

P R A C E P O G L Ą D O W E
ginekologia

Zespół bolesnego pęcherza – problem urologiczno-ginekologiczny

Bladder Pain Syndrome – an urological-gynecological problem

Ząbkowski Tomasz, Bortnowski Leszek, Zieliński Henryk

Klinika Urologii Wojskowego Instytutu Medycznego Centralnego Szpitala Klinicznego MON,
Warszawa, Polska

Streszczenie

Zespół bolesnego pęcherza jest dla urologów w dalszym ciągu wyzwaniem zarówno w diagnostyce jak i w leczeniu. Etiopatogeneza choroby nie jest dokładnie znana. Uważa się, że przyczyną zespołu bolesnego pęcherza jest dysfunkcja urotelium polegająca na uszkodzeniu warstwy ochronnej glikozoaminoglikanów /bariery chroniącej urotelium przed przyleganiem bakterii i penetracją związków toksycznych/ przez bakterie.

Do najczęstszych objawów zgłaszanych przez pacjentów możemy zaliczyć: zlokalizowany nadłonowo ból, który narasta wraz z wypełnianiem pęcherza i który ustępuje, przynajmniej częściowo po mikcji, parcia nagłące na mocz, częstomocz – nawet kilkadziesiąt mikcji na dobę. W badaniu ogólnym moczu nie stwierdza się zmian patologicznych, a posiewy moczu są jałowe. Rozpoznaje się go metodą eliminacji pozostałych przyczyn dolegliwości bólowych. Szacuje się, że około 90% zachorowań dotyczy kobiet.

Stosowane dotychczas leczenie pod postacią glikokortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych oraz leków antyalergicznymi nie przyniosło pożądanych wyników. Nieustanne poszukiwanie satysfakcjonującego sposobu leczenia doprowadziło do wprowadzenia kwasu hialuronowego, który spowodował przerwanie uporczywego zespołu bolesnego pęcherza i jego objawów. Kwas hialuronowy wchodząc w związek z glikozoaminoglikanami w obrębie urotelium wpływa na zmniejszenie przepuszczalności substancji drażniących.

Najczęściej zaleca się 4-8 instylacji z 40mg hialuronianu sodu w 50 ml roztworu soli fizjologicznej tygodniowo przez okres 1-2 miesięcy, a następnie kontynuacja terapii przez kolejne 6 lub 8 miesięcy z częstotliwością jednej instylacji w miesiącu.

Metoda ta jest dla pacjentów szansą na szybkie oraz skuteczne zmniejszenie się bolesnych i uciążliwych objawów ze strony pęcherza moczowego.

Słowa kluczowe: **zespół bolesnego pęcherza / kwas hialuronowy /
/ instylacje dopęcherzowe /**

Adres korespondencyjny:

Tomasz Ząbkowski
Klinika Urologii Wojskowego Instytutu Medycznego
Centralnego Szpitala Klinicznego MON
00-909 Warszawa, ul. Szaserów 128, Polska
tel: 0 502-054-499
e-mail: tom.uro@wp.pl

Otrzymano: 29.10.2010
Zaakceptowano do druku: 20.02.2011

Summary

Bladder Pain Syndrome remains a great challenge for urologists, both in diagnostics and treatment. Etiopathogenesis of the disease is unknown. It is reported that the reason for Bladder Pain Syndrome is the urothelium dysfunction resulting in the destruction of the protective glycosaminoglycan layer /barrier protecting the urothelium from bacteria adhesion and penetration of toxic substances/ by bacteria.

It is considered to be a syndrome of dysuria and diuresis. Urine analysis usually is normal. It is diagnosed after exclusion of other causes leading to painful symptoms. It is estimated that 90% of the cases of the disease concern women.

Treatment with glycocorticosteroids, antihistaminic drugs and antiallergic drugs was not successful. The attempts to find the right method of treatment led to the introduction of hyaluronic acid, which alleviated Bladder Pain Syndrome and its symptoms.

Hyaluronic acid reacting with glycosaminoglycans on the bladder decreases penetrability of irritant substances. The patients were treated with 4-8 weekly instillations – 40mg of hyaluronic acid in 50ml NaCl solution for 1-2 months.

After the last instillation, therapy is repeated for the next 6-8 months with one instillation monthly.

This method is for patients a chance for getting rid of painful symptoms from the bladder.

Key words: **Bladder Pain Syndrome / hyaluronic acid / bladder instillations /**

Wprowadzenie

Spośród wielu chorób układu moczowego jednostką o najbardziej niejasnej etiologii i trudną do zdiagnozowania jest zespół bolesnego pęcherza.

