

Лечение нейрогенной детрузорной гиперактивности и детрузорно-сфинктерной диссинергии препаратом Лантокс (Lantox)

*О.И. Аполихин, И.В. Чернышев, И.И. Абдуллин, Е.М. Дутикова,
О.Р. Орлова, Р.В. Салюков, Л.Е. Антонова*

*ФГУ «НИИ Урологии Росмедтехнологий», Реабилитационный центр для инвалидов «Преодоление»,
ММА им. И.М. Сеченова, ООО «Нике-Мед»*

Настоящая медицинская технология «Лечение нейрогенной детрузорной гиперактивности и детрузорно-сфинктерной диссинергии препаратом Лантокс» рассматривает методы лечения нейрогенной дисфункции мочеиспускания, проявляющейся детрузорной гиперактивностью и детрузорно-сфинктерной диссинергией, путем локального введения препарата Лантокс (ботулотоксин типа А). В ней изложены описание техники введения лантокса, протокол процедуры, материально-техническое оснащение, показания и противопоказания к данному методу лечения; осложнения, меры их профилактики и лечения, показана эффективность метода. Приведены протокол и техника проведения процедуры.

Уровень/масштаб использования: учреждения, имеющие лицензию на медицинскую деятельность по номенклатуре работ и услуг – работы и услуги по урологии, неврологии, хирургии, гинекологии.

Технология предназначена для врачей: урологов, неврологов, хирургов, гинекологов, прошедших тематическое усовершенствование и овладевших методом использования данной технологии.

Заявитель и разработчик технологии: ООО «Нике-Мед», Россия, Москва.

Соработчик: Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова; ФГУ «НИИ урологии Росмедтехнологий», Россия, Москва; ОАО Реабилитационный центр для инвалидов «Преодоление».

литационный центр для инвалидов «Преодоление».

ВВЕДЕНИЕ

Медикаментозная терапия является ведущей в лечении функциональных нарушений мочеиспускания. Однако она не всегда в полной мере отвечает критериям эффективности и переносимости лекарственных препаратов. Это обуславливает как поиск новых формул лекарственных веществ с селективным действием, так и новых лекарственных форм и способов их введения.

Ярким примером достижений современной фармакопеи может служить разработка и успешное применение препаратов ботулинического токсина (БТ). БТ является одним из самых сильных биологических ядов, известных человечеству. Как местный миорелаксант длительного действия, нейротоксин нашел свое применение во многих отраслях медицины, в том числе и в урологии, нейроурологии, урогинекологии.

Впервые в урологической практике БТ применил D. Dykstra и соавт. (1988) для лечения детрузорно-сфинктерной диссинергии у пациентов с травматической болезнью спинного мозга. БТ нашел свое применение в лечении синдрома гиперактивного мочевого пузыря, интерстициального цистита, синдрома хронической тазовой боли вследствие гипертонуса мышц тазового дна с явлениями вагинизма, спазма сфинктеров прямой кишки.

Молекула БТ состоит из нейроток-

сина и нетоксических негемагглютинина и гемагглютинина, которые, имея большую молекулярную массу, препятствуют как расщеплению нейротоксина, так и быстрой диффузии его в окружающие ткани, обеспечивая локальность воздействия. Нейротоксин состоит из тяжелой (молекулярной массой 100 кДа) и легкой (молекулярной массой 50 кДа) цепей, соединенных одной дисульфидной группой и одним атомом цинка. Тяжелая цепь связывается со специфическими рецепторами, расположенными на поверхности нейронов-мишеней. Легкая цепь расщепляет определенный участок комплекса транспортных белков, которые осуществляют транспорт везикул ацетилхолина к пресинаптической мембране. Основными из них являются SNAP-25, синтаксин, синаптобревин. Попадая в цитозоль, разные серотипы БТ расщепляют разные субстраты. Наиболее сильным из ботулинических токсинов признан тип А. Легкая цепь ботулинического токсина типа А обладает Zn^{2+} -зависимой протеазной активностью, специфичной по отношению к цитоплазматическим участкам синаптосомально-связанного протеина – SNAP-25. Молекулярная масса БТ (150 кДа) делает невозможным его проникновение через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры.

Клинический эффект после инъекции БТ появляется не сразу, а через несколько дней. Это связано с тем, что процесс внедрения токсина в пресинаптическое окончание и блокады

пресинаптической мембраны занимает от 1 до 3 суток (J. Moore, 1995).

