

Інтравезикальна інстиляція гіалуронової кислоти для лікування рецидивуючих циститів у жінок: попереднє спостереження

Risi O¹, Manica M², Andretta E³

ГІПОТЕЗА / ЦІЛІ ДОСЛІДЖЕННЯ

В літературі рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) визначаються як 3 епізоди інфекцій сечовивідних шляхів за останні 12 місяців або як 2 епізоди за останні 6 місяців. Фактори ризику рецидиву ІСШ – генетичні та поведінкові. В Італії реєструють 6 мільйонів випадків ІСШ на рік.

Серед основних причин хронічного або рецидивуючого циститу може бути зміна перехідного епітелію, який є справжнім захисним бар'єром. Нормальний епітелій сечового міхура (уротелій) вкритий утвореною глікозаміногліканами (ГАГ) захисною плівкою. Після першого інфікування цей бар'єр пошкоджується і бактерії можуть проникати в уротелій, тим самим викликаючи запальні процеси, які є причиною хронічного або рецидивуючого циститу. Крім того, тривале запалення змінює чутливість молекулярних рецепторів у сусідніх нервових тканинах, що ускладнює лікування довготривалого больового синдрому.

Поведінкові фактори, пов'язані з рецидивом ІСШ, включають статеву активність, з вищою частотою у жінок, які використовують сперміциди, частоту статевих контактів, використання сперміцидів, вік на момент першого епізоду ІСШ та наявність в анамнезі ІСШ у матері, що свідчить про роль генетичних факторів та/або довготривалого впливу навколишнього середовища.

Після менопаузи факторами ризику, тісно пов'язаними з рецидивом ІСШ, є пролапс сечового міхура, нетримання сечі та залишкова сеча (ЗС) після сечовипускання.

Різні клінічні дослідження демонструють, що гіалуронова кислота здатна відновлювати захисну функцію перехідного епітелію, суттєво сприяючи зменшенню запалення, зниженню частоти рецидивів ІСШ, а також зміні вираженості та усуненню симптомів.

Гіалуронову кислоту можна застосовувати інтравезикально (через катетер) або перорально. Інтравезикальну гіалуронову кислоту можна використовувати окремо або в поєднанні з хондроїтином сульфатом; вона не болюча, її потрібно утримувати в сечовому міхурі від 30 хвилин до 2 годин, і вона виводиться з сечею. Інстиляції виконують один раз на тиждень протягом 8 тижнів, а потім – щомісяця. Особливих протипоказань вони не мають.

Протокол Європейської асоціації урологів показує, що ендовезикальні інстиляції гіалуронової кислоти та хондроїтину сульфату використовуються для поновлення глікозаміногліканового (ГАГ) шару при лікуванні інтерстиціального циститу, гіперактивного сечового міхура, променевого циститу, а також для профілактики рецидивів ІСШ. Огляд 27 клінічних досліджень показав, що для оцінки користі цього типу терапії необхідно терміново провести масштабні дослідження; тому на даному етапі неможливо отримати загальні рекомендації.

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Інстілан складається з гіалуронової кислоти, стерильного 0,16% розчину для інтравезикального введення об'ємом 50 мл, гіалуронату натрію 80 мг (високомолекулярна маса 2 кДа).

У нашій роботі ми хочемо оцінити здатність Інстілану знижувати частоту рецидиву ІСШ та її симптоми без побічних ефектів.

Ми провели дослідження за участі 12 жінок, середній вік яких становив 54 роки (діапазон 35–78 років). Вони мали симптоми подразнення сечового міхура щонайменше протягом 8 місяців і спочатку отримували невідкладне лікування, а потім цикли терапії нітрофурантоїном або фосфоміцином, що було неефективним. У всіх пацієнтів симптоми мали постійний характер, частота сечовипускання становила щонайменше 8 разів на добу.

Ми оцінювали аналогічні показники у контрольній групі з 10 жінок, середній вік 48 років (діапазон 37–75 років), які отримували фосфоміцин 3 г один раз на тиждень протягом 2 місяців.

Первинна кінцева точка: зниження частоти ІСШ протягом 3 місяців.

Вторинні кінцеві точки: зміна частоти епізодів сечовипускання, стандарти безпеки, небажані явища, зменшення кількості залишкової сечі (ЗС).

Ми проводили 1 інстиляцію препарату Інстілан на тиждень протягом 8 тижнів.

Пацієнти були проінформовані про цілі та особливості процедури. Вони підписали інформовану згоду.

Після спорожнення сечового міхура пацієнт займав положення лежачи на спині. Ми вводили майже на всю довжину 14-дюймовий катетер з автоматичним змащенням, перевірили наявність залишкової сечі.

Потім вводили Інстілан у сечовий міхур через катетер.

