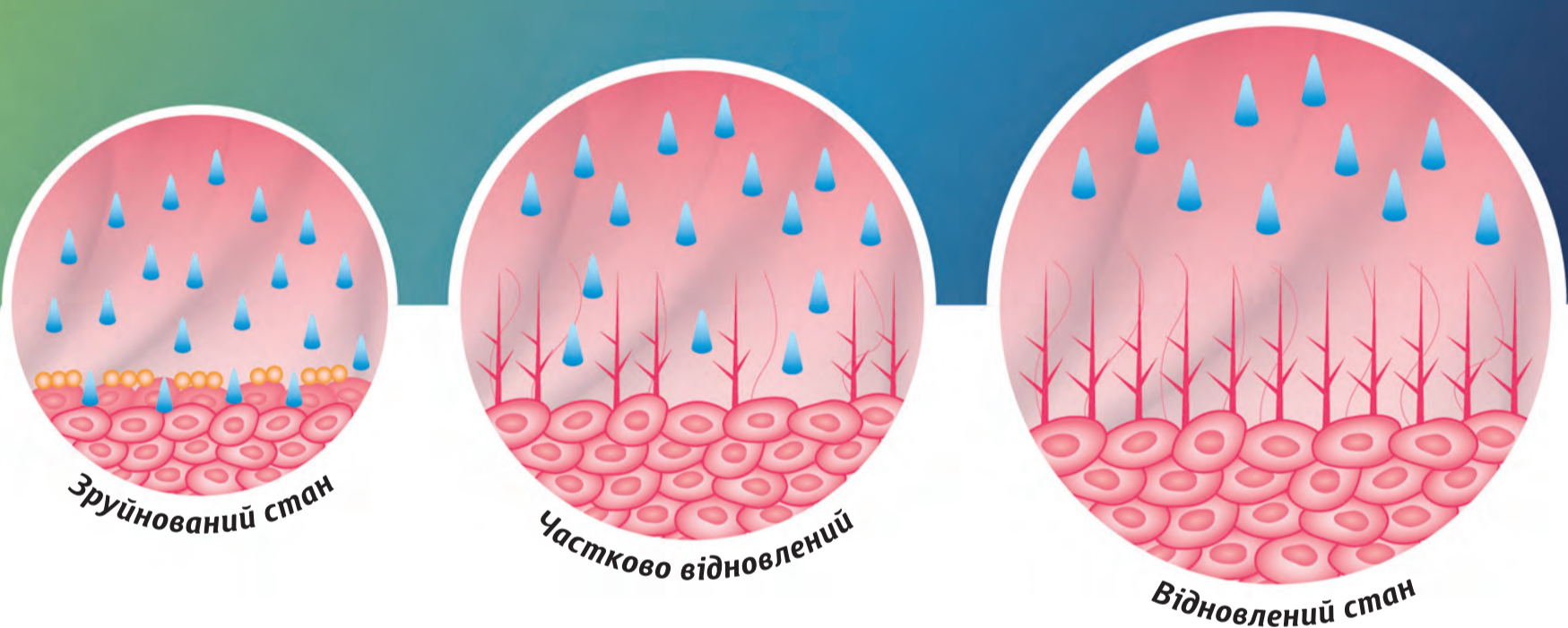


INSTYLAN

ІНСТІЛАН

розчин стерильний на основі гіалуронової кислоти для інтравезикального введення

Природне відновлення бар'єрної функції сечового міхура



- ▼ відновлює та захищає пошкодженний глікозаміноглікановий шар слизової оболонки сечового міхура;
- ▼ прискорює регенерацію пошкодженого уротелію;
- ▼ знижує подразнення сечового міхура та сприяє ліквідації больового синдрому;
- ▼ сприяє нормалізації сечовипускання.



