

USO DEI FARMACI DI ACIDO IALURONICO NELLA TERAPIA DI CISTITE CRONICA

IVANOV D. D., DOMROWSKIY Y. A.

Accademia nazionale di Formazione post-laurea di P. A. Shupyk, Kiev

Ospedale comunale clinico di Kiev n. 18

Cistite è una delle forme nosologiche più frequenti di malattie infettive ed infiammatorie del tratto urinario, di cui il principale substrato morfologico è un processo infiammatorio nell'epitelio e stroma della parete della vescica, spesso associata all'infiammazione della mucosa dell'uretra (uretrite). Fondamentalmente l'infezione del tratto urinario (ITU), vale a dire cistite come la variante più frequente, si verifica nelle donne a causa di caratteristiche anatomiche.

Circa il 50% di tutte le donne soffrono di almeno un episodio di ITU durante la vita, e quasi un terzo di tutte le donne hanno almeno un episodio di ITU fino a 24 anni [1].



Ma anche tenendo conto di queste statistiche, non dobbiamo dimenticare che la cistite non è esclusivamente "un problema femminile". Cistite può verificarsi negli uomini di ogni età [2], particolarmente compromessi dalla presenza di diabete o immunodeficienza [3].

Classificazione delle cistiti:

- primaria;
- secondaria;
- infettiva;
- non infettiva;
- acuta;
- cronica.

L'ultima forma, indipendentemente dall'eziologia, occupa un posto speciale nella pratica urologica grazie al suo particolare approccio della sua diagnosi e trattamento.

La cistite è considerata cronica o aggravata se ci sono più di tre episodi in un anno o due episodi in sei mesi.

La cistite cronica può essere causata da anomalie del tratto urinario, la presenza dei calcoli nelle vie urinarie, disturbi di passaggio delle urine, la presenza di una fonte costante di batteriuria.

Elemento unificante per tutti i casi di cistite cronica è permanente o transitoria lesione della mucosa, che può causare sia un aumento della frequenza di episodi che processi iperplastici e, a volte, displastici, quali polipi e metaplasia squamosa cheratinizzante dell'urotelio (leucoplachia).

I cambiamenti atrofici e distrofici della mucosa della vescica creano un ambiente favorevole per lo sviluppo e la progressione delle lesioni uroteliali, l'aumento e cambiamento del rapporto dei componenti di infiltrazione infiammatoria cellulare nello stroma.

I principali criteri diagnostici sono la manifestazione clinica caratteriale per la cistite, la presenza di batteriuria, la frequenza di apparizione degli ultimi e i dati di cistoscopia.

INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

In caso di diagnosi di cistite cronica si concentra sulla definizione di fonte di batteriuria, la ricerca microbiologica e la valutazione dello stato della mucosa della vescica.

La cura di cistite cronica generalmente consiste di terapia antimicrobica etiotropa e la prevenzione di lesione ulteriore della mucosa.



La moderna terapia antimicrobica è presentata dettagliatamente nel manuale dell'associazione Europea degli urologi (EAU, 2015). Tuttavia terapia antimicrobica non rimuove tutte le domande del problema di cistite recidiva, la sua cronicità, e spesso la formazione di condizioni per il processo interstiziale della parete della vescica. Come risultato — la sofferenza sociale del paziente e un'altra forma nosologica — la cistite interstiziale (IC). In questo articolo vorremmo prestare particolare attenzione alla questione che rimane un dilemma nella cura delle cistiti - ripristinare le proprietà protettive della mucosa vescicale.

Esistono molti farmaci che si usano per la prevenzione di lesione della mucosa e/o il suo recupero dopo un processo infiammatorio. La

necessità di tale terapia è dovuta al fatto che nella cistite cronica, indipendentemente dall'eziologia, c'è una permanente lesione di urotelio, propria lamina e base sottomucosa della parete della vescica, che porta alla progressione della malattia ed aggravamento dei sintomi. Questi farmaci si introducono mediante instillazione, cioè direttamente nella vescica attraverso un catetere urinario.

I farmaci per l'instillazione della vescica sono classificati in base al loro effetto: anti-infiammatori, avvolgenti e cauterizzanti. La loro proprietà desiderabile è la presenza di attività antimicrobica. Negli ultimi anni si studia intensamente il nuovo gruppo di soluzioni per l'instillazione in grado di rafforzare il tessuto strutturale della parete della vescica, creando così le condizioni per l'auto-recupero delle proprietà fisiologiche della barriera di urotelio. Tra i più comuni rappresentanti di questa classe di farmaci sono farmaci di acido ialuronico.

