

Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta

**Intersticiální cystitida – vývoj syndromu chronické pánevní
bolesti, urodynamických a endoskopických nálezů v závislosti
na morfologii urotelu močového měchýře a zvolené léčbě**

MUDr. Libor Zámečník, FEBU

Praha 2007

Postgraduální doktorské studium biomedicíny
při UK a AV ČR v Praze

1. lékařská fakulta University Karlovy v Praze

Obor experimentální chirurgie

Předseda oborové rady:
Prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc.

Adresa pracoviště:

Urologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze
Přednosta: Prof. MUDr. J. Dvořáček, DrSc.
Ke Karlovu 6, Praha 2

Školitel: **Prof. MUDr. Tomáš, Hanuš, DrSc.**
Urologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Obsah

Prohlášení

Poděkování

Seznam použitých zkratk

1. Úvod do problematiky

1.1 Intersticiální cystitida – definice

1.2 Historie

1.3 Epidemiologie intersticiální cystitidy

1.3.1 Prevalence

1.3.2 Incidence

1.4 Intersticiální cystitida u mužů

1.5 IC u dětí a dospívajících

1.6 Genetika u IC

2. Etiopatogeneze

2.1 Infekce

2.2 Dysfunkce urotelu / defekt glykosaminoglykanové vrstvy urotelu

2.3 Autoimunita

2.4 Neurogenní zánět

2.5 Mastocyty, neuroimunoendokrinní teorie

3. Diagnostika

3.1 Symptomatologie

3.2 Diagnostická kritéria

3.3 Současný přístup k diagnostice IC

3.4 Dotazníky – symptomová skóre

3.4.1 Dotazník Univerzity z Wisconsinu

3.4.2 Dotazník O'Leary-Sant

3.4.3 Mikční karta

3.5 Klinické a endoskopické vyšetřovací metody

3.5.1 Anamnéza

3.5.2 Fyzikální vyšetření

3.5.3 Laboratorní vyšetření

3.5.4 Zobrazovací metody

3.5.5 Urodynamické vyšetření

3.5.6 Kaliový test (Parsonsův test)

3.5.7 Modifikovaný kaliový test

3.5.8 Oxid dusnatý

3.5.9 Cystoskopie

3.5.10 Markery IC

3.5.11 Histopatologie

3.6 Gynekologické aspekty IC

3.6.1 Endometrióza

3.6.2 Vulvodynie

3.6.3 Pánevní infekce, gynekologické malignity

4. Léčba IC

4.1 Příčiny a léčba bolestí u IC

4.1.1 Typy bolesti

4.1.2 Chronická pánevní bolest

4.1.3 Patofyziologie bolesti u IC

4.1.4 Nociceptory bolesti u IC

4.2 Diagnostika a léčba bolesti

4.3 Medikamentózní léčba

4.3.1 Anticholinergika (parasymptolytika)

4.3.2 Analgetika a modulátory bolesti

4.3.2.2 Amitriptylin

4.3.2.3 Gabapentin

4.3.2.4 Pentazocin

4.3.2.5 Tramadol

4.3.2.6 Opiáty

4.3.2.7 Metamizol

4.3.2.8 Capsaicin/Resiniferatoxin

- 4.3.2.9 Botulinum-toxin
- 4.3.3 Protizánětlivé preparáty
 - 4.3.3.1 Nesteroidní antirevmatika
 - 4.3.3.2 Kortikosteroidy
 - 4.3.3.2.1 Prednison
 - 4.3.3.3 Cyclosporin
 - 4.3.3.4 Methotrexat
- 4.3.4 Protialergické preparáty
 - 4.3.4.1 Hydroxyzin
 - 4.3.4.2 Montelukast
- 4.3.5 Imunomodulátory
 - 4.3.5.1 Bacillus Calmette-Guerin (BCG)
 - 4.3.5.2 Suplatast
- 4.3.6 Hormonální modulátory
 - 4.3.6.1 Leuprorelin
 - 4.3.6.2 Tamoxifen
- 4.3.7 Epiteliální “coating” preparáty – protektory
 - 4.3.7.1 Heparin
 - 4.3.7.2 Pentosanpolysulfát sodný (PPS)
 - 4.3.7.3 Hyaluronová kyselina
- 4.3.8 Dimethylsulfoxid
- 4.4 Chirurgická léčba
 - 4.4.1 Endoskopické výkony
 - 4.4.2 Otevřené chirurgické výkony
- 4.5 Elektrostimulace, laser
 - 4.5.1 IVS (intravaginal electric stimulation)
 - 4.5.2 TENS (transcutaneous electric stimulation)
 - 4.5.3 MPFS (maximal pelvic floor stimulation)
 - 4.5.4 SANS
 - 4.5.5 Neuromodulace (direct sacral nerve stimulation)
 - 4.5.6 Laser v léčbě IC
- 4.6 Dietní a režimová opatření
 - 4.6.1 Dieta
 - 4.6.2 Ostatní režimová opatření
- 5. Komplikace
- 6. Prognóza
- 7. Úvod do klinické a experimentální práce
 - 7.1 Granty
 - 7.2 Cíle práce
- 8. Popis a uspořádání studií
 - 8.1 Klinické sledování
 - 8.2 Urodynamické a endoskopické vyšetření
 - 8.3 Histopatologické vyšetření a jeho výsledky
 - 8.3.1 Metodika
 - 8.3.2 Výsledky
 - 8.3.2.1 Mastocyty
 - 8.4 Vyšetření mukopolysacharidů v moči
 - 8.4.1 Metodika
 - 8.4.2 Výsledky
 - 8.4.3 Závěr
- 9. Výsledky
 - 9.1 Přehled dat
 - 9.2 Porovnání jednotlivých skupin z hlediska vstupních hodnot
 - 9.3 Korelace mezi parametry zjišťovanými v průběhu léčby
 - 9.4 Korelace věku, trvání nemoci a vstupních parametrů
 - 9.5 Změny parametrů v průběhu léčby
 - 9.5.1 MAST
 - 9.5.2 KAP
 - 9.5.3 ESSIC

- 9.5.5 ICSI
- 9.5.6 VAS
- 9.5.7 UD
- 9.5.8 Shrnutí
- 9.6 Rozdíly ve výsledcích léčby mezi jednotlivými skupinami.
 - 9.6.1 MAST
 - 9.6.2 KAP
 - 9.6.3 ESSIC
 - 9.6.4. ICPI
 - 9.6.5 ICSI
 - 9.6.6 VAS
 - 9.6.7 UD
 - 9.6.8 Shrnutí
- 9.7 Vliv věku a délky trvání nemoci na průběh léčby
 - 9.7.1 Skupina ME
 - 9.7.2 Skupina IV
 - 9.7.3. Skupina CH
 - 9.7.4 Shrnutí
- 10. Závěry
- 11. Diskuze
- 12. Literatura
- 13. Přílohy

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předloženou práci vypracoval samostatně a použil jsem jen pramenů, které cituji a uvádím v seznamu literatury.

Srpen 2007

Libor Zámečník

Poděkování

Za uvedení do složité problematiky *intersticiální cystitidy*, získané znalosti, vedení během celého studia a cenné připomínky k této práci děkuji svému školiteli prof. MUDr. Tomáši Hanušovi, DrSc., dalším kolegům z Urologické kliniky VFN a 1. LF UK v Praze za jejich účast na vyšetřování pacientů. Za pomoc a zpracování bioptického materiálu děkuji zvláště prof. MUDr. C. Povýšilovi, DrSc. a MUDr. P. Dundrovi z Ústavu patologie VFN a 1. LF UK v Praze. Za statistické zpracování výsledků děkuji Mgr. Marianu Rybářovi a Mgr. Vítězslavu Línkovi.

V neposlední řadě děkuji také přednostovi Urologické kliniky VFN a 1. LF UK v Praze prof. MUDr. Janu Dvořáčkovi, DrSc. za umožnění studia a vzniku této práce.

Seznam použitých zkratek

1,4-MIAA	Metylimidazol-acetic acid
ACTH	Adrenokortikotropní hormon
AMPA	Receptor alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionát
ANA	Antinukleární protilátky
APF	Antiproliferative factor
BCG	Bacillus Calmette-Guerin
BPS	Bladder Pain Syndrome
cGMP	Cyklický guanosin-monofosfát
CNS	Centrální nervový systém
COX	Cyklooxygenáza
DMMCR	Poměr počtu žírných buněk v hladké svalovině detruzoru/počet v submukóze
DMSO	Dimethylsulfoxid
ECP	Eosinophil cationic protein
EGF	Epidermal growth factor
ESSIC	European Society for the Study of Interstitial Cystitis
GAG	Glykosaminoglykany
GP1	Glykoprotein 1
GP51	Glykoprotein 51
HB-EGF	Heparin-binding epidermal growth factor – like growth factor
HLA-DR	Human leukocyte antigen –DR alela
IC	Intersticiální cystitida
ICDB	Interstitial Cystitis Data Base
ICS	International Continence Society
IICA	International Interstitial Cystitis Association
IL	Interleukin
IVS	Intravaginal electric stimulation
MPFS	Maximal pelvic floor stimulation
NIDDK	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases
NIH	National Institutes of Health
NMDA	Receptor N-methyl-D-aspartát
NOS	Nitric oxide synthasis
OLQ	Dotazník O'Leary-Sant
PBS/IC	Painful bladder syndrome/interstitial cystitis
PG	Prostaglandin
PPS	Pentosanpolysulfát sodný
PST	Potassium senzitivity test
PUF	The Pelvic Pain and Urgency/Frequency Symptom scale
rRNA	Ribozómová ribonukleová kyselina
TENS	Transcutaneous electric stimulation
TNF	Tumor necrosis factor
VIP	Vazoaktivní intestinální polypeptid

1. Úvod

1.1 Intersticiální cystitida – definice

Intersticiální cystitida (IC) je chronické, nebakteriální zánětlivé onemocnění stěny močového měchýře a je provázeno velmi bolestivými a nepříjemnými příznaky. Zpočátku může připomínat bakteriální zánět močového měchýře. Tento syndrom je charakterizován motorickou i senzoryckou dysfunkcí močového měchýře. Charakteristickými symptomy jsou: bolest, urgentní a časté močení. Bolest se stupňuje se zvyšující se náplní měchýře. Močení obvykle přinese jen přechodnou úlevu obtížím. Bolest bývá v oblasti podbříšku, malé pánve, někdy vyzařuje do křížové oblasti, do pochvy, tříslel, na stehna (u mužů též do penisu, varlat, skrota a na perineum). U obou pohlaví bývá bolest v uretře (uretrální syndrom). Nucení na močení je prakticky trvalé. Časté močení se objevuje i v noci. Převážně se jedná o onemocnění postihující ženy. Asi 10 % nemocných jsou muži. IC lze nalézt i u dětí, ačkoliv podle dříve uznávaných oficiálních kritérií bylo možno tuto diagnózu určit až u pacientů starších než 18 let.

Onemocnění bylo zařazováno do skupiny nazývané **syndrom bolestivého měchýře** (“painful bladder”) ⁽¹⁾, který zahrnuje bolestivé močení, cystalgie, imperativní močení, polakisurie, nykturie a dysurie při sterilní moči, či pod **syndrom chronické pánevní bolesti** (“chronic pelvic pain syndrome”). Podle definice International Continence Society (ICS) a International Interstitial Cystitis Association (IICA) ^(2,3) je v USA preferován název **painful bladder syndrome/interstitial cystitis** (PBS/IC). Evropská pracoviště sdružující se v European Society for the Study of Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome na své konzultaci v roce 2006 doporučili název **Bladder Pain Syndrome** (BPS). Některé mezikontinentální rozdíly ovšem nejsou pouze v názvu, ale také v názorech na diagnostické algoritmy při podezření na toto onemocnění.