БТ обладает дозозависимым эффектом, что позволяет при правильном подборе дозы и точек для инъекций добиться частичной химической денервации, не сопровождающейся нарушением функции мышцы (органа).

В 1996 г. в клиническую практику вошел Лантокс – лекарственный препарат, содержащий ботулинический токсин типа А, стабилизированный желатином. Благодаря использованию желатина в качестве стабилизатора молекулы БТА, в этом препарате достигнута большая прочность трехмерной структуры молекулы ботулинического токсина, по сравнению с другими лекарственными средствами этой группы. Такое строение Лантокса имеет определяющее значение для повышения стабильности ботулотоксина типа А и уменьшения нежелательной диффузии препарата, что, в свою очередь, позволяет уменьшить используемые дозы Лантокса и обеспечивает избирательность его локального действия. К преимуществам препарата Лантокс, делающим его удобным для практического применения в урологии по сравнению с другими лекарственными препаратами, содержащими ботулинический токсин типа А, является более удобная расфасовка препарата по 50 и 100 ЕД во флаконе, срок хранения – 3 года (при температуре от -20°C до -5°C).

Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря – это собирательное понятие, характеризующее нарушение произвольного мочеиспускания вследствие поражения периферической и центральной нервной системы. Проявления нейрогенной дисфункции мочеиспускания достаточно разнообразны от полного недержания мочи до его задержки. Все многообразие форм проявлений нарушений эвакуаторной и резервуарной функции при нейрогенной дисфункции мочевого пузыря связано с многообразием вариантов поражения нервной системы. Но при этом все эти поражения объединяет общий признак – нарушение произвольного мочеиспускания.

Нейрогенная гиперактивность детрузора – это синдром гиперактивного мочевого пузыря, который является проявлением неврологического заболевания. Он характеризуется

ургентным мочеиспусканием, учащением дневного мочеиспускания более чем 8 раз в сутки, ноктурией (учащенное мочеиспускание от момента засыпания до пробуждения), ургентным недержанием мочи. Это состояние часто встречается у пациентов с рассеянным склерозом, миелодисплазией, после спинального и мозгового инсульта, вертебральных нарушений, нейроинфекции, операций на органах малого таза, позвоночно-спинномозговой травмы и т.д.

Детрузорно-сфинктерная диссинергия является следствием нарушения реципроктного взаимоотношения сфинктеров и детрузора, которое возникает при нарушении связи между спинальными центрами мочеиспускания и центрами микций в головном мозге. Выделяют наружную и внутреннюю детрузорно-сфинктерную диссинергию. Наружная детрузорно-сфинктерная диссинергия проявляется непроизвольным сокращением наружного сфинктера уретры в момент сокращения детрузора в фазу опорожнения мочевого пузыря, и ей обычно сопутствует спастичность мышц тазового дна. Внутренняя детрузорно-сфинктерная диссинергия возникает за счет диссинергии детрузора с внутренним сфинктером уретры и является следствием гиперактивности торако-люмбальных симпатических центров и чаще возникает при поражениях верхних отделов спинного мозга.

Показания к использованию медицинской технологии

Нейрогенная дисфункция мочеиспускания, проявляющаяся гиперактивностью детрузора и детрузорно-сфинктерной диссинергией и приводящая к нарушению резервуарной и эвакуаторной функции мочевого пузыря:

- гиперактивный мочевой пузырь;
- детрузорно-сфинктерная диссинергия.

Противопоказания:

- миастенические, миастеноподобные синдромы;
- острый цистит, острый уретрит;
- острый простатит, острый эпидидимоорхит;
- высокая степень миопатии;
- беременность, период грудного вскармливания;
- гемофилия.

Относительные противопоказания и ограничения:

- аллергия в анамнезе (особенно на препараты, содержащие белки);
- прием антибиотиков группы аминогликозидов (гентамицина, канамицина, эритромицина, стрептомицина), тетрациклина, линкомицина, полимиксинов, усиливающих действие токсина (если не прошло более 2-х недель после проведения курса лечения); препаратов, повышающих внутриклеточную концентрацию кальция (аминопиридин и др.); бензодиазепинов; баклофена и других миорелаксантов; аспирина и других препаратов – антикоагулянтов и антиагрегантов, циклоспорина; D-пенициллина;
- злоупотребление алкоголем;
- хронические заболеваниями сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, почек, других органов и систем в стадии компенсации;
- перенесенные операции на органах малого таза, сопровождавшиеся денервацией мышц мочевого пузыря системы.

