

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНСТИЛАН — СОВРЕМЕННОГО ПРОТЕКТОРА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Е.О. Стаховский, д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательского отделения пластической и реконструктивной онкоурологии, М.В. Чепурнатий, ГУ «Национальный институт рака» МЗ Украины, г. Киев

Внутренняя поверхность мочевого пузыря покрыта глюкозаменогликановым слоем (ГАГ-слоем). Основная задача этого слоя — связывать воду, образуя тонкую защитную пленку между мочой и поверхностью мочевого пузыря. Эта защитная пленка предотвращает влияние на стенку мочевого пузыря бактерий и других раздражителей (например, ионов калия, микрокристаллов кальция, протеаз), которые содержатся в моче, способны вызвать воспаление и боль [1].

Доказано, что ГАГ-слой выполняет одновременно несколько важных функций: защищает глубокие слои стенки мочевого пузыря от проникновения раздражителей из мочи, предотвращает возникновение и усилению воспалительных процессов, а также уменьшает степень выраженности болевого синдрома, вызванного воспалительными процессами [1, 21].

Дефекты уротелия является причиной многих хронических заболеваний мочевыводящих путей (интерстициальный цистит, рецидивирующий бактериальный цистит, лучевой цистит, гиперактивный мочевой пузырь и т.д.), которые сопровождаются возникновением таких симптомов, как urgentное и частое мочеиспускание, недержание мочи, болезненность при мочеиспускании, синдром хронической боли мочевого пузыря. Такие пациенты в значительной степени ограничены в своей повседневной деятельности и страдают от снижения качества жизни [2, 3].

Механизм развития боли в мочевом пузыре:

1. Повреждение ГАГ-слоя.
2. Разрушение эпителиального слоя агрессивными структурами.
3. Воспаление в субэпителиальных структурах.
4. Включение C-волокон, высвобождение нейропептидов.
5. нейрогенного воспаления.
6. Прогрессирование фиброзных изменений, рубцевания, сморщивания мочевого пузыря.

Хронический воспалительный процесс в мочевом пузыре может привести к замещению фиброзной тканью его мышечной стенки, склероза и в конечном итоге — к развитию микрокисты [21]. Чтобы решить эту проблему, необходимо проводить терапию, направленную на восстановление защитного слоя уротелия.

На сегодня в клинической практике применяют различные стратегии лечения, которые предусматривают назначение больному антидепрессантов, антигистаминных средств, цистеина, антагонистов рецепторов лейкотриенов, внутривезикулярной инстилляции диметилсульфоксида, а при выраженном болевом синдроме — опиоидных анальгетиков. В сложных случаях выполняются хирургические вмешательства (аугментация мочевого пузыря, цистэктомия с методами деривации мочи), что является одним из методов решения данной проблемы [13_15].

В течение последних лет активно изучается применение терапии способствует восстановлению ГАГ-слоя.

INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

Наиболее изученными гликозаминогликанами является гиалуроновая кислота, хондроитинсульфаты, дерматансульфат, кератансульфатов и гепарансульфат, которые входят в состав кожи, сухожилий, хрящей суставов, обеспечивая механическую прочность и упругость органов, эластичность их сочетаний [12].

В частности, гиалуроновая кислота — это гликозаминогликан, который по химической природе неразветвленной цепью с повторяющихся дисахаридного компонентов (рис. 1). При pH 7,0 карбоксильные группы гиалуроновой кислоты полностью ионизированные несут отрицательный заряд и, взаимодействуя с молекулами воды, образуют желеобразный матрикс [12].

Название «гиалуроновая кислота» впервые был предложен в 1934 году К. Meyer и J.W. Palmer, которые выделили это вещество из стекловидного тела глаза. Название происходит от греческого hyalos — «стекловидный» и «уроновок кислота» [11].