Mezi známé příčiny tohoto syndromu patří poradiační cystitida, specifická cystitida (tuberkulózní, syfilitická či chlamydiová), cystitida po aplikaci cyklofosfamidu či při systémových onemocněních (kolagenózy). Obdobnou mikční symptomatologii lze pozorovat také při karcinomu měchýře, carcinoma in situ či při bakteriální cystitidě. Je tedy nutno vyloučit onemocnění, která vyvolávají chronickou pánevní bolest a mohla by imitovat IC: postižení ilioinguinálního, iliohypogastrického a genitofemorálního nervu,

pánevního sympatiku, hematom musculus pyramidalis, osteitis pubis a adduktorové tendinitidy.

1.2 Historie

První publikovanou zmínkou o příznacích, které se dnes připisují intersticiální cystitidě, byl případ spontánní ruptury močového měchýře v místě ulcerace stěny měchýře. Přestože to není typickým příznakem IC, anamnesticky je dnes tento případ hodnocen jako IC⁽⁴⁾. V roce 1870 popsal Lawson Tait dva případy spontánní ruptury močového měchýře u mladých žen. Obě měly bolesti v podbřišku, bolesti při močení a polakisurie⁽⁵⁾.

Jméno *intersticiální cystitida* dal této chorobě *A. J. C. Skene* ve své knize "Diseases of the Bladder and urethra in women" v roce 1887⁽⁶⁾. Avšak nejčastější jméno, jež je spojováno s IC, je *Guy Hunner*. Tento bostonský chirurg popsal zánětlivou afekci měchýře u několika svých pacientů v roce 1914. Pacientkami byly právě ženy ve věku od 20 do 40 let. Při cystoskopii zjistil, že sliznice měchýře po dotyku začne ihned krváčet jako při vředovém postižení. Toto bylo později označeno jako *Hunneruv vřed*. Sám Hunner se domníval, že příčinou je postižení stěny měchýře v její hloubce. U čtyř z pěti pacientů provedl excizi jako dostačující chirurgickou léčbu a po dobu 10–14 dnů své pacienty léčil instilacemi nitrátů stříbra, což však mělo jen přechodný efekt^(7,8). První velkou skupinou pacientů s diagnostikovanou IC bylo 223 pacientů publikovaných Handem v roce 1949⁽⁹⁾.

1.3 Epidemiologie intersticiální cystitidy

1.3.1 Prevalence

Nejznámější a první systematickou epidemiologickou studií je práce z Finska udávající prevalenci IC 10,6/100 000 všech obyvatel a 18,1/100 000 žen všech věkových skupin⁽¹⁰⁾. Relativně nízké hodnoty incidence zjistili holandští autoři, a to 8 - 16 na 100 000 obyvatel⁽¹¹⁾ a Japonci dokonce jen 4,5 na 100 000 žen, poměr mužů k ženám byl 1:5,8⁽¹²⁾.

V roce 1987 byly v USA provedeny 3 epidemiologické studie mezi 127 urology. Prevalence byla uváděna v hodnotách 16,3 resp. 25,1 resp. 76,3 na 100 000 obyvatel, průměrná prevalence 36,6 na 100 000 obyvatel⁽¹³⁾. Curhan a ost. uvádí prevalenci ve státech Severní Ameriky okolo 55 - 60 na 100 000 žen⁽¹⁴⁾. S novými diagnostickými možnostmi (např. dotazníky aj.) jsou publikována nová data týkající se prevalence: ve vysoce homogenní skupině pacientů ve Finsku – 230/100 000 žen⁽¹⁵⁾ a v USA při použití

O'Leary-Sant dotazníku (OLQ) – 575/100 000 obyvatel a dokonce 12 600/100 000, pokud byla použita PUF škála (The Pelvic Pain and Urgency/Frequency Symptom scale) ^(16,17).

1.3.2 Incidence

Oravisto udává incidenci okolo 0,66 na 100 000 obyvatel Helsinek ⁽¹⁰⁾. Held v USA udává incidenci IC 2,6 případů na 100 000 žen. Incidence IC přímo nekoreluje s tím, zda je pacientka vdaná, či svobodná, s počtem sexuálních partnerů či paritou ⁽¹⁵⁾.

U IC se vyskytuje výrazná *predominance u žen* – až 90 % ⁽¹⁸⁾. Raritní je však výskyt IC u černošského obyvatelstva. Dostupné údaje vykazují nižší výskyt IC u černošek než u bělošek a pozdější stanovení konečné diagnózy od začátku obtíží (asi 3 roky) než u bělošek (kolem jednoho roku). Průměrný věk začátku onemocnění bývá okolo 40. roku věku a doba od počátku příznaků do definitivního stanovení diagnózy je okolo 5 let. Až 50 % onemocnění se během 80 měsíců dostane do spontánní remise ⁽¹⁸⁾.

IC bývá častěji sdružena s dalšími chronickými či bolestivými příznaky, které často bývají označovány jako rizikové faktory ^(19,20). Jedná se o alergické projevy (ve 43 %), dráždivý tračník (34 %), dermatografie (26 %), vulvodynie (25 %), fibromyalgie (25 %) ⁽²¹⁾, migréna (20 %) či chronický únavový syndrom (10 %) a autoimunitní onemocnění - sclerosis multiplex, systémový lupus erythematoses (5 %) a Sjögrenův syndrom ⁽²²⁻²⁴⁾. Ohroženi jsou 10x častěji pacienti, kteří měli mikční obtíže již v dětství a 2x častěji ti, kteří mají v anamnéze údaj uroinfekce. Liší se statistické údaje, zda je u diabetiků výskyt IC vyšší. Zatímco Jones uvádí pro diabetiky vyšší prevalenci (5,9 %) než pro nediabetiky (3 %), Koziol našel prevalenci IC u diabetiků dokonce nižší (2,7 %) než by odpovídalo demografické charakteristice jeho pacientů ⁽²⁵⁾.

Alergie, astma a/nebo atopický ekzém se vyskytuje u více než 50 % pacientů s IC ⁽²⁶⁾. Při sledování 34 pacientek s PBS/IC (ve věku 20 – 39 let) jich 86 % trpělo komplikacemi alergických onemocnění ⁽²⁷⁾.

Velmi podstatnou složkou v průběhu IC jsou také psychosociální faktory. Většina pacientů udává nemožnost žít plnohodnotný život a vykonávat běžné aktivity. Trpí bolestmi, nespavostí, či naopak záchvaty spánku z nevyspání, změnami hmotnosti, fobiemi, chorobnou anxiétou a až 20 % z nich vyžaduje pravidelnou psychiatrickou léčbu.

což ovšem někdy vede k přeceňování psychiatrické diagnózy a podcenění diagnózy IC⁽²⁸⁾.

1.4 Intersticiální cystitida u mužů

Z literárních údajů a z klinické praxe je zřejmé, že predominance k IC je v poměru 10:1 ve prospěch žen⁽²⁹⁾. Ukazuje se však, že mnoho mužů, kteří jsou léčeni pro chronickou nebakteriální prostatitidu či prostatodynii, trpí intersticiální cystitidou⁽³⁰⁻³⁴⁾. Mezi počáteční příznaky, obdobně jako u žen, patří frekventní mikce, suprapubicky lokalizované bolesti, urgence, větší frekvence nykturií. Dále se přidávají bolesti v oblasti hráze a zevního genitálu. V souvislosti s novou klasifikací akutní a chronické prostatitidy, je nejčastěji syndrom pánevních bolestí u IC mylně zařazován do kategorie III-b (nezánětlivé chronické pánevní bolesti u mužů). O vyšetření a diagnóze platí vše, co je zmíněno již dříve. K vyloučení zánětlivého bakteriálního procesu v oblasti prostaty je nutné vyšetřit prostatický sekret. K vyloučení subvezikální obstrukce, která se může podílet na iritačních symptomech, je vhodné provést urodynamické vyšetření (nejlépe průtokově-tlakovou studií). Podobně jako u žen – pacientek je vhodné k potvrzení anamnestických a klinických příznaků provést hydrodistenzi se změřením kapacity měchýře v anestézii a dále biopsii detruzoru – zvláště při možném cytologickém nebo endoskopickém podezření na karcinom měchýře (hlavně *ca in situ*). Více než 80 % pacientů s prostatitidou má pozitivní kaliový test⁽³⁵⁾ (viz kapitolu 3.5.6).

Při zahájení komplexní terapie je nutné pacienta poučit o režimových opatřeních, dietních omezeních, redukci stresu, tréninku měchýře. O medikamentózní terapii, která je u mužů většinou dostačující, bude pojednáno dále. Ukazuje se však, že mužští pacienti rychleji a s větším efektem reagují na základní medikamentózní, perorálně podávanou terapii (antidepresiva, anticholinergika – spasmolytika, myorelaxancia, mnohdy ve spojení s alfa-lytikem). Není-li přítomna subvezikální obstrukce, není rozhodně řešením operační výkon na prostatě, ať již transuretrální, či transvezikální.

Prediktivním faktorem závažnosti symptomů pánevní bolesti (IC) se ukazuje subjektivní vnímání bolesti, stupeň edukace pacienta a také závažnost depresí⁽³⁶⁾.

1.5 IC u dětí a dospívajících

Dlouhou dobu byla považována diagnóza IC u dětí za velmi raritní⁽³⁷⁾. Jak vyplívá z posledních údajů je nutno s touto diagnózou stále častěji počítat i u dětí a adolescentů, jejichž mikční obtíže jsou často shrnovány pod termín dysfunkce dolních močových cest

^(37,38). Je ovšem otázkou, do jaké míry má vliv na pozdější terapii tyto děti podrobovat celé proceduře vyšetření při podezření na IC – např. většinu dětí s enurézou. IC. Pro diagnózu a následné sledování byla také upravena oficiální NIH (National Institutes of Health) – diagnostická kritéria. Byla popsána koincidence vulvární vestibulitidy a IC u čtyřleté dívky ⁽³⁹⁾ nebo systémového lupus erythematoses a IC u osmiletého děvčete ⁽⁴⁰⁾.

1.6 Genetika u IC

Při dotazníkovém šetření bylo zjištěno, že 3,7 % respondentů uvedlo, že má mezi rodinnými příslušníky někoho, u něhož je podezření nebo prokázaná IC. Pokud to byli příbuzní 1. řádu, byla u žen pravděpodobnost onemocnění IC až 17x vyšší než v běžné populaci ⁽⁴¹⁾.

Při vyšetření u členů ICA (Interstitial Cystitis Association) bylo zjištěno 8 monozygotních a 26 dizygotních dvojčat, která splňovala NIDDK (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) kritéria pro IC. U 5 z 8, resp. 0 z 26 byla potvrzena IC. Na základě těchto výsledků se autoři domnívají, že existuje vysvětlení pro možný geneticky daný podklad IC ⁽⁴²⁾.

2. Etiopatogeneze

I přes velký počet teorií a výzkum vedený v této oblasti zůstává etiopatogeneze IC stále neobjasněná⁽⁴³⁾. V dalším textu následuje přehled teorií, jak jsou dnes uznávány.

2.1 Infekce

Hunner byl první, který spojoval chronickou bakteriální infekci s onemocněním IC, dával do souvislosti vznik ulcerací měchýře s chronickou bakteriální infekcí v tonzilách^(7,8). Na vzniku IC se dále mělo podílet ascendentní šíření infekce, kolonizace močového měchýře s následnou hematogenní diseminací. Tuto teorii podporovala snaha prokázat infekční agens kultivací z biopsií stěny močového měchýře a vyšetřením elektronovým mikroskopem. To se však ani přes ojedinělý nález např. *Lactobacillus spp.* a *Gardnerella vaginalis*^(44,45) a *Gram-neg. bakterie* pomocí průkazu bakteriálních 16S rRNA genů v biopsiích z měchýře (u 29 % pacientů s PBS/IC) nepodařilo prokázat⁽⁴⁶⁾. Tato práce nebyla nakonec uznána pro závažné laboratorní chyby⁽⁴⁷⁾. Neprokázala se ani souvislost IC s infekcí *Helicobacter pylori*^(48,49), infekcí *chlamydia trachomatis* ani virovou infekcí – *adenoviry, cytomegalovirus, herpes simplex I a II a papillomaviry*^(50,51).

