06.

## REFERENCES

1. f van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, Elneil S, Fall M, Hohlbrugger G, Irwin P, Mortensen S, van Ophoven A, Osborne JL, Pecker R, Richter B, Riedl C, Sairanen J, Tinzl M, Wyndaele JJ. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol.* 2008;53(1):60-7. doi: 10.1016 / j.eururo.2007.09.019
2. Hanno PM, Burks D, Clemens JQ, Dmochowski R, Erickson D, Fitzgerald MP. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol.* 2011;185(6):2162-70. doi: 10.1016 / j.juro.2011.03.064
3. Zaytsev AV, Sharov MN, Pushkar DYU, Khodyreva LA., Dudareva AA. *Chronic pelvic pain. Clinical recommendations.* Moscow; 2016. (In Russ.)
4. Kogan MI, Belousov II, Sizonov VV. The use of botulinum toxin type A in the correction of symptoms of impaired urination in children and adults. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2011;44:10-15. (In Russ.)
5. Jabbari B. *Botulinum Toxin Treatment of Pain Disorders.* Springer New York Heidelberg Dordrecht London. Springer Science+Business Media New York; 2015.
6. Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, Somogyi GT, Boone TB, Chancellor MB. Botulinum toxin A has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology.* 2004;64:871-5. doi: 10.1016/j.urology.2004.06.073
7. Jhang JF, Jiang YH, Kuo HC. Potential therapeutic effect of intravesical botulinum toxin type A on bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int J Urol.* 2014;21(1):49-55. doi: 10.1111/iju.12317.
8. Giannantoni A, Costantini E, Di Stasi SM, Tascini MC, Bini V, Porena M. Botulinum A toxin intravesical injections in the treatment of painful bladder syndrome: a pilot study. *Eur Urol.* 2006;49:704. doi: 10.1016/j.eururo.2005.12.002
9. Ramsay AK, Small DR, Conn IG. Intravesical botulinum toxin type A in chronic interstitial cystitis: results of a pilot study. *Surgeon.* 2007;5(6):331-3. doi: 10.1016/S1479-666X(07)80084-9
10. Carl S, Grosse J, Laschke S. Treatment of interstitial cystitis with botulinum toxin type A. *Eur Urol.* 2007;6:248. doi: 10.1016/S1569-9056(07)60896-3
11. Liu HT, Kuo HC. Intravesical botulinum toxin A injections plus hydrodistension can reduce nerve growth factor production and control bladder pain in interstitial cystitis. *Urology.* 2007;70(3):463-8. doi: 10.1016 / j.urology.2007.04.038
12. Giannantoni A, Porena M, Costantini E, Zucchi A, Mearini L. Botulinum A toxin intravesical injection in patients with painful bladder syndrome: 1-year follow-up. *J Urol.* 2008;179(3):1031-4. doi: 10.1016 / j.juro.2007.10.032
13. Kuo HC, Chancellor MB. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistension with hydrodistension alone for the treatment of refractory interstitialbcystitis/painful bladder syndrome. *BJU Int.* 2009;104:657-61. doi: 10.1111 / j.1464-410X.2009.08495.x
14. El-Bahnasy AE, Farahat YA, El-Bendary M, Mourad SA. Randomized controlled trial of bacillus Calmette-Guerin and botulinum toxin-A for the treatment of refractory interstitial cystitis. *UroToday Int J.* 2009;2:2-2. doi:10.3834/uij.1944-5784.2008.12.06

