

## ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТИ В ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ЦИСТИТУ

ІВАНОВ Д. Д., ДОМБРОВСЬКИЙ Я. А.

Національна академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Київ р. Київська міська клінічна лікарня № 18

Цистит — одна з найбільш приватних нозологічних форм інфекційно-запальних захворювань сечовивідних шляхів, основним морфологічним субстратом якої є запальний процес в епітелії та стромі стінки сечового міхура, часто поєднується із запаленням слизової оболонки сечі випускного каналу (уретрит). В основному інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ), а саме цистит як найбільш частий варіант, зустрічаються у жінок зважаючи на анатомічні особливості.

Приблизно 50 % всіх жінок переносять як мінімум один епізод ІМП протягом життя, і майже у третини всіх жінок спостерігається щонайменше один епізод ІСШ до 24 років [1].

Але навіть беручи до уваги ці статистичні дані, не варто забувати, що цистит — це не тільки «жіноча проблема». Цистит може зустрічатися у чоловіків будь-якого віку [2], особливо скомпрометованих за наявності цукрового діабету або імунодефіцитного стану [3].



### Класифікація циститів:

- — первинний;
- — вторинний;
- — інфекційний;
- — неінфекційний;
- — гострий;
- — хронічний.

Останній варіант, незалежно від етіології, займає особливе місце в урологічній практиці у зв'язку з особливим підходом до його діагностики та лікування. Хронічним, або ускладненим, цистит вважається у випадку, якщо мають місце більше трьох епізодів на рік або два епізоди за півроку. Причинами хронічного циститу можуть бути аномалії сечовивідних шляхів, наявність конкрементів сечовивідних шляхів, порушення пасажу сечі, наявність постійного джерела бактеріурії.

Об'єднуючою ланкою для всіх варіантів хронічного циститу є постійне або тимчасове пошкодження слизової оболонки, що може призводити як до збільшення частоти епізодів, так і до гіперпластичних і, іноді, диспластичних процесів, таких як поліпи і ороговіла плоскоклітинна метаплазія уротелію (лейкоплакія).

Атрофічні і дистрофічні зміни слизової оболонки сечового міхура створюють сприятливе середовище для розвитку і прогресування пошкодження уротелію, збільшення і зміни співвідношення компонентів запальної клітинної інфільтрації в стромі.

Основними діагностичними критеріями є характерна для циститу клінічна маніфестація, наявність бактеріурії, частота виникнення останніх і дані цистоскопії. У разі діагностування хронічного циститу найбільша увага приділяється визначенню джерела бактеріурії, мікробіологічному дослідженню та оцінці стану слизової оболонки сечового міхура.

Лікування хронічного циститу в основному складається з етіотропної антимікробної терапії та попередження подальшого пошкодження слизової оболонки.



Сучасна антимікробна терапія детально представлена в керівництві Європейської асоціації урологів (EAU, 2015). Разом з тим антимікробна терапія не знімає всі питання в проблемі рецидивування циститу, його хронічного перебігу і, нерідко, формування умов для інтерстиціального процесу в стінці сечового міхура. Як результат — соціальне страждання пацієнта і формування іншої нозологічної форми — інтерстиціального циститу (ІЦ). У даній статті ми хотіли б приділити особливу увагу питанню, який залишається дилемою в лікуванні циститів, — відновленню захисних властивостей слизової оболонки сечового міхура.

Існує безліч лікарських засобів, що використовуються для запобігання пошкодження слизової оболонки та/або її відновлення після перенесеного запального процесу. Необхідність подібної терапії обумовлена тим, що при хронічному циститі, незалежно від етіології, має місце постійне пошкодження уротелію, власної пластинки і підслизової основи стінки сечового міхура, що призводить до прогресування захворювання і загострення симптомів. Дані лікарські препарати вводяться за допомогою інстиляцій, тобто безпосередньо в сечовий міхур через сечовий катетер.

Препарати для інстиляції сечового міхура класифікуються по своїй дії на протизапальні, обволікальні та припікаючі. Бажаною їх властивістю є наявність протимікробної активності. В останні роки інтенсивно вивчається нова група розчинів для інстиляції, здатних зміцнювати тканинний каркас стінки сечового міхура, тим самим створюючи умови для самостійного відновлення фізіологічних бар'єрних властивостей уротелію. Одними з найбільш часто застосовуваних представників цього класу лікарських засобів є препарати гіалуронової кислоти.

