

Kyselina hyaluronová – použití v urologické praxi

MUDr. Hana Musilová

Urologické oddělení, Slezská nemocnice Opava

Kyselina hyaluronová je polysacharid s mnohostranným uplatněním. V urologii našla své místo v mnoha využitích. Uplatňuje se v rámci prevence recidiv infekcí dolních cest močových, léčby post-radiační cystitis či syndromu chronické bolesti močového měchýře. Dále má využití v andrologii i v dětské urologii.

Klíčová slova: kyselina hyaluronová, prevence recidiv infekcí dolních cest močových, syndrom primární bolesti močového měchýře, post-radiační cystitis, andrologie, stresová inkontinence, striktura uretry, dětská urologie.

Hyaluronic acid – use in practical urology

Hyaluronic acid is a polysaccharide with various utilization. In urology, hyaluronic acid found its place in many uses. It is applied in prevention of recurrence of lower urinary tract infections, treatment of post-radiation cystitis or in therapy of primary bladder pain syndrome. It is also used in andrology or pediatric urology.

Key words: hyaluronic acid, prevention of recurrent lower urinary tract infections, post-radiation cystitis, andrology, stress urinary incontinence, urethral stricture, pediatric urology.

Úvod

Kyselina hyaluronová je polysacharid, který má širokou škálu uplatnění v mnoha lékařských, ale i v chemických a biologických oborech.

Za objevitele kyseliny hyaluronové se považují Karl Meyer a John Palmer, kteří v roce 1934 poprvé zveřejnili článek v časopise *Journal of Biological Chemistry* s popisem neobvyklého polysacharidu s extrémně vysokou molekulární hmotností izolovanou z hovězího sklivce. Tomuto polysacharidu dali název kyselina hyaluronová. Název odvodili od slova „hyaloid“ (sklovitý či jako sklu podobný). V následujících 10 letech byla kyselina hyaluronová objevena v dalších orgánech, jako je kloubní tekutina, pupečník, či jako součást obratlových tkání. Dále byla izolována z kapsuly bakteriální skupiny *Streptococcus A* a *C*.

První lékařské využití kyseliny hyaluronové bylo popsáno v roce 1943 za 2. světové války. Ruský lékař N. F. Gamaleya pro ošetření omr-

zlin vytvořil obvazový materiál s extraktem z pupečníku s názvem „faktor regenerace“ (1).

Kyselina hyaluronová v prevenci recidiv infekcí dolních cest močových

Kyselina hyaluronová je součástí ochranné bariéry urotelu. Poškozená glykosaminoglykanová (GAG) vrstva zvyšuje možnost bakteriální adherence a infekce. Toto poškození se ukazuje jako příčinný činitel vzniku recidiv infekcí močových cest (IMC) (2).

Intravezikální instilace přípravků s hyaluronátem sodným (Flaveran®, Cystistat®, Hyacyst®) či přípravků s kombinací kyseliny hyaluronové a chondroitin sulfátu s vápenatými ionty (Ialuril® Prefill) mají za úkol obnovení GAG vrstvy uroepitelu s následným snížením recidiv infekcí dolních cest močových. Přípravky s kyselinou hyaluronovou se aplikují pomocí jednorázového katétru intravezikálně a paci-

ent má následně za úkol udržet náplň v měchýři po dobu 30–120 minut. Ve studiích byla použita různá léčebná schémata. Nejčastěji bylo použito schéma zahrnující aplikaci 1× týdně v průběhu prvního měsíce, následované aplikacemi ve dvoutýdenních či měsíčních intervalech s variabilní délkou celkové léčby.

Výsledky studií svědčí pro lepší efekt kombinovaných preparátů než přípravků obsahujících pouze kyselinu hyaluronovou (3).

Česká studie z let 2018–2019 se zaměřila na efekt přípravku Flaveran® v prevenci IMC. Do studie bylo zahrnuto sedm pacientek s recidivou IMC, pouze u jedné pacientky se po léčbě snížil počet recidiv IMC (4).

