

INTRAVEZIKÁLNÍ KYSELINA HYALURONOVÁ – ÚČINNÁ MOŽNOST V LÉČBĚ HEMORAGICKÉ CYSTITIDY

SP Pasechnikov, MD, profesor, vedoucí katedry urologie na Bogomolecké národní lékařské univerzitě, vedoucí katedry zánětlivých onemocnění vládní instituce „Urologický ústav Národní akademie lékařských věd Ukrajiny“ VN Shilo, PhD, vedoucí katedry urologie městského podniku "Čerkaská oblastní nemocnice Čerkaské regionální rady"

Hemoragická cystitida – zánětlivé onemocnění močového měchýře s komplexní etiologií. Frekvence této patologie se podstatně zvýšila v důsledku nárůstu počtu pacientů podstupujících radiační terapii pro maligní novotvary pánevních orgánů. Vývoj racionální léčby hemoragické cystitidy je obtížný problém. Vzhledem k patogenetickému základu onemocnění se předpokládá, že optimální metody léčby by měly být zaměřeny na regeneraci glykosaminoglykanové slizniční vrstvy močového měchýře.

Článek prezentuje výsledky studie účinnosti intravezikální instilace kyseliny hyaluronové v léčbě hemoragické cystitidy.

Klíčová slova: hemoragická cystitida, kyselina hyaluronová, radioterapie.

Hemoragická cystitida (HC) je difuzní zánětlivé onemocnění močového měchýře infekční i neinfekční etiologie, které se vyznačuje slizničním krvácením. Tato patologie je často závažnou komplikací použití cytostatik nebo radioterapie u maligních novotvarů pánevních orgánů, zejména v kombinaci s transplantací krvetvorných buněk. Charakteristickým příznakem, který odlišuje HC od jiných forem zánětů močového měchýře, je přítomnost krve v moči. Kromě toho se hematurie liší od mikroskopické po výraznou, s tvorbou sraženin, které blokují močové cesty. Obstrukce močových cest může vést k rozvoji hydronefrózy a akutního selhání ledvin jak v chronickém, tak v recidivujícím průběhu procesu. Kromě toho je klinický obraz HC charakterizován častým močením, obvykle imperativního (urgentního) charakteru a bolestmi v podbřišku, zasahujícími do celé pánevní oblasti. Akt pomočování je také doprovázen bolestivými pocity, včetně pálení a řezání v močové trubici. Postupem času se kapacita močového měchýře u mnoha pacientů snižuje v důsledku vazivových změn jeho stěny. Chronická krevní ztráta vede u pacientů k anemickému stavu, který se projevuje slabostí, zvýšenou únavou, bledostí a v těžkém stupni – výskytem dušnosti, tachykardie, synkopy.

V současnosti je prokázáno, že hlavní souvislost v patogenezi chronického zánětu močového měchýře (hemoragická, intersticiální cystitida/syndrom bolestivého měchýře, recidivující infekce) je způsobena poškozením glykosaminoglykanové vrstvy. V důsledku této poruchy jsou epitelální buňky vystaveny toxickým složkám moči, které zhoršují destruktivní proces ve sliznici.

Při hledání účinných prostředků pro léčbu chronického zánětu močového měchýře došla většina odborníků k závěru, že optimální metodou jsou intravezikální instilace léků přispívajících k obnově vnitřní vrstvy sliznice. Na základě analýzy informací o účinnosti různých metod prevence a léčby intersticiální cystitidy nebo HC dospělo mnoho vědců k závěru, že intravezikální podání kyseliny hyaluronové je z hlediska medicíny založené na důkazech nejrozumnější metodou [1-3].

Kyselina hyaluronová je nejdůležitější složkou mezibuněčné matrix, nezbytnou součástí glykosaminoglykanové vrstvy, která jako ochranná bariéra urotelu pomáhá předcházet zánětlivým procesům močového měchýře. Intravezikální instilace kyseliny hyaluronové doporučuje Evropská asociace urologů k léčbě syndromu bolestivého močového měchýře (stupeň doporučení B). Zde bylo konstatováno, že účinnost takového podávání přetrvává po dlouhou dobu (úroveň důkazu 2b) [4].