Гіалуронова кислота — речовина з групи нессульфатованих глікозаміногліканів, які є основою сполучної тканини, забезпечуючи цілісність і основні фізико-хімічні властивості власної пластинки слизової оболонки і підслизової підстави. Також гіалуронова кислота входить до складу епітеліальних клітин (зокрема, клітин особливого підвиду епітелію — уротелію) і нервової тканини. Крім того, гіалуронова кислота бере значну участь у процесі проліферації клітин.

У зв'язку з цим дана речовина знаходить всезростаюче застосування в терапії хронічних циститів, оскільки здатне успішно запобігати пошкодженню і забезпечувати відновлення всіх компонентів слизової оболонки.

## **Пропонуємо детальніше зупинитися на деяких дослідженнях, присвячених застосуванню препаратів гіалуронової кислоти при хронічних циститах.**

Хронічний цистит у своїй морфологічній основі є інтерстиціальним запальним процесом, основна патогенетична ланка якого — порушення мочетканевого бар'єру між гіперосмолярною сечею і міжклітинною речовиною стінки сечового міхура, що дозволяє токсичним продуктам, які містяться в сечі, проникати до струму і викликати запальну відповідь [4, 5]. ІЦ маніфестує як синдром хворобливого сечового міхура (СХСМ), що включає в себе такі симптоми:

- — імперативні позиви до сечовипускання;
- — підвищення частоти сечовипускань;
- — хронічний тазовий біль.

# INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

Нижче наведено одне з досліджень, в якому брала участь 121 жінка у віці від 17 до 83 років з діагнозом ІЦ/СХСМ, з середньою тривалістю симптомів 6,1 років. Учасницям проводилась медикаментозна терапія за допомогою інстиляції препарату гіалуронової кислоти щотижня до повного зникнення симптомів СБМП або їх значного поліпшення. Щоб уникнути ризику виникнення ІСШ, пов'язаного з катетеризацією сечового міхура, всім пацієнткам був призначений прийом 50 мг нітрофурантоїну в день інстиляцій. Результати дослідження були засновані на оцінці пацієнтками інтенсивності прояву всіх симптомів в контексті СХСМ за шкалою від 0 до 10 до і після дослідження.

Результати дослідження показали поліпшення у 85% хворих, зниження прояву симптомів на 2 і більше пункту за вищезазначеною шкалою. Дев'ятнадцять пацієнток відзначили повне зникнення симптомів (0 на шкалі оцінки) [6].

У рамках іншого дослідження, в якому брали участь 20 пацієнтів віком 34-80 років, також оцінювалась ефективність інстиляцій препаратів гіалуронової кислоти в зниженні інтенсивності і усунення симптомів СХСШ [7].

За підсумками дослідження автори дійшли висновку, що препарати гіалуронової кислоти в рамках тривалої терапії відмінно переносяться і є ефективними у зниженні проявів ІЦ/СХСШ.

Виняткова ефективність гіалуронової кислоти в терапії ІЦ/СХСШ була продемонстрована у дослідженні Aram Kim et al. [8], в якому брали участь 33 жінки з проявами ІЦ/СХСШ, слабо або взагалі не відповідали на попереднє місцеве лікування інстиляціями і антимікробну терапію. Всі учасниці щотижня протягом 4 тижнів отримували 40 мг гіалуронової кислоти шляхом інстиляцій. В рамках дослідження також зазначився вплив особливостей попередньої терапії та наявності гуннеровських виразок (характерного прояву ІЦ) на ефективність досліджуваної терапії.

В результаті дослідження значні поліпшення спостерігалися у 61 % пацієнтів. Несприятливих ефектів терапії визначено не було, так само як і впливу попередньої терапії та наявності гуннеровських виразок на ефективність дії досліджуваного препарату гіалуронової кислоти.

Препарати гіалуронової кислоти знайшли широке застосування в багатьох областях медицини емпірично, ще до того, як механізм її дії стали вивчати більш детально. Останнє необхідне для визнання ефективності препарату доказової медицини.

У світлі цієї особливої уваги заслуговують лабораторні дослідження протективної і протизапальної дії гіалуронової кислоти, проведені *in vitro*.