L'acido ialuronico è una sostanza di un gruppo di glicosaminoglicani non solfati che sono la base del tessuto connettivo, garantendo l'integrità e principali proprietà fisiche e chimiche della propria lamina della mucosa e la base sottomucosa. In più l'acido ialuronico fa parte delle cellule epiteliali (in particolare, delle cellule di un speciale sottotipo di epitelio — urotelio) e del tessuto nervoso. Inoltre, l'acido ialuronico svolge un ruolo importante nel processo di proliferazione delle cellule.

A questo proposito, questa sostanza trova sempre maggiore applicazione nella terapia di cistiti croniche, perché è in grado di prevenire con successo le lesioni e garantire il ripristino di tutti i componenti della mucosa.

Ed ora parliamo dettagliatamente di alcuni studi dedicati all'uso dei farmaci di acido ialuronico nelle cure di cistiti croniche.

Cistite cronica nella sua base morfologica è un processo interstiziale infiammatorio di cui la parte principale è una disfunzione della barriera di tessuto urinario tra l'urina iperosmolare e la sostanza intercellulare della parete della vescica, che permette ai prodotti tossici contenuti nelle urine di penetrare in stroma e causare una risposta infiammatoria [4, 5]. IC si manifesta come sindrome della vescica dolorosa (SVD) che include tali sintomi:

- stimolo impellente di urinare;
- aumento della frequenza della minzione;
- dolore pelvico cronico.

Qui di seguito è riportato il risultato di uno studio a cui hanno partecipato 121 donna in età tra 17 e 83 anni con diagnosi di IC/SVD, con una media durata dei sintomi di 6,1 anni. Alle partecipanti è stata effettuata la terapia farmacologica mediante instillazione del farmaco di acido ialuronico settimanalmente fino alla completa scomparsa dei sintomi SVD o il loro miglioramento significativo. Per evitare il rischio di ITU, collegato con cateterizzazione della vescica, a tutte pazienti è stata prescritta l'assunzione di 50 mg di nitrofurantoina nel giorno di instillazione. I risultati

dello studio sono stati basati sulla valutazione dalle pazienti dell'intensità di manifestazione di tutti i sintomi nel contesto SVD su una scala da 0 a 10 prima e dopo la ricerca.

I risultati dello studio hanno mostrato un miglioramento a 85 % delle pazienti, la riduzione di sintomi di 2 o più punti su una scala summenzionata. Diciannove pazienti hanno notato la scomparsa completa dei sintomi (0 sulla scala di valutazione) [6].

In un altro studio che ha coinvolto 20 pazienti di età 34-80 anni anche è stata valutata l'efficacia di instillazione di farmaci di acido ialuronico nella riduzione dell'intensità ed eliminazione dei sintomi SVD [7].

Grazie ai risultati di ricerca gli autori hanno concluso che i farmaci di acido ialuronico nella terapia a lungo termine sono ben tollerati ed efficaci per la riduzione di manifestazioni di IC/SVD.

Eccezionale efficacia di acido ialuronico nella terapia IC/SVD è stata dimostrata in uno studio di Aram Kim et al. [8], in cui hanno partecipato 33 donne con manifestazioni IC/SVD che reagivano debolmente o non reagivano affatto al precedente trattamento topico di instillazioni e terapia antimicrobica. Tutte le partecipanti ogni settimana per 4 settimane hanno ricevevano 40 mg di acido ialuronico mediante instillazione. Nel corso della ricerca si notava anche influenza degli effetti della terapia precedente e la presenza di ulcere di Hunner (manifestazioni tipiche di IC) sull'efficienza della terapia di questo studio.

Come risultato della ricerca, miglioramenti considerevoli sono stati osservati dal 61 % delle pazienti. Gli effetti indesiderati della terapia non sono stati notati, tanto quanto gli effetti della terapia precedente e la presenza di ulcere di Hunner sulla efficacia dell'azione del farmaco di acido ialuronico oggetto dello studio.

I farmaci di acido ialuronico hanno trovato ampia applicazione in molti settori della medicina empiricamente, ancora prima che il suo meccanismo di azione hanno iniziato a studiare in modo più dettagliato. Ciò è necessario per il riconoscimento di efficacia del farmaco dalla medicina basata sulle prove.

