

ASPETTI PRATICI DELL'USO DI INSTYLAN, MODERNO PROTETTORE DELLA MUCOSA DELLA VESCICA

DOTT. E.O. STAKHOVSKIY, PROFESSORE, CAPO REPARTO DI RICERCA DI ONCOUROLOGIA PLASTICA E RICOSTRUTTIVA, M.V. CHEPURNATIY, DIRETTORE DI "NATIONALE ISTITUTO DEL CANCRO" MINISTERO DELLA SANITÀ DI UCRAINA, KYIV

La superficie interna della vescica è ricoperta di strato glicosaminoglicano (GAG-strato). Il compito principale di questo strato è quello di legare l'acqua, formando una sottile pellicola protettiva tra le urine e la superficie della vescica. Questa pellicola protettiva impedisce all'impatto dei batteri ed altri irritanti sulla parete della vescica (ad esempio, ioni di potassio, microcristalli di calcio, proteasi) contenuti nelle urine che possono causare infiammazione e dolore. [1].

E' dimostrato che lo strato GAG svolge contemporaneamente diverse funzioni importanti: proteggere gli strati più profondi della parete della vescica dalla penetrazione di sostanze irritanti delle urine, impedisce la nascita e il rafforzamento di processi infiammatori e riduce il grado di gravità del sindrome di dolore causato da infiammazione [1, 21].

Difetti di urotelio è la causa di molte malattie croniche delle vie urinarie (cistite interstiziale, cistite batterica recidivante, cistite radio-indotta, vescica iperattiva, ecc), accompagnate dalla comparsa di sintomi quali la minzione urgente e frequente, incontinenza urinaria, dolore durante la minzione, la sindrome di dolore vescicale cronico. Tali pazienti sono in gran parte limitati nelle loro attività quotidiane e soffrono di ridotta qualità della vita [2, 3].

Il meccanismo di sviluppo del dolore nella vescica:

1. I danni dello strato GAG.
2. La distruzione dello strato epiteliale dalle strutture aggressive.
3. L'infiammazione nelle strutture subepiteliali.
4. L'attivazione di C-fibre, rilascio di neuropeptidi.
5. Infiammazione neurogena.
6. La progressione dei cambiamenti fibrosi, cicatrici, il restringimento della vescica.

L'infiammazione cronica della vescica può portare alla sostituzione della sua parete muscolare dal tessuto fibroso, sclerosi ed infine allo sviluppo di microcisti [21]. Per risolvere questo problema bisogna effettuare una terapia mirata al ripristino dello strato protettivo di urotelio.

Oggi nella pratica clinica si applicano diverse strategie di trattamento che prevedono prescrizione ad un malato degli antidepressivi, degli antistaminici, la cisteina, gli antagonisti dei recettori leucotrieni, endovesicali instillazioni di dimetilsolfossido, e durante la sindrome del dolore forte – di analgesici oppioidi. Per i casi più complessi vengono eseguiti interventi chirurgici (aumento del volume della vescica, cistectomia con i metodi di derivazione urinaria) che è uno dei metodi per risolvere il problema [13-15].

INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

Nel corso degli ultimi anni è attivamente studiata l'applicazione di terapia che favorisce il recupero di GAG-strato.

I glicosaminoglicani più studiati sono l'acido ialuronico, condroitina solfati, dermatan solfati, cheratan solfati e eparan solfati che fanno parte di pelle, tendini, cartilagini delle articolazioni, fornendo resistenza meccanica ed elasticità agli organi, l'elasticità dei loro combinazioni [12].

In particolare, l'acido ialuronico è un glicosaminoglicano, di cui la natura chimica è una catena lineare dei ricorrenti componenti di disaccaridi (fig. 1). A pH 7,0 gruppi carbossilici dell'acido ialuronico sono completamente ionizzati, portano una carica negativa e, interagendo con le molecole d'acqua, formano una matrice gelatinosa [12].