У недавньому дослідженні, виконаному Р. Rooney et al., результати якого опубліковані в червні 2015 року, були детально вивчені механізми ефективної сприятливої дії гіалуронової кислоти при ІЦ на моделі *in vitro* з використанням культур клітин уротелію [9].

За результатами дослідження показано, що гіалуронова кислота здатна значно (в 4-5 разів) знижувати індуквану продукцію цитокінів, зменшуючи інтенсивність або запобігаючи зовсім, розвиток запального процесу. Також було відзначено збільшення утворення сульфатованих глікозаміногліканів (у 2 рази) і зниження трансепітеліальної проникності без пошкодження природних бар'єрів.

Отримані дані, на думку авторів, роблять застосування препаратів гіалуронової кислоти основним клінічним вектором в терапії ІЦ.

В іншій, трохи більш ранній роботі, метою якої було проаналізувати 13 лабораторних досліджень, присвячених вивченню механізмів дії гіалуронової кислоти при ІЦ, представлені наступні дані.

## **Інстиляція препаратів гіалуронової кислоти призводить:**

- – до значного пригнічення запального процесу в стінці сечового міхура;
- – зниження частоти і амплітуди скорочень сечового міхура;

# INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

- – зменшення пошкодження епітелію;
- – зниження рівня бактеріального росту (у зразках тканини і сечі) [10].

Загалом у більшості країн по всьому світу терапія препаратами гіалуронової кислоти визнана однією з необхідних, специфічної при ІЦ/СХСШ. Наприклад, вона входить в рекомендації Американської асоціації урологів.

Інтерес представляє ще одне дослідження, проведене в Австрії, метою якого було визначити витрати на тривале лікування ІЦ/СХСШ за допомогою патогенетичної терапії, зокрема застосування препаратів гіалуронової кислоти, порівняно з неспецифічною медикаментозною терапією. У підсумку був зроблений висновок про набагато більш низької вартості використання специфічних лікарських засобів, таких як гіалуронова кислота, в рамках тривалої терапії ІЦ/СХСШ [11].

В урологічній практиці також часто зустрічається варіант ІЦ в контексті іншої, вже суто чоловічій проблемі. Мова йде про радіаційно-індукованому ІЦ внаслідок променевої терапії злоякісних новоутворень передміхурової залози. У світлі цієї проблеми також існує безліч досліджень ефективного застосування препаратів гіалуронової кислоти.

В одному з них брали участь 20 пацієнтів, середній вік 66 років, з діагностованими карциномами передміхурової залози після променевої терапії (сумарна доза 72-74 Гр) і ознаками радіаційно-індукованого ІЦ/СХСШ. У даній групі застосовувалися чотири щотижневі та дві щомісячні інстиляції препарату гіалуронової кислоти.

В результаті було відзначено значне поліпшення таких симптомів, як гематурія, больовий синдром, зниження частоти сечовипускань. Загальний бал при оцінці вираженості симптомів до і після застосування гіалуронової кислоти становив  $2,70 \pm 0,47$  і  $1,45 \pm 0,51$  відповідно ( $p < 0,01$ , тест Вілкоксона). Несприятливих ефектів у жодного пацієнта відмічено не було.

Виходячи з результатів, автори прийшли до висновків, що застосування препаратів гіалуронової кислоти є ефективною і безпечною терапією в групі пацієнтів з радіаційно-індукованим ІЦ/СХСШ [12].

На закінчення можна сказати, що такий патологічний стан, як хронічний цистит (ІЦ/СХСШ), — часте явище в урологічній практиці і актуальна медична проблема, а застосування терапії за допомогою інстиляцій препаратів гіалуронової кислоти є настільки ж ефективним, наскільки безпечним і, в перспективі, недорогим рішенням.

На українському ринку довгий час не було адекватного сертифікованого препарату для інстиляцій на основі гіалуронової кислоти, що не давало можливості вітчизняним урологам проводити адекватну і повноцінну терапію ІЦ/СХСШ.