Alla luce di ciò, particolare attenzione è da prestare agli studi di laboratorio dell'azione protettiva e anti-infiammatoria di acido ialuronico, condotti in vitro.

In un recente studio, effettuato da P. Rooney et al., di cui risultati sono stati pubblicati nel giugno di 2015, sono stati profondamente studiati i meccanismi di effetti efficaci e benefici di acido ialuronico durante IC su un modello in vitro con uso di colture di cellule uroteliali [9].

I risultati dello studio hanno mostrato che l'acido ialuronico è in grado ridurre significativamente (4-5 volte) la produzione indotta di citochine, diminuendo l'intensità o impedendo affatto lo sviluppo del processo infiammatorio. È stato anche notato un aumento della formazione di glicosaminoglicani solfatati (2 volte) e una riduzione di permeabilità transepiteliale senza danni alle barriere naturali.

I dati ottenuti, secondo gli autori, rendono l'uso dei farmaci di acido ialuronico molto importanti nella pratica clinica della terapia IC.

In un altro lavoro, un po' più recente, lo scopo di cui era quello di analizzare 13 ricerche di laboratorio dedicate allo studio dei meccanismi di azione di acido ialuronico durante IC, sono presentati i seguenti dati.

Instillazione dei farmaci di acido ialuronico comporta:

- all'oppressione significativa del processo infiammatorio nella parete della vescica;
- riduzione della frequenza e l'ampiezza di contrazioni della vescica;
- riduzione del danno dell'epitelio;
- riduzione del livello della crescita batterica (in campioni di tessuto e di urina) [10].

In generale nella maggior parte dei paesi in tutto il mondo la terapia con farmaci di acido ialuronico è riconosciuta come una delle necessità specifiche durante IC/SVD. Ad esempio, è inclusa nelle raccomandazioni dell'associazione Americana degli urologi.

E' interessante ancora uno studio condotto in Austria, lo scopo di cui era quello di determinare i costi di un trattamento di IC/SVD a lungo termine di terapia patogenetica, in particolare l'uso di farmaci di acido ialuronico, in confronto alla terapia farmacologica aspecifica. Alla fine è stato fatta la conclusione che il costo di uso di farmaci

INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

specifici, come ad esempio l'acido ialuronico molto è molto più basso nel caso di una terapia di IC/SVD a lungo termine [11].

In pratica urologica è comune ancora una variante di IC nel contesto di un altro problema, questa volta strettamente maschile. Si tratta di IC radio-indotta causata da radioterapia di tumori maligni della prostata. Alla luce di questo problema, esistono anche molti studi dell'efficace uso di farmaci di acido ialuronico.

In uno di questi studi hanno partecipato 20 pazienti dell'età media di 66 anni con diagnosi di carcinoma prostatico dopo radioterapia (dose cumulativa 72-74 Gy) e segni di IC/SVD radio-indotta. In questo gruppo sono stati applicati quattro settimanali e due mensili instillazione del farmaco acido ialuronico.

Di conseguenza è stato notato un miglioramento significativo di sintomi quali ematuria, sindrome di dolore, la riduzione della frequenza della minzione. Punteggio totale nella valutazione di gravità dei sintomi prima e dopo l'uso di acido ialuronico era $2,70 \pm 0,47$ e $1,45 \pm 0,51$ rispettivamente ($p < 0,01$, test di Wilcoxon). Nessun paziente ha notato gli effetti indesiderati.

Sulla base dei risultati gli autori sono giunti alla conclusione che l'uso di farmaci di acido ialuronico è una terapia efficace e sicura nel gruppo di pazienti con IC/SVD radio-indotta [12].

In conclusione si può dire che lo stato patologico di cistite cronica (IC/SVD) è un fenomeno frequente nella pratica urologica ed attuale problema medico, ma l'uso di terapie mediante instillazione di farmaci di acido ialuronico è tanto efficace, quanto è sicuro ed, a lungo termine, è la soluzione a basso costo.

Sul mercato ucraino per lungo tempo non si trovava un'adeguato farmaco certificato per instillazione a base di acido ialuronico, il fatto che non permetteva agli urologi nazionali di effettuare un'adeguata e completa terapia di IC/SVD.