Kyselina hyaluronová v léčbě syndromu chronické bolesti močového měchýře

Chronická bolest močového měchýře je definovaná jako nepříjemný pocit (bolest, tlak,

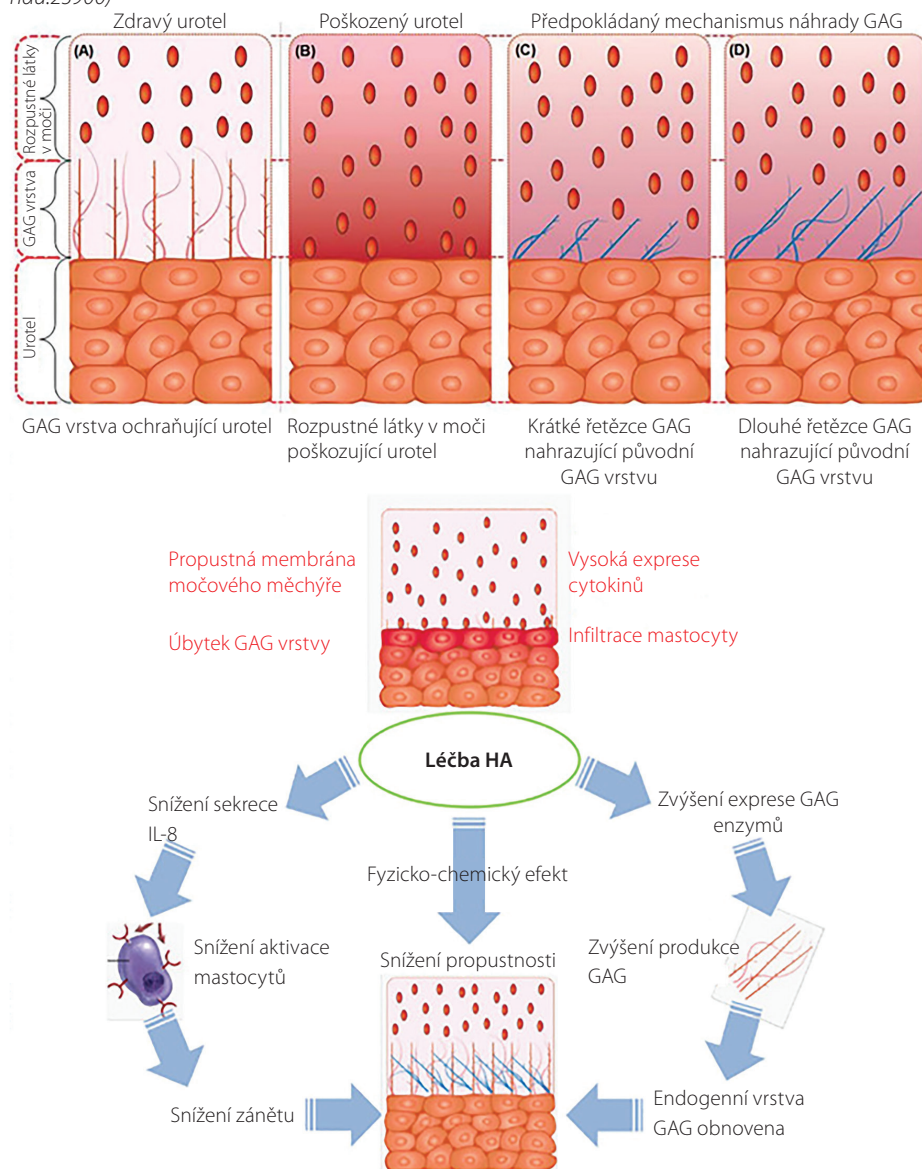


MUDr. Hana Musilová
Urologické oddělení, Slezská nemocnice Opava
hana.musilova@snopava.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(2):64-67
Článek přijat redakcí: 23. 3. 2023
Článek přijat k publikaci: 10. 5. 2023