2.2 Dysfunkce urotelu / defekt glykosaminoglykanové vrstvy urotelu

Urotel s normální stavbou a funkcí odděluje moč od stěny močového měchýře. Glykoproteiny přítomné na povrchu sliznice močového měchýře jsou syntetizovány v buňkách přechodného epitelu močových cest⁽⁵²⁾. Syntéza probíhá v Golgiho aparátu. Tam se na proteinové komponenty váže glykotriferáza, glukosamin a galaktosamin. Významný podíl v etiopatogenezi je připisován destrukci nebo defektu tvorby glykosaminoglykanové (GAG) vrstvě mukózy v měchýři. Ta má vést ke snazší penetraci škodlivin urotemem do intersticia stěny měchýře. Ionty draslíku (s více než desetinásobnou koncentrací než v krevní plazmě) a organické metabolity dusíku mohou poškodit stěnu močového měchýře, pokud prostoupí do intersticia. Zde se vstřebává nebo přetrvává ve stěně a depolarizuje senzitivní nervy, snad ovlivňuje hladké svalstvo a poškozuje krevní zásobení. Může vzniknout sekundární detruzorová instabilita indukci kontrakce hladké svaloviny. Toto vysvětluje nárůst symptomů po jídle bohatém na draslík (citrusy, čokoláda, rajčatový protlak).

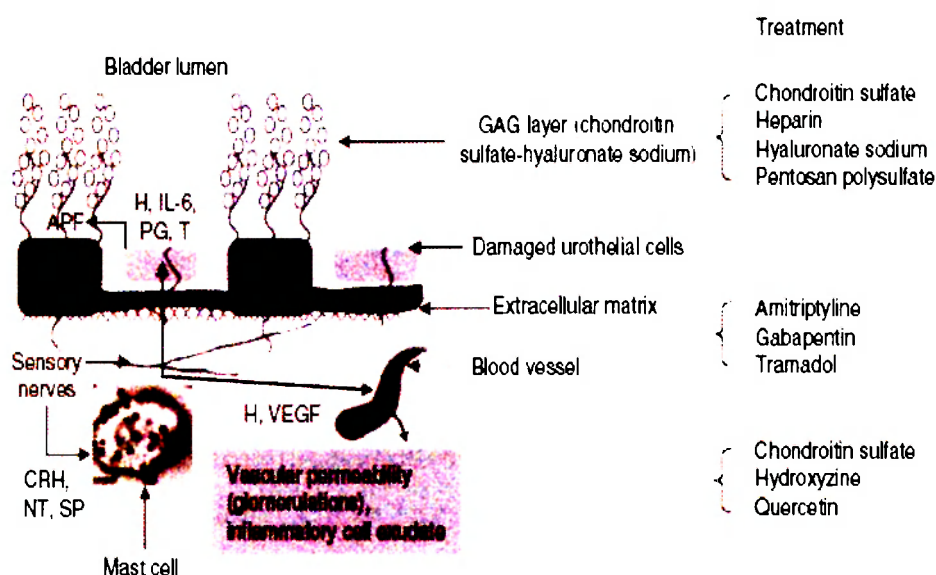
Utváření mukózního povrchu močového měchýře je zřejmě pod stimulačním vlivem thyroideálních hormonů a vitamínu A naopak, může být inhibováno kortizonem nebo

jinými steroidy a prostaglandiny. Urotel s normální stavbou a funkcí představuje totiž aktivní metabolickou bariéru⁽⁵³⁾.

Nejasným zůstává princip ochrany mukózní vrstvy před baktériemi. Jednou z hypotetických možností je vazba s molekulami vody, které jsou bipolární a svým elektrostatickým účinkem zabraňují adhezi bakterií na povrch stěny měchýře.

Z interakce s GAG vrstvou je obviňován mimo jiné také tetracyklin a furantoin. U pacientů s IC byl intraurotelálně prokázán také Tamm-Horsfallův protein⁽⁵⁴⁾. Při IC je prokazována snížená exprese GP1, což je glykoproteinová součást mukopolyglykosanu v mucinu na povrchu sliznice měchýře⁽⁵⁵⁾.

Kaskádou dějů, kdy senzorké nervy aktivují mastocyty, může dojít až k neurogennímu zánětu (**obr. 1**).



Obr. 1: Schématické znázornění zásadních procesů účastnících se na patogeneze PBS/IC a adekvátní terapie ovlivňující jednotlivé pochody.

Urotel s vrstvou glykosaminoglykanů na povrchu (GAG) jeví známky poškození vede k produkci antiproliferativního faktoru (APF), který může ovlivnit sousední uroteliální epitelové buňky a patrně umožňuje molekulám ostatních nox ovlivnit suburotelium.

Tam jsou aktivovány senzorké nervy, které stimulují mastocyty (400-násobné zvětšení) prostřednictvím hormonu CRH (corticotropin-releasing hormon), neurotensinu (NT) nebo substance P (SP). To vede k sekreci z granul mastocytů – uvolňuje se histamin, VEGF (vascular endothelial growth factor) - tím se zvyšuje cévní permeabilita a indukuje exudace zánětlivých buněk; prostaglandiny (PG), interleukin 6 (IL-6), TNF (tumor necrosis factor) a tryptáza (T) indukuje neurogenní zánět.

Zdroj: THEOHARIDES, T. C.: Treatment approaches for painful bladder syndrome interstitial cystitis. *Drugs*. 2007, 67, 2, 215-235.

2.3 Autoimunita

Autoimunitní podklad IC je stále kontroverzní, ale existuje několik prací, z jejichž závěrů vyplývá opodstatněnost tohoto tvrzení. Například přítomnost protilátek (ANA) a jejich titr koreluje s aktivitou onemocnění ⁽⁵⁶⁾. Histologicky jsou prokazatelné plazmocyty a depozita protilátek také v biopsii stěny měchýře ⁽⁵⁷⁾. Klinické symptomy mohou být podobné jako u některých systémových autoimunitních onemocnění (např. lupus erytematodes, sklerodermie) a většinou ustupují po léčbě kortikoidy ⁽⁵⁶⁾. Abnormální HLA-DR exprese a imunotypizace buněk měchýře je příznačná pro aktivaci imunitního systému ⁽⁵⁸⁾. Naopak, několik prací tyto závěry zcela popírá: neprokázala se elevace IL-1 β , lymfocyty u IC pacientů byly normální a nevykazovaly známky stimulace ⁽⁵⁹⁾.

2.4 Neurogení zánět

Neurogení zánět je proces, který je způsoben stimulací periferních nervů, následuje vazodilatace, extravazace plazmy a jiné změny v kůži nebo ve vnitřních orgánech ⁽⁶⁰⁾. V měchýři může být způsoben stimulací viscerálních větví v aferentní části pánevních nervů. Přestože tato aferentní vlákna vedou informace do CNS, mohou působit i v periférii – alterovat permeabilitu mukózy, kontraktilitu hladkého svalstva a funkci krevního zásobení v místě postižení a vyvolávat hlavně bolestivé symptomy IC (viz kapitolu 4.1.1) ⁽⁶¹⁾. Právě IC je spojena se zvýšeným počtem nervů v submukóze a stěně měchýře ⁽⁶²⁾.

2.5 Mastocyty, neuroimunoendokrinní teorie

Elbadawi v roce 1997 podrobil kritice teorii epiteliálního “leaku”, připustil sekundární úlohu mikrobiálních faktorů cestou autoimunních pochodů a navrhl teorii neurogeního zánětu ⁽⁶³⁾. Pro mechanismus neurogeně navozeného zánětu nacházel specifické nálezy v elektron-mikroskopickém obraze měchýřových biopsií (změny struktury mastocytárních granul apod.). Elektron-optické nálezy potvrzují, že etiopatogeneze IC je multifaktoriální. I v nepřítomnosti aktivní uroinfekce je mikrobiální faktor považován za spouštěč (“trigger”) celé kaskády jevů kulminující pod klinickým obrazem intersticiální cystitidy. Klíčem neurogeně podmíněného zánětu je uvolnění neuropeptidů stimulovaných antidromálních sensorických zakončení s následnou aktivací mastocytů a uvolněním jejich mediátorů. Tytéž nebo další jiné faktory (urogení, autoimunní, ischemické) by mohly vést k exacerbaci nebo chronicitě onemocnění, ale i k tvorbě klasické ulcerózní formy IC.

Je známo, že mastocyty hrají významnou roli v zánětlivé odpovědi tkání. Biopsie z měchýře pacientů s IC prokázaly signifikantně větší počet mastocytů v detruzoru než u pacientů s chronickým bakteriálním zánětem a jsou jedním z důležitých diagnostických kritérií pro stanovení diagnózy IC.

Histamin uvolněný z mastocytů byl poprvé popsán jako příčina příznaku IC v roce 1958, potože zapříčiňuje bolesti, vazodilataci, erytém či dokonce fibrózu - tedy příznaky provázející IC. Jako spouštěče degranulace mastocytů, vedoucí ke zvýraznění příznaků IC, se uvádí např.: neurotransmitéry, volné radikály, léky, kontrastní látky, chemikálie, hormony, imunoglobuliny E a dokonce i sluneční záření a fyzické cvičení v chladném prostředí. Podrobný přehled uvádí **tabulka 1**.

V klinickém rozporu s tímto teoretickým vysvětlením je fakt, že léčba zabraňující degranulaci mastocytů (např. perorálně podávanými antihistaminiky) nemá výrazný efekt.

Tab. 1: Spouštěče degranulace mastocytů

-
- anafylatoxiny (C3a, C5a)
 - bakterie
 - chemické látky (detergenty, konzervační látky, xenoestrogeny)
 - kontrastní látky užívané v radiodiagnostice
 - cytokiny (IL-1, IL-2, IL-4, TNF- α)
 - léky (lokální anestetika, opioidy!)
 - volné radikály
 - hormony (ACTH, estradiol, parathormon)
 - neuropeptidy
 - neurotransmitéry (acetylcholin)
-

Snahu o průkaz neurogenní příčiny IC dokazuje popis tohoto onemocnění jako zvláštní formy raritního **syndromu reflexní sympatické dystrofie** ⁽⁶⁴⁾. Hormonální změny (zvláště kolísání hladiny progesteronu) mají efekt na degranulaci mastocytů se všemi důsledky a vyvolávají zhoršení symptomů u 70 % pacientek s IC v premensturální fázi. Příznaky se u těchto pacientek výrazně zhoršují s nástupem menopauzy. Tvzení, podle kterého je vznik IC jasnou imunologickou záležitostí (i přes jasnou koincidence s mnohými imunitními a autoimunitními onemocněními), zůstává stále pouhou hypotézou.



3. Diagnostika

Diagnostika IC bývá rozdílně vnímána jak jednotlivými urology a urogynekology, tak se samozřejmě liší i vyšetřovací algoritmy mezi jednotlivými centry.

3.1 Symptomatologie

Mezi typické příznaky IC patří: bolesti nad sponou, bolest v močovém měchýři i mimo močení, urgence, polakisurie či frekventní mikce, nykturie, intervaly mezi mikcemi kratší i než 60-30 minut. Méně častým příznakem bývá strangurie, někdy také urgentní inkontinence a dyspareunie a bolesti v konečníku. Hematurie se objevuje asi ve čtvrtině případů⁽⁶⁵⁾. Kombinace příznaků močového ústrojí a bolestí v pánvi mnohdy vede k mylné diagnóze gynekologického onemocnění (např. endometrióze) a zbytečné laparoskopii či dokonce hysterektomii až u jedné třetiny pacientek postižených IC⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾.

Příznaky se objeví buď spontánně bez zjevné příčiny nebo někdy po chirurgickém výkonu – zejména u žen např. po hysterektomii nebo jiné gynekologické operaci⁽⁶⁶⁾, po porodu či jako následek těžké formy bakteriální cystitidy. Ve velmi časných stádiích může onemocnění probíhat pouze záchvatovitě. Z toho vyplývá, že je zásadní provést kultivaci moče, aby se odlišila bakteriální urocystitida. Ve složitějších případech může být IC komplikována bakteriálním zánětem močového měchýře. Infekce může významně zhoršit symptomatologii IC a měla by být léčena adekvátními antibiotiky. Rychlost s jakou se příznaky objevují je různá.