Oggi in Ucraina c'è il farmaco necessario. Sul mercato è presentato un farmaco per introduzione intravesicale Instylan di società «Yuria-Farm» contenente 80 mg di ialuronato di sodio (0,16%) in 50 ml di buffer di fosfato che ha mostrato un'elevata efficacia negli studi clinici e già si usa con successo dai nostri specialisti. Instylan è incolore, trasparente, viscoso gel di acido ialuronico di origine non animale, sterile, non pirogeno, con ph fisiologico 7,3 per introduzione intravesicale con una durata di scadenza di 2 anni. Il suo doppio imballaggio è creato per l'utilizzo in ambienti sterili, pacchetto è dotato di speciale manipolo per il catetere uretrale. Instylan fa la protesi allo scarso livello della parete della vescica, aiuta ad alleviare il dolore, gli stimoli impellenti, la minzione frequente. La dimensione più grande di molecole di farmaco Instylan fornisce un'elevata efficienza di funzione barriera tra urina e tessuto. A differenza di glicosaminoglicani superficiali che vengono eliminati con le urine Instylan crea un costante barriera impenetrabile nello strato di cellule uroteliali. In questo modo si forma l'effetto di alleviamento di sintomi dolorosi mentre gli altri trattamenti falliscono.

I PRINCIPALI EFFETTI CLINICI DEL FARMACO SONO DOVUTI AL SEGUENTE:

- azione meccanica: una barriera/lubrificazione;
- proprietà idratanti: un alto grado di legare acqua;
- proprietà curative: la normalizzazione di migrazione e la proliferazione delle cellule;
- riempimento dello spazio dei difetti;
- una funzione ausiliaria: interruzione della cascata infiammatoria.

INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application



INDICAZIONI PER LA PRESCRIZIONE DEL FARMACO INSTYLAN

- cistite cronica/ricidiva;
- cistite interstiziale;
- vescica iperattiva;
- protezione temporanea e ripristino della mucosa della vescica durante varie manipolazioni (uretrocistoscopia, radioterapia, ecc.);
- cistite radio-indotta;
- ritenzione urinaria o formazione di gonfiori causati da cistite.

Instylan viene introdotto via endovescicale 1 volta alla settimana. La cura è da 4 a 12 instillazioni, se necessario si ripete una volta al trimestre. Prima di introduzione la temperatura del farmaco dovrebbe essere non meno di 20 °C, è necessario anche svuotare la vescica. Si consiglia di astenersi da minzione non meno di 30 minuti dopo l'introduzione del farmaco.

Ci sono anche molte formulazioni basate sulla preparazione. Qui ci sono tre dei più comunemente utilizzati nella pratica (International Painful Bladder Foundation):

1. La miscela anestetica (autore Robert Moldwin): 0,5% di bupivacaina e 2% di lidocaina in un rapporto di 1 : 1 — il totale è 40 ml. In questa soluzione viene aggiunto: ialuronato di sodio 50 ml, triamcinolone 40 mg, gentamicina 80 mg o ciprofloxacina 1000 mg. Uso: il paziente deve astenersi da minzione entro 30 minuti. Questa miscela si usa 1 volta alla settimana per 8-12 settimane.
2. Miscela bupivacaina-steroidi (autore Nagendra Mishra): bupivacaina 0,5% 40 ml, ialuronato di sodio 50 ml, desametasone 2 ml. Uso: la miscela deve rimanere nella vescica per almeno 20 minuti. Si fa ogni 15 giorni, per un totale di 6 instillazioni. Più avanti - su necessità.
3. Miscela con Dimexide (autore Philip Hanno): dimexide 5 ml, Kenalog 10 mg, ialuronato di sodio 50 ml. Uso: 1 volta alla settimana per 6 settimane. Più avanti 1 volta al mese (se necessario).



INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

QUINDI, OLTRE ALLA TERAPIA ANTIMICROBICA DELLA CISTITE CRONICA (INTERSTIZIALE) INSTILLAZIONI VESCICALI DI ACIDO IALURONICO (INSTYLAN) SONO UNA COMPONENTE IMPORTANTE DEL TRATTAMENTO MODERNO DELLE ITU, FORNENDO:

- il ripristino naturale della funzione di barriera della vescica;
- miglioramento dell'efficienza della terapia complessa per le malattie del tratto urinario;
- la liberazione dei pazienti da sintomi dolorosi e dipendenza psicologica.