Vliv kyseliny hyaluronové v HC terapii byl prokázán v řadě studií. M. Miodosky a kol. (2007) prokázali, že kyselina hyaluronová má rychlý pozitivní účinek při eliminaci hematurie, bolestivého syndromu a snížení frekvence močení [5]. M. Sommariva a kol. (2010) prokázali, že intravezikální podání léku způsobuje významnou redukci symptomů cystitidy navozené chemo- a radioterapií [2]. Na základě výsledků těchto a dalších studií odborníci Britské asociace urologických chirurgů (BAUS) doporučují intravezikální podávání kyseliny hyaluronové k prevenci a léčbě HC u onkologických pacientů [6].

Účelem naší studie bylo zhodnotit účinnost intravezikálního podání kyseliny hyaluronové na zmírnění symptomů HC navozených radioterapií.

MATERIÁLY A METODY STUDIA

Studie zahrnovala 18 pacientů (14 mužů a 4 ženy), u kterých se HC vyvinula po radiační terapii související s karcinomem prostaty (n = 10) a karcinomem rekta (n = 8). HC byla určena přítomností hematurie po vyloučení jiných příčin krvácení (např. nefrolitiázy, mikrotraumat a/nebo bakteriálních infekcí dolních močových cest). Průměrný věk pacientů byl 59 let (od 46 do 74 let). Všem pacientům bylo podáno 80 mg hyaluronátu sodného ve formě 50 ml 0,16% roztoku Instylanu (YURiA-PHARM, Ukrajina) do předem vyprázdněného močového měchýře přes Foleyův katétr. Svorka byla umístěna na katétr po dobu 30-45 minut, než byli pacienti nuceni močit, poté byl katétr odstraněn a pacienti sami vyprázdnil močový měchýř. Instilace byly prováděny týdně během prvního měsíce léčby a měsíčně po další dva měsíce – tj. celkem pouze šest procedur. Před léčbou a po ní byla zjišťována přítomnost hematurie, frekvence močení a intenzita bolesti (podle vizuální analogové škály, VAS). Délka účinku léčby byla studována po 6 a 12 měsících. Odpověď na terapii byla hodnocena následovně: počáteční účinek byl definován jako pokles klinických projevů; úplná remise – např. vymizení všech příznaků; zastavení výtoku krevní sraženiny se zachováním hematurie bylo považováno za částečnou odpověď na terapii.

VÝSLEDEK

Všech 18 pacientů dokončilo studii. Nebyly zjištěny žádné případy nežádoucích účinků z intravezikálního podání kyseliny hyaluronové. Výsledky této studie jsou uvedeny v tabulce níže.

Stůl. Dynamika projevů HC po průběhu intravezikální terapie kyselinou hyaluronovou

Klinický příznak	Počáteční údaje	Období po průběhu	
		6 měsíců	12 měsíců
Úleva od symptomů (n) – částečná odpověď – kompletní remise		3	4
		15	14
frekvence močení (krát za den)	10,4 ± 1,8	7,5 ± 0,9	8,9 ± 1,4
Intenzita bolesti (body podle stupnice VAS)	2,75 ± 2,24	1,88 ± 1,41	1,44 ± 1,36

Zlepšení bylo obecně pozorováno u všech pacientů během intravezikálních instilací. 15 (87,5 %) pacientů mělo kompletní remisi do 6 měsíců po dokončení výkonů. Analýza účinnosti léčby po 12

měsících ukázala, že kompletní remise přetrvávala u 14 (77 %) pacientů a 4 (23,3 %) pacienti měli částečnou odpověď na terapii.