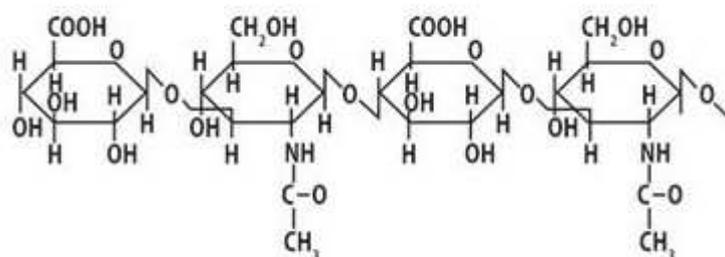


Рис. 1. Фрагмент структуры гиалуроновой кислоты

Доказано, что глюкозамин, хондроитин и гиалуроновая кислота обладают противовоспалительным и анальгетическим эффектами, биополимер водовмещающих с ионами серебра оказывает антибактериальное, а сама гиалуроновая кислота — Дерматопротекторное действие.

ПРИМЕНЕНИЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В МЕДИЦИНЕ

Учитывая, что гиалуроновая кислота входит в состав многих тканей (кожи, хрящей, стекловидного тела глаза), ее применяют при заболеваниях, связанных с этими тканями: в офтальмологии (лечение катаракты) [5], ортопедии (остеоартрит, остеохондроз, спондилез, периартрит) [4], косметологии и косметической хирургии (в виде внутрикожных инъекций) [6], стоматологии (лечение гингивита), пульмонологии (лечение астмы) [7], урологии (лечение цистита, михуровосечоводного рефлюкса) [8 -10].

Клинические исследования применения внутривезикулярного введения гиалуроновой кислоты [22] представлен в таблице 1.

Таблица 1. Клинические исследования применения гиалуроновой кислоты в урологии

Исследования	Количество больных	Диагноз	Режим применения	РЕЗУЛЬТАТ
Miodosky и соавт. (2006) [8]	7	Геморагический цистит	4 еженедельные вводы + месячная доза	У 6 из 7 больных – удовлетворительный результат
Daha и соавт. (2005) [16]	48	Интерстициальный цистит	10 еженедельных вводов	Улучшение состояния наблюдалось у 41 пациента
Gupta и соавт. (2005) [17]	36	Интерстициальный цистит	6 еженедельных вводов	20 пациентов позитивно восприняли лечение

Kallestrup и соавт. (2005) [18]	20	Интерстициальный цистит	4 еженедельных ввода + 2 месячных дозы	У 40% больных уменьшились симптомы ноктурии, у 30% – интенсивность боли. Таким образом, у 13 больных наблюдался позитивный результат лечения
Constantinides и соавт. (2004) [19]	40	Рецидивные воспалительные проявления со стороны мочевыводящих путей	4 еженедельных ввода + 2 месячные дозы	В течении 5 месяцев рецидивы отсутствуют у 40 больных, до 12 мес. — у 28 больных
Leppilahti и соавт. (2002) [20]	11	Интерстициальный цистит	4 еженедельных ввода	В течении 1 года у 8 больных был зарегистрирован позитивный результат
Morales и соавт. (1997) [8]	25	Интерстициальный цистит	4 еженедельных ввода + 1 месячная доза в течении 1 года	71% хворих продемонстрували позитивну відповідь на лікування

С целью оценки эффективности внутрипузырного применения 50 мл / 80 мг гиалуроната натрия (Инстилан, «Юрия Фарм») в лечении воспалительных изменений нижних мочевыводящих путей авторами было организовано исследование, которое проводилось на базе отделения реконструктивной и восстановительной онкоурологии Национального института рака в течение марта-июня 2015 г.. В исследовании приняли участие 37 больных, 18 из которых получили 80 мг гиалуроната натрия (Инстилан) внутрипузырно. В контрольную группу вошли 19 больных, получавших базовую антибактериальную и тизапальную терапию. Длительность наблюдения составила 3 мес. Первый визит совпадал с днем начала лечения, а оценка эффективности терапии осуществлялась при следующих визитах (2-8).

Внутрипузырное введение Инстилану (50 мл 0,16% раствора гиалуроната натрия) проводили согласно инструкции 1 раз в неделю в течение 4-6 недель с последующим введением 1 раз в месяц. Инстилляцию выполняли через уретральный катетер в амбулаторных условиях с соблюдением правил асептики.