RIFERIMENTI

1. Foxman B. *Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs // Dis. Mon.* — 2003. — 49(2). — P. 53-70.
2. Stamm W.E. *Urinary tract infections in young men // Urinary tract infections / Ed. by T. Bergan.* — Basel, Switzerland: Karger, 1997. — P. 46-7.
3. Funfstuck R. et al. *Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus // Clin. Nephrol.* — 2012. — 77(1). — P. 40-8.
4. Parsons C.L., Lilly J.D., Stein P. *Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis (interstitial cystitis) // J. Urol.* — 1991. — 145. — 732-735.
5. Hohlbrugger G. *Leaky urothelium and/or vesical ischemia enable urinary potassium to cause idiopathic urgency/frequency syndrome and urge incontinence // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunction.* — 1996. — 7. — 242-255.
6. Riedl C.R., Engelhardt P.F., Daha K.L., Morakis N., Pflüger H. *Hyaluronan treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome // International Urogynecology Journal.* — 2007.
7. Kallestrup E.B., Jorgensen S.S., Nordling J., Hald T. *Treatment of interstitial cystitis with Cystistat: a hyaluronic acid product // Scand. J. Urol. Nephrol.* — 2005. — 39(2). — 143-7.
8. Kim A., Lim B., Song M., Choo M.-S. *Pretreatment Features to Influence Effectiveness of Intravesical Hyaluronic Acid Instillation in Refractory Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome // Int. Neurourol. J.* — 2014. — 18. — 163-167.
9. Rooney P., Srivastava A., Watson L., Quinlan L.R., Pandit A. *Hyaluronic acid decreases IL-6 and IL-8 secretion and permeability in an inflammatory model of interstitial cystitis // Acta Biomater.* — 2015 Jun. — 19. — 66-75.
10. Cicione A., Cantiello F., Ucciero G., Salonia A., Madeo I., Bava I., Aliberti A., Damiano R. *Restoring the glycosaminoglycans layer in recurrent cystitis: experimental and clinical foundations // Int. J. Urol.* — 2014 Aug. — 21(8). — 763-8.
11. Riedl C., Engelhardt P., Schwarz B. *Treatment costs of bladder pain syndrome/interstitial cystitis in Austria: a pharmaco-economic approach following current guidelines // Clin. Drug Investig.* — 2013 Oct. — 33(10). — 737-42.
12. Kouloulias V., Mosa E., Fotineas A., Beli I., Asimakopoulos C., Chaldeopoulos D., Chrysofos M., Siatelis A., Kelekis N. *Use of Hyaluronic Acid (Cystistat) for the Treatment of Late Radiation Induced Cystitis in Patients after Prostate Irradiation // J. Bioequiv. Availab.* — 2014. — 6. — 018-022.
13. Altarac S., Papes D. *The treatment of chronic cystitis by hyaluronic acid and chondroitin sulphate // Lijec. Vjesn.* — 2011 Sep-Oct. — 133 (9-10). — 354-5.
14. Damiano R., Cicione A. *The role of sodium hyaluronate and sodium chondroitin sulphate in the management of bladder disease // Ther. Adv. Urol.* — 2011 Oct. — 3(5). — 223-32.
15. Schulz A., Vestweber A.M., Dressler D. *Anti-inflammatory action of a hyaluronic acid-chondroitin sulfate preparation in an in vitro bladder model // Aktuelle Urol.* — 2009 Mar. — 40(2). — 109-12.
16. Parsons M., Toozs-Hobson P. *The investigation and management of interstitial cystitis // J. Br. Menopause Soc.* — 2005 Dec. — 11(4). — 132-9.
17. Lv Y.S., Yao Y.S., Rong L., Lin M.E., Deng B.H., Xie Y., Huang H., Lin T.X., Xu K.W., Huang J. *Intravesical hyaluronidase causes chronic cystitis in a rat model: a potential model of bladder pain syndrome/interstitial cystitis // Int. J. Urol.* — 2014 Jun. — 21(6). — 601-7.
18. Porru D., Campus G., Tudino D., Valdes E., Vespa A., Scarpa R.M., Usai E. *Results of treatment of*

INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

refractory interstitial cystitis with intravesical hyaluronic acid // Urol. Int. — 1997. — 59. — 26-29.

19. *Van de Merwe J.P., Nordling J. Interstitial cystitis: definitions and confusable diseases. ESSIC meeting 2005, Baden // Eur. Urol. Today. — 2006. — 18. — 6, 7, 16, 17.*

20. *Karsenty G., AlTaweel W., Hajebrahimi S., Corcos J. Efficacy of interstitial cystitis treatments: a review // EAU-EBU Update Series. — 2006. — 4. — 47-61.*