15. Giannantoni A, Mearini E, Del Zingaro M, Proietti S, Porena M. Two -year efficacy and safety of botulinum a toxin intravesical injections in patients affected by refractory painful bladder syndrome. *Current Drug Delivery*. 2010;7(1):1-4
16. Rasheed T, Farahat A, Bahnasy M, Bindary A, Tatawy H. A prospective randomized study of intravesical pentosan polysulfate and botulinum toxin-A for the treatment of painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Eur Urol Suppl*. 2010;9(2):641.
17. Pinto R, Lopes T, Frias B, Silva A, Silva JA, et al. Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Eur Urol*. 2010;58(3):366–8. doi: 10.1016 / j.eururo.2010.02.031
18. Gottsch HP, Miller JL, Yang CC, Berger RE. A pilot study of botulinum toxin for Interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Neurourol Urodyn*. 2011;30:93–6. doi: 10.1002 / nau.20946
19. Chung SD, Kuo YC., Kuo HC. Intravesical onabotulinumtoxin A injections for refractory painful bladder syndrome. *Pain Physician*. 2012;15:197-202.
20. Kuo HC. Repeated Onabotulinumtoxin-A Injections Provide Better Results than Single Injection in Treatment of Painful Bladder Syndrome. *Pain Physician*. 2013;16:E15-E23.
21. Lee CL, Kuo HC. Long-Term Efficacy and Safety of Repeated Intravesical OnabotulinumtoxinA Injections Plus Hydrodistention in the Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Toxins*. 2015;7(10):4283-4293. doi: 10.3390 / toxins7104283
22. Kuo HC, Jiang YH, Tsai YC, Kuo YC. Intravesical botulinum toxin-A injections reduce bladder pain of interstitial cystitis/bladder pain syndrome refractory to conventional treatment – A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neurourol Urodyn*. 2016;35(5):609-14. doi: 10.1002/nau.22760
23. Lorenzo L, Bonillo MA, Arlandis S, Martínez-Cuenca E, Marzullo L et al. Hydrodistension plus Onabotulinumtoxin A in bladder pain syndrome refractory to conservative treatments. *Actas Urol Esp*. 2016;40(5):303-8. doi: 10.1016/j.acuro.2015.12.011
24. Akiyama Y, Nomiya A, Niimi A, Yamada Y, Fujimura T, et al. Botulinum toxin type A injection for refractory interstitial cystitis: A randomized comparative study and predictors of treatment response. *Int J Urol*. 2015;22(9):835-41. doi: 10.1111/iju.12833
25. Saraswat I, Lawrentschuk N. Botulinum Toxin A in the Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: A Short Review. *J Urol Res*. 2015;2(1):1021.
15. Giannantoni A, Mearini E, Del Zingaro M, Proietti S, Porena M. Two-year efficacy and safety of botulinum a toxin intravesical injections in patients affected by refractory painful bladder syndrome. *Current Drug Delivery*. 2010;7(1):1-4
16. Rasheed T, Farahat A, Bahnasy M, Bindary A, Tatawy H. A prospective randomized study of intravesical pentosan polysulfate and botulinum toxin-A for the treatment of painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Eur Urol Suppl*. 2010;9(2):641.
17. Pinto R, Lopes T, Frias B, Silva A, Silva JA, Silva CM, Cruz C, Cruz F, Dinis P. Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Eur Urol*. 2010;58(3):366–8. doi: 10.1016 / j.eururo.2010.02.031
18. Gottsch HP, Miller JL, Yang CC, Berger RE. A pilot study of botulinum toxin for Interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Neurourol Urodyn*. 2011;30:93–6. doi: 10.1002 / nau.20946
19. Chung SD, Kuo YC, Kuo HC. Intravesical onabotulinumtoxin A injections for refractory painful bladder syndrome. *Pain Physician*. 2012;15:197-202.
20. Kuo HC. Repeated Onabotulinumtoxin-A Injections Provide Better Results than Single Injection in Treatment of Painful Bladder Syndrome. *Pain Physician*. 2013;16:E15-E23.
21. Lee CL, Kuo HC. Long-Term Efficacy and Safety of Repeated Intravesical OnabotulinumtoxinA Injections Plus Hydrodistention in the Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Toxins*. 2015;7(10):4283-4293. doi: 10.3390 / toxins7104283
22. Kuo HC, Jiang YH, Tsai YC, Kuo YC. Intravesical botulinum toxin-A injections reduce bladder pain of interstitial cystitis/bladder pain syndrome refractory to conventional treatment – A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neurourol Urodyn*. 2016;35(5):609-14. doi: 10.1002/nau.22760
23. Lorenzo L, Bonillo MA, Arlandis S, Martínez-Cuenca E, Marzullo L, Broseta E, Boronat F. Hydrodistension plus Onabotulinumtoxin A in bladder pain syndrome refractory to conservative treatments. *Actas Urol Esp*. 2016;40(5):303-8. doi: 10.1016/j.acuro.2015.12.011
24. Akiyama Y, Nomiya A, Niimi A, Yamada Y, Fujimura T, Nakagawa T, Fukuhara H, Kume H, Igawa Y, Homma Y. Botulinum toxin type A injection for refractory interstitial cystitis: A randomized comparative study and predictors of treatment response. *Int J Urol*. 2015;22(9):835-41. doi: 10.1111/iju.12833
25. Saraswat I, Lawrentschuk N. Botulinum Toxin A in the Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: A Short Review. *J Urol Res*. 2015;2(1):1021.

### Сведения об авторах

**Медведев Владимир Леонидович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель главного врача по урологии, руководитель уронефрологического центра ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1

### Information about the author

**Medvedev Vladimir Leonidovich**, doctor of Medicine, professor and Chairman Department of Urology Kuban State Medical University, head of the Urology and Nephrology Center, the Chief of the urological Service of Krasnodar regional hospital №1, chief specialist of transplantology of Krasnodar region, chief of the Urology Department №2 of Krasnodar Regional Hospital № 1

им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края

ORCID iD 0000-0001-8335-2578

Тел.: + 7 (861) 274-83-64

e-mail: medvedev\_vl@mail.ru

**Лепетунов Сергей Николаевич**, врач-уролог  
ГБУЗ «Научно-исследовательский институт –  
Краевая клиническая больница № 1 им. проф.  
С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского  
края

ORCID iD 0000-0001-6657-1496

Тел.: +7 (918) 414-64-62

e-mail: lepetunov@gmail.com

ORCID iD 0000-0001-8335-2578

Тел.: + 7 (861) 274-83-64

e-mail: medvedev\_vl@mail.ru

**Lepetunov Sergey Nikolaevich**, urologist of Urology  
Department №2 of Krasnodar Regional Hospital № 1

ORCID iD 0000-0001-6657-1496

Тел.: +7 (918) 414-64-62

e-mail: lepetunov@gmail.com

*Поступила: 31 мая 2017*

*Received: May 21, 2017*

*Принята к публикации: 11 сентября 2017*

*Approved for publication: September 11, 2017*