Скорочена інструкція для медичного застосування виробу медичного призначення INSTYLAN (Інстілан) – розчин стерильний на основі гіалуронової кислоти для інтравезикального введення. Склад: Гіалуронат натрію – 80 мг, Фосфатний буфер pH 7,3 – до 50 мл. Показання до застосування. Розчин призначено для тимчасового захисту та відновлення слизової оболонки сечового міхура при різних маніпуляціях (уретро-цистоскопія, променева терапія та інше). Хронічний/рецидивуючий цистит, променевої цистит, інтерстеціальний цистит, гіперактивний сечовий міхур, затримка сечі або утворення пухлин, що викликані циститом. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонента. Вагітні жінки та жінки, які годують грудьми. Діти. Спосіб застосування та дози. INSTYLAN призначений для інстиляції в сечовий міхур, яку повинен виконувати лікар, що має спеціальну підготовку, у спеціально обладнаному приміщенні, з дотриманням всіх правил асептики. INSTYLAN вводиться внутрішньоміхурово, 1 раз на тиждень. Курс складає від 4-х до 12-ти інстиляцій. Перед застосуванням температура пакету повинна бути не менше 20°C. Перед введенням INSTYLAN слід спорожнити сечовий міхур. INSTYLAN вводиться в порожнину сечового міхура за допомогою урологічного катетера на строк від 30-ти хвилин до 2-х годин. РС МОЗ УКРАЇНИ № 13660/2014 від 16.10.2014

Инстилан — современный инструмент для лечения циститов

Проблема лечения пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями мочевого пузыря (МП), в частности с интерстициальным циститом (ИЦ) и синдромом болезненного мочевого пузыря (СБМП), очень актуальна. Это обусловлено как высокой распространенностью данных состояний, так и низкой эффективностью традиционных, как правило, симптоматических методов лечения. Еще одной проблемой является то, что поскольку подавляющее большинство больных ИЦ/СБМП – женщины, они часто первично обращаются за медицинской помощью к гинекологам, практически не знакомым с данным заболеванием, которые лечат его как обычный цистит антибактериальными препаратами. В свою очередь, урологи в ведении пациентов с ИЦ/СБМП все чаще используют современный метод патогенетической терапии – интравезикальные инстилляциии гиалуроновой кислоты.

Теоретические основы

Эпителий МП, также известный как переходный эпителий или уротелий, является не просто защитой от инфекционных агентов, а специализированной тканью, которая регулирует сложные функции МП и играет активную роль в патогенезе многих заболеваний МП. Есть доказательства того, что уротелий имеет две основные активные функции: афферентную, которая информирует центральную нервную систему о локальных стимулах и таким образом принимает участие в контроле мочеиспускательного, болевого и кардиоваскулярного рефлексов; и эфферентную, или паракринную, которая связана с высвобождением медиаторов, в частности субстанции Р и тахикининов, вызывающих сокращение гладких мышц и локальную воспалительную реакцию (Arms, Vizzard, 2011; Kanai, 2011; Clemens 2010).

Эпителий МП покрыт толстым слоем гликозаминогликанов (ГАГ), выступающих неспецифическим антиадгезивным фактором, а также неспецифическим механизмом защиты от инфекции и находящихся в моче раздражителей, таких как мочевины и ионы калия. ГАГ – длинные линейные гетерогенные полисахариды с сильным отрицательным зарядом, состоящие из различного количества повторяющихся дисахаридных единиц. Несульфатированная форма ГАГ представлена гиалуроновой кислотой.

На сегодня убедительно доказано, что различные хронические воспалительные заболевания МП, в частности рецидивирующие инфекции мочевого тракта (ИМТ), химический и лучевой цистит, ИЦ и СБМП, на первом этапе развития патофизиологически связаны с потерей ГАГ слизистого слоя независимо от причины воспалительного процесса (Iavazzo et al., 2007).

Каскад событий, запускающийся при невосстановленной потере ГАГ, может приводить к хроническому повреждению эпителия и нейрогенному воспалению МП (Gerpetti et al., 2008). В свою очередь, потеря уротелиальных ГАГ может происходить уже на ранних стадиях самых разных заболеваний, в частности аутоиммунных, хронических бактериальных инфекций, химических воздействий, внутрипузырных инстилляций вакцины БЦЖ, при химио- и лучевой терапии и др. Вследствие утраты уротелием водоудерживающей функции находящиеся в моче нормальные и чужеродные вещества (например, метаболиты цитотоксических препаратов, экскретируемые с мочой токсические субстанции) могут непосредственно контактировать с субэпителиальными слоями МП, вызывая воспаление и замедляя заживление поврежденного уротелия и ГАГ.