Пацієнти перебували в положенні лежачи протягом 5 хвилин після процедури, після чого вони могли повертатися додому, але мали утримувати сечовипускання щонайменше протягом 2 годин.

Пацієнти заповнювали щоденник сечовипускання за 3 дні до першої та останньої інстиляції.

На початку та наприкінці терапії проводили бактеріальний посів сечі.

Небажані явища оцінювали під час кожного візиту.

Наявність ЗС оцінювали за допомогою стандартного УЗД або сканування за потребою сечового міхура під час першого та останнього візиту.

РЕЗУЛЬТАТИ

Наприкінці лікування 10 пацієнтів відмітили задоволеність та клінічне покращення, через 3 місяці у них спостерігався негативний результат бактеріального посіву. У 2 пацієнтів відбувся рецидив ІСШ (клебсієла та кишкова паличка).

Гематурії або інших системних ефектів не спостерігалось. Про побічні ефекти не повідомлялося (тільки один випадок початкової странгурії).

Повідомлялося про значне покращення місткості сечового міхура.

Показник GCI був позитивний у 70% випадків.

ІНТЕРПРЕТАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Інтравезикальна інстиляція гіалуронової кислоти відновлює шар ГАГ на поверхні уротелію і, таким чином, запобігає бактеріальній адгезії. Невеликий метаналіз (4 дослідження, 143 пацієнти) щодо ефективності Інтравезикальної гіалуронової кислоти як можливого лікування рецидиву ІСШ показав багатообіцяючі результати.

Автори огляду, опублікованого в BMJ, дійшли висновку, що, враховуючи докази, антибіотикопрофілактика залишається золотим стандартом у запобіганні рецидивам ІСШ у жінок. Однак, зважаючи на зростаючу проблему антибіотикорезистентності, дослідження альтернативних методів лікування ведеться дуже активно як пацієнтами, так і лікарями, і, в очікуванні отримання більшої кількості доказів ефективності цих альтернативних методів лікування, в окремо взятого пацієнта можна оцінити застосування профілактичного засобу, що не є антибіотиком, особливо у тих пацієнтів, які страждають алергією або не бажають застосовувати антибіотики.

ВИСНОВОК

Рецидивуючі ІСШ є поширеними захворюваннями. Діагноз рецидивуючі ІСШ має бути підтверджений бактеріологічним дослідженням сечі. Візуалізація або уретроцистоскопія не потрібні як рутинні дослідження через їх низьку діагностичну здатність. Однак їх слід проводити без зволікання в атипових випадках при підозрі на камені в нирках, обструкцію вихідного отвору сечового міхура, інтерстиціальний цистит або уротеліальне новоутворення.

Для профілактики рецидиву ІСШ було запропоновано багато підходів, включаючи нефармакологічні методи лікування, такі як сечовипускання безпосередньо після статевого акту, чорнично-журавлинний сік, антибіотикотерапія, що застосовується регулярно, посткоїтальна профілактика у сексуально активних жінок.

Значною допомогою при циститі є гіалуронова кислота – препарат другої лінії після звичайної антибіотикотерапії. Це дозволяє відновити внутрішню оболонку сечового міхура, усуваючи запалення. У разі циститу захисний бар'єр сечового міхура змінюється, і бактерії агресивно прикріплюються до стінки сечового міхура.

Гіалуронова кислота є захисним засобом при ураженнях стінки сечового міхура бактеріями, що прикріплюються до неї.

Це робить уротеліальний шар більш стійким до проникнення бактерій. У випадку рецидивуючих ІСШ з реінфекцією метою є не стільки усунення бактеріального навантаження, скільки зменшення симптомів.

Гіалуронова кислота працює як захисний бар'єр, оскільки регулює клітинну рухливість і проліферацію, створює опорну структуру для закріплення клітин, регулює потік води на

поверхні клітин, запобігає проникненню вірусів і бактерій в клітину, усуває вільні радикали (антиоксидантна дія) і регулює імунну та запальну реакцію.

Попри обмежену кількість пацієнтів, наш досвід застосування інтравезикального засобу Інстілан був позитивним, пацієнти були задоволені. Методологія проста і практично не має побічних ефектів.

Однак для отримання статистично значущих даних необхідно провести багатоцентрове дослідження в порівнянні з плацебо.

ЛІТЕРАТУРА

Ciani O, Arendsen E, Romancik M, Lunik R, Costantini E, Di Biase M, Morgia G, Fragalà E, Roman T, Bernat M, Guazzoni G, Tarricone R, Lazzeri M. Intravesical administration of combined hyaluronic acid (HA) and chondroitin sulfate (CS) for the treatment of female recurrent urinary tract infections: a European multicentre nested case-control study. *BMJ Open*. 2016 Mar 31;6(3).