Материально-техническое обеспечение медицинской технологии:

- урологический эндоскопический кабинет соответствующий СанПиН 2.1.3.1375-03;
- раствор натрия хлорида 0,9% (для приготовления растворов препаратов) в ампулах по 10 мл (РУ ФС П № 015784/01);
- стерильные резиновые медицинские перчатки (по стандартам DIN BS 4005/EN 455/ASTM D-3577), ватные шарики или диски, салфетки (ГОСТ 16427-93), резиновые пузыри со льдом;
- контейнер для утилизации использованных флаконов и расходных материалов;
- средства для дезинфекции кожи, резиновых перчаток;
- раствор гипохлорита натрия для нейтрализации остатков препаратов (РУ ФС П № 015784/01);
- стерильные марлевые салфетки, разовые простыни для отграничения области проведения процедуры;
- одноразовые шапочка, халат и бахилы для врача и пациента;
- противошоковая аптечка;
- портативный электромиограф («Нейротех») для инъекций препаратов ботулинического токсина;

- препарат Лантокс – лекарственное средство ботулинического токсина типа А в форме лиофилизата для приготовления раствора для инъекций, производитель – Ланчжоуский институт биологической продукции (РУ ФС № ЛСР-001587/08 от 14.03.2008 г.), во флаконах по 50, 100ЕД.

Условия хранения препарата Лантокс

Закрытый флакон препарата Лантокс хранить и транспортировать при температуре от -20°C до -5°C. Срок годности – 3 года. Препарат представляет собой порошок белого цвета, без вкуса и запаха, без посторонних включений.

Условия хранения разведенного препарата: раствор Лантокса должен быть использован сразу же после разведения или храниться в холодильнике при температуре от +2 до +8 градусов не более 4 часов.

Учет препарата Лантокс

Препараты Лантокс подлежат строгому учету и специальному хранению. Для этого он регистрируется в специальной книге учета и выдается врачу строго под роспись.

В амбулаторной карте фиксируются: вводимая доза, точки инъекции, серия, срок годности препарата, а использованные флаконы подлежат хранению в течение 1 месяца.

Лантокс хранят в отдельной закрытой маркированной коробке в морозильной камере холодильника лечебного учреждения, где осуществляется проведение инъекций препарата.

Препарат нельзя выдавать на хранение пациенту.

ОПИСАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Технология лечения Лантоксом, ботулиническим токсином типа А, включает три этапа:

- подготовительный: подготовка пациента к лечению;
- основной: процедура ботулинотерапии;
- заключительный: соблюдение лечебно-охранительного режима и основных принципов домашнего ухода.

На первом (подготовительном) этапе оказания медицинской услуги необходимо:

- заключить договор об оказании медицинской услуги между медицин-

ским учреждением в лице его представителя и пациентом;

- оценить общее состояние здоровья пациента, убедиться в отсутствии абсолютных и относительных противопоказаний к процедуре (как общих, так и местных);

- получить информированное согласие пациента на проведение предстоящей процедуры, в котором отражена информация о механизме действия и сроках действия Лантокса, возможных осложнениях, необходимости соблюдения рекомендованного режима.

- обеспечить строгий врачебный контроль при лечении лантоксом пациентов с хроническими заболеваниями сердца, печени, легких, крови в стадии компенсации.

Пациент обычно не требует особой подготовки перед проведением процедуры. Важно проведение общеклинического обследования, включающего общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с коагулограммой, анализ крови на выявление антител к ВИЧ и гепатиту С. При эндоскопическом введении препарата и при проведении внутривенной анестезии обследование дополняется консультацией терапевта. Непосредственно перед проведением процедуры пациенту требуется выполнение очистительной клизмы, бритье гениталий.

Второй (основной) этап лечения состоит из четырех процедур:

- разведение препарата Лантокс;
- осуществление программы лечения: непосредственного применения препарата Лантокс;
- оформление протокола процедуры;
- проведение окончательной оценки достигнутого результата лечения.