Symptomy u některých nemocných s IC se zhoršují jen velmi pomalu, zatímco u jiných progredují od počátečního stádia k pokročilému stavu svraštělého měchýře ve velmi krátké době⁽⁴³⁾. Bolest může být vnímána jako palčivé pocity v měchýři, nebo jako křeče kolem měchýře, jako výrazná bolest v pochvě nebo jako pocit tlaku v měchýři. Příznaky mohou být *trvalé* nebo *intermitentní*. Někteří pacienti mívají problémy s vyprazdňováním naplněného měchýře. Pozorují retardaci startu močení a mají pocit rezidua po mikci. Někdy je nutné provádět katetrizaci měchýře. Spontánní vzplanutí nebo naopak rychlá remise příznaků jsou pro IC charakteristické.

Mnoho (pre-menopauzálních) žen pozoruje zhoršení před menstruací, zřejmě v důsledku vlivu pohlavních hormonů na buňky stěny močového měchýře. Pohlavní styk bývá bolestivý až někdy nemožný. To ještě umocňuje již tak závažný stres nemocných. Mnozí pacienti uvádějí zhoršení příznaků ve stresových nebo emočně náročných situacích, nebo po fyzické námaze, avšak samotný stres není příčinou IC⁽⁶⁹⁾.

3.2 Diagnostická kritéria

V polovině 80. let minulého století, v době vzrůstající prevalence IC, a vznikajících svépomočných organizací pacientů s tímto onemocněním, byla vytvořena v NIH – NIDDK (National Institutes of Health – National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) v USA klinická a cystoskopická *diagnostická kritéria*, zvláště pro potřeby probíhajících či plánovaných studií. Tam byla zahrnuta kritéria automaticky vylučující IC a endoskopický nálezn v močovém měchýři (ulcerace, glomerulace) – **tab. 2**⁽⁷⁰⁾. Tato velmi striktní kritéria byla později revidována – **tab. 3**. Podle NIH – IC Database (ICDB) bylo více než 60 % pacientů, kteří trpěli příznaky IC, mylně vyřazeno a to právě na základě přísného dodržení výše uvedených diagnostických kritérií. V posledních letech však není dodržení všech těchto pravidel vyžadováno. Jsou považována jako pomocná složka v rámci vyšetření a doplněk anamnézy, fyzikálního vyšetření a endoskopie⁽⁷¹⁻⁷³⁾.

Tab. 2: Diagnostická kritéria (duben 1987)

A. Automaticky vylučující diagnózu IC:

- věk < 18 let
- benigní nebo maligní tumory močového měchýře
- poradiační cystitida
- bakteriální cystitida
- tuberkulózní cystitida
- kolpitida
- cyklofosamidová cystitida
- symptomatický divertikl uretry
- karcinom dělohy, děložního hrdla či pochvy
- aktivní genitální herpes
- cystolitiáza, uretrolitiáza
- mikční frekvence menší než 5x za 12 hodin
- nykturie méně než 2x
- symptomy mizející po léčbě antibiotiky, antiseptiky, analgetiky
- trvání méně než 12 měsíců
- netlumené kontrakce detruzoru při plnění cystometrii
- kapacita **větší než 400 ml**, absence senzorických urgencí

B. Automaticky prokazující IC:

- průkaz Hunnerova vředu ve stěně močového měchýře

U non-ulcerózní formy je nutná ke stanovení definitivní diagnózy přítomnost **aspoň dvou** z následujících kritérií:

- bolest při náplni močového měchýře, mizející po vyprázdnění
- bolest suprapubická, v malé pánvi, v uretře, ve vagině či na perineu

- nález glomerulací při cystoskopii
- snížená kapacita či compliance při cystometrii

Tab . 3: Revidovaná diagnostická kritéria (listopad 1988)

Kritéria automaticky vylučující diagnózu IC – přítomnost aspoň jednoho z následujících kritérii vylučuje možnou diagnózu IC:

- kapacita močového měchýře **větší než 350 ml**
 - absence urgence při náplni 100 ml CO₂ nebo 150 ml H₂O
 - netlumené mimovolní kontrakce detruzoru při plnění cystometrii
 - anamnéza kratší než 9 měsíců
 - absence nykturií
 - příznaky mizející po aplikaci: antimikrobních léků, antiseptik, anticholinergik, spazmolytik
 - polakisurie méně než 8x v bdělém stavu
 - diagnóza bakteriální cystitidy během 3 měsíců
 - aktivní genitální herpes
 - juxtavezikální ureterolitiáza
 - karcinom děložního čípku, vagíny či uretry
 - divertikl uretry
 - cystitida poradiační, tuberkulózní, cyklofosfamidová
 - tumor močového měchýře, carcinoma in situ
 - kolpitida
 - věk < 18 let
-

V roce 1991 byla v USA založena *ICDB (Interstitial Cystitis Data Base)*. Je to multicentrický registr pacientů s IC. Tým klinických a teoretických výzkumníků v rámci NIH (National Institute of Health) se soustavně zabývá patofyziologií, etiologií a potenciální terapií IC. Ukazuje se, že důležitou součástí jsou epidemiologické studie. Ty jsou užitečné např. pro zjišťování rizikových faktorů IC. To předpokládá standardizovaná kritéria pro definici pacienta s IC. Nezbytné je též dodržet rovnocenný přístup každého pacienta s IC k identickému diagnostickému programu. Celosvětově je užíváno mnoho léčebných přístupů u pacientů s IC, avšak jen u některých léků byly pro objektivizaci efektu léčby užity přísné epidemiologické techniky. Každá klinická studie musí splňovat kritéria randomizace, kontrolní skupiny pacientů, musí zohlednit možný placebo efekt až u 20–40 % pacientů. Ukazuje se potřeba *neinvazivních markeru* pro screening IC. Jako každý screening by měl být mini- nebo lépe neinvazivní, nenákladný, nezatěžující a dostupný. *Screening* je pouze tehdy oprávněný, je-li známa efektivní léčba a je-li

prokázáno, že stanovení diagnózy bude pro pacienta přínosem. Každý takový test by tedy měl mít vysokou specifitu.

S ohledem na demografickou charakteristiku IC se naskytá řada otázek, které by měly být zodpovězeny. Např. jaká je charakteristika IC u dětí, zda nepromeškáváme dobu vhodnou k prevenci IC s ohledem na fakt, že řada dospělých pacientů s IC uvádí mikční problémy již v dětství.

3.3 Současný přístup k diagnostice IC

Na základě zkušeností s výše uvedenými kritérii byla vypracována strategie v diagnostice IC. O všech diagnostických metodách bude pojednáno dále, proto se zde omezím na tabulku shrnující **diagnostické postupy** a přínos pro vyšetření a terapii IC, tak, jak jsou aktuálně uznávány (**tab. 4**).

Tab. 4: Aktuální diagnostické postupy u IC

-
- Klinický nález
 - bolest, dráždivý měchýř
 - vyloučení infekce, tumoru
 - symptomové skóre (oficiální/místně specifické)
 - Cystoskopie (NIH – NIDDK)
 - ulcerózní/non-ulcerózní forma IC
 - celková, svodná anestézie
 - 60% možnost poddiagnostikování onemocnění
 - využití pro prognózu onemocnění
 - Biopsie močového měchýře
 - místně specifická
 - někdy malá vypovídací hodnota pro konečnou diagnózu
 - zvyšuje morbiditu
 - předurčuje léčbu
 - Urodynamické vyšetření
 - netřeba komplexní vyšetření
 - ponechat pro specifické pacienty (muži, pacienti s inkontinencí, pacienti s IC neodpovídající na běžnou léčbu)
 - záchyt senzorické a motorické nestability
 - Test senzitivity k draslíku
 - nesprávná pozitivita/nesprávná negativita
 - výrazná a zatěžující bolestivost
 - modifikovaný test v návaznosti na urodynamické vyšetření

- Markery IC v moči
 - GP – 51, APF, HB-EGF, EGF
 - rutinní využití?
-

Některá NIH – NIDDK vylučující kritéria jsou opravdu obtížně využitelná v klinické praxi. Údaj o nutnosti věku vyššího než 18 let není přijatelný pro jasná onemocnění IC u adolescentů a dětí ⁽³⁷⁾. Přestože jsou jedním z kritérií vylučujících IC netlumené kontrakce měchýře, nacházíme je u 14,6 % pacientů s touto diagnózou ⁽⁷⁴⁾.

3.4 Dotazníky – symptomová skóre

Jasně je, že IC je onemocnění symptomové. Vytvoření nástroje k měření symptomů IC by proto přispělo k celému procesu diagnostiky a bylo by užitečné pro přesné zachycení změn projevů během léčby. Ve snaze o objektivizaci subjektivních příznaků a obtíží spojených s IC, byly vypracovány *dotazníky pro pacienty*, či tzv. *indexy* ⁽⁷⁵⁾. Dotazníky hodnotící vliv určitého symptomu či onemocnění na kvalitu života by měly co nejlépe a nejkompexněji vystihovat jejich dopad jak na fyzický a duševní zdravotní stav pacientů, tak i na jejich sociální aktivitu. Níže uvedenými dotazníky jsou skórování pacienti v probíhajících studiích, při vzájemném porovnání oba dotazníky korelovaly se symptomy a diagnózou IC ⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾.

3.4.1 Dotazník Univerzity z Wisconsinu

Prvním dotazníkem zabývajícím se vyhodnocováním s močovým měchýřem nesouvisících symptomů u pacientů s intersticiální cystitidou („*non-bladder related symptoms*“) byl *Dotazník Univerzity z Wisconsinu* z roku 1994 ⁽⁷⁹⁾. Tato studie byla zaměřena právě na vytvoření takového nástroje. Byla zaměřena na vytvoření konceptu nástroje se spolehlivým obsahem, vnitřní konzistencí a spolehlivostí pro opakované testování (test-retestování).

Údaje byly získány jako součást větší studie, ve které účastníci vyplňovali denně deník po dobu 28 dní. Deníky obsahovaly souhrn nástrojů, včetně denního seznamu symptomů, hodnocení denní nálady a hodnocení obtížnosti pro daný den. První fází byla studie validity obsahu navrhovaného nástroje. Cílem bylo identifikovat a jasně popsat celou doménu projevů intersticiální cystitidy. Toho bylo dosaženo prostřednictvím rozsáhlým studiem literatury a konzultacemi s panelem expertů, včetně lékařů a osob s IC. Na základě posouzené literatury a doporučení odborníků-lékařů, bylo do prvního návrhu

nástroje zahrnuto 5 hlavních symptomů – nykturie, urgence, polakisurie, bolestivý měchýř a dysurie. Možnosti pro odpovědi na častost symptomů byly 0 = vůbec do 6 = mnoho/hodně.

Dotazník byl vyhodnocen 10 členy podpůrné skupiny pro IC, kteří sami trpěli aktivními projevy. Vyplňovali tento nástroj během několika po sobě jdoucích dní a následně při setkání skupiny hodnotili jak dobře to zachytilo jejich projevy. Na základě hodnocení podpůrné skupiny pro IC byl popis symptomů dále vylepšen. Finální nástroj obsahoval 7 symptomů IC včetně pálivého pocitu měchýře, nucení na močení, časté návštěvy toalety během dne, dyskomfort v oblasti měchýře, bolest měchýře, vstávání na záchod během noci, problémy se spánkem v důsledku potíží s měchýřem. Možnosti pro odpovědi zůstaly stejné (0-6), aby mohli respondenti ukázat závažnost symptomů během daného dne. Celkové skóre bylo vypočteno součtem číselných údajů pro jednotlivé symptomy. Rozsah skóre tedy byl 0 až 42. V další fázi byla testována validita konceptu, stejně tak jako vnitřní konzistence a spolehlivost opakovaného testování s využitím údajů získaných od 2 známých skupin osob: 1) osoby s diagnostikovanou IC a 2) osob bez známého onemocnění měchýře nebo symptomů.

