

Fixní kombinace hyaluronátu s chondroitin sulfátem u recidivujících cystitid

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Kyselina hyaluronová a chondroitin sulfát jsou v lidském těle bohatě zastoupené glykosaminoglykany. Mimo jiné pokrývají povrch urotelu močového měchýře, a narušení jejich vrstvy tak může vést k vyššímu výskytu infekcí močových cest (IMC). Tento text pojednává o možnosti jejich intravezikální aplikace z pohledu snížení výskytu recidiv IMC, své uplatnění však nacházejí též v léčbě syndromu bolestivého měchýře nebo po radiační léčbě u mužů s karcinomem prostaty.

Klíčová slova: IMC, karcinom prostaty, GAG, recidiva, BPS/IC, chondroitin sulfát, kyselina hyaluronová, cystitida.

Fixed combination of hyaluronate and chondroitin sulfate recurrent cystitis

Hyaluronic acid and chondroitin sulfate are widely distributed glycosaminoglycans throughout the human body. Among others, they also cover the bladder surface and the disruption of their layer may result in a higher incidence of urinary tract infections (IMC). This text discusses the possibilities of their intravesical application in order to reduce the recurrence of IMC, however, they also play a role in the treatment of bladder painful syndrome or in men with prostate cancer after radiotherapy.

Key words: IMC, prostatic cancer, GAG, recurrence, BPS/IC, chondroitin sulfate, hyaluronic acid, cystitis.

Úvod

Vnitřní stěna močového měchýře je vystlána specifickým typem epitelu, známým jako přechodný epitel, urotel. U prázdného močového měchýře je tvořen 4–8 vrstvami kubických buněk, při naplněném měchýři se buňky protáhnou a oploští, výsledkem jsou 2–4 vrstvy dlaždicovitých buněk. Epitelovými buňkami je tvořena vně uložená vrstva glykoproteinů a proteoglykanů (GAG), která představuje nepropustnou, ochrannou (mj. zabraňuje adhezi uropatogenů) a neutralizující bariéru proti toxickým a dráždivým látkám přítomným v moči. GAG sestává jednak ze složky nesulfatované (kyselina hyaluronová) a složky sulfatované (chondroitin sulfát, dermatan sulfát, keratan sulfát, heparan sulfát a heparin). Narušení vrstvy GAG tak hraje zcela zásadní úlohu při rozvoji dysfunkce urotelu i hlubších vrstev stěny močového měchýře, neboť je mj. provázáno vyšším průnikem dras-

líkových iontů k epitelu s následnou aktivací mastocytů a uvolněním nejrůznějších mediátorů zánětu (1).

Možných příčin poškození GAG vrstvy je celá řada. Vedle opakovaných infekcí, jde např. o dysfunkci dna pánevního, autoimunitní onemocnění, primárně neurogení zánět, protinádorovou léčbu (chemo – a/nebo radioterapie) či poranění močového měchýře. Na úrovni nosologických jednotek je narušení GAG prokazováno u traumatické cystitidy, postradiační cystitidy, cystitidy vyvolané podáváním cytostatik (epirubicin, mytomicin C, BCG-vakcína aj.), recidivující bakteriální cystitidy či syndromu bolestivého měchýře (BPS/IC).

Poškození GAG vrstvy spouští kaskádu složitých patologických procesů, které lze farmakologicky ovlivnit pouze velmi obtížně. Klinickými koreláty jejího poškození je především zvýšená bolest v pánevní oblasti, vyšší frekvence močení,

zvýšená senzitivita močového měchýře a přirozeně i zvýšená náchylnost vůči infekcím (1).

Urotel disponuje schopností alespoň částečné regenerace této vrstvy cca do 72 hodin od poškození. Terapeuticky je dnes možné cíleně intravezikálně aplikovat exogenní GAG s podporou vzniku nové povrchové vrstvy. Za tímto účelem může být využit dimethylsulfoxid (DMSO), heparin, kyselina hyaluronová (HA) nebo chondroitin sulfát (CS), přičemž poslední dvě zmíněné látky ve vzájemné fixní kombinaci jsou nově k dispozici i v České republice pod názvem *laluril Prefill*, jako zdravotnický prostředek třídy III.