Il nome «acido ialuronico» per la prima volta è stato proposto nel 1934 da K. Meyer e J. W. Palmer che hanno avuto questa sostanza dal corpo vitreo dell'occhio. Il nome deriva dal greco hyalos – «vetroso» e «acido uronico» [11].

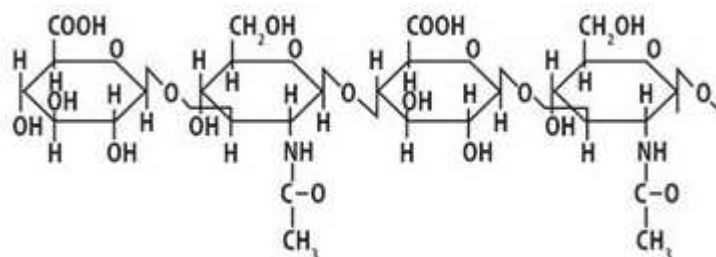


Fig. 1. Frammento di struttura di acido ialuronico

È dimostrato che la glucosamina, la condroitina e acido ialuronico hanno proprietà antiinfiammatorie e analgesiche, biopolimero contenente acqua con ioni d'argento ha un effetto antibatterico e che lo stesso acido ialuronico ha un'azione dermoprotettiva.

USO DI ACIDO IALURONICO IN MEDICINA

Dato che l'acido ialuronico fa parte di molti tessuti (pelle, cartilagini, il corpo vitreo dell'occhio), è usato per le malattie associate a questi tessuti, in oftalmologia (trattamento della cataratta) [5], ortopedia (artrosi, lombalgia, spondilosi, periartrite) [4], cosmetologia e chirurgia estetica (come iniezione intradermica) [6] odontoiatria (trattamento di gengivite), pneumologia (asma) [7], urologia (trattamento di cistite, reflusso uretero-renale) [8-10].

Sperimentazioni cliniche dell'uso di introduzioni endovesicali di acido ialuronico [22] sono presentate nella Tabella 1.

Tabella 1. Studio clinico dell'uso di acido ialuronico in Urologia

Studio	Numero di pazienti	Diagnosi	Modalità dell'uso	RESULTATO
Miodosky e collab. (2006) [8]	7	Cistite emorragica	4 introduzioni settimanali + dose mensile	In 6 di 7 pazienti - risultato soddisfacente
Daha e collab. (2005) [16]	48	Cistite interstiziale	10 introduzioni settimanali	1 miglioramenti sono stati osservati in 41 pazienti
Gupta e collab. (2005) [17]	36	Cistite interstiziale	6 introduzioni settimanali	20 pazienti hanno risposto positivamente al trattamento

INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

Kallestrup e collab. (2005) [18]	20	Cistite interstiziale	4 introduzioni settimanali + 2 dose mensile	Nel 40% dei pazienti i sintomi di nicturia sono diminuiti, nel 30% è diminuita l'intensità del dolore. Pertanto, nei 13 pazienti è stato osservato un risultato positivo di trattamento
Constantinides e collab. (2004) [19]	40	Manifestazioni infiammatorie recidive del tratto urinario inferiore	4 introduzioni settimanali + 2 dose mensile	Per 5 mesi le ricadute erano assenti nei 40 pazienti, a 12 mesi – nei 28 pazienti
Leppilahti e collab. (2002) [20]	11	Cistite interstiziale	4 introduzioni settimanali	Durante 1 anno nei 8 pazienti è stato registrato un risultato positivo
Morales e collab. (1997) [8]	25	Cistite interstiziale	4 introduzioni settimanali + 1 dose mensile per 1 anno	71% dei pazienti hanno dimostrato una risposta positiva al trattamento