Процедура введения Лантокса при нейрогенной детрузорной гиперактивности:

- пациент находится в урологическом кресле в положении для литотомии;
- разведение препарата Лантокс: 300 ЕД препарата Лантокс разводят в 30 мл 0,9%-ного стерильного физиологического раствора;
- обработка гениталий антисептическими растворами;
- проведение смотровой уретроцистоскопии;
- инъекционное введение рас-

творя препарата Лантокс в стенку мочевого пузыря посредством эндоскопической инъекционной иглы, введенной через рабочий канал цистоскопа. Инъекции осуществляются под постоянным визуальным контролем в 30 точек мочевого пузыря за исключением зоны треугольника Льетто, игла вводится на глубину 0,5 см. Раствор препарата вводится по 1 мл из расчета 10 ЕД в 1 точку введения;

- после инъекции проводится оценка состояния стенки мочевого пузыря, наличие гематурии;

- процедура завершается установкой уретрального катетера на срок от 2-3 до 24 часов.

При детрузорно-сфинктерной диссинергии:

- пациент находится в урологическом кресле в положении для литотомии;

- разведение препарата Лантокс: при трансперинеальном введении в наружный сфинктер уретры препарат разводится из расчета 50 ЕД на 4 мл 0,9%-ного стерильного физиологического раствора; при эндоскопическом способе введения – 100 ЕД Лантокса разводят на 8 мл 0,9%-ного стерильного физиологического раствора;

- обработка гениталий антисептическими растворами;

- при трансперинеальном инъекционном введении раствор Лантокса вводится через специальную иглу-электрод с изоляционным тефлоновым покрытием. Игла является активным электродом. Пассивный электрод располагают на бедре больного. Неизолированный кончик иглы исполняет роль электрода, его положение в мышцах промежности контролируется с помощью электромиографии по характерному звуку динамика электромиографа;

- у женщин трансперинеальный способ введения Лантокса в наружный сфинктер уретры является наиболее предпочтительным. Иглу вводят под контролем указательного пальца, введенного во влагалище, в точку, находящуюся на 1 см латеральнее и выше наружного отверстия уретры (2 и 10 часов по условному циферблату) на глубину 1,5-2,0 см. По мере накопления опыта трансперинеальное введение можно проводить без электромиографического контроля. В каждую точку вводят по 25 ЕД препарата в 2 мл 0,9%-ного стерильного физиологического рас-

твора или по 50 ЕД препарата в 4 мл 0,9%-ного стерильного физиологического раствора;

- трансперинеальные инъекции Лантокса у мужчин осуществляются под контролем указательного пальца, введенного в прямую кишку и упирающегося в верхушку простаты, под которой находится поперечно-полосатый сфинктер уретры. Иглу вводят в точку, находящуюся на 2 см латеральнее и выше анального сфинктера с обеих сторон. Кончик иглы должен находиться в непосредственной близости от верхушки предстательной железы. В каждую точку вводят по 25 ЕД препарата в 2 мл 0,9%-ного стерильного физиологического раствора или по 50 ЕД препарата в 4 мл 0,9%-ного стерильного физиологического раствора;

- при спастичности мышц промежности, проявляющейся вагинизмом, анизмом или анальной трещиной, препарат также водится трансперинеально. При вагинизме в дозе 30-50 ЕД в переднюю стенку влагалища. При анизме (патологическом спазме пуборектальной мышцы) в дозе 25-50 ЕД в каждую пуборектальную мышцу с двух сторон. При анальной трещине инъекция Лантокса осуществляется в переднюю часть внутреннего анального сфинктера в дозе 20 ЕД;

- при эндоскопическом методе процедура начинается со смотровой уретроцистоскопии, визуализации наружного сфинктера мочевого пузыря. При уретроскопии определяется зона поперечно-полосатого сфинктера уретры. Его эндоскопическая визуализация у мужчин обычно не вызывает затруднений, сфинктер располагается сразу за апикальной частью простаты (ориентиром может служить семенной бугорок) и определяется как участок уретры с тоничной стенкой, сокращающейся при ее раздражении инструментом по типу мышечного жема. Достоверно определить зону наружного сфинктера у женщин сложнее, так как она значительно короче и шире мужской. Ориентиром у женщин служит шейка мочевого пузыря, дистально от которой на расстоянии 1,0-1,5 см и определяется зона сфинктера. Для облегчения нахождения сфинктера и манипуляций на женской уретре можно ввести указательный палец во влагалище и прижать ее переднюю стенку к эндоскопу.

- для введения Лантокса в наружный сфинктер уретры используют 4

точки, равномерно распределяя дозу препарата между ними (на 3, 6, 9 и 12 часах условного циферблата). Таким образом, в каждую точку вводится по 2 мл раствора Лантокса по 25 ЕД;

- удаление уретроскопа и окончание процедуры;

- процедура завершается установкой уретрального катетера на срок до 24 часов.