W 1887 r. Skene jako pierwszy podał definicję tego schorzenia, charakteryzując je jako stan zapalny błony śluzowej pęcherza moczowego. Natomiast w 1915 r. Guy Hunner spopularyzował to schorzenie jako śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (*interstitial cystitis* – IC). Przedstawił on przypadek 8 kobiet z wieloletnimi dolegliwościami bólowymi w okolicy nadłonowej, uczuciem bolesnego parcia na mocz, częstym oddawaniem moczu w ciągu dnia oraz w nocy. Cystoskopowo zaobserwował u tych pacjentek zmiany błony śluzowej pęcherza o typie liniowych ubytków, a nawet głębokich owrzodzeń. Zmiany te zostały nazwane jego imieniem – wrzód Hunnera i uznano je za patognomiczne dla tego schorzenia [1].

W 1951 r. Bourque opisał łącznie zespół cewkowy, śródmiąższowe zapalenie pęcherza oraz zapalenie gruczołu krokowego jako zespół podobnych objawów; częstomoczu o nieustalonej przyczynie, parę naglących, bólów w okolicy nadłonowej oraz w kroczu, osłabienia strumienia moczu, uczucia niecałkowitego opróżnienia pęcherza po mikcji, a także objawów ze strony narządów płciowych [2].

BPS – *Bladder Pain Syndrome* – zespół bolesnego pęcherza to występowanie silnego nadłonowego bólu skojarzonego z wypełnianiem się pęcherza moczowego, któremu towarzyszą inne objawy, takie jak: zwiększona częstość mikcji dziennych i nocnych przy braku objawów infekcji lub innych patologii pęcherza moczowego. Najczęstszym objawem jest zlokalizowany nadłonowo ból, który narasta wraz z wypełnianiem pęcherza i który ustępuje, przynajmniej częściowo po mikcji.

Zespół bolesnego pęcherza moczowego powoduje szereg niedogodności życiowych. Ponad połowa pacjentów cierpi na depresję, bezsenność i brak apetytu, zaś u 1/3 chorych obserwuje się objawy lękowe i niechęć do podejmowania jakichkolwiek decyzji.

Według badań *Urban Institute of Washington* u pacjentów cierpiących na BPS, myśli o samobójstwie występują cztery razy częściej niż w zdrowej populacji.

Średni wiek pacjenta cierpiącego na BPS to 40 lat, natomiast 25% chorych to pacjenci poniżej 30 roku życia.

Według danych *Interstitial Cystitis Association* szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych około 450 tysięcy pacjentów choruje na zespół bolesnego pęcherza, w tym 90% kobiet [3]. Uważa się, że przyczyną tego stanu mogą być zmiany poziomów hormonów płciowych w trakcie cyklu. Pacjentki z zespołem bolesnego pęcherza odczuwają znacznie większe dolegliwości bólowe tuż przed owulacją. Stwierdzono również znacznie mniejszą intensywność bólową, a nawet jej zanik w czasie ciąży [4].

Etiopatogeneza

Główną przyczyną zespołu bolesnego pęcherza jest dysfunkcja urotelium polegająca na uszkodzeniu warstwy ochronnej glikozoaminoglikanów /bariery chroniącej urotelium przed przyleganiem bakterii i penetracją związków toksycznych/ przez bakterie. Prowadzi to do „syndromu przeciekającego nabłonka” [5, 6].

Jest to przyczyną ułatwionego wnikania do tkanek pęcherza moczowego alergenów, leków, toksyn, bakterii i drażniących związków chemicznych np. potasu. Uszkodzenie to może być przyczyną następnych etapów patogenezy, które mogą spowodować naciekanie ściany pęcherza przez komórki tłuszczne, które uwalniają zaś substancje prozapalne np. histaminę [6]. Prowadzi to do zwiększania przesiąkania przez ścianę naczyń, a w konsekwencji do obrzęku tkanek i dalszego uszkodzenia ściany pęcherza. Dalszy naciekanie makrofagów, komórek tłuszcznych, kinin i prostoglandyn powoduje uczucie bólu, a chymazy i tryptazy uwolnione do tkanek powodują ich dalsze uszkodzenie. Poza tym cytokiny zwiększają stan zapalny [7].