3.4.2 Dotazník O'Leary-Sant

V roce 2004 byl Evropskou společností pro studium IC (ESSIC) doporučen validovaný dotazník O'Leary-Santův z roku 1997 ⁽⁷²⁾ – **příloha 1**. Je užíván pro skrínink a monitorování aktivity IC, byl úspěšně validován i v rámci velké studie ⁽⁸⁰⁾. Standardizovaný „Dotazník OSQ“ obsahuje celkem osm otázek. Část A má čtyři otázky zahrnující dotazy na *frekvenci* symptomů IC (Interstitial Cystitis *Symptom Index* – ICSI - frekvence mikcí ve dne, nykturie, cystalgie, urgence), zatímco část B zahrnuje čtyři otázky týkající se *míry obtěžování těmito příznaky* (*Problem Index* - ICPI) .

Celkové možné skóre je pro část A: (index frekvence příznaků - SYMPTOM Index) 0 – 21 a pro část B (index míry subjektivní zátěže - PROBLEM Index) je 0-16, takže celkové možné skóre je od 0 do 37.

3.4.3 Mikční karta

Má v diagnostickém algoritmu nezastupitelné místo a slouží ke zhodnocení denní i noční frekvence mikce a funkční kapacity močového měchýře ⁽⁸¹⁾.

3.5 Klinické a endoskopické vyšetřovací metody

3.5.1 Anamnéza

O důležitosti věcně a pečlivě odebrané anamnézy není u podezření na IC pochyb. Více bylo zmíněno v oddílu o symptomech, jejichž příznačnost může být pro další diagnostiku významným vodítkem. Zajímáme se zvláště o *předchorobí a přidružená onemocnění*.

Existují některá fakta, jež vedou k podezření, že IC by mohla být autoimunitním onemocněním. IC se často vyskytuje společně s artritidou, systémovým lupus erytematodes, s nemocemi štítné žlázy a se s Sjogrenovým syndromem. IC bývá často provázena bolestmi kloubů a svalů, chronickou únavou, zažívacími obtížemi, nesnášenlivostí léků, alergií (včetně potravinové), migrénami, pocitem sucha v ústech, „suchýma“ nebo „zarudlýma“ očima, šupinovitou a přecitlivělou kůží, vulvodynií a dietními návyky. Prevalenci některých chorob současně se vyskytujících s IC uvádí tabulka (tab. 5).

Tab. 5: Prevalence některých chorob současně se vyskytujících s IC

Diagnóza	% prevalence	
	pacienti s IC	populace
Alergie	40,6	22,5
Dráždivý tračník	25,4	2,9
Přecitlivělost kůže	22,6	19,6
Vulvodysurie	10,9	15,0
Bolesti svalů	12,8	3,2
Chronický únavový syndrom	7,7	8,5
Migrény	18,8	18,0
Ostatní	9,2	6,1
Crohnova nemoc nebo Ulcerózní kolitida	7,3	0,07

Při podezření na autoimunitní onemocnění by pacient měl být nejdříve odeslán k imunologovi, revmatologovi, internistovi, gastroenterologovi nebo neurologovi.

3.5.2 Fyzikální vyšetření

Nedílnou součástí je také pečlivé fyzikální vyšetření, včetně orientačního neurologického vyšetření. Zachytilná je palpační citlivost v podbřišku, při vaginálním vyšetření také

přední stěny pochvy a baze močového měchýře. Nutno vyloučit symptomatický divertikl uretry, kolpitudu, vestibulární adenitidu. Muži mívají většinou normální nález na zevním genitálu a prostatě.

3.5.3 Laboratorní vyšetření

Standardní laboratorní vyšetření krve (krevní obraz, biochemie séra) a moče (rozbor chemický a vyšetření sedimentu) bývají normální. V rámci diferenciální diagnostiky nelze opomenout cytologické vyšetření moče ke spolehlivému vyloučení jiné etiologie mikčních obtíží (carcinoma in situ a karcinom měchýře), které imitují IC. Při mikrobiologickém vyšetření moče je nutno vyloučit chlamydiovou a trichomonádovou infekci, při klasické IC je kultivační nález negativní.

3.5.4 Zobrazovací metody

Vyšetření urogenitálního traktu zobrazovacími metodami (vylučovací urografie, cystografie, ultrasonografie ledvin, močového měchýře a rezidua po mikci) neprokazuje výraznější patologický nález.

3.5.5 Urodynamické vyšetření

Do současnosti nebyl nalezen specifický nález pro IC při urodynamické vyšetření. Přestože probíhají diskuze o účelnosti tohoto vyšetření pro diagnózu a léčbu IC, je prováděno hlavně pro odlišení příznaků IC a příznaků hyperaktivního detruzoru^(81,72,82). Přesto existují pacienti, kteří by měli být při IC urodynamicky vyšetřeni: pacienti – muži, pacienti s inkontinencí moče a pacienti nereagující na běžnou léčbu. Je také pravda, že až 15 % pacientů s IC má senzorické urgencye a nestabilitu detruzoru, redukovanou kapacitu měchýře a výrazné bolesti v podbřišku již při nízké náplni měchýře. Studie ICDB také prokázala pozitivní korelaci mezi frekvencí mikcí, maximální cystometrickou kapacitou a náplní měchýře při prvním nucení⁽⁷⁴⁾.

3.5.6 Kaliový test (Parsonsov test)

Jedním z průlomů v léčbě IC se stalo používání technik pokrývajících přechodní epitel, tj. sulfátových polysacharidů a heparinoidů. Léčba je podávána perorálně či intravezikálně. Intaktní epitelová hlenová vrstva významně redukuje bakteriální adherenci a infekci. Defektní vrstva může být reparována léky jako jsou heparin a pentosanpolysulfát. Sulfátové polysacharidy, které jsou primární součástí hlenu, jsou extrémně hydrofilní.

Tato vrstva je silná a redukuje adherenci bakterií i močových solí. Intaktní vrstva chrání povrch měchýře před transportem urey, kalcia, draslíku a vody. Ve studiích, kde byla tato vrstva zničena protaminsulfátem, byla zvýšena absorpce urey a draslíku, které vyvolávají iritační příznaky. Po použití heparinu se přenos urey a draslíku snížil. Potvrzuje to hypotézu, že hlen je důležitou součástí ovlivňující permeabilní bariéru společně s bilipidovou nepolární membránou a těsnými junkcemi ("tight junctions").

Ke zjištění permeability se užívá *intravezikální test senzitivity k draslíku (potassium sensitivity test – PST)*. Do klinické praxe jej uvedl *Parsons* v roce 1994 ⁽⁸³⁾. Pacientům je instilována do močového měchýře sterilní voda a poté 40 mEq KCl ve 100 ml roztoku. Při pozitivní odpovědi nastává během 3 – 5 minut provokace symptomů u 70 % pacientů s IC po aplikaci KCl.

Chambers a ost. analyzují své poznatky a zkušenosti s využitím intravezikální aplikace roztoku draslíku k diagnóze intersticiální cystitidy (IC). Test probíhal na 39 pacientech, kteří byli vyšetřováni pro symptomy upomínající na IC. Byla sledována bolestivá reakce po intravezikální aplikaci draslíku a vody jako kontrolního roztoku. Míra bolesti byla porovnána s cystoskopickým nálezem. Pravděpodobnost, že pacient má IC při pozitivní bolestivé odezvě na roztok kalium, byla stanovena na 66 %. Vyšetření nepřineslo nové podstatnější informace o míře postižení, zvláště, byla-li pravděpodobnost na onemocnění IC stanovena ostatními typy vyšetření na 56 %. Podobně také u 46 % pacientů, kde byl test s kaliem negativní, bylo onemocnění prokázáno u poloviny pacientů jinými vyšetřeními. Test byl charakterizován senzitivitou 69,5 % a specificitou 50 % ⁽⁸⁴⁾.

Parsons a ost. sledovali intravezikální senzitivitu k draslíku u pacientů s IC a uretrálním syndromem (US), spolu s kontrolní skupinou pacientů k určení incidence bolesti a/nebo urgencí vyvolaných pomocí testu senzitivity k draslíku. Snažili se popsat typ a lokalizaci bolestí u IC a US, spojených s pohlavním stykem a anamnestické údaje (rodinnou závislost) "*urgency/frequency*" syndromu ⁽⁸⁵⁾. Studie se zúčastnilo celkem 466 pacientů s IC a 116 pacientů s US, kontrolní skupinu tvořilo 42 pacientů. Test byl pozitivní u 78 % pacientů s IC, v 55 % u pacient s US a u žádného pacienta s kontrolní skupiny. Za projevy pozitivivity byly brány bolesti uretrální a vaginální, za sponou, v podbříšku, v malé pánvi a v tříslech. 71 % mužů a žen s IC a 59 % pacientů s US popisovalo bolesti spojené s koitem. Autoři prokázali signifikantní pozitivitu testu u obou skupin pacientů a absenci u pacientů z kontrolní skupiny. Nižší procento obtíží u pacientů s US odpovídá tomu, že je všeobecně považován za tzv. „včasnou formu“ IC. Test je pozitivní i u 25 % pacientů

s nestabilním detruzorem, u 100 % pacientů s poradiační cystitidou a u 100 % pacientů s cystitidou bakteriální.

Lze ale také konstatovat, že obecné užití intravezikální aplikace kalia není pro rozhodnutí o přítomnosti IC zásadní (senzitivita i specificita tohoto testu je okolo 75 %) a Mezinárodní konzultace v Římě jej pro nízkou prognostickou hodnotu nedoporučila pro rutinní užití ⁽⁸⁶⁾. *Definitivní diagnóza musí být stanovena na základě symptomu a endoskopického nálezu, které jsou pro toto onemocnění pevně stanoveny.*

3.5.7 Modifikovaný kaliový test

Vzhledem k dosti značnému dyskomfortu při tradičním kaliovém testu, kdy se instiluje do měchýře 0,4 M roztok KCl, studovali Hohlbrugger, Daha, Riedl a ost. efekt intravezikálně instilovaného draslíku v podobě 0,2 molárního roztoku chloridu draselného na maximální kapacitu močového měchýře u pacientů s intersticiální cystitidou. Jako pozitivní odpověď na aplikaci 0,2 M KCl považovali snížení cystometrické kapacity (C_{max}) o více jak 30 %.

Metodika:

1. změření kapacity měchýře náplní fyziolog.roztoku 0,9 %NaCl
2. instilace 0,2 M roztoku KCl

Interpretace: Rozdíl v cystometrické kapacitě >30 % je považován za pozitivní a pacient je vhodný pro instilační intravezikální terapii ^(87,88).

3.5.8 Oxid dusnatý

Dalším prvkem v diagnostice zánětu měchýře je *oxid dusnatý*. Ehren a ost. využili oxidu dusnatého (NO), měřeného v plynné fázi, jako markeru zánětu močového měchýře ⁽⁸⁹⁾. Obsah NO ve vzduchu inkubovaného v měchýři lze měřit NO analyzárem. Cíle jejich studie byly tři: určit, zda je možné měřit NO inkubovaný v balonu katétru, určit optimální čas inkubace a najít nejlepší typ katétru. Koncentrace NO ve vzduchu vpraveném přímo do měchýře a do balonu katétru byla měřena u pacientů s a bez infekce v měchýři. Vzduch byl inkubován od 5 do 60 minut. Byla také měřena koncentrace NO u pacientů s intersticiální cystitidou. Byl porovnán difúzní poměr - průnik silikonovým a latexovým balonem katétru. Výsledky: zvýšená hladina NO byla detekována u pacientů se zánětem měchýře (infekce, intersticiální cystitida). Významný vzestup koncentrace NO byl patrný již po 5 minutách inkubace a pokračoval do 20 minut, a to jak ve vzduchu v měchýři, tak i ve vzduchu v balonu katétru. Difúzní poměr byl vyšší u balonu silikonového katétru.