Повторное введение препарата Лантокс рекомендуется через 4-6 месяцев, но не ранее 2 месяцев с момента последнего введения препарата.

Третий, заключительный, этап

Соблюдение лечебно-охранительного режима и основных принципов домашнего ухода.

Послеоперационный период обычно протекает гладко. После введения препаратов БТ рекомендуется охладить область инъекции, а также интенсивно напрягать инъецируемые мышцы в течение 15-30 минут после процедуры. После трансуретрального введения БТ рекомендуется установка уретрального катетера на 1 сутки. Важным моментом является необходимость пристального динамического наблюдения за пациентом в течение 1 часа после инъекций из-за риска развития аллергических реакций на белковую составляющую препаратов БТ.

Третий этап лечения не менее важен, чем предыдущие два. Выполнение пациентом требований врача по соблюдению режима и правил домашнего ухода после введения Лантокса во многом определяют предупреждение нежелательных явлений, эффективность лечения и продолжительность достигнутого эффекта.

Побочные реакции и осложнения при использовании медицинской технологии и способы их устранения:

- снижение сократительной способности детрузора, вплоть до острой задержки мочеиспускания;
- недержание мочи;
- гематурия;
- боль в месте инъекций;
- обострение инфекции мочевых путей.

Способы устранения осложнений:

- при передозировке препарата требуется постоянный контроль врача

за динамикой симптомов, назначение антихолинэстеразных препаратов;

- при острой задержке мочеиспускания требуется установка в мочевой пузырь постоянного катетера на 24 часа и назначение блокаторов α_1 -рецепторов, затем перевод на интермиттирующую аутокатетеризацию. При снижении сократительной способности мочевого пузыря с появлением остаточной мочи (более 100 мл) необходим прием блокаторов α_1 -рецепторов, вплоть до проведения интермиттирующей аутокатетеризации;

- транзиторные симптомы стрессового недержания мочи проходят в течение 2-3 дней;

- гематурия требует дренирования мочевого пузыря уретральным катетером на срок от 1 до 3 суток и назначения гемостатических средств;

- боль в месте инъекций носит временный характер и в ряде случаев требует назначения нестероидной противовоспалительной терапии;

- инфекция мочевых путей ликвидируется по общим правилам, но не назначаются препараты группы аминогликозидов и тетрациклина, усиливающие действие токсина.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Многочисленные клинические испытания показали высокую эффективность введения ботулотоксина при урологических заболеваниях (M. Naumann, Y. So et al., 2008). Так, при введении БТ в наружный сфинктер уретры для лечения детрузорно-сфинктерной диссинергии, локального спазма наружного сфинктера уретры, гипотонии детрузора многие исследователи констатировали существенное уменьшение объема остаточной мочи или ее исчезновение (Г.Г. Кривобородов, М.Е. Школьников, 2004; M. Phelan et al., 2001).

Уродинамически отмечено снижение среднего показателя уретрального давления и среднего показателя детрузорного давления, увеличение максимальной скорости потока мочи и эффективного объема мочеиспускания (H. Petit et al., 1998).

Е.Б. Мазо и соав. (2006) применили БТ у 19 пациентов с детрузорно-сфинктерной диссинергией. Через 1 месяц после инъекции средний показатель максимальной скорости потока мочи вырос с 5,7 до 10,3 мл/с., средний объем остаточной мочи

уменьшился с 217 до 75 мл. Средний показатель детрузорного давления при максимальной скорости потока мочи снизился с 101,5 до 65,4 см вод. ст. Двое из четырех больных, применявших интермиттирующую аутокатетеризацию, стали мочиться самостоятельно.

Н. Куо (2003), исследовав действие БТ у 103 пациентов с хронической задержкой мочеиспускания различной этиологии, отметил уменьшение уретрального давления, увеличение максимальной скорости мочеиспускания и уменьшения детрузорного давления. Уменьшение остаточной мочи констатировано у 84,5% пациентов.

В работе D. Zermann и соавт. (2001), посвященной лечению синдрома хронической тазовой боли инъекциями БТ в наружный сфинктер уретры, отмечено, что у 9 из 11 пациентов удалось существенно улучшить уродинамические показатели и снизить средний балл визуальной аналоговой шкалы болей с 7,2 до 1,6.