В исследовании оценивали динамику клинических симптомов: жалоб на частое, болезненное мочеиспускание, ургентных позывов к мочеиспусканию, Ноктурия; показателей урофлоуметрии, объема остаточной мочи, качества жизни.

В исследовании приняли участие 20 (54%) мужчин и 17 (46%) женщин, средний возраст которых составил 42,5 года. В группе исследования зарегистрировано наибольшее количество больных с лучевым циститом — 43% (табл. 2).

Таблица 2. Структура заболеваемости исследуемых

ДИАГНОЗ	Количество случаев, N (%)
Лучевой цистит	16 (43%)
Рак мочевого пузыря	15 (32%)
Интерстициальный цистит	6 (16%)

Было проведено разделение пациентов за патологическими состояниями, которые имели внутрипузырного Инстилан. По поводу лучевого цистита 6 хворихотримали 6 щотижневихвнутрипузырногоинстилану, 9 пациентам было назначено однократное введение Инстилану после удаления уретрального катетера по

INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

поводу трансуретральной иррезекции (ТУР) стенок мочевого пузыря; 3 хвори хотримали 4 щотижневивведення по поводу интерстициального цистита (табл. 3).

Таблица 3. Структура назначений в группах сравнения

Количество больных, которые получили Инстилан внутривезикулярно, n			Количество больных, которые получили базовую терапию, n		
18			19		
Лучевой цистит	Интерстициальный цистит	ТУР стенки мочевого пузыря	Лучевой цистит	Интерстициальный цистит	ТУР стенки мочевого пузыря
6	3	9	8	4	7

Средняя частота мочеиспускания в сутки у больных, щотримали Инстилан, снизилась с 12,4 до 7,8 раза по сравнению с контрольной группой: с 12,8 до 10,4 раза по сутки в течение 3 мисдослідження. Найбільш виражене зменшення диуретичних проявів відбулося протягом 1_6_го тижня лікування (табл. 4).

Таблица 4. Частота мочеиспускания

Срок контроля	Среднее количество микций за сутки, n		Среднее количество болючих микций за сутки, n	
	Группа Инстилана	Контрольная группа	Группа Инстилана	Контрольная группа
До лечения	12,4	12,8	8,8	9,1
1_я неделя	9,0	12,0	6,2	8,8
3_я неделя	8,4	11,8	6,0	7,2
6_я неделя	8,0	11,2	2,4	4,3
12_я неделя	7,8	10,4	1,6	2,8

В частности, 9 больных, получивших одноразовые введения Инстилану после удаления уретрального катетера, сообщили о значительном снижении частоты urgentных позывов с 10,2 до 4,8 раза по сравнению с контрольной группой: с 9,8 до 6,6 раза сквозняков мпершого тижня после инстилляцій .

До 12 недель исследования частота Ноктурия у больных после внутривезикулярного введения Инстилану уменьшилась на 72,4% (с 5,8 до 1,6 раза) по сравнению с контрольной группой больных — на 60% (с 6 до 2,4) (рис. 2).

INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

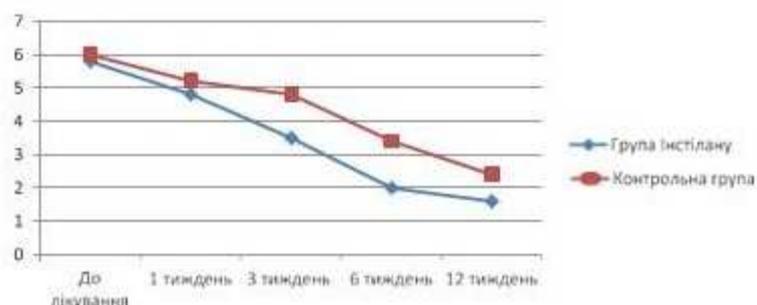


Рис. 2. Середня частота Ноктурия в досліджуваних групах

По даним показателів урофлоуметрії, максимальна і середня швидкість мочеиспускания в обох групах дослідження суттєво не відзначалась, однак середній об'єм мочеиспускания в контрольній групі хворих збільшився на 88 мл, в групі хворих, отримувала Інстилан — на 138 мл. Також в групі Інстилану об'єм МИКЦ різко збільшився в течение перших 3 тижнів лікування (табл. 5).