Per valutare l'efficacia di introduzione endovesicale di 50 mg/80 mg di ialuronato di sodio (Instylan, "Yuria-Farm") nel trattamento di alterazioni infiammatorie del tratto urinario inferiore gli autori hanno organizzato uno studio che era condotto sulla base di reparto di oncurologia plastica e ricostruttiva di Nazionale Istituto di Cancro nel periodo di marzo-giugno 2015. Lo studio ha coinvolto 37 pazienti, 18 dei quali hanno assunto 80 mg di ialuronato di sodio (Instylan) per via endovesicale. Il gruppo di controllo comprendeva 19 pazienti che hanno ricevuto antibatterica ed anti-infiammatoria terapia di base. L'osservazione è durata per 3 mesi. Prima visita coincideva con il giorno di inizio del trattamento, e valutazione dell'efficacia del trattamento si effettuava durante le visite di controllo (2-8).

L'introduzione endovesicale di Instylan (50 ml di soluzione ialuronato di sodio 0,16%) si effettuava secondo le istruzioni 1 giorno alla settimana per 4-6 settimane, seguite dalla somministrazione di 1 volta al mese. L'instillazione si eseguiva con un catetere uretrale nell'ambiente ambulatoriale nel rispetto delle norme asettiche.

Nello studio si valutava la dinamica dei sintomi clinici: le accuse di frequente minzione dolorosa, stimolo impellente di urinare, nicturia; indicatori di uroflussometria, volume urinario residuo, la qualità della vita.

Lo studio ha coinvolto 20 (54%) uomini e 17 (46%) donne, la cui età media era di 42,5 anni. Nel gruppo di studio è stato registrato il più alto numero di pazienti con cistite radio-indotta - 43% (Tabella 2).

Tabella 2. Struttura delle malattie degli studiandi

DIAGNOSI	Numero dei casi, n (%)
Cistite radio-indotta	16 (43%)
Cancro di vescica	15 (32%)
Cistite interstiziale	6 (16%)

È stata effettuata divisione per i stati patologici dei pazienti che hanno ricevuto l'Instylan per via endovesicale. Riguardo cistite radio-indotta 6 pazienti hanno ricevuto sei introduzioni settimanali endovesicali, a 9 pazienti è stata prescritta una singola introduzione di Instylan dopo la rimozione del catetere uretrale sulla resezione transuretrale (TUR) della parete della vescica; 3 pazienti hanno ricevuto 4 introduzioni settimanali per la causa di cistite interstiziale (Tabella. 3).

Tabella 3. Struttura di prescrizioni nei gruppi di confronto

INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

Numero di pazienti che hanno ricevuto Instylan per via endovesicale, n			Numero di pazienti che hanno ricevuto terapia di base, n		
18			19		
Cistite radio-indotta	Cistite interstiziale	TUR della parete della vescica	Cistite radio-indotta	Cistite interstiziale	TUR della parete della vescica
6	3	9	8	4	7

Media frequenza delle minzioni al giorno nei pazienti che hanno ricevuto Instylan è diminuita da 12,4 fino a 7,8 volte rispetto al gruppo di controllo: da 12,8 al 10,4 volte al giorno durante 3 mesi di studio. Più marcata riduzione di manifestazioni disuretiche si è verificata nel corso di 1-6 settimane di trattamento (tab. 4).

Tabella 4. La frequenza della minzione

Periodo di controllo	Numero medio di minzioni al giorno, n		Numero medio di minzioni dolorose al giorno, n	
	Gruppo di Instylan	Gruppo di controllo	Gruppo di Instylan	Gruppo di controllo
Prima di trattamento	12,4	12,8	8,8	9,1
1° settimana	9,0	12,0	6,2	8,8
3° settimana	8,4	11,8	6,0	7,2
6° settimana	8,0	11,2	2,4	4,3
12° settimana	7,8	10,4	1,6	2,8

In particolare, 9 pazienti che hanno ricevuto una singola introduzione di Instylan dopo la rimozione del catetere uretrale hanno avvertito una notevole riduzione della frequenza di stimoli urgenti da 10,2 a 4,8 volte rispetto al gruppo di controllo: da 9,8 fino a 6,6 volte durante la prima settimana dopo di instillazioni.