V průběhu terapie byl zaznamenán postupný ústup dysurických jevů, který byl definován jako snížení frekvence urgentních močení a snížení pánevní bolesti. V tomto případě byl pozitivní efekt zachován po celou dobu pozorování. Bylo pozorováno snížení frekvence močení (jednou denně) za 6 a 12 měsíců po terapii ve srovnání s počátečními údaji $-2,9 \pm 1,7$ a $-1,5 \pm 1,4$ v tomto pořadí. Počet bodů za intenzitu bolesti podle škály VAS se po 6 měsících snížil o $0,88 \pm 1,41$ a po 12 měsících o $1,31 \pm 1,3$. V průběhu léčby nebyly u pacientů zjištěny nežádoucí účinky.

Snížení frekvence močení (za den) za 6 a 12 měsíců po terapii ve srovnání s počátečními údaji bylo $-2,9 \pm 1,7$ a $-1,5 \pm 1,4$, v tomto pořadí. Počet bodů za intenzitu bolesti podle škály VAS se po 6 měsících snížil o $0,88 \pm 1,41$ a po 12 měsících o $1,31 \pm 1,3$. V průběhu léčby nebyly u pacientů zjištěny nežádoucí účinky.

DISKUSE

V současné době je léčba HC vznikající v důsledku radioterapie související s onkologickými patologiemi pánevních orgánů velkou výzvou. Vzhledem k nedostatku dobře organizovaných kontrolovaných studií srovnávajících současné terapeutické možnosti nelze vypracovat doporučení založená na důkazech. Podle dostupných publikací jsou po aplikaci většiny moderních metod léčby tohoto onemocnění často pozorovány recidivy a komplikace [7]. Podle výsledků systematického přehledu, jehož autoři porovnávali účinnost několika metod léčby HC (podávání mesny, pentosan polysulfátu sodného, výplach močového měchýře), je nejrozumnější intravezikální podání kyseliny hyaluronové jako preventivní a terapeutické opatření [1].

Kyselina hyaluronová je glykosaminoglykan, který je součástí pojivové, epiteliální a nervové tkáně a také jednou z hlavních složek extracelulární matrix, která významně ovlivňuje proliferaci a migraci buněk.

Kyselina hyaluronová má řadu pozitivních účinků:

- • potlačení tvorby imunitních komplexů;
- • potlačení migrace leukocytů;
- • regulace proliferace fibroblastů a endoteliálních buněk;
- • zvýšení hojení pojivové tkáně atp.

Tyto vlastnosti určují jeho preventivní účinek. Mnoho studií prokázalo účinnost použití kyseliny hyaluronové v léčbě pacientů s intersticiální cystitidou/syndromem bolestivého močového měchýře [2, 3, 5, 8]. Problém racionální účinné terapie HA přitom nebyl dostatečně prozkoumán. ML Sommariva a kol. [2] provedli prospektivní studii zahrnující 69 pacientů s cystitidou, která se rozvinula po chemoterapii a radioterapii související s karcinomem prostaty. Všichni pacienti dostávali intravaskulární instilace hyaluronátu sodného v dávce 40 mg týdně po dobu 8-24 týdnů, v závislosti na rychlosti, s jakou symptomy odezněly. Vymizení bolesti, urgencye a zvýšení kapacity močového měchýře bylo zaznamenáno po 4 týdnech. Nicméně s přihlédnutím k pravděpodobnosti rozvoje recidiv při časném vysazení léčby pokračovala léčba další 4 týdny, a to i u pacientů s kompletní remisí. Celkově u 67 (97 %) pacientů došlo k úplné úlevě od dysurie a bolesti. Ve dvou případech neúčinné terapie to bylo způsobeno nízkou compliance. Zvýšení průměrné kapacity močového měchýře ve skupinách pacientů s cystitidou

bylo pozorováno jak po chemoterapii, tak po radioterapii. Nežádoucí reakce hyaluronátu sodného v obou skupinách nebyly pozorovány.

Ve studii M. Miodosky et al. [5] intravezikální instilace kyseliny hyaluronové byla použita u sedmi pacientů s HC spojenou s transplantací hematopoetických kmenových buněk. Procedury byly prováděny jednou denně v průměru po dobu 3 dnů (od 2 do 7). Čtyři pacienti v tomto období vykazovali odpověď na terapii, u zbývajících pacientů byla léčba prodloužena o dalších 7 dní. Zmírnění symptomů souvisejících s cystitidou bylo dosaženo u šesti pacientů v průměru po 3,5 dnech. Pět pacientů mělo kompletní remisi během 12 dnů, jeden měl částečnou odpověď a jeden pacient neměl žádný účinek při léčbě kyselinou hyaluronovou. Nebyly pozorovány žádné lokální a systémové vedlejší účinky léku. Autoři studie došli k závěru, že kyselina hyaluronová má rychlý pozitivní účinek na odstranění hematurie, bolesti a snížení frekvence močení.

V naší studii byl jako chránič mezibuněčné matrix urotelu močového měchýře použit domácí přípravek gel kyseliny instylan-hyaluronové neživočišného původu. V důsledku toho byla také prokázána úspěšná eliminace symptomů HC. Během doby pozorování do 12 měsíců byl efekt terapie – kompletní remise nebo částečná odpověď zachován u 94 % pacientů, kteří uváděli významně nižší frekvenci močení ve srovnání s výchozími údaji, stejně jako snížení závažnosti bolestivého syndromu.

ZÁVĚR

- Intravezikální instilace s kyselinou hyaluronovou jsou účinnou možností pro léčbu pacientů s HC vyvolanou radiační terapií. V důsledku užívání přípravku Instylan se výrazně snížilo krvácení stěny močového měchýře, intenzita pánevní bolesti a frekvence urgentního močení se snížily při absenci nežádoucích účinků. Pozitivní efekt terapie přetrvával minimálně 12 měsíců.

REFERENCE:

1. Payne H., Adamson A., Bahl A. a kol. Hemoragická cystitida vyvolaná chemickými látkami a zářením: současná léčba a výzvy // *BJU Int.* 2013; 11 2 (7): 885-897.
2. Sommariva ML, Sandri SD, Ceriani V. Účinnost hyaluronátu sodného v léčbě chemické a radiační cystitidy // *Minerva Urol Nefrol.* 2010; 62 (2): 145-150.
3. Kim A., Lim B., Song M., Choo M.-S. Funkce předléčení k ovlivnění účinnosti intravezikální destilace kyseliny hyaluronové u refrakterní intersticiální cystitidy/syndromu bolestivého močového měchýře // *Int Neurourol J* 2014; 18: 163-167.
4. Engeler D., Baranowski AP, Borovická J., Cottrell A., Dinis-Oliveira P. et al. Pokyny pro chronickou pánevní bolest. *European Association of Urology*, 2014.
5. Miodosky M., Abdul-Hai A., Tsirigotis P. et al. Léčba hemoragické cystitidy po transplantaci hematopoetických kmenových buněk intravezikulárním hyaluronátem sodným. *Transplantace kostní dřeně* 2006; 38: 507-511.
6. Thompson A., Adamson A., Bahl A., Borwell J. et al. Pokyny pro diagnostiku, prevenci a léčbu cystitidy vyvolané chemikáliemi a zářením. *Britská asociace urologických chirurgů // Journal of Clinical Urology* 2014; sv. 7, č. 1: 25–35.
7. Denton AS, Clarke NW, Maher EJ *Nechirurgické intervence pro pozdní radiační cystitidu u pacientů, kteří podstoupili radikální radioterapii pánve // Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD001773.
8. Peeker R., Fall M. Pokyny pro léčbu klasické a nevěřodové intersticiální cystitidy // *Int. Urogynecol J. Dysfunkce pánevního dna.* 2000; 11: 23–32.