Активация содержащих белок волокон в субуротелии вызывает гиперчувствительность нейронов, которая приводит к аллодинии с повышенной частотой мочеиспускания, никтурией, ургентными позывами и болью во время мочеиспускания.

Благодаря раннему восстановлению слоя ГАГ при помощи гиалуроновой кислоты (гиалуроната натрия, гиалуронана) можно предотвратить хроническое воспаление МП и появление вышеуказанных симптомов.

Профилактика лучевого цистита

Samper и соавт. (2009) ретроспективно изучили эффективность мочевого пузыря инстилляций гиалуроновой кислоты 40 мг в уменьшении токсичности лучевой терапии в отношении МП, оцениваемой по критериям RTOG. В исследование включили 95 пациенток с раком шейки или тела матки, из которых 48 получали гиалуроновую кислоту за 30 мин до каждого сеанса брахитерапии. Было установлено снижение острой токсичности в отношении МП после второго сеанса (20,8% в группе гиалуроновой кислоты vs 40,4% в группе без гиалуроновой кислоты), четвертого сеанса (10,9 vs 39,1% соответственно) и за весь период исследования (2,08 vs

12,8% соответственно; $p < 0,05$). По количеству проведенных сеансов брахитерапии, дозе за сеанс, общей и биологически эквивалентной дозе группы статистически не различались.

Лечение ИЦ/СБМП

Эффективность внутрипузырной терапии гиалуроновой кислотой лучше всего изучена у пациенток с ИЦ/СБМП – синдромами (симптомокомплексами), которые включают такие симптомы, как ургентные позывы, никтурия, боль в области МП и учащенное мочеиспускание. Международное общество по удержанию мочи (ICS) характеризует СБМП как жалобы на боли в области МП, связанные с его наполнением, и на учащение мочеиспускания (как ночного, так и дневного) при отсутствии инфекции или другой очевидной причины дизурии. Диагноз ИЦ включает СБМП, подтвержденный характерной цистоскопической и гистологической картиной.

Патогенез ИЦ может быть объяснен дефектами гликозаминогликанового слоя слизистой оболочки МП. Дефекты ГАГ-слоя снижают барьерную функцию уротелиальной слизи, в результате чего увеличивается чувствительность интрамуральных нервных окончаний слизистой оболочки МП к токсичным, химическим компонентам мочи, что служит причиной возникновения болевых ощущений и учащенного мочеиспускания. Согласно определению Национального института диабета, почечных и пищеварительных заболеваний (NIDDK) в процессе растяжения МП у всех пациенток с ИЦ наблюдается хрупкость слизистой оболочки, что выражается в появлении трещин, разрывов слизистой оболочки и петехиальных кровоизлияний. Эти нарушения можно предотвратить с помощью внутрипузырных инстилляций гиалуроновой кислоты, которая восстанавливает барьерную функцию слизистой оболочки МП.

В исследовании Kallestrup и соавт. (2005), проведенном в Дании, приняли участие 20 женщин с ИЦ/СБМП в соответствии с критериями NIDDK. Пациенткам в течение месяца 1 раз в неделю вводили гиалуроновую кислоту внутрипузырным методом. Введение повторяли в течение 2 мес с частотой 1 раз в месяц. После окончания курса пациенткам было предложено продолжить ежемесячные инстилляциии препарата.

Все женщины были обследованы через 3 года. Никтурия и боль уменьшились в среднем на 40 и 30% соответственно. У 65% женщин, то есть у 13 из 20, был отмечен положительный эффект от проведенной терапии: 4 пациентки отмечали полное исчезновение симптомов, 7 участниц – частичное исчезновение симптомов. Средний показатель снижения боли, оцениваемой по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), в группе пациенток с полным исчезновением симптомов снизился с 47 до 9 мм, у больных с частичным ответом на терапию – с 42 до 24 мм. У женщин, прервавших лечение, и у пациенток, не отметивших положительного эффекта от терапии, изменение выраженности боли по ВАШ не наблюдалось. Гиалуроновая кислота хорошо переносилась всеми больными.