Mechanismus účinku HA a CS

Kyselina hyaluronová významně podporuje obnovu GAG vrstvy a regeneraci urotelu, reguluje proliferaci fibroblastů a endotelových buněk, snižuje propustnost urotelu, inhibuje aktivaci leukocytů blokováním receptoru pro



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., jiri.sliva@lf3.muni.cz

Ústav farmakologie 3. LF UK, Ruská 87, 100 00 Praha

Cit. zkr: Urol. praxi 2017; 18(5): 223–226

Článek přijat redakcí: 8. 11. 2017

Článek přijat k publikaci: 13. 11. 2017

ICAM-1 (CD54) na jejich povrchu, inhibuje migraci a agregaci leukocytů, snižuje adhezi bakterií na povrchu urotelu, ovlivňuje přirozený mechanismus obrany vůči invadující *E. coli* (účinek trvá 7 dní) a zabraňuje adhezi imunokomplexů na polymorfonukleární buňky. Chondroitin sulfát tvoří přibližně 1/3 GAG vrstvy a výrazně se podílí na zvýšení účinku HA v regeneraci urotelu močového měchýře (2). Účinek obou látek je čistě lokální a nedochází k jejich absorpci s dosažením relevantních plazmatických koncentrací.

Účinek kombinace HA + CS byl zprvu hodnocen u zvířat – ve studii s potkany ($n = 28$), u kterých byla cystitida navozena předchozí intravezikální instilací roztoku s obsahem *Escherichia coli*. Po randomizaci do 4 skupin jim byl následně intravezikálně aplikován HA, CS, HA + CS nebo fyziologický roztok. Třebaže po aplikaci HA i CS byl oproti placebo kultivačně zaznamenán menší růst bakterií v odebrané moči, nejvýraznější rozdíl byl dosažen při aplikaci obou látek současně – 8×10^2 CFU/ml vs. 5×10^4 CFU/ml. S uvedenými výsledky korelovaly i příznivé, respektive méně vyjádřené patologické změny na epitelu měchýře (3, 4).

Indikace

Fixní kombinace HA + CS je určena k obnově GAG vrstvy močového měchýře v případech její ztráty či pouhého narušení, které je provázáno častými/opakujícími se potížemi, jako je např. cystitida. Rovněž je možné ji využít při ztrátě GAG provázené chronickou zánětlivou reakcí.

Dávkování a způsob aplikace

Fixní kombinace HA + CS je k dispozici ve formě předplněných 50 ml stříkaček, jejichž obsah je pomalu instilován do močového měchýře skrz zavedený močový katétr, poté, co se nemocný zcela vymočí. Žádoucí je, aby takto vpravený obsah zde byl ponechán co možná nejdéle, minimálně však 30 minut. Četnost aplikace by se měla řídit uvedeným schématem: 1. měsíc – jedna instilace za týden; 2. měsíc – jedna instilace každé dva týdny; následující měsíce (až do stabilní remise původních symptomů) – jedna instilace měsíčně.

Kontraindikace

Známa přecitlivělost na kteroukoliv z obsažených látek.

Lékové interakce

Žádné lékové interakce nejsou uváděny.

Klinické zkušenosti

V experimentech prokazované příznivé účinky kombinace HA + CS na morfologii epitelu byly později prokázány i u 21 žen v rámci cystoskopického vyšetření (5). Nižší jsou shrnuty dosud publikované relevantní klinické studie, v rámci kterých byla hodnocena účinnost této kombinace.

BPS/IC

Syndrom bolestivého měchýře s intersticiální cystitidou (BPS/IC) je chronický bolestivý syndrom charakterizovaný bolestí a/nebo diskomfortem vztahující se k močovému měchýři s doprovodnými urgencemi a zvýšenou četností mikce (6).