Měření koncentrace NO v balonu silikonového katétru zavedeného v močovém měchýři je tedy rychlou, vhodnou a spolehlivou metodou k detekci zánětu v močovém měchýři.

Pro statisticky signifikantní závislost mezi symptomovým skóre a změnami hladin NO je tato metoda doporučována k měření terapeutické odpovědi při léčbě IC⁽¹⁰⁾.

3.5.9 Cystoskopie

Velmi důležitou a v podstatě zatím nenahraditelnou diagnostickou metodou zůstává (zvláště na evropských pracovištích, zabývajících se IC) cystoskopie v celkové anestézii. Při pokročilé formě onemocnění lze pozorovat na stěně měchýře jizvy nebo vředy. Po naplnění měchýře na jeho maximální kapacitu (objem měříme) při intravezikálním tlaku do 80 cm H₂O necháváme měchýř distendovaný po dobu 1 minuty. Poté náplň vypustíme a pozorujeme sliznici měchýře. Pro diagnózu IC přímo svědčí krvácející petechie (tzv. glomerulace) či trhliny sliznice, jizvy na sliznici měchýře. Po cystoskopii odebíráme biopsii z hloubky tak, aby postihovala i svalovinu měchýře (detruzoru). Biopsie může být buď studená, či provedená resektoskopem. Vzhledem k relativně vysokému riziku ruptury močového měchýře již při distenzi v celkové anestézii (až 13 %) odebíráme biopsii zásadně až po dispenzi a cystoskopii. Vyšetření se provádí i přesto, že z několika studií vyplývá, že role cystoskopie a biopsie pro definitivní stanovení diagnózy IC není zcela přesvědčivá⁽⁹¹⁻⁹³⁾. Zvláště, pokud například u žen po podvazu vejcovodů s pánevní bolestí jeví mukóza měchýře stejné změny „typické“ pro IC⁽⁹⁴⁾.

Intersticiální cystitida se tradičně podle *cystoskopického nálezu* dělila do dvou základních forem: na *ulcerózní a non-ulcerózní formu*^(95,96). Ulcerózní forma (ačkoliv je Hunnerova ulcerózní cystitida již přes 40 let synonymem IC) je vzácnější – je popisována v pouhých 8 %.

V současné době je v Evropě respektován protokol připravený skupinou expertů pro výzkum IC (ESSIC). Ta definuje standardní podmínky k provedení cystoskopie včetně tzv. diagnostické hydrodistenze (měchýř se plní na objem maximální kapacity při tlaku do 80 cm H₂O na dobu 3 minut a poté se vyprázdní a při dalším plnění se hodnotí cystoskopický nález⁽⁷²⁾:

- GRADE 0: normální mukóza
- GRADE 1: petechie
- GRADE 2: ekchymózy (velkoplošné submukózní krvácení)
- GRADE 3: difúzní globální krvácení
- GRADE 4: ruptury mukózy s/bez edému, s/bez krvácení.

3.5.10 Markery IC

Jako u mnohých jiných onemocnění je i u IC snaha o neinvazivní, pacienta nezatěžující, vyšetření, s velkou senzitivitou a specificitou pro dané onemocnění. Jako nejvýhodnější se zdá vyšetření moči, tedy nebolestivé a v kterékoli fázi diagnostiky a léčby onemocnění opakovatelné. Dosud otevřenou otázkou zůstává nalezení markeru specifického pro IC.

Bylo prokázáno, že moč pacientů s IC obsahuje *APF (antiproliferative factor)*, který působí jako inhibitor primární proliferace epitelálních buněk měchýře. Dále, v porovnání s kontrolní skupinou zdravých pacientů, obsahuje nižší hladinu *HB-EGF (heparin-binding epidermal growth factor – like growth factor)* a zvýšenou hladinu *EGF (epidermal growth factor)*. U APF byla zastižena 94% senzitivita a 95% specificita^(97,98). Tyto nálezy autory opravňují k tvrzení, že lze tato vyšetření využít jako markery pro IC. To ostatně potvrzují i výsledky z letošního roku⁽⁹⁹⁾.

Speciální metodiku vyžaduje vyšetřování *ECP (eosinophil cationic protein)*, *GAG* v moči nebo *1,4-MIAA (metylimidazol-acetic acid)*. ECP bývá zvýšen zejména u pacientů, kteří mají prokázánu tzv. eozinofilní cystitidu.

Zdalo se, že by tuto úlohu mohl splňovat např. *interleukin 1b* či jiné *cytokiny*⁽¹⁰⁰⁾. Rosamillia a ost. zjistili zvýšenou exkreci močových *kininu* u pacientek s IC⁽¹⁰¹⁾. Kininy jsou silně zánětlivé peptidy. Po hydraulické distenzi měchýře byly naměřeny zvýšené hodnoty *kallikreinu* v moči, zatímco hladiny *kallidinu* se nezměnily⁽¹⁰²⁾. Bouchelouche a ost. prokázali signifikantně vyšší hladiny *leukotrienu E4* a *eozinofilního proteinu X* v ranní moči u pacientů s IC. Oba jsou markery aktivace mastocytů a eozinofilů⁽¹⁰³⁾.

Lamale a ost. prokázali signifikantně vyšší hladiny nejen interleukinu 6 (IL-6), ale i histaminu a methylhistaminu v moči u 40 pacientek s IC ve srovnání se zdravými ženami⁽¹⁰⁴⁾. Senzitivita testu byla 70 %, specificita 72 % a pozitivní prediktivní hodnota byla 78 %, zatímco negativní predikce byla 64 %.

Nespecifickým markerem může být i *oxid dusnatý (NO)* a *cyklický guanosin-monofosfát (cGMP)*, jejichž nižší hladiny byly naměřeny u žen s IC, a vyšší hladiny u žen s bakteriální močovou infekcí - ve srovnání se zdravými jedinci⁽¹⁰⁵⁾.

3.5.11 Histopatologie

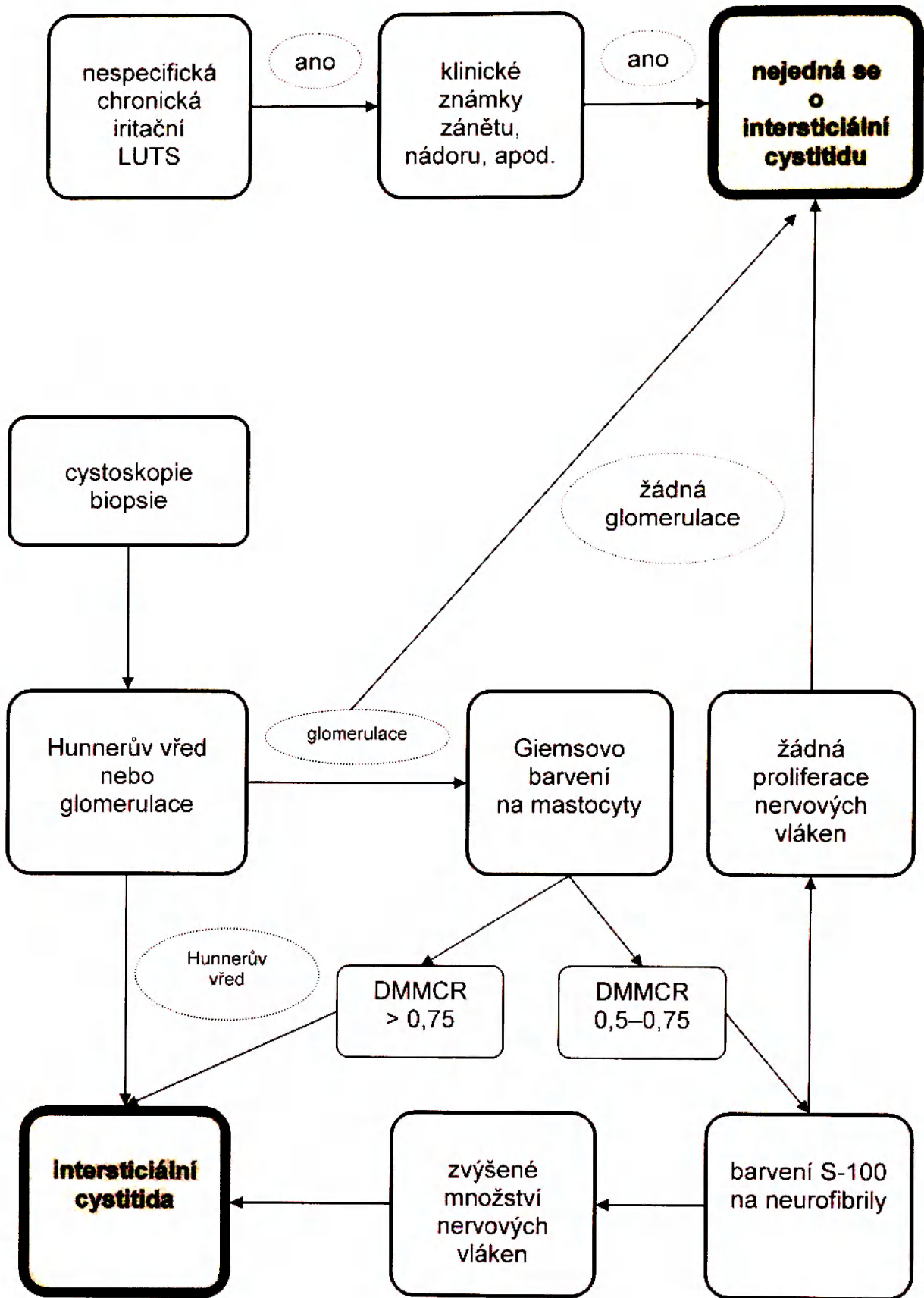
I přesto, že se nepotvrdilo očekávání, že biopsie stěny měchýře (kromě vyloučení jiné patologie) bude pro IC prognosticky relevantní⁽⁵⁹⁾, odebírá se pro potřeby histopatologického vyšetření u ulcerózní formy biopsii z ulcerace u non-ulcerózní formy biopsie z glomerulací. Histopatologický nález se hodnotí podle ESSIC. V současné době

se doporučuje enzymatické barvení naftylesterázou. Zahrnuje hodnocení epitelu, podslizničního vaziva a detruzoru a určování počtu mastocytů ⁽⁷²⁾.

Základním histopatologickým nálezem jsou zánětlivé změny v lamina propria mukózy, průkaz mastocytů a eozinofilů, fibrotická přestavba detruzoru, zánětlivá celulizace (lymfocyty, plazmatické buňky) a hemoragie v lamina propria. Mezi *ultrastrukturální* změny patří alterace glykosaminoglykanové vrstvy ⁽¹⁰⁶⁾. Při *imunohistochemickém* vyšetření jsou patrné protilátky IgM ve stěně cév, spolu s komplementem C3, C4 a C1q a změny v poměru T a B lymfocytů.

IC dělíme podle histologického nálezu v biopsiích detruzoru. Za *klasickou* IC se považuje nález 28 mastocytů na 1 mm² detruzoru. Pacienti s tímto nálezem jsou většinou starší, mají sníženou kapacitu měchýře, častěji trpí hematurií a při cystoskopii je patrné petechiální krvácení. Pro klinickou praxi nemá větší význam dělení na *detruzorovou myopatii* a *eozinofilní cystitidu*. Biopsie jsou i nadále využívány také pro experimentální účely, kdy se například zjistil nárůst apoptotických buněk endotelu v měchýři pacientů s IC ⁽¹⁰⁷⁾.

Obr. 2.: Histopatologická a cystoskopická kritéria IC podle Hoffmeisterové a ost. (Pittsburgh, USA)



3.6 Gynekologické aspekty IC

Okolo 90 % pacientek s IC jsou ženy. Velké množství z nich podstoupí řadu vyšetření, ať u praktického lékaře či lékařů odborných, pro své, mnohdy nespecifické, obtíže. V průměru trvá 3–5 roků, než je stanovena definitivní diagnóza⁽¹⁰⁸⁾. Mnoho počátečních symptomů přivede pacientku právě do ordinace gynekologa. Velké množství gynekologických onemocnění se může projevit symptomy, které jsou vyjádřeny také u IC. Je velice důležité odlišit původ obtíží, neboť řada pacientek může podstoupit dokonce gynekologický operační výkon zcela zbytečně. Je tedy na lékaři vyšetřujícím a léčícím pacientku s pánevními bolestmi, aby určil, je-li to možné, příčinu obtíží. V praxi se samozřejmě vyskytuje určitá část pacientek, u kterých lze nalézt současně s IC také některé z dále uvedených gynekologických onemocnění^(109,110).