W konsekwencji prowadzi to do powstania reakcji alergicznych i tzw. neurogennego zapalenia. Należy podkreślić, że większość pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza choruje również na alergię, chorobę Leśniowskiego-Crohna, fibromialgię, toczeń rumieniowaty, zespół jelita drażliwego, migrenowe bóle głowy itp. Hormony, a głównie estrogeny są jednym z czynników powodujących degranulację komórek tłuszcznych, co może być przyczyną znacznie częstszego występowania choroby u kobiet niż u mężczyzn [8].

Objawy

Do najczęstszych objawów zgłaszanych przez pacjentów możemy zaliczyć: zlokalizowany nadłonowo ból, który narasta wraz z wypełnianiem pęcherza i który ustępuje, przynajmniej częściowo po mikcji, parcia nagłące na mocz, częstomocz - nawet kilkadziesiąt mikcji na dobę. Objawy te mogą początkowo sugerować zespół pęcherza nadreaktywnego [9]. Chorzy często zwracają uwagę na nasilające się bóle w okolicy podbrzusza i miednicy mniejszej. Poza tym skarżą się na ból narastający wraz z wypełnianiem pęcherza moczowego, ustępujący na krótko po mikcji [6]. W badaniu ogólnym moczu nie stwierdza się zmian patologicznych, a posiewy moczu są jałowe.

National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Disease – NIDDK ustalił kryteria ułatwiające rozpoznanie zespołu bolesnego pęcherza.

W praktyce klinicznej wykorzystuje się rozpoznanie z wykluczenia [10]:

- wiek poniżej 18 roku życia,
- dzienne oddawanie moczu poniżej 8 razy,
- objawy trwające mniej niż 9 miesięcy,
- nieoddawanie moczu w nocy,
- ustąpienie choroby po zastosowaniu leków antyseptycznych i przeciwbakteryjnych,
- zapalenie pochwy,
- rozpoznanie zapalenia bakteryjnego układu moczowego w ostatnich 3 miesiącach,
- kamica pęcherza moczowego lub moczowodu,
- uchyłek cewki moczowej,
- nowotwór cewki moczowej macicy, szyjki macicy i pochwy,
- popromienne zapalenie pęcherza moczowego,
- opryszczka urogenitalna,
- gruźlicze i chemiczne zapalenie pęcherza moczowego,
- nadreaktywność wypieracza,
- objętość cystometryczna pęcherza moczowego powyżej 350ml,
- parcia nagłące przy wypełnieniu pęcherza moczowego powyżej 150ml.

Rozpoznanie

W celu rozpoznania zespołu bolesnego pęcherza moczowego konieczne jest przeprowadzenie uretrocystoskopii i stwierdzenie obecności wrzodu Hunnera lub punktowych krwawych i rozsianych wybroczyn w co najmniej trzech kwadrantach – przynajmniej 10 wybroczyn na kwadrant [10]. Zmiany te określone są jako „kurtyna deszczu”. W czasie uretrocystoskopii należy pobrać wycinki z błony śluzowej pęcherza moczowego oraz przeprowadzić badanie cytologiczne osadu moczu. Pacjenci najczęściej skarżą się na ból podczas wypełniania pęcherza, który ustępuje w trakcie opróżniania [4]. Przeprowadzany jest także test wrażliwości na potas – test Parsonsa, który polega na podaniu dopęcherzowym roztworu chlorku potasu i obserwacji bólowej pacjenta. Badanie urodynamiczne przeprowadzone u tych pacjentów wykazuje mimowolne skurcze wypieracza, które mogą dowodzić jego niestabilności [10].

W praktyce klinicznej do ustalenia rozpoznania jest rzeczą niezbędną przeprowadzenie dokładnego wywiadu z chorym. Metodą eliminacji pozostałych przyczyn dolegliwości bólowych można dokonać diagnozy zespołu bolesnego pęcherza.

Jak dotychczas brak jest substancji spełniającej rolę markera IC. Prowadzone są liczne badania celem określenia takiej substancji.

Obecnie można założyć, że tymi markerami mogą być: czynnik antyproliferacyjny (APF) oraz nabłonkowy czynnik wzrostu wiążący heparynę (HB-EGF – *heparin-binding epidermal growth factor*), a także glikoproteina – składnik warstwy GAG – GP51.

Naukowcy stwierdzili, że w moczu pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza znajduje się czynnik antyproliferacyjny APF, natomiast stężenie *heparin-binding epidermal growth factor* – HB-EGF jest znacznie niższe.