Kombinace HA + CS (20 týdnů: 1 instilace/týden; následně 3 měsíce à 1 instilace/měsíc) u žen trpících BPS/IC ($n = 23$) vedla k 10% snížení počtu močení za den, což bylo provázeno zvýšením průměrného objemu dílčích mikcí o 33 % ve srovnání se stavem před léčbou. Zřejmý byl i příznivý dopad na kvalitu života nemocných (7). Příznivý účinek kombinace ve smyslu zlepšení symptomového skóre byl pozorován rovněž v dalších obdobně velkých studiích ($n = 22$) (8), ($n = 20$) (9) a ($n = 17$) (10).

Aplikace HA + CS se v recentní otevřené randomizované práci ($n = 110$) ukázala být přinejmenším srovnatelně účinná jako dimethylsulfoxid, oproti kterému však měla příznivější bezpečnostní profil. Oba přístupy vedly ke zlepšení kvality života, volba kombinace HA + CS byla nákladově efektivnější (11).

Recidivující infekce močových cest

Účinnost a bezpečnost fixní kombinace HA + CS byla hodnocena např. v prospektivní randomizované dvojité zaslepené a placebem kontrolované studii u 57 žen (nejméně 3 dokumentované epizody v předchozím roce), kterým bylo intravezikálně aplikováno 50 ml sterilního roztoku každý týden po dobu 4 týdnů a následně 1x měsíčně po dobu 5 měsíců a nebo placebo se stejným dávkováním. U aktivně léčených žen se v rámci 12měsíčního sledování podařilo prokázat významné snížení recidivujících infekcí ($-86,6 \% \pm 47,6$ vs. $-9,6 \% \pm 24,6$; $p = 0,0002$), a to za současného prodloužení doby k opakování infekce ($52,7 \pm 33,4$ vs. $185,2 \pm 78,7$ dní; $p < 0,001$). Celkové symptomy

močové infekce a kvalita života sledované prostřednictvím dotazníků byly signifikantně lepší ve prospěch aktivní léčby, a to za nulového hlášení závažných nežádoucích příhod (12).

Obdobných výsledků bylo dosaženo i v následující studii, kdy ovšem byly ženy s recidivující bakteriální cystitidou randomizovány k léčbě kombinací HA + CS (1x týdně po 4 týdny a dále 2x po 2 týdnech) a nebo k profylaktickému podávání kombinace sulfametoxazolu 200 mg s trimetoprimem 40 mg 1x týdně po dobu šesti týdnů ($n = 28$; průměrný věk 60 ± 13 let). Intravezikálně aplikovaná kombinace glykosaminoglykanů byla při hodnocení ve 12. měsíci provázena signifikantním zlepšením ve všech hodnocených ukazatelích, tj. recidiva cystitidy ($1 \pm 1,2$ vs. $2,3 \pm 1,4$; $p = 0,02$), symptomy dle VAS ($1,6 \pm 0,8$ vs. $7,8 \pm 1,6$; $p < 0,001$), PUF skóre ($11,2 \pm 2,7$ vs. $19,6 \pm 2,2$; $p < 0,001$), KHQ skóre ($18,4 \pm 7,2$ vs. $47,3 \pm 13,6$; $p < 0,001$) či maximální kapacita močového měchýře (380 ± 78 vs. 229 ± 51 ml; $p < 0,001$) (13).

Lepších výsledků bylo kombinací HA + CS dosaženo i ve srovnání s antibakteriálně působícím fosfomycinem (3 g 1x za 10 dní po dobu šesti měsíců). V souboru 69 žen nebyla při 12měsíčním sledování recidiv zaznamenána u 72,7 % nemocných léčených kombinací HA + CS oproti 75 % při jeho kombinaci s fosfomycinem a 30,4 % při užívání samotného fosfomycinu (14).