Fino a 12 settimane di studio frequenza di nicturia nei pazienti dopo di introduzioni endovesicali di Instylan è diminuita del 72,4% (da 5,8 a 1,6 volte) rispetto al gruppo di controllo di pazienti – del 60% (da 6 a 2,4) (fig. 2).

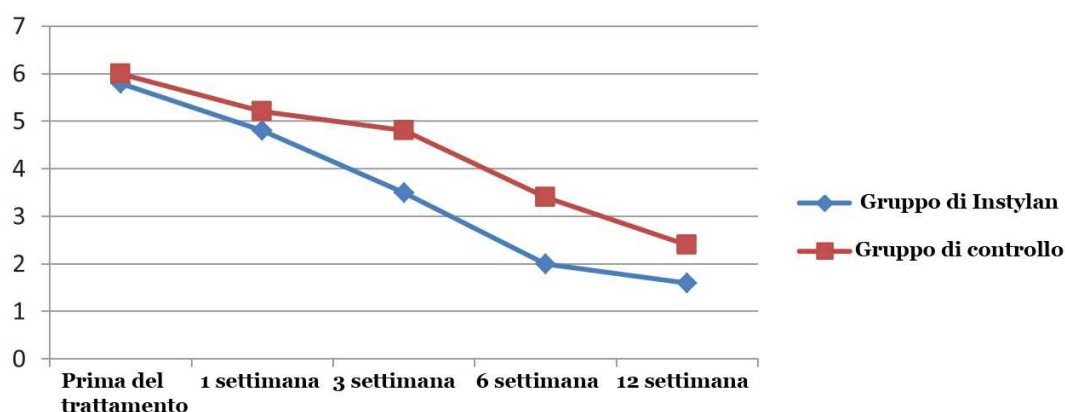


Fig. 2. La frequenza media di nicturia nei gruppi di studio

INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

Secondo i parametri di uroflussometria la velocità massima e media della minzione in entrambi i gruppi di studio non differivano in modo significativo, ma il volume medio di minzione nel gruppo di controllo di pazienti è aumentato del 88 ml, mentre nel gruppo di pazienti che hanno ricevuto Instylan – del 138 ml. Inoltre nel gruppo di Instylan il volume di minzioni è drasticamente aumentato durante le prime 3 settimane di trattamento (Tabella. 5).

Tabella 5. Valori medi dei dati di ricerca uroflussometrica

Gruppo di Instylan				Gruppo di controllo			
Periodo di controllo	Velocità max, ml/min	Velocità media, ml/min	Volume, ml	Periodo di controllo	Velocità max, ml/min	Velocità media, ml/min	Volume, ml
Prima di trattamento	10,2	8,2	128	Prima di trattamento	11,0	8,8	116
1° settimana	12,4	10,6	188	1° settimana	12,2	10,4	142
3° settimana	13,8	12,0	224	3° settimana	14,0	12,2	158
6° settimana	15,0	13,4	248	6° settimana	15,0	13,0	182
12° settimana	18,2	14,6	266	12° settimana	17,8	14,2	204

Visti i dati della ricerca, il volume medio di urina residua fino a 12 settimane di osservazione è diminuita in entrambi i gruppi: a 16 ml nel gruppo di pazienti studiati, a 42 ml nel gruppo di controllo. In particolare bisogna notare che in gruppo di pazienti che hanno ricevuto Instylan il volume medio di urina residua dopo la prima settimana di trattamento è diminuito da 84 a 32 ml (più di 2,5 volte) rispetto al gruppo di controllo – da 80 a 68 ml (Figura 3).