INZERCE

Obr. 1. Účinek kys. hyaluronové na urotel (převzato z <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/nau.23900>)



dyskomfort) vztahující se k močovému měchýři. Často bývá spojená s iritačními příznaky dolních cest močových, jako jsou urgencye a polakisurie, typické jsou rovněž dysurie. Obtíže trvají déle než 6 týdnů bez průkazu infekce či jiné blíže stanovené etiologie obtíží. Syndrom chronické bolesti močového měchýře se řadí mezi chronické bolestivé stavy vyvolávající stres a mohou vést ke snížení kvality života. V případě syndromu chronické bolesti močového měchýře se významně snižuje funkce urotelu včetně redukce GAG vrstvy ztrátou chondroitin sulfátu, aberantní exprese adhezních molekul, abnormální diferenciace urotelu se ztrátou bariérové funkce (5).

Lai et al. ve své studii popsali schéma instalace 40 mg kyseliny hyaluronové intravezikální-

ně v týdenních intervalech po dobu čtyř týdnů následované 5 instilacemi v měsíčních intervalech. Toto dávkování bylo srovnatelné s dávkou 40 mg kyseliny hyaluronové každé dva týdny do celkového počtu 12 dávek. Studie ukázala, že v obou srovnávaných skupinách došlo k výrazné úpravě symptomů a zvýšení indexu kvality života (6).

I když použití kyseliny hyaluronové jako náhrada GAG vrstvy je v praxi již 20 let, mnoho studií není kontrolovaných a s malým počtem pacientů. Doporučené postupy Evropské urologické společnosti (EAU Guidelines, 2023) uvádějí použití intravezikální instilace kyseliny hyaluronové či chondroitin sulfátu v léčbě primární bolesti močového měchýře před dalšími invazivními metodami (7).

Kyselina hyaluronová v léčbě post-radiační cystitis

Radioterapie (RT) v rámci léčby karcinomu prostaty narušuje kontinuitu GAG vrstvy sliznice močového měchýře projevující se obrazem post-radiační cystitis. Intravezikální aplikace kyseliny hyaluronové v kombinaci s chondroitin sulfátem napomáhá obnově GAG vrstvy (8). Prospektivní studie z roku 2016 zahrnuje 80 mužů léčených RT pro karcinom prostaty. Z toho 37,5 % pacientů hlásilo klinicky relevantní LUTS. Symptomatictí pacienti obdrželi intravezikální instilaci preparátem obsahujícím kyselinu hyaluronovou s chondroitin sulfátem v týdenním režimu v prvním měsíci. Následně v 6., 8. a 12. týdnu. LUTS byly hodnoceny na začátku a po ukončení RT, následně na začátku a po ukončení instilační terapie pomocí ICSI/ICPI dotazníku. Instalační terapie výrazně snížila post-radiační LUTS ($P < 0,001$) a obtěžující příznaky ($P = 0,006$) (9).

Kyselina hyaluronová v andrologii

V andrologii použití kyseliny hyaluronové bylo popsáno v léčbě ejaculatio praecox a Peyronieho choroby (10).

V případě předčasné ejakulace se jedná o snížení senzitivity augmentací penisu pomocí injekční aplikace kyseliny hyaluronové do glans penis. Tato metoda je zvláště oblíbená převážně v Asii. Tato technika se ukázala v randomizované kontrolované studii jako bezpečná s mírným, ale významným prodloužením intravaginálního intervalu do ejakulace (intravaginal ejaculatory latency time – IELT). I přes slibné výsledky této metody EAU Guidelines 2023 nabádají k opatrnosti při užití injekční aplikace kyseliny hyaluronové do glans penis ve srovnání s jinými alternativami v rámci léčby předčasné ejakulace (11).