Z pohledu rigorózního hodnocení klinické účinnosti HA + CS jsou velmi klíčové výsledky metaanalýzy čtyř publikovaných prací ($n = 143$), jejíž autoři poukazují na signifikantní pokles četnosti močových infekcí při léčbě kombinací HA + CS ($-3,41$ případů/rok; $p < 0,00001$) a stejně tak i výrazně delší čas do objevení se recidivy ($187,35$ dní; $p < 0,0001$) (2).

I poté byly nicméně realizovány další klinické studie. Cicione et al. v souboru 157 žen s opakujícími se IMC dosáhl aplikací HA + CS výrazné redukce epizod IMC v následujících 12 měsících, a sice ze $4,13 \pm 1,14$ na $0,44 \pm 0,50$ ($p = 0,01$), přičemž se současně i významně prodloužila doba do opakování infekce. Zaznamenán byl rovněž příznivý vliv instilace na kvalitu života léčených žen (15). Gugliotta et al. v souboru 174 nemocných popisuje vyšší efekt kombinační léčby ve srovnání s dlouhodobou antibiotickou profylaxí – celkový výskyt IMC v následujících dvanácti měsících 69 vs. 109; při volbě kombinace byl výrazně vyšší i počet nemocných, které v daném období nezaznamenaly žádnou recidivu – 36,7 % vs. 21,0 % ($p = 0,03$).

(16). Ciani et al. v souboru žen s opakujícími se infekcemi močových cest zaznamenal významný přínos kombinace HA + CS (n = 181) oproti běžné standardní péči (n = 95) ve smyslu snížení rizika kul-tivačně pozitivní recidivující infekce v následujících 12 měsících. Absolutní počet recidiv ani doba do jejich výskytu se však mezi oběma rameny studie statisticky významně nelišily (17).

Poradiační a chemoterapií indukovaná cystitida

Význam aplikace HA + CS byl hodnocen v souboru 20 mužů s karcinomem prostaty podstupujících radikální radioterapii. Prokázán byl přínos této aplikace ve smyslu statisticky významného zlepšení Mezinárodního skóre prostatických

symptomů (IPSS) (18). Toto pozorování tak koreluje s předchozím zjištěním na souboru 23 mužů po radioterapii pro karcinom prostaty, u kterých aplikace dané kombinace vedla ke snížení nočního nutkání na mikci (19), respektive s rozšířením této studie na celkový počet 80 nemocných (20).

Bezpečnost a snášenlivost

Vzhledem k účinku lokalizovanému pouze v místě podání a s odkazem na chemickou podstatu obou látek (tj. obě jsou přirozenou součástí lidského organismu a mají tedy i velmi nízký antigenní potenciál) je podávání této léčby nemocnými velmi dobře snášeno. Žádné závažné nežádoucí účinky kauzálně spojené s aplikací této kombinace dosud nebyly zaznamenány (21).

Závěr

Fixní kombinace kyseliny hyaluronové a chondroitin sulfátu v České republice dostupná jakožto zdravotnický prostředek s odkazem na dosud publikované výsledky klinických studií představuje zajímavou terapeutickou možností pro nemocné s recidivujícími infekcemi močových cest, nemocné po radioterapii (zejm. muži s karcinomem prostaty) či nemocné se syndromem bolestivého měchýře/intersticiální cystitidou. Intravezikální způsob aplikace bývá nemocnými velmi dobře snášen bez zřejmých závažných nežádoucích účinků či rizika lékových interakcí.

Autor prohlašuje, že zpracování článku bylo podpořeno společností IBL.