Z gynekologických příčin syndromu chronické pánevní bolesti se uvádějí: endometrióza, vulvodynie, pánevní infekce, srůsty v malé pánvi a také leiomyom dělohy. Okolo 50 % pacientek uvádí jako podstatný symptom dyspareunii⁽¹¹¹⁾. Tu lze rozdělit ještě podle etáže, kde jsou bolesti největší (**tab. 6**). Nejčastěji je tedy nutno odlišit v rámci diferenciální diagnostiky endometriózu, vulvodynie, urogenitální atrofii, pánevní infekce a gynekologické malignity.

Tab. 6: Diferenciální diagnóza dyspareunie

Introitální dyspareunie

- vulvovaginitida
- urogenitální atrofie
- dystrofie vulvy
- uretritida
- uretrální syndrom
- intersticiální cystitida

Poševní dyspareunie

- neadekvátní lubrikace pochvy
- dysfunkce levátorů
- vaginismus
- poševní striktury

Hluboká dyspareunie

- endometrióza
- pánevní srůsty
- retroverze dělohy
- patologie adnex

3.6.1 Endometrióza

Je definována jako přítomnost funkčního endometria mimo děložní dutinu. Bývá příčinou opakovaných pánevních bolestí a infertility u žen v reprodukčním věku. Za etiologický faktor, kromě jiných, se považuje implantace endometriálních buněk na peritoneum během retrográdní menstruace. Údaje o incidenci endometriózy se velmi rozcházejí, ale odhad bývá 10 % žen v reprodukčním věku ⁽¹¹²⁾. Přestože incidence v posledních 25 letech výrazně stoupla, mnohdy se jedná o náhodný nález v rámci laparoskopie či laparotomie prováděné z jiných důvodů u 5–15 % procent žen. Většinou bývá endometrium lokalizováno v orgánech gynekologických, ale ve 2 % bývá nalezeno v orgánech močového systému, převážně v močovém měchýři ⁽¹¹³⁻¹¹⁷⁾ Endometrióza v močovém měchýři se projevuje většinou urgencemi, polakisurií a stranguriemi. Typickou pacientkou je žena mezi 20.–30. rokem věku, se syndromem pánevních bolestí a/nebo infertilitou. Diagnóza a následná léčba jistě náleží gynekologům, nicméně, je dobré na tuto příčinu obtíží pomýšlet. Vodítkem mohou být cyklické hematurie (Josefův příznak). Kromě fyzikálního a laboratorního vyšetření (elevace CA-125) patří do spektra vyšetření také ultrasonografie, či magnetická rezonance (NMR). „Zlatým standardem“ zůstává provedení laparoskopie ^(118,119). Při cystoskopii může být mylně pod diagnózu IC zařazena invazivní forma endometriózy.

3.6.2 Vulvodynie

Je definována jako komplexní syndrom, zahrnující pálení, bodavé bolesti a iritaci zevního genitálu. Může být jedním z příznaků IC, nicméně je třeba vyloučit některou z jiných možných příčin (**tab. 7**). Přes všechny výše uvedené příčiny není možné někdy určit konkrétní důvod obtíží.

Tab. 7: Možné příčiny vulvodynie

Vulvární vestibulitida (vestibulární adenitida, fokální vulvitida)

Cyklická vulvovaginitida

Dysesthetická vulvodynie

Vulvární papilomatóza

Ostatní příčiny

- Cytolytická vaginitida
- Lactobacilóza
- Deskvamativní vaginitida

Vulvární dermatózy

3.6.3 Pánevní infekce, gynekologické malignity

Je nutné zdůraznit, že se tato onemocnění mohou ve svém počátku projevit symptomy podobnými příznakům IC. Kurativně působí podávání antibiotik, či preparátů specificky působících proti izolovanému mikroorganismu. **Tab. 8** shrnuje sexuálně přenosné patogeny, vyvolávající infekce této lokalizace.

Malignity gynekologických orgánů, projevující se symptomy IC, jsou zřídka, a většinou postihují vulvu a pochvu. Na možné nádorové postižení hrdla děložního, dělohy a ovarií je nutno pomýšlet v diferenciální diagnostice pánevních bolestí, vaginálního krvácení, lézí či hmatných útvarů v oblasti genitálu patrných pohledem či palpovatelných.

Tab. 8: Sexuálně přenosné patogeny, způsobující infekce orgánů malé pánve

Baktérie

- Neisseria gonorrhoe
- Chlamydia trachomatis
- Mycoplasma hominis
- Ureaplasma urealyticum
- Gardnerella vaginalis
- Haemophilus ducreyi
- Calymmatobacterium
- Shigella sp.
- Streptococcus skup. B
- Treponema pallidum

Kvasinky

- Candida albicans
- Candida clabrata

Viry

- Herpes simplex virus
- Hepatitis B
- HIV
- Cytomegalovirus
- Human papilloma virus
- Molluscum contagiosum

Protozoa

- Trichomonas vaginalis
- Entamoeba histolytica
- Giardia lamblia

4. Léčba IC

4.1 Příčiny a léčba bolestí u IC

Pro velkou část pacientů s IC je bolest podstatným projevem nemoci, pro určitou část pacientů dokonce velmi limitujícím faktorem jejich osobního života. Přestože je bolest svým stupněm a mnohdy obtížným terapeutickým ovlivněním srovnatelná s bolestí nádorovou, stojí dosud mimo oblast zájmu specialistů, věnujících se bolesti. Pro lékaře pečující o pacienty s IC je někdy tato součást léčby pomíjena z důvodů náročnosti pochopení mechanismu vzniku a ovlivnění bolesti, a také někdy pro minimální efekt léčby.

4.1.1 Typy bolesti

Somatickou bolest, která odpovídá modelu tzv. normální bolesti, která vychází z kůže, svalů, kostí a je většinou dobře lokalizovatelná. Odpovídá bolesti při poškození těchto tkání úrazem či operačním výkonem. Dalším typem je *bolest viscerální* – tupá, pulsující, často křečovitá. Vnitřní orgány mohou být zdrojem bolesti v rámci zánětu, distenze či zvyšujícího se intrakavitálního tlaku⁽¹²⁰⁾. Bolest není dobře a přesně lokalizovatelná, je doprovázená v různé míře také vegetativními a emocionálními příznaky⁽¹²¹⁾. Někteří autoři se domnívají, že IC je chronickým viscerálním bolestivým syndromem⁽¹²²⁾. Třetím typem je *neuropatická bolest*. Bolest u PBS/IC není akutní bolestí. Zdá se, že se u IC jedná o bolest neuropatickou. Ta zahrnuje všechny bolesti způsobené primárním poškozením nebo dysfunkcí periferního nebo centrálního nervového systému⁽¹²³⁾. Zánětlivé změny v měchýři při IC mohou způsobit hypersenzitivitu chemosenzitivních aferentních nervových zakončení v měchýři a hyperalgezií. Pokud není bolest již v tomto okamžiku adekvátně léčena, jsou předávány perzistující bolestivé signály z měchýře do oblasti centrálního nervového systému zadními míšními rohy a dochází k fixaci tohoto procesu. Membránové procesy na primárních aferentních vláknech jsou ovlivňovány i funkcí iontových kanálů, z nichž jsou důležité především kanály vápníkové a draslíkové. Změny funkce draslíkových kanálů patří mezi další faktory, které ovlivňují funkci periferních nervových vláken při nocicepci. Velmi důležitým, ale současně jen obtížně ovlivnitelným faktorem podílejícím se na zesílení a udržování neuropatických bolestí, je lokální dysfunkce autonomního nervového systému, zejména sympatiku⁽¹²⁴⁾. Je charakteristická pro postižení sensorických nervových zakončení např. u herpes zoster, diabetické neuropatie, neuralgie trigeminu či tzv. fantómových bolestí. Je ostrá, bodavá,

pálivá, často vystřelující. *Právě tento typ bolesti je typický pro IC*. Hypersenzitivita chemosenzitivních aferentních nervových zakončení v měchýři může být sama o sobě příčinou bolestí, či jednou z příčin, spolu např. s perzistentní neprokazatelnou infekcí v měchýři. Další příčinou může být průnik toxinů do stěny měchýře, proces, který uvolňuje *vazoaktivní substance*, aktivující mastocyty. Takovými substancemi může být serotonin, katecholaminy, prostaglandiny, ionty draslíku, bradykinin, substance P (degranuluje mastocyty a uvolňuje histamin) či NGF⁽¹²⁵⁾.

4.1.2 Chronická pánevní bolest

Role neurogenního zánětu při vzniku pánevních bolestí je podrobněji popsána v kapitole 2.4. Přesná a výstižná definice pánevní bolesti zůstává stále problémem. Bolest v pánevní oblasti může vycházet ze systému urogenitálního, trávicího, reprodukčních orgánů a může být zesílena poškozením cévních či lymfatických struktur. Komplexní strukturu doplňují také somatické, sympatické a parasympatické nervy. Na přenosu algických podnětů se podílí řada neuropeptidů⁽¹²⁶⁾. V gynekologické literatuře je chronická pánevní bolest definována jako necyklická bolest v oblasti pánve, trvající déle než 6 měsíců, neovlivnitelná neopiátovými analgetiky⁽¹²⁷⁾. Novou definici zavádí IASP (International Association for the Study of Pain) v Classification of chronic pain - chronická nebo rekurentní pánevní bolest, většinou gynekologické příčiny, jejíž definitivní podklad není patrný. Tato definice však není běžně užívána. Podle lokalizace můžeme pánevní bolest dělit ještě do dvou skupin: postihující dutinu pánve (a struktury v ní uložené – intersticiální cystitida, dráždivý tračník), a dále postihující pánevní dno (projevem je vulvodynie, orchialgie, uretrální syndrom a prostatodynie). Tyto dvě skupiny se mohou samozřejmě u pacientů prolínat.

4.1.3 Patofyziologie bolesti u IC

Bolest u IC nepatří mezi tzv. normální či akutní bolest. Ta je dobře definovatelná, reverzibilní, s jasně definovatelným počátkem a příčinou. Zánětlivé změny v měchýři při IC mohou zapříčiňovat *hypersenzitivitu* chemosenzitivních aferentních nervových zakončení v měchýři, *hyperalgezií* – velmi intenzivní vnímání bolesti při obecně málo bolestivých stimulech. S pokračujícím procesem vysílají mechanoreceptory ve stěně měchýře bolestivé signály již při minimálně se zvyšujícím intravezikálním tlaku – *alldynie*.

Pokud není bolest již v tomto okamžiku adekvátně léčena (pokus o ovlivnění základní příčiny by měl být samozřejmostí), jsou předávány perzistující bolestivé signály z měchýře do oblasti centrálního nervového systému (CNS) zadními míšními rohy a dochází k fixaci tohoto procesu.

4.1.4 Nociceptory bolesti u IC

Zánětlivé mediátory ve stěně měchýře stimulují *nociceptory* – aferentní nervy vedoucí bolest dorzálními míšními kořeny. Hlavním *transmitterem* těchto signálů jsou *glutamát*. Stimulace opiatových receptorů na periferních neuronech nebo na presynaptických zakončeních v míše může snížit nebo zastavit transmissi algických podnětů. To je např. využíváno při vysokodávkové systémové či intraspínální blokádě opiátů⁽¹²⁸⁾. V buňkách míšních jsou dva rozdílné typy receptorů, které se podílejí na přenosu bolestivých podnětů⁽¹²⁹⁾. *AMPA receptory* (alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionát) zprostředkovávají přenos signálů pro oba typy bolesti, tedy jak pro bolest akutní, tak chronickou⁽¹³⁰⁾. Perzistující stimulaci zajišťují *receptory NMDA* (N-methyl-D-aspartát).