В исследовании, проведенном в Австрии, также был продемонстрирован положительный эффект (уменьшение боли) после терапии гиалуроновой кислотой (Daha et al., 2005). В данном исследовании приняли участие 48 пациенток с ИЦ, которые были разделены на 4 группы в зависимости от максимальной емкости МП (при наполнении раствором 0,9% NaCl) и снижения функциональной емкости МП (при наполнении раствором 0,2 моль/л KCl). Пациентки всех групп после терапии гиалуроновой кислотой отмечали улучшение симптомов, причем положительный эффект чаще наблюдался в группе, в которой снижение функциональной емкости МП составляло $>30\%$.

Впоследствии эта же группа австрийских ученых провела более крупное исследование с участием 121 пациентки с ИЦ/СБМП (Riedl et al., 2007). Критерием включения был положительный модифицированный калиевый тест, указывающий на нарушение барьерной функции уротелия МП. Средний возраст больных составил 49 лет (от 17 до 83 лет), средняя продолжительность заболевания – 6 лет, средняя максимальная емкость МП в калиевом тесте – 322 мл физиологического раствора и 190 мл 0,2 М раствора KCl. Пациентки еженедельно получали инстилляциии гиалуроновой кислоты (40 мг в 50 мл фосфатного буфера), в среднем каждая женщина получала 12 инстилляций. До и после лечения оценивались общие симптомы со стороны МП (по 10-балльной ВАШ) и качество жизни пациенток.

В результате был продемонстрирован положительный и стойкий эффект внутрипузырной терапии гиалуронатом на симптомы ИЦ/СБМП: об уменьшении симптомов (снижение на ≥ 2 балла по ВАШ) сообщили 103 (85%) пациентки. Оценка ВАШ, до начала лечения составлявшая в среднем 8,5 балла, после терапии снизилась до 3,5 балла ($p < 0,0001$). Из 121 пациентки у 67 (55%) женщин по завершении лечения симптомы полностью отсутствовали или имели минимальную выраженность (ВАШ 0-2). Большинство ($n=101$; 84%) пациенток отметили значительное улучшение качества жизни, и 86% женщин с готовностью согласились бы на повторное лечение при необходимости.

Вследствие возобновления симптомов после окончания лечения у 43 пациенток (34,5%) внутрипузырную терапию провели еще раз с хорошим эффектом; у остальных женщин симптомы отсутствовали при наблюдении до 5 лет.

Терапия гиалуроновой кислотой хорошо переносилась. За весь период исследования после проведенных более 1,5 тыс. инстилляций единственными побочными эффектами были легкие симптомы раздражения, обусловленные катетеризацией, и эпизоды цистита при отсутствии антибиотикопрофилактики.

Таким образом, своевременная терапия с использованием интравезикальных инстилляций гиалуроновой кислоты позволяет достичь полной ремиссии ИЦ/СБМП или даже излечения у большинства пациенток, в то время как некоторые больные нуждаются в пролонгированном внутрипузырном лечении.

На сегодня получены убедительные доказательства того, что гиалуроновая кислота (гиалуронат натрия) в виде интравезикальных инстилляций является безопасным и эффективным методом патогенетического лечения и профилактики ИЦ/СБМП. Предварительные результаты указывают на перспективность этого метода при гиперактивности детрузора, небактериальном цистите и урологических злокачественных новообразованиях (Damiano, Cicione, 2011).

Подготовил **Алексей Терещенко**



На рынке Украины доступен современный препарат отечественного производства на основе гиалуроновой кислоты для внутрипузырного введения Инстилан («Юрия-Фарм»), отличающийся высоким уровнем качества, эффективности и безопасности. Инстилан используется для временной защиты и восстановления слизистой оболочки мочевого пузыря при различных манипуляциях (уретроцистоскопия, лучевая терапия и т.д.), а также как одна из составляющих схемы лечения пациентов с хроническим/рецидивирующим циститом, лучевым и интерстициальным циститом, гиперактивным мочевым пузырем, задержкой мочи или опухолями, рост которых вызван циститом. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU) 2015 г. инстилляциии гиалуроновой кислоты в полость мочевого пузыря включена в алгоритм лечения синдрома болезненного мочевого пузыря.

Инстилан вводится интравезикально при помощи урологического катетера на срок от 30 мин до 2 ч с частотой 1 раз в нед. Перед введением препарата следует опорожнить мочевой пузырь и подогреть пакет с раствором не менее чем до 20°C. Рекомендованная длительность курса терапии составляет 4-12 нед.