Leczenie

Do momentu, w którym nie zostały jeszcze rozpoznane właściwości kwasu hialuronowego w terapii zespołu bolesnego pęcherza stosowano różne metody terapeutyczne: zarówno farmakologiczne jak i operacyjne, które nie dawały gwarancji skutecznego leczenia. Należały do nich środki farmakologiczne podawane doustnie tj.: leki antyhistaminowe, oksybutynina, sterydy, amitryptylina, niesterydowe leki przeciwzapalne, pochodne pentozanu oraz opioidy. Stosowano również z niewielkim skutkiem instylacje dopęcherzowe z heparyny, lidokainy, DMSO (dwumetylosulfotlenek), i BCG terapii [11, 12].

Wykorzystywano także neurotoksyny – resiniferotoksynę i toksynę botulinową – których działanie polega na porażeniu włókien nerwowych odpowiedzialnych za powstanie zapalenia neurogenego.

W leczeniu operacyjnym wykorzystywano następujące metody:

- hydrodystensji – rozciągnięcie pęcherza na skutek podania płynu w czasie cystoskopii [13,14],
- elektrosekcję przezcewkową i elektrokoagulację z usunięciem wrzodu Hunnera,
- sympatectomię w celu likwidacji bólu i odnerwienia pęcherza moczowego [15],
- wycięcie pęcherza (cystectomy) – lub powiększenie objętości przy użyciu jelita (enterocystoplastyka) – w zaawansowanych przypadkach, gdy choroba powodowała rozległe zwłóknienie ściany i doprowadzała do poważnego zmniejszenia objętości pęcherza moczowego [16, 17, 18].

Ponieważ stwierdzono, że dopęcherzowa heparyna w znacznym stopniu likwiduje objawy zespołu bolesnego pęcherza zwrócono się w kierunku nowych sposobów leczenia ukierunkowanych bezpośrednio na błonę śluzową pęcherza [11, 12].

Nieustanne poszukiwania satysfakcjonującego sposobu leczenia doprowadziło do wprowadzenia – kwasu hialuronowego, który znacznie zmniejszył dolegliwości uporczywego zespołu bolesnego pęcherza i jego objawów. Kwas hialuronowy wchodząc w związek z glikoaminoglikanami w obrębie urotelium wpływa na zmniejszenie przepuszczalności substancji drażniących. Hamuje łączenie się komórek polimorficznych i migracyjnych leukocytów w kompleksy immunologiczne.

Częstotliwość podawania instylacji dopęcherzowych z kwasu hialuronowego jest różna wg poszczególnych autorów i zależy od intensywności objawów ze strony pęcherza moczowego.

Najczęściej zaleca się 4-8 instylacji z 40mg hialuronianu sodu w 50ml roztworu soli fizjologicznej tygodniowo przez

okres 1-2 miesięcy, a następnie kontynuacja terapii przez kolejne 6 lub 8 miesięcy z częstotliwością jednej instylacji w miesiącu [19, 20, 21].

Leczenie objawów BPS jest ogromnym wyzwaniem dla nowoczesnej urologii. Kwas hialuronowy posiada długoterminowy pozytywny wpływ na leczenie objawów bolesnego pęcherza. Znacznie zmniejsza uporczywy ból pęcherza moczowego i przyjmowanie leków przeciwbólowych, likwiduje parcia naglące oraz przyczynia się do zmniejszenia częstotliwości oddawania moczu w dzień i w nocy u ok. 75% pacjentów [22]. Wynika to z jego właściwości ochronnych na warstwę glikozoaminoglikanów w obrębie *urotelium*. Aby utrzymać poprawę stanu zdrowia pacjenta należy jednak kontynuować terapię.