V prospektivní kontrolované studii z roku 2021 bylo injekční aplikací kyseliny hyaluronové do glans penis docíleno zvýšení maximální glandulární cirkumference v 1., 3. a 6. měsíci sledování. Cílem studie bylo prodloužení IELT s následným zvýšeným sexuálním uspokojením v 64,9 %, 70,3 % a 78,4 % ve srovnání s kontrolní skupinou (12).

V rámci konzervativní léčby Peyronieho choroby lze užít injekční intraleziózní aplikaci kyseliny hyaluronové. V nerandomizované

studii byl srovnáván efekt intralezionální aplikace kyseliny hyaluronové s intralezionální aplikací verapamilu v akutní fázi Peyronieho choroby. Výsledkem bylo výrazné snížení bolestivosti a zakřivení penisu se současným zlepšením erektilní funkce hodnocené pomocí dotazníku IIEF-15 ve skupině s kyselinou hyaluronovou (13). Prospektivní randomizovaná studie fáze III prokázala lepší efekt na zmírnění zakřivení penisu a na celkovou sexuální spokojenost při kombinaci perorálního a intralezionálního podání kyseliny hyaluronové, než u samotné intralezionální aplikace u mužů s časným začátkem Peyronieho choroby (14). I přes tyto slibné výsledky aktuální EAU Guidelines 2023 nedoporučují použití intralezionální aplikace kyseliny hyaluronové samotné či v kombinaci s perorálním podáním k léčbě Peyronieho choroby mimo klinické studie (11).

Kyselina hyaluronová v léčbě stresové inkontinence

Periuretrální či transuretrální injekční implantáty jsou považovány za minimálně invazivní chirurgické řešení stresové inkonti-

nence u žen. V rámci studií bylo vyzkoušeno mnoho materiálů, ať biologických či syntetických. Jednu z variant implantátů představoval dexamonomer kyseliny hyaluronové. Tento implantát avšak vykazoval vysoký výskyt nežádoucích účinků v místě aplikace, především tvorbu sterilních abscesů. Proto byl tento přípravek k léčbě stresové inkontinence stažen z trhu (15).

Kyselina hyaluronová v rámci profylaxe vzniku striktury uretry a hrdla močového měchýře

Recidiva striktury uretry po endoskopické uretrotomii představuje častou komplikaci. V rámci randomizované kontrolované studie z roku 2013 byla zkoušena aplikace preparátu s kombinací kyseliny hyaluronové a karboxymethylcelulózy ihned po provedení optické uretrotomie. Výsledky byly povzbudivé. Pouze u 9,4 % pacientů po aplikaci kyseliny hyaluronové byla uretrografií verifikována recidiva striktury, v kontrolní skupině ve 22,9 % (16). Avšak je potřeba dalších studií k ověření příznivého efektu tohoto využití kyseliny hyaluronové a případnému uvedení do praxe (17).

Kyselina hyaluronová v dětské urologii

V dětské urologii využíváme v rámci chirurgické terapie vezikoureterálního refluxu (VUR) injekční suburetrální implantáty tvořené z dextranomeru kyseliny hyaluronové (Deflux™, Dexell®). Pomocí cystoskopu je implantát injekčně aplikován pod intramurální část ureteru do submukózy. Implantát elevuje ureterální ústí a podpoří distální ureter. Výsledkem je zúžení ureterálního ústí, které zabraňuje refluxu moči do močovodu a stále umožňuje antegrádní tok moči. Mikční cystografie nám může pomoci s predikcí úspěchu endoskopického výkonu – u VUR v mikční fázi je vyšší pravděpodobnost úspěchu než u VUR v plnicí fázi (18).

Závěr

Využití kyseliny hyaluronové je mnohostranné. Použití najdeme téměř ve všech oborech medicíny. V urologii si svoje místo kyselina hyaluronová již našla. S postupem času budeme nacházet další způsoby, jak tento polysacharid ještě lépe využít.