Сьогодні в Україні є необхідний препарат. На ринку представлений препарат для інтравезикального введення Інстилан компанії «Юрія-Фарм», містить 80 мг гіалуронату натрію (0,16%) в 50 мл фосфатного буфера, який показав високу ефективність у клінічних дослідженнях і вже успішно використовується нашими фахівцями. Інстилан — безбарвний, прозорий, в'язкий гель гіалуронової кислоти нетваринного походження, стерильний, апиrogenний, з фізіологічним рН 7,3 для інтравезикального введення з терміном зберігання 2 роки. Його подвійна упаковка створена для використання в стерильних умовах, пакет оснащений спеціальною насадкою для уретрального катетера. Інстилан протезує дефіцитний шар стінки сечового міхура, допомагає полегшити біль, імперативні позиви, прискорене сечовипускання. Більший розмір молекул препарату Інстилан забезпечує високу ефективність бар'єрної функції між сечею і тканиною. На відміну від поверхневих глікозаміногліканів, які вимиваються з сечею, Інстилан створює стійкий непроникний бар'єр в шарі уротелиальних клітин. Таким чином формується ефект позбавлення від болісних симптомів, коли інші методи лікування зазнали невдачі.

**ОСНОВНІ КЛІНІЧНІ ЕФЕКТИ ПРЕПАРАТУ ОБУМОВЛЕНІ НАСТУПНИМ:**

# INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

- – механічна дія: бар'єр/лубрикація;
- – зволожуючі властивості: висока ступінь зв'язування води;
- – загоюють властивості: нормалізація міграції і проліферації клітин;
- – заповнення простору дефектів;
- – допоміжна функція: переривання запального каскаду.



## ПОКАЗАННЯМИ ДО ПРИЗНАЧЕННЯ ПРЕПАРАТУ ІНСТИЛАН Є:

- – хронічний/рецидивуючий цистит;
- – інтерстиціальний цистит;
- – гіперактивний сечовий міхур;
- – тимчасовий захист і відновлення слизової оболонки сечового міхура при різних маніпуляціях (уретроцистоскопія, променева терапія та ін);
- – променевий цистит;
- – затримка сечі або утворення пухлин, викликаних циститом.

**Інстилан вводиться внутрипузирно 1 раз в тиждень. Курс складає від 4 до 12 інстиляцій, при необхідності повторюється один раз на квартал. Перед застосуванням температура препарату повинна бути не менше 20 °С, також слід спорожнити сечовий міхур. Рекомендується утримуватися від випускання сечі не менше 30 хвилин після введення препарату.**

Існує також чимало прописів на основі препарату. Ось три з найбільш часто використовуваних в практиці (International Painful Bladder Foundation):

1. Анестезуюча суміш (автор — Robert Moldwin): 0,5% бупівакаїн і 2% лідокаїн у співвідношенні 1 : 1, загальний об'єм 40 мл У цей розчин додається: гіалуронат натрію 50 мл, триамцинолон 40 мг, гентаміцин 80 мг або ципрофлоксацин 1000 мг. Застосування: пацієнт повинен утримуватися від сечовипускання протягом 30 хвилин. Цю суміш використовують 1 раз на тиждень протягом 8-12 тижнів.

2. Бупівакаїно-стероїдна суміш (автор — Nagendra Mishra): бупівакаїн 0,5% 40 мл, гіалуронат натрію 50 мл, дексаметазон 2 мл. Застосування: суміш повинна залишатися в сечовому міхурі не менше 20 хвилин. Застосовується кожні 15 днів, всього 6 інстиляцій. Потім — по необхідності.

3. Суміш з димексидом (автор — Philip Hanno): димексид 5 мл, кеналог 10 мг, гіалуронат натрію 50 мл. Застосування: 1 раз на тиждень 6 тижнів. Далі — 1 раз на місяць (при необхідності).



## ТАКИМ ЧИНОМ, ДОПОВНЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО (ІНТЕРСТИЦІАЛЬНОГО) ЦИСТИТУ ІНСТИЛЯЦІЯМИ СЕЧОВОГО МІХУРА ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТОЮ (ІНСТИЛАН) Є

## ВАЖЛИВОЮ СКЛАДОВОЮ СУЧАСНОГО ЛІКУВАННЯ ІСШ, ЗАБЕЗПЕЧУЮЧИ:

- – природне відновлення бар'єрної функції сечового міхура;
- – підвищення ефективності комплексної терапії захворювань сечових шляхів;
- – звільнення пацієнтів від болісних симптомів і психологічної залежності.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

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. Kouloulis 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.*

# INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

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., Tooze-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 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.