Piśmiennictwo

- Hanno P. Interstitial cystitis and related diseases. In: *Campbell's Urology*, 9th ed. Ed: Walsh P, Retik A, Vaughan E. Philadelphia: Saunders W.B. Comp. 2007, 631-662.
- Bourque J. Surgical management of the painful bladder. *J Urol*. 1951, 65, 25-35.
- Anjum M, Dzik-Jurasz A, Azzopardi A, Mufti G. Interstitial cystitis in men. *Int Urol Nephrol*. 1996, 28, 327-332.
- Hanno P, Baranowski A, Fall M, [et al.]. Painful bladder syndrome (including interstitial cystitis). In: *Incontinence*. Eds. Abrams P, Wein A, Cardozo L, [et al.]. Health Publications LTD. 2005, 1457-1520.
- Chancellor M, Yoshimura N. Treatment of interstitial cystitis. *Urology*. 2004, 63, 85-92.
- Sant G, Theoharides T. Interstitial cystitis. *Curr Opin Urol*. 1999, 9, 297-302.
- Theoharides T, Sant G, el-Mansoury M, [et al.]. Activation of bladder mast cells in interstitial cystitis: a light and electron microscopic study. *J Urol*. 1995, 153, 629-636.
- Pang X, Cortreau-Bibbo M, Sant G, Theoharides T. Bladder mast cell expression of high affinity oestrogen receptors in patients with interstitial cystitis. *Br J Urol*. 1995, 75, 154-161.
- Nowara A, Witek A, Wilk K. Overactive bladder – definition, epidemiology, pathogenesis. *Ginekol Pol*. 2007, 78, 484-487.
- Gillenwater J, Wein A. Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland. *J Urol*. 1988, 140, 203-206.
- Dell J, Parsons C. Multimodal therapy for interstitial cystitis. *J Repord Med*. 2004, 49, 243-252.
- Hansen H. Interstitial cystitis and the potential role of gabapentin. *South Med. J.* 2000, 93, 238-242.
- Dunn M, Ramsden P, Roberts J, [et al.]. Interstitial cystitis, treated by prolonged bladder distension. *Br J Urol*. 1977, 49, 641-645.
- Turner K, Stewart L. How do you stretch a bladder? A survey of UK practice, a literature review, and a recommendation of a standard approach. *NeuroUrol Urodyn*. 2005, 24, 74-76.
- Milner W, Garlick W. Selective sacral neurectomy in interstitial cystitis. *J Urol*. 1957, 78, 600-604.
- Dounis A, Gow J. Bladder augmentation a long-term review. *Br J Urol*. 1979, 51, 264-268.
- Seddon J, Best L, Bruce A. Intestincystoplasty in treatment of interstitial cystitis. *Urology*. 1977, 10, 431-435.
- Nurse D, Parry J, Mundy A. Problems in the surgical treatment of interstitial cystitis. *Br J Urol*. 1991, 68, 153-154.
- Kallestrup E, Jorgensen S, Nordling J, Hald T. Treatment of interstitial cystitis with Cystistat: A hyaluronic acid product. *Scand J Urol Nephrol*. 2005, 39, 143-147.
- Leppilähti M, Hellström P, Tammela T. Effect of diagnostic hydrodistension and four intravesical hyaluronic acid instillations on bladder ICAM-1 intensity and association of ICAM-1 intensity with clinical response in patients with interstitial cystitis. *Urology*. 2002, 60, 46-51.
- Morales A, Emerson L, Nickel J, Lundie M. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol*. 1996, 156, 45-48.
- Lavazzo C, Athanasiou S, Pitsouni E, Falagas M. Hyaluronic acid: an effective alternative treatment of interstitial cystitis, recurrent urinary tract infections and hemorrhagic cystitis? *Eur Urol*. 2007, 51, 1534-1540.

KOMUNIKAT

Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej
I Katedra Ginekologii i Położnictwa
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

oraz

Centrum Medyczne „Być kobietą ...”

mają zaszczyt zaprosić na

Kursy uroginekologiczne

**UTRASONOGRAFIA
UROGINEKOLOGICZNA**

(*Pelvic Floor Sonography*)

cz. I i II

**NOWOCZESNA
PESSAROTERAPIA**

20-21 maja 2011 (pt. i sob.)

Łódź

Zaproszony wykładowca z Niemiec:

Chefartzt dr med. J. Kociszewski

Ausbildungsklinik für rekonstruktive

Beckenboden-Chirurgie; Qualifikation AGUB III,

Schulungszentrum für urogynäkologische Sonographie,

Zertifiziertes Kontinenzentrum Hagen - Witten

Tematyka kursu:

- **Usg miednicy mniejszej z wykorzystaniem głowicy przezpochowej 2D:**
 - diagnostyka przed terapią zachowawczą i operacyjną
 - planowanie zabiegu z wykorzystaniem badania usg
 - diagnostyka po nieudanych zabiegach w zakresie przyczyn niepowodzeń i powikłań
 - **optymalizacja doboru operacji**
- Praktyczne aspekty **nowoczesnej pessaroterapii** stosowanej tylko na dzień: indywidualny dobór rodzaju i rozmiaru.

Szczegółowe informacje:

www.uroginekologia.info.pl

Zgłoszenia uczestnictwa:

uroginekologia@gmail.com

(ograniczona liczba miejsc!)

W imieniu Komitetu Organizacyjnego:

prof. dr hab. med. J. Suzin

Koordynator:

dr n. med. Edyta Właziak

tel. 0- 502 626 675

dr n. med. Grzegorz Surkont

tel. 0- 501 587 964