LITERATURA

- Collins AJ, Foley RN, Herzog C, et al. US Renal Data System 2012 Annual Data Report. Am J Kidney Dis. 2013; 61: A7, e1–A7, 476.
- De Vita D, Antell H, Giordano S. Effectiveness of intravesical hyaluronic acid with or without chondroitin sulfate for recurrent bacterial cystitis in adult women: a meta-analysis. Int Urogynecol. 2013; 24: 545–552.
- Tasdemir S, Tasdemir C, Vardi N, et al. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate alone and in combination for urinary tract infection: assessment of protective effects in a rat model. Int. J. Urol. 2012; 19: 1108–1112.
- Salonia A. New preclinical data – the case for laluril(R). Urologia. 2016; 83(Suppl 1): 15–19.
- Costantini E, Lazzeri M, Pistolesi D, et al. Morphological changes of bladder mucosa in patients who underwent instillation with combined sodium hyaluronic acid-chondroitin sulphate (laluril(R)). Urol.Int. 2013; 91: 81–88.
- Cvach K, Rosamilia A. Review of intravesical therapies for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Transl.Androl Urol 2015; 4: 629–637.
- Cervigni M, Natale F, Nasta L, Padoa A, Voi RL, Porru D. A combined intravesical therapy with hyaluronic acid and chondroitin for refractory painful bladder syndrome/interstitial cystitis. Int Urogynecol.J Pelvic.Floor.Dysfunct. 2008; 19: 943–947.
- Porru D, Leva F, Parmigiani A, et al. Impact of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate on bladder

- pain syndrome/interstitial cystitis. Int Urogynecol. J 2012; 23: 1193–1199.
- Giberti C, Gallo F, Cortese P, Schenone M. Combined intravesical sodium hyaluronate/chondroitin sulfate therapy for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a prospective study. Ther Adv. Urol 2013; 5: 175–179.
- Morelli M, Mocchiato R, Venturella R, Albano A, Sacchinel-li A, Zullo F. Hyaluronic acid-chondroitin sulfate: a potential factor to select pure stress urinary incontinence in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and mixed incontinence symptoms. Minerva Ginecol. 2015; 67: 121–125.
- Cervigni M, Sommariva M, Tenaglia R, et al. A randomized, open-label, multicenter study of the efficacy and safety of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate versus dimethyl sulfoxide in women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Neuro-urol. Urodyn. 2017; 36: 1178–1186.
- Damiano R, Quarto G, Bava I, et al. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. Eur Urol. 2011; 59: 645–651.
- De Vita D, Giordano S. Effectiveness of intravesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in recurrent bacterial cystitis: a randomized study. Int Urogynecol. J 2012; 23: 1707–1713.
- Torella M, Schettino MT, Salvatore S, Serati M, De FP, Colacurci N. Intravesical therapy in recurrent cystitis: a multi-center experience. J Infect. Chemother. 2013; 19: 920–925.
- Cicione A, Cantiliello F, Ucciero G, et al. Restoring the gly-

- cosaminoglycans layer in recurrent cystitis: experimental and clinical foundations. Int J Urol 2014; 21: 763–768.
- Gugliotta G, Calagna G, Adile G, et al. Is intravesical instillation of hyaluronic acid and chondroitin sulfate useful in preventing recurrent bacterial cystitis? A multicenter case control analysis. Taiwan. J Obstet. Gynecol. 2015; 54: 537–540.
- Ciani O, Arendsen E, Romancik M, et al. 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; 6: e009669.
- Fersino S, Fiorentino A, Gaj LN, et al. Impact of laluril Soft Gels in reducing urinary toxicity during radical hypofractionated radiotherapy in prostate cancer: a preliminary experience. Minerva Urol Nefrol. 2016; 68: 9–13.
- Gacci M, Saleh O, Giannesi C, et al. Sodium hyaluronate and chondroitin sulfate replenishment therapy can improve nocturia in men with post-radiation cystitis: results of a prospective pilot study. BMC Urol 2015; 15: 65.
- Gacci M, Saleh O, Giannesi C, et al. Bladder Instillation Therapy With Hyaluronic Acid and Chondroitin Sulfate Improves Symptoms of Prostate Radiation Cystitis: Prospective Pilot Study. Clin Genitourin. Cancer 2016; 14: 444–449.
- Lazzeri M, Hurle R, Casale P, et al. Managing chronic bladder diseases with the administration of exogenous glycosaminoglycans: an update on the evidence. Ther Adv. Urol 2016; 8: 91–99.