Показанием для введения ботулинического токсина в детрузор является его нейрогенная и идиопатическая гиперактивность. А. Reitz и соавт. (2004), проведя исследования на 200 пациентах с недержанием мочи вследствие нейрогенной детрузорной гиперактивности, отметили значительное увеличение среднего показателя максимальной цистометрической емкости и комплаенса мочевого пузыря через 6 недель после введения БТ.

C. Smith и соавт. (2005) провели исследования у 110 пациентов. После введения БТ у 67,3% отмечалось уменьшение или отсутствие недержания мочи, уменьшение количества эпизодов ургентного недержания мочи и частоты мочеиспускания.

Е.Б. Мазо и соавт. (2006) применили БТ у 7 больных с детрузорной гиперактивностью. Было отмечено увеличение средней цистометрической емкости с 95,3 до 165,8 мл, уменьшение количества эпизодов ургентного

недержания мочи – с 4 до 1 и частоты мочеиспускания – с 22 до 12 в сутки.

D. Schmid и соавт. (2006) провели исследование в общей сложности у 23 мужчин и 77 женщин с идиопатической гиперактивностью детрузора, резистентных к консервативной терапии, несмотря на прием максимальных доз антихолинергических средств. При обследовании пациентов через 4 и 12 недель после введения БТ было отмечено субъективное улучшение у 88% больных. В течение первых 2 недель после инъекций БТ в мочевой пузырь ургентность исчезла у 82% больных, недержание мочи – у 86%. Средняя частота ежедневных мочеиспусканий уменьшилась с 14 до 7 раз, ноктурия уменьшилась с 4 до 1,5 раз. Максимальная емкость мочевого пузыря увеличилась на 56%, средний комплаенс увеличился с 24 до 41 мл/см вод. ст. Средняя продолжительность действия БТ составила 6 ± 2 недели.

Вышеперечисленные данные показывают высокую эффективность метода, его доступность, безопасность. ■

Ключевые слова: ботулинический токсин типа А, нарушение мочеиспускания.

ЛИТЕРАТУРА

- Sahai A., Khan M.S., Smith K., Dasgupta P. GKT School of Medicine BOTULINUM TOXIN-A FOR PATIENTS WITH IDIOPATHIC DETRUSOR OVERACTIVITY: EARLY RESULTS FROM A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBOCONTROLLED TRIAL. 2006.
- Kessler T. Efficacy of Botulinum Toxin-A for Treating Idiopathic Detrusor Overactivity: Results from a Single Center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial // European Urology. Vol. 52, № 6. P. 1793-1794.
- Morrisroe S.N. MD, Chancellor M. B. MD. Botulinum Toxin A in the Treatment of Neurogenic and Idiopathic Urinary Incontinence. 2005.
- Werner M., Kuschel S., Schmid D.M., Schuessler B. Efficacy of Botulinum Toxin A in the Treatment of Female Idiopathic Detrusor Overactivity Incontinence: Long-Term Results of a Prospective Nonrandomised Study // Eur. Urol. 2006. Vol. 5. P.685-690.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The Management of Urinary Incontinence in Women. 2006.
- Duthie J., Wilson D.I., Herbison G.P., Wilson D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007. Issue 3, Art. No.: CD005493.
- MacDonald R., Fink H.A., Huckabay C., Monga T., Wilt T.J. Botulinum toxin for treatment of urinary incontinence due to detrusor overactivity: A systematic review of effectiveness and adverse effects. // Spinal Cord. 2007. Vol. 45, № 8. P. 535-541.
- Sahai A., Khan M., Dasgupta. P. Efficacy of botulinum toxin-A for treating idiopathic detrusor overactivity: Results from a single centre, randomised, double-blind, placebo controlled trial. // J. Urol. 2007. Vol. 177. P.2231-2236.
- Ramsay A.K., Small D.R., Conn I.G. To assess the efficacy of intravesical botulinum toxin type A (BTX-A) in interstitial cystitis (IC). // Surgeon, 2007. P. 331-333.
- Schurch B., de Sèze M., Denys P., Chartier-Kastler E., Haab F., Everaert K., Plante P., Perrouin-Verbe B., Kumar C., Fracsek S., Brin M.F. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study; Botox Detrusor Hyperreflexia Study Team. Spinal Cord Injury Centre, University Hospital Balgrist, Zurich, Switzerland.
- Del Popolo G.I., Li Marzi V.I., Panariello G.I., Lombardi G.I. Neuro-Urology, Florence ENGLISH BOTULINUM TOXIN-A IN THE TREATMENT OF NEUROGENIC DETRUSOR OVERACTIVITY. 2004.
- Hunskar S., Burgio K. Epidemiology of Urinary and Faecal Incontinence and Pelvic Organ Prolapse. // In: Abrams P., Cardozo L., Khoury S., Incontinence. Paris, Health Publication. 2005. P. 255-312.
- Staskin D.R., Te A.E. Short- and long-term efficacy of solifenacin treatment in patients with symptoms of mixed urinary incontinence. // BJU Int. 2006. Vol. 97. P. 1256-1261.
- Wein A.J. Treatment of urge-predominant mixed urinary incontinence with tolterodine extended release: a randomized, placebo-controlled trial. // J. Urol. 2005. Vol. 173. P. 2056-2057.
- Bennett N., O'Leary M., Patel A.S., Xavier M., Erickson J.R., Chancellor M.B. Can higher doses of oxybutynin improve efficacy in neurogenic bladder? // J. Urol. 2004. Vol. 171. P. 749-751.
- Abrams P., Cardozo L., Khoury S., Wein A. // In: Incontinence. 2nd International Consulta-
- tion on Incontinence. Paris, Health Publications. 2001. P. 513.
- Schrepferman C.G., Griebing T.L., Nygaard I.E., Kreder K.J. Resolution of urge symptoms following sling cystourethropey. // J. Urol. 2000. Vol. 164. P. 1628-1631.
- Patki P.S., Hamid R., Arumugam K., Shah P.J., Craggs M. Botulinum toxin-type A in the treatment of drug-resistant neurogenic detrusor overactivity secondary to traumatic spinal cord injury. // BJU Int. 2006. Vol. 98. P. 77-82.
- Popat R., Apostolidis A., Kalsi V., Gonzales G., Fowler C.J., Dasgupta P. A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxin. // J. Urol. 2005. Vol. 174. P. 984-989.
- Hamid R., Khastgir J., Arya M., Patel H.R., Shah P.J. Experience of tension-free vaginal tape for the treatment of stress incontinence in females with neuropathic bladders. // Spinal Cord. 2003. Vol. 41. P. 118-1121.
- Ranoux D., Gury C., Fondarai J., Mas J.L., Zuber M. Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002. Vol. 72. P. 459-462.
- Schurch B., de Seze M., Denys P., Chartier-Kastler E., Haab F., Everaert K. et al. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. // J. Urol. 2005. Vol. 174. P. 196-200.
- Sekhon L.H., Fehlings M.G. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. // Spine. 2001. Vol. 26, Suppl. 24. S. 2-12.
- Colombo M., Zanetta G., Vitobello D., Milani R. The Burch colposuspension for women with and without detrusor overactivity. // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1996. Vol. 103. P. 255-260.
- Jeffrey L., Deval B., Birsan A., Soriano D., Darai E. Objective and subjective cure rates after tension-free vaginal tape for treatment of urinary incontinence. // Urology. 2001. Vol. 58. P. 702-706.
- Haferkamp A., Schurch B., Reitz A., Krenzel U., Grosse J., Kramer G. et al. Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type a in overactive neurogenic bladder. // Eur. Urol. 2004. Vol. 46. P. 784-791.
- Naumann M., So Y. et al. Assessment: Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review). // Neurology. 2008. Vol. 70. P. 1707-1714.
- Артемченко А.Р., Орлова О.Р. Ботокс (токсин ботулизма типа А) в профилактическом лечении мигрени. // Сборник статей «Ботокс – сила опыта». М. 2005. С. 5-10.
- Кривобородов Г.Г., Школьников М.Е. Лечение функциональных нарушений опорожнения мочевого пузыря. // Лечащий врач. 2004. № 9. С. 6-39.
- Лопаткин Н.А., Ибрагимов А.Р., Мудрая И.С., Мартов А.Г., Салюков Р.В., Кирпатовский В.И. Влияние ботулинического токсина на функцию мочевого пузыря. // Сборник материалов XIV российского Национального конгресса «Человек и лекарство». М. 2007. С. 842.
- Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г., Школьников М.Е., Ефремов Н.С. Применение ботулинического токсина в урологии. // Фарматека. 2006. № 10, С.125.
- Орлова О.Р., Яхно Н.Н. Применение Ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике. М. 2001. 205 с.