Таблиця 5. Середні показателі даних урофлоуметричного дослідження

Група Інстилана				Контрольна група			
Срок контролю	Макс. швидкість, мл/м	Середня швидкість, мл/м	Об'єм, мл	Срок контролю	Макс. швидкість, мл/м	Середня швидкість, мл/м	Об'єм, мл
До лікування	10,2	8,2	128	До лікування	11,0	8,8	116
1_я тиждень	12,4	10,6	188	1_я тиждень	12,2	10,4	142
3_я тиждень	13,8	12,0	224	3_я тиждень	14,0	12,2	158
6_я тиждень	15,0	13,4	248	6_я тиждень	15,0	13,0	182
12_я тиждень	18,2	14,6	266	12_я тиждень	17,8	14,2	204

Учитывая данные исследования, средний объем остаточной мочи до 12 недель наблюдения в обеих группах уменьшился: до 16 мл — в исследуемой группе больных, до 42 мл — в контрольной. Особо следует отметить, что в группе больных, получивших Инстилан, средний объем остаточной мочи после первой недели лечения снизился с 84 до 32 мл (более чем в 2,5 раза) по сравнению с контрольной группой — с 80 до 68 мл (рис. 3).

INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

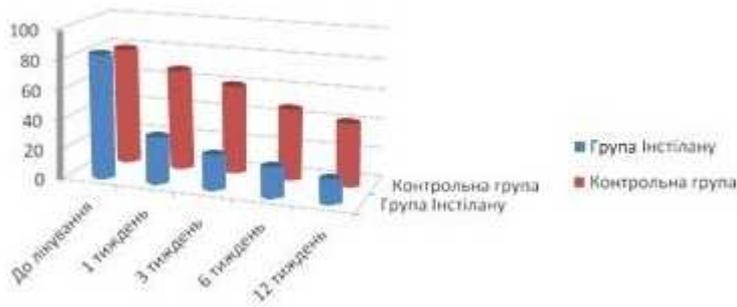


Рис. 3. Сравнительная оценка определения остаточной мочи.

Через 3 недели исследования 16 (83%) больных, получавших лечение Инстиланом, оценили качество своей жизни удовлетворительно (индекс качества жизни L = 2) по сравнению с контрольной группой (индекс качества жизни L = 4), которая в своем большинстве не достигла удовлетворительных показателей до окончания наблюдения (рис. 4).

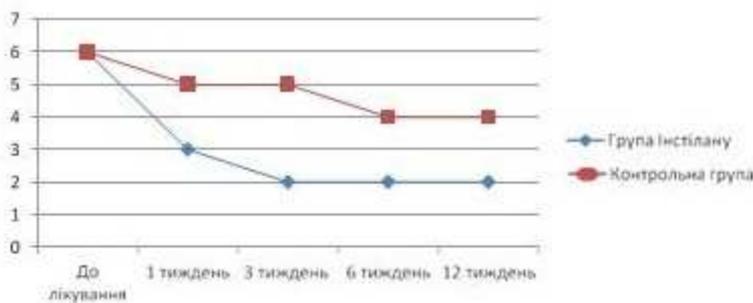


Рис. 4. Индекс качества жизни больных (L)

Таким образом, Внутрипузырное применения гиалуроната натрия (Инстилан) является эффективным методом лечения различных форм хронического цистита в раннем послеоперационном периоде после трансуретральной резекции стенки мочевого пузыря, достигается за счет уменьшения явлений дизурии, частоты Ноктурия, объема остаточной мочи, увеличение объема мочеиспускания и в конечном итоге обеспечивает значительное повышение качества жизни больных.