Na základě perzistující aktivace NMDA receptorů probíhají v buňkách míchy trofické změny, které vyústí ve špatně ovlivnitelné bolesti u pacientů nereagujících např. na intravezikální terapii. Stimulace těchto receptorů zvyšuje produkci mRNA pro *c-fos* (onkogenní protein v buňkách míchy). Ukazuje se, že *c-fos* by mohl být biochemickým markerem chronické bolesti.

4.2 Diagnostika a léčba bolesti

K posouzení možnosti ovlivnění bolestivého syndromu u IC je nutné zhodnocení anamnestických veškerých údajů, zvláště týkajících se chronických onemocnění a operačních výkonů a také užívaných léků. Před objektivním vyšetřením je výhodné pacientovi předat k vyplnění dotazník objektivizující jeho bolestivé příznaky a také schéma lidského těla, kam zaznamená lokalizaci bolesti. O intenzitě bolesti se můžeme orientovat také podle vyplněné *stupnice bolesti 0–10*. Podle míry bolesti jsou ordinovány léky od anagletik prvního stupně až po opiátů třetího stupně u silné bolesti.

V diferenciální diagnostice je nutno vyloučit všechna onemocnění, která vyvolávají chronickou pánevní bolest a mohla by imitovat IC – **tab. 9**.

Tab. 9: Diferenciální diagnostika pánevních bolestí

- postižení ilioinguinálního a iliohypogastrického nervu
 - postižení genitofemorálního nervu
 - vaginální syndrom
 - endometrióza
 - postižení pánevního sympatiku (sympathetic pelvis syndrome)
 - nestabilita pánevního skeletu
 - hematom m. pyramidalis
 - osteitis pubis
 - adduktorové tendinitidy
-

Při léčbě základního onemocnění IC je nutno se soustředit na bolestivé příznaky. Pokud selhává mono- či kombinovaná terapie, je vhodné konzultovat další postup se specialistou z *centra léčby bolesti*.

Vzhledem k množství možných etiopatogenetických faktorů, podílejících se na vzniku IC a polymorfním obtížím pacientů, je léčba tohoto onemocnění svízelná a polypragmatická. Odpověď na léčbu je vysoce individuální a pouze malou část terapeutických výkonů lze prohlásit za kurativní. Prvním a společným prvkem v léčbě nově diagnostikované IC je tzv. *podpůrná či režimová terapie*: informovanost pacienta, psychická podpora, redukce stresu, zvýšený příjem tekutin, dietní opatření, trénink močového měchýře.

4. 3 Medikamentózní léčba

Dále léčbu můžeme dělit do několika skupin podle různých hledisek. Nejdříve dělení *podle mechanismu účinku*: prvním typem jsou léky redukující bolest a ovlivňující senzitivitu (např. tricyklická antidepresiva, anticholinergika, hypnotika, neopiátová analgetika, opioidy, antikonzulziva). Dalším typem jsou například *cytotoxické techniky* - chemické či mechanické ničení povrchní či hlubší vrstvy přechodního epitelu (tj. dimetylsulfoxid, oxychlorosen sodný, argentnitrat, ale například i hydrodistenze močového měchýře). Efekt je většinou krátkodobý - do 4 týdnů, později se vyvine rezistence k této léčbě. Dalším typem jsou *epiteliální protektivní "coating" techniky*, tj.

heparin, pentosanpolysulfát, hyaluronová kyselina, a mnoho dalších, o kterých bude zmínka dále. Jiné dělení může být na základě *lékové formy a formy aplikace*: tj. *systémová léčba perorální, subkutánní, intravezikální*. Celkový přehled poskytuje **tab. 10**. Vzhledem k převažujícím výhodám nad perorální léčbou (vysoká koncentrace dosažitelná v místě požadovaného účinku, nízké systémové vedlejší účinky při nízké celkové absorpci, možnost podání při jaterní a renální nedostatečnosti), je dnes preferována léčba *instilací léčiv do močového měchýře*. Naopak nevýhodou se jeví riziko infekce močových cest při opakované katetrizaci močového měchýře, relativní nepohodlí pro pacienta, nutné opakované ambulantní návštěvy. Stále častější použití autokatetrizace však indikační možnosti významně rozšiřuje.

Tab. 10: Medikamentózní léčba intersticiální cystitidy

Systémová – perorální

- anticholinergika
- analgetika
- antidepresiva
- antikonvulziva
- antihistaminika
- kortikosteroidy
- pentosanpolysulfát sodný
- hydroxizin hydrochlorid

Systémová – subkutánní

- heparin
- kortikosteroidy

Intravezikální

- heparin
 - dimetylsulfoxid
 - kyselina hyaluronová
 - BCG vakcína
 - oxychlorosen sodný
 - capsaicin
 - doxorubicin
-

V současné době se užívá spíše *dělení podle účinku daného léku*, proto se jej ve výčtu medikamentózní léčby budeme držet. (výčet obsahuje pouze *aktuálně užívané* medikamenty, které jsou v léčbě IC *přínosné a využitelné*).

4.3.1 Anticholinergika (parasympatolytika)

Jedná se o preparáty obecně známé, užívané jako spasmolytika hladké svaloviny (tedy i detruzoru), působící antagonisticky na muskarinových či nikotinových receptorech. Zvyšují maximální kapacitu močového měchýře, snižují frekvenci mikce a urgentní nucení k močení. Jsou to: **oxybutinin, propiverin, trospium, tolterodin, solifenacin**. Mezi nežádoucí účinky patří sucho v ústech, mydriáza, zvýšení nitroočního tlaku, retence moči a obstipace.

4.3.2 Analgetika a modulátory bolesti

O příčinách a typech bolesti u IC je pojednáno v kapitole 4.1. Somatická bolest je většinou dobře zvládnutelná běžnými *analgetiky*, dále zmiňovanými *nesteroidními antirevmatiky (NSA)* či *opioidy*. Jasný je podíl neuropatické bolesti na symptomech u IC. Ta je asi v 60 % zvládnutelná léky obecně užívanými. Relativně krátkou dobu jsou užívána k léčbě bolestivých symptomů IC *antiepileptika* a *antidepresiva*.

4.3.2.2 Amitriptylin

Tricyklické antidepresivum – thymoleptikum I. generace. Působením na β -receptory může zvyšovat kapacitu močového měchýře, kromě toho je popisován anticholinergní vliv na detruzor. Analgetický mechanismu preparátu není zcela objasněn, je ovšem jasné, že v dávce až do 125 mg/denně (podle individuální tolerance) působí proti neuropatické bolesti, je popisován i vliv na snížení sekrece mastocytů ⁽¹³¹⁾.

4.3.2.3 Gabapentin

Antiepileptikum III. generace, analog kyseliny γ -aminomáselné (GABA). Mechanismus účinku spočívá v posílení inhibice transmise GABA a v inhibici $\alpha_2\beta$ podjednotky napěťově řízených kanálů pro vápník a dále inhibici uvolňování glutamové kyseliny na synapsích. Je využíván spíše k léčbě chronické bolesti různého původu – migrény, neuralgie trigeminu, postherpetické neuralgie, diabetické neuropatie, nádorová bolest. Z meta-analýz vyplývá, že okolo 50 % pacientů profituje z podávané léčby. Dávkování preparátu je přísně individuální, vzestupně až do dávky 900 mg/24 hodin. Sasaki a ost.

⁽¹³²⁾ prokázali pozitivní efekt gabapentinu na chronické bolesti typu orchialgií, bolesti po závažných operacích měchýře, u nebakteriální prostatitidy a také intersticiální cystitidy – bolesti imitujících lumbosakrální neuropatii. Pacienti s refrakterními bolestmi byli léčeni perorálně podávaným gabapentinem v dávce až 2100 mg denně. U většiny ze skupiny 21 pacientů byl patrný klinický efekt, hodnocený škálou bolesti.

Nově užívaný preparát **pregabalin** ve stejných indikacích lze podávat až 3x denně 200 mg.

4.3.2.4 Pentazocin

Syntetický agonista na opioidních receptorech κ a σ a antagonist na μ -receptorech. Účinek přetrvává okolo 4 hodin. Nepatří mezi omamné látky řazené do seznamu I. Využití u léčby bolesti u IC se jeví výhodné zvláště proto, že neindukuje sekreci mastocytů, tedy u pacientů s výrazným zastoupením mastocytů ve stěně měchýře.

4.3.2.5 Tramadol

Syntetické silné analgetikum, řazené mezi opioidy. Jeho mechanismus je však komplexnější. Působí jako agonista na opioidních receptorech, ale patrně také na systém zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu v CNS. Ve srovnání s čistými opioidními agonisty nevede ke vzniku výraznější závislosti. S úspěchem se používá kombinace s paracetamolem.

4.3.2.6 Opitáty

Při silných bolestech lze využít morfiin ev. v kombinaci s fentanylovými náplastmi.

4.3.2.7 Metamizol

Derivát aminophenazonu, má větší analgetický potenciál než většina preparátů této skupiny. Přínos pro léčbu bolestí u IC je jeho působení na relaxaci svalstva detruzoru s redukcí urgencí a častého močení.

4.3.2.8 Capsaicin/Resiniferatoxin

Kapsaicin je látka obsažená v chilli papričkách a její podání může snížit aktivitu sensorických nervových zakončení (nemyelinizovaná C-vlákna). Snižuje se bolest a frekvence mikcí. Je popsán pozitivní efekt při intravezikální podání u pacientů s IC ale také u pacientů s hypersenzitivitou dolních močových cest. Nový syntetický analog

kapsaicinu – resiniferatoxin – je 1000x účinnější. Je využíván při terapii hyperaktivity detruzoru. Jeho efekt na vymizení iritačních symptomů bývá dlouhodobější^(135,134).

4.3.2.9 Botulinum-toxin

V několika studiích se podařilo prokázat objektivně pozitivní účinek na ev. urgentní inkontinenci, ovlivnění bolesti bylo u menšího počtu pacientů⁽¹³⁵⁻¹³⁷⁾.

4.3.3 Protizánětlivé preparáty

4.3.3.1 Nesteroidní antirevmatika

Mechanismus účinku všech NSA spočívá v inhibici cyklooxygenázy, čímž dochází k zásahu do tvorby prostaglandinů. Inhibice syntézy prostaglandinů (PG) vede však na jedné straně k potlačení zánětu, tlumení bolesti, ale na straně druhé snižuje tvorbu PG obecně, což vede k nežádoucím účinkům (žaludek, plíce, ledviny). Syntéza PG je zajištěna dvěma izoenzymy cyklooxygenázy označovanými jako COX-1 a COX-2. COX-2 hraje roli při rozvoji lokální zánětlivé reakce, tedy podání inhibitorů COX-2 vede k selektivnějšímu útlumu zánětu a bolesti.

Pro léčbu bolestivých symptomů u IC lze využít dobrý analgetický efekt derivátu kyseliny octové, které však mají více vedlejších a nežádoucích účinků. Užívají se tyto preparáty: **diclofenac, indoemtacin, ibuprofen**. Dobrý analgetický efekt mají léky ze skupiny oxikamů – např. **piroxicam**, kdy většinou stačí dávka 1 tablety na 24 hodin při středně silných bolestech.

4.3.3.2 Kortikosteroidy

4.3.3.2.1 Prednison

Užívá se do denní dávky až 25 mg/den s dobrým efektem na bolest a urgence⁽¹³⁸⁾.

4.3.3.3 Cyclosporin

Imunosupresivní agens inhibující jak alergickou reakci, tak aktivaci žírných buněk. V open-label studii s nízkými dávkami cyklosporinu A podávaným po dobu 6 měsíců bylo zjištěno snížení frekvence mikce a bolesti měchýře⁽¹³⁹⁾. Lepších výsledků bylo dosaženo až po ročním užívání⁽¹⁴⁰⁾ a ve studii srovnávající efekt cyklosporinu A a pentosanpