PRAKTICKÁ APLIKACE INSTYLAN – MODERNÍ CHRÁNIČ SLIZNICE MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

EO Stakhovsky, PhD, MD, profesor, vedoucí vědeckého a výzkumného oddělení plastické a rekonstrukční onkourologie, MV Chepurnaty, SI "Národní onkologický ústav" Ministerstvo zdravotnictví Ukrajiny, Kyjev

[:en]Vnitřní povrch močového měchýře je pokryt vrstvou glykosaminoglykanu (GAG-vrstva). Hlavním úkolem této vrstvy je vázat vodu a vytvářet tenkou vrstvuochranný film mezi močí a povrchem močového měchýře. Tento ochranný film zabraňuje bakteriím a dalším dráždivým látkám obsaženým v moči (např. ionty draslíku, mikrokrystaly vápníku, proteáza) působit na močový měchýř, který může způsobit zánět a bolest [1].

Bylo prokázáno, že vrstva GAG plní současně několik důležitých funkcí: chrání hlubší vrstvy stěn močového měchýře před pronikáním dráždivých látek z moči; zabraňuje vzniku a nárůstu zánětu a také snižuje míru bolesti způsobené zánětem [1, 21].

Defekty urotelu jsou příčinou mnoha chronických onemocnění močových cest (intersticiální cystitida, recidivující bakteriální cystitida, ozařovací cystitida, hyperaktivní močový měchýř atd.), doprovázených výskytem takových příznaků, jako je urgentní a časté močení, inkontinence moči, bolesti při pomočování, syndrom chronické bolesti močového měchýře. Takoví pacienti jsou do značné míry omezeni ve svých každodenních aktivitách a trpí sníženou kvalitou svého života [2, 3].

Mechanismus bolesti v močovém měchýři:

1. Poškození vrstvy GAG.
2. Destrukce epiteliální vrstvy agresivními strukturami.
3. Zánět v subepiteliálních strukturách.
4. Aktivace C-vláken a uvolnění neuropeptidů.
5. Neurogenní zánět.
6. Progrese fibrózy, zjizvení, smrštění močového měchýře.

Chronický zánět močového měchýře může vést k nahrazení jeho svalové stěny vazivovou tkání, dále ke skleróze a v konečném důsledku ke vzniku mikrocyst [21]. K vyřešení tohoto problému se doporučuje terapie určená k obnovení ochranné vrstvy urotelu.

Dnes se v klinické praxi používají různé léčebné strategie. Navrhují předepisování antidepresiv, antihistaminik, cysteinu, antagonistů leukotrienových receptorů, instilaci dimethylsulfoxidu do vnitřního měchýře pacientovi, ale při syndromu bolesti jsou předepisována opioidní analgetika. V obtížných případech lze provést operaci (augmentace močového měchýře, cystektomii s aplikací metod derivace moči), což je jediná metoda řešení tohoto problému [13–15].

V posledních letech se aktivně studuje aplikace terapie, která pomáhá obnovit vrstvu GAG.

Mezi glykosaminoglykany jsou nejvíce studovány kyselina hyaluronová, chondroitin sulfáty, dermatan sulfáty, keratan sulfáty a heparan sulfáty, které tvoří kůži, šlachy, chrupavky, klouby, zajišťují mechanickou pevnost a elasticitu vnitřních orgánů a také elasticitu jejich spojení [12].

Zejména kyselina hyaluronová je glykosaminoglykan, který je podle své chemické povahy rozvětveným řetězcem opakovaných disacharidových složek (obr. 1). Při pH 7,0 jsou karboxylové

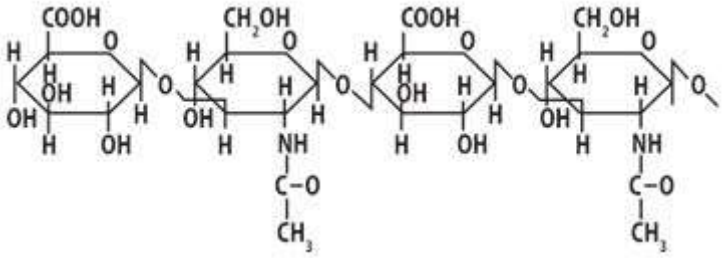
skupiny kyseliny hyaluronové plně ionizovány, nesou negativní náboj a interagují s molekulami vody za vzniku rosolovité matrice [12].

Název „kyselina hyaluronová“ byl poprvé navržen v roce 1934 K. Meyerem a JW Palmerem, kteří identifikovali tuto látku sklivce oka. Jeho název pochází z řeckého slova hyalos – „sklovitý“ a „kyselina uronová“ [11].

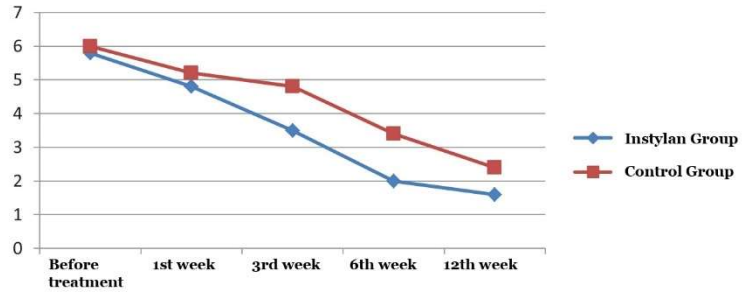
Bylo prokázáno, že glukosamin, chondroitin a kyselina hyaluronová mají protizánětlivé a analgetické účinky, stejně jako biopolymer s obsahem vody s ionty stříbra působí antibakteriálně a kyselina hyaluronová má dermaprotektivní účinek.

Tabulka 1. Klinický výzkum kyseliny hyaluronové v urologii

Výzkum	Počet pacientů	Diagnóza	Předpis	Výsledek
Miodosky a kol. (2006) [8]	7	Hemoragická cystitida	4 injekce týdně + měsíční dávka	U 6 ze 7 pacientů – uspokojivý výsledek
Daha a kol. (2005) [16]	48	Intersticiální cystitida	10 injekcí týdně	Zlepšení bylo pozorováno ve 41 případech
Gupta a kol. (2005) [17]	36	Intersticiální cystitida	6 injekcí týdně	20 pacientů mělo pozitivní odezvu na léčbu
Kallestrup a kol. (2005) [18]	20	Intersticiální cystitida	4 injekce týdně + 2 měsíční dávky	U 40 % pacientů se symptomy nuktorie snížily, u 30 % se snížila intenzita bolesti. Pozitivní výsledek této léčby tak vykázalo 13 pacientů
Constantinides a kol. (2004) [19]	40	Opakované zánětlivé projevy dolních močových cest	4 injekce týdně + 2 měsíční dávky	Během 5 měsíců – žádné relapsy u 40 pacientů, během až 2 měsíců – u 28 pacientů
Leppilahti a kol. (2002) [20]	11	Intersticiální cystitida	4 injekce týdně	Během 1 roku hlásilo 8 pacientů pozitivní výsledek
Morales a kol. (1997) [8]	25	Intersticiální cystitida	4 injekce týdně + měsíční dávka po dobu 1 roku	71 % pacientů vykazovalo pozitivní odpověď na léčbu



Obr. 1. Fragment struktury kyseliny hyaluronové

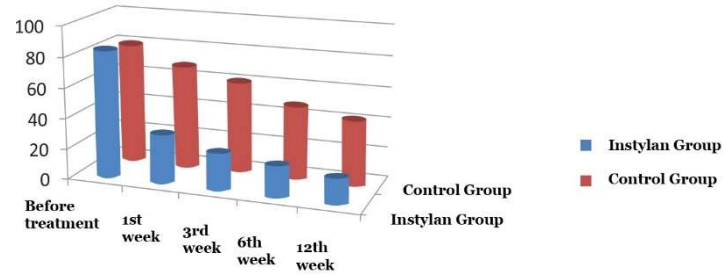


Před léčbou	1. týden –	3. týden –	6. týden _	12. týden –

– skupina Instylan

- Kontrolní skupina

Obr. 2. Průměrná frekvence nykturie ve studovaných skupinách

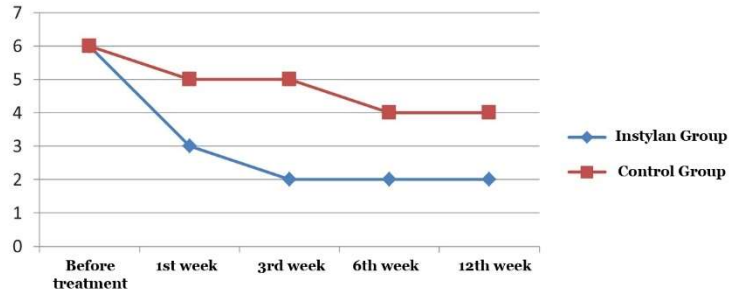


Před léčbou	1. týden –	3. týden –	6. týden _	12. týden –

– skupina Instylan

- Kontrolní skupina

Obr. 3. Srovnávací hodnocení zaměřené na stanovení reziduální moči



Před léčbou	1. týden –	3. týden –	6. týden _	12. týden –

– skupina Instylan

- Kontrolní skupina

4. Index kvality života (L) Obr.

Tabulka 2. Struktura onemocnění mezi studovanými	
Diagnóza	Počet případů, n (%)
Cystitida z ozáření	16 (43 %)
Rakovina močového měchýře	15 (32 %)
Intersticiální cystitida	6 (16 %)

Využití kyseliny hyaluronové v lékařství

Vzhledem k tomu, že kyselina hyaluronová zahrnuje mnoho tkání (kůže, chrupavky, oční sklivec), používá se k léčbě onemocnění s těmito tkáněmi: v oftalmologii (léčba šedého zákalu) [5] ortopedii (osteoartróza, osteochondróza, spondylóza, periartritida) [4], kosmetologie a kosmetická chirurgie (jako intradermální injekce) [6] stomatologie (léčba zánětu dásní), pneumologie (léčba astmatu) [7], urologie (léčba cystitidy, reflux močového měchýře) [8–10].

Klinický výzkum intracystické aplikace injekcí kyseliny hyaluronové [22] je uveden v tabulce 1. Za účelem posouzení účinnosti 50 mg / 80 mg hyaluronátu sodného (Instylan, „Uria Farm“) intracystického použití v léčbě zánětlivých změn dolních močových cest provedli autoři tohoto článku výzkum na Klinice plastické a rekonstrukční onkourologie, SI „National Cancer Institute“ od března do června 2015. Výzkumu se zúčastnilo 37 pacientů, z nichž 18 bylo léčeno pomoc intracystického použití 80 mg hyaluronanu sodného (Instylan). Kontrolní soubor tvořilo 19 pacientů, kteří podstoupili základní antibakteriální a protizánětlivou terapii. Délka pozorování byla 3 měsíce. První lékařské vyšetření pacientů se shodovalo se dnem zahájení léčby a hodnocení účinnosti léčby bylo provedeno během následujících návštěv (2-8).

Intracystický příjem Instylanu (50 ml 0,16% roztoku hyaluronátu sodného) byl prováděn dle návodu 1x týdně po dobu 4 – 6 týdnů s dalším podáváním 1x měsíčně. Instalace byla provedena pomocí uretrálního katétru na ambulanci ambulantní péče při dodržení aseptických pravidel.

Studie hodnotila dynamiku klinických příznaků, stížnosti na časté, bolestivé močení, urgentní močení, urgentní inkontinenci, nykturii; uroflowmetrické indexy, reziduální objem moči, kvalita života.

Studie se zúčastnilo 20 (54 %) mužů a 17 (46 %) žen, jejichž průměrný věk byl 42,5 let. Výzkumný soubor tvořil nejvyšší počet pacientů s iradiační cystitidou – 43 % (tab. 2).

Rozdělení pacientů bylo založeno na patologických stavech, které byly léčeny pomocí intracystického podávání Instylanu. Co se týče ozařovací cystitidy, 6 pacientů bylo léčeno 6 týdenními intracystickými injekcemi; 9 pacientů užilo pouze jednu injekci Instylanu po odstranění uretrálního katétru v případě transuretrální resekce stěny močového měchýře (TUR); 3 pacienti dostávali intracystické injekce každé 4 týdny s ohledem na léčbu intersticiální cystitidy (tabulka 3).

Průměrná frekvence urgentní inkontinence za den u pacientek, které užívaly Instylan, se ve srovnání s kontrolní skupinou snížila z 12,4 na 7,8krát: z 12,8 na 10,4krát za den během 3 měsíců studie.

K nejvýraznějšímu poklesu dysurických projevů došlo během 1-6 týdnů léčby (tab. 4). Konkrétně 9 pacientů, kteří si po odstranění uretrálního katétru užili pouze jednu injekci Instylanu, hlásilo

významné snížení frekvence urgentní inkontinence z 10,2 na 4,8krát ve srovnání s kontrolní skupinou: z 9,8 na 6,6krát během prvního týdne po instilaci.

Do 12 týdnů studie se frekvence nykturie u pacientů, kteří aplikovali Intra cystický příjem Instylanu, snížila o 72,4 % (z 5,8 na 1,6krát) ve srovnání s kontrolní skupinou pacientů – o 60 % (z 6 na 2,4) (obrázek 2). .

Podle uroflowmetrických indexů se maximální a průměrná rychlost močení v obou sledovaných skupinách významně nelišila, ale průměrný objem moči u kontrolní skupiny pacientů se zvýšil o 88 ml ve skupině pacientů užívajících Instylan – 138 ml. Navíc ve skupině Instylan se objem močení prudce zvýšil během prvních 3 týdnů léčby (tabulka 5).

Na základě výzkumných dat došlo v období do 12 týdnů pozorování k poklesu průměrného objemu reziduální moči u obou skupin: 16 ml – ve sledovaném souboru pacientů, na 42 ml – v kontrolní skupině. Zvláště stojí za zmínku, že pacienti, kteří užívali Instylan, uváděli, že po prvním týdnu léčby se průměrný objem zbytkové moči snížil z 84 na 32 ml (více než 2,5krát) ve srovnání s kontrolní skupinou – b z 80 na 68 ml (obr. 3).

Po 3 týdnech studie prošlo 16 (83 %) pacientů, kteří byli léčeni pomocí Instylan, hodnoceno jako uspokojivá kvalita života (index kvality života L = 2) ve srovnání s kontrolní skupinou (index kvality života L = 4), který ve své nejvyšší poloze nedosáhl do konce výzkumu uspokojivé úrovně (obr. 4).

Intracystické použití intracystická aplikace hyaluronátu sodného (Instylan) je účinnou léčbou různých forem chronické cystitidy v časném pooperačním období po transuretrální resekci stěny močového měchýře. Tohoto výsledku je dosaženo snížením účinků dysurie, frekvence nykturie, reziduálního objemu moči, zvýšeného objemu močení, což v konečném důsledku zajišťuje významné zvýšení kvality života pacientů.

Reference naleznete v redakci

Plakát:

Instylan – sterilní roztok na bázi kyseliny hyaluronové pro intravezikální podání

Přirozená obnova bariérové funkce močového měchýře

Stav zničené vrstvy / Částečně obnovená / plně obnovená vrstva

Obnovuje a chrání glykosaminoglykanovou vrstvu sliznice močového měchýře;

urychluje regeneraci zničeného urotelu;

snižuje tření močového měchýře a zabraňuje syndromu bolesti;

přispívá ke zlepšení močení.

Návod k lékařskému použití léčivého přípravku „Instylan“ – sterilní roztok na bázi kyseliny hyaluronové k intravezikálnímu podání. Složení: hyaluronát sodný – 80 mg; Fosfátový pufr – pH 7,3 – do 50 ml; indikace k použití: roztok je určen pro dočasnou ochranu a obnovu sliznice močového měchýře při různých manipulacích (urétrocystoskopie, radioterapie atd.) Chronická / recidivující cystitida, ozařovací cystitida, intersticiální cystitida, hyperaktivní močový měchýř, retence moči nebo tvorba nádorů, způsobené cystitida. Kontraindikace: Přecitlivělost na některou ze složek, zakázaná pro těhotné a kojící ženy, stejně jako děti. Aplikační režim a dávky: Instylan je určen pro instalaci do močového měchýře prováděnou speciálně vyškoleným lékařem ve speciálně vybavené

místnosti s dodržením aseptických pravidel. Instylan je určen pro intracystické podávání jednou týdně. Ošetření může zahrnovat 4 až 12 instalací. Teplota obalu by před jeho instalací neměla být nižší než 20°C. Před instalací Instylanu by měl být močový měchýř prázdný. Instylan se zavádí do močového měchýře pomocí urologického katétru po dobu 30 minut až 2 hodin.