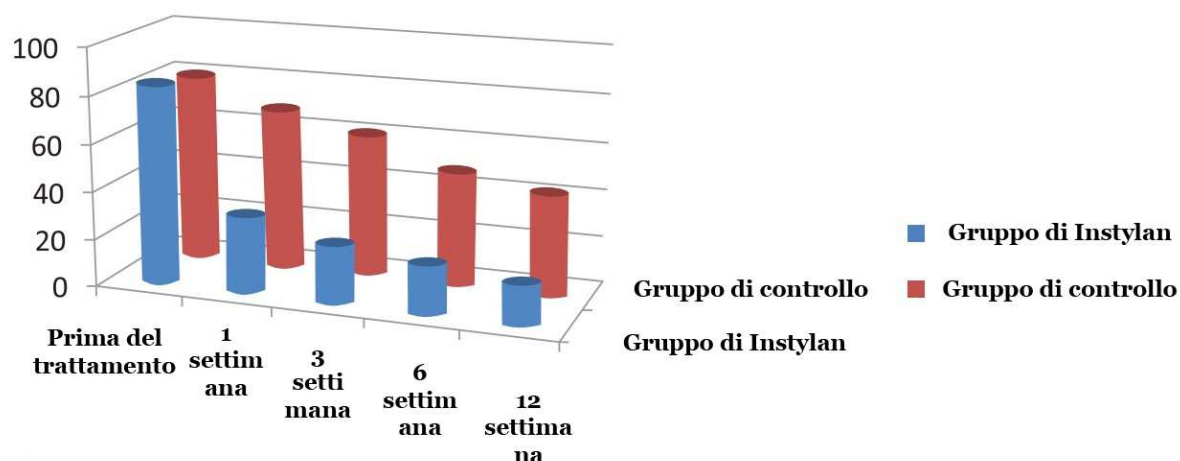


Fig. 3. Valutazione comparativa di determinazione di urina residua

INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

Dopo 3 settimane di studio 16 (83%) pazienti trattati con Instylan hanno valutato la loro qualità di vita come soddisfacente (indice della qualità della vita L = 2) rispetto al gruppo di controllo (indice della qualità della vita L = 4) che per la maggior parte non ha raggiunto indici soddisfacenti prima della fine di osservazione (Fig. 4).

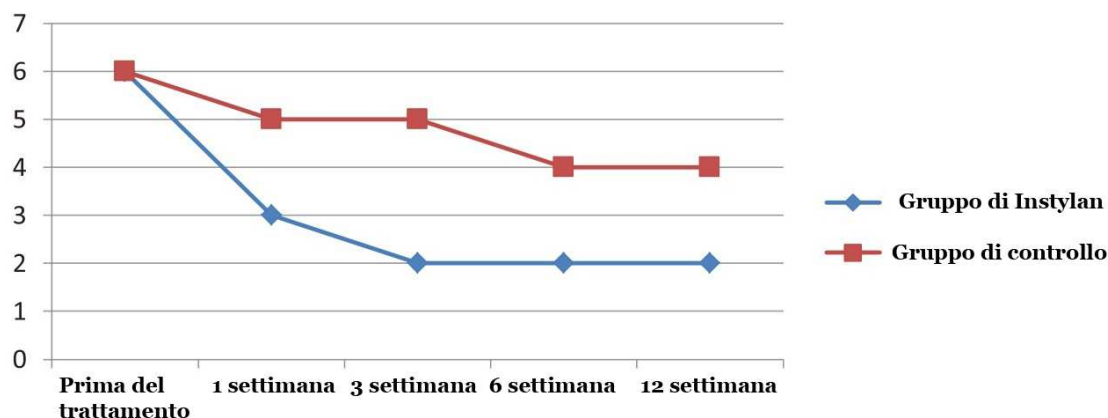


Fig. 4. L'indice della qualità della vita (L)

Pertanto, applicazione endovesicale di ialuronato di sodio (Instylan) è un metodo efficace per il trattamento di varie forme di cistite cronica nel periodo postoperatorio dopo resezione transuretrale della parete della vescica che si ottiene attraverso la riduzione dei fenomeni di disuria, frequenza di nicturia, il volume residuo di urina, aumento di volume della minzione e, infine, fornisce un significativo miglioramento della qualità di vita dei pazienti.