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

- Selyanin MA, Boykov P, Khabarov VN. Hyaluronic Acid: Pre-paration, Properties, Application in Biology and Medicine, First Edition; 2015 John Wiley & Sons, Ltd. Published 2015 by John Wiley & Sons, Ltd.; 17-20.
- Iavazzo C, Athanasios S, Pitsouni E, et al. Hyaluronic acid: an effective alternative treatment of interstitial cystitis, recurrent urinary tract infections, and hemorrhagic cystitis? Eur Urol. 2007;51:1534-1541. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17383810/>.
- Goddard JC, Janssen D. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29181550>.
- Horňák J, Veselý Š, Havlová K, Babjuk M. Prevence recidivujících cystitid pomocí roztoku hyaluronátu sodného Flaveran®. Ces Urol. 2020;24(3):207-213.
- Wyndaele JJ, Riedl C, Taneja R, et al. GAG replenishment therapy for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Neurology and Urodynamics. 2018;1-10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30592544/>.
- Lai MC, Kuo YC, Kuo HC. Intravesical hyaluronic acid for interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a comparative randomized assessment of different regimens; Int. J. Urol. 2013;20:203-207. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22925498/>.

- Engeler D, Baranowski AP, Berghmans B, et al. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain; European Association of Urology. 2023;45:55.
- Klečka J. Hyaluronát sodný – prevence a léčba urologické toxicity při onkologické terapii. Urol. praxi. 2021;22(4):181-184.
- Gacci M, Saleh O, Giannesi C, et al. Bladder Instillation Therapy With Hyaluronic Acid and Chondroitin Sulfate Improves Symptoms of Postirradiation Cystitis: Prospective Pilot Study. Clin. Genitourin. Cancer. 2016;14(5):444-449. doi: 10.1016/j.clgc.2016.01.016. Epub 2016 Feb 8; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26953222/>.
- Zucchi A, Scropio FI, Capogrosso P, et al. Clinical use of hyaluronic acid in andrology: A review; Andrology. 2022;10(1):42-50. doi: 10.1111/andr.13083. Epub 2021 Aug 2; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34297894/>.
- Salonia A, Bettocchi C, Capogrosso P, et al. Verze P. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology. 2023;73:103.
- Shebl S, Ali S, Shokr M. Hyaluronic acid injection in the glans penis for the treatment of refractory premature ejaculation: a prospective, controlled study. Andrologia. 2021;53(7):e14084. doi: 10.1111/and.14084. Epub 2021 Apr 30; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33930204/>.
- Cocci A, Maida FD, Cito G, et al. Comparison of Intravesical Hyaluronic Acid vs. Verapamil for the Treatment of Acute Pha-

- se Peyronie's Disease: A Prospective, Open-Label Non-Randomized Clinical Study. World J Mens Health. 2021;27(6):756-762. doi: 10.1089/end.2012.0613. 9: 352. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32009312/>.
- Cai T, Tiscione D, Favilla V, et al. Oral Administration and Intravesical Injection of Hyaluronic Acid Versus Intravesical Injection Alone in Peyronie's Disease: Results from a Phase III Study. World J Mens Health. 2021;39(3):526-532. Published online 2020 Aug 14. doi: 10.5534/wjmh.200048; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8255397/>.
- Kirchin V, Page T, Keegan PE, et al. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst. Rev. 2012;CD003881; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22336797/>.
- Chung JH, Kang DH, Choi HY, et al. The effects of hyaluronic acid and carboxymethylcellulose in preventing recurrence of urethral stricture after endoscopic internal urethrotomy: a multicenter, randomized controlled, single-blinded study. J. Endourology. 2013;27(6):756-762. doi: 10.1089/end.2012.0613; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23470209/>.
- Lumen N, Campos-Juanatey F, Dimitropoulos K, et al. EAU Guidelines on Urethral Strictures. European Association of Urology. 2023;12.
- Radmayr C, Bogaert G, Burgu B, et al. EAU Guidelines on Paediatric Urology. European Association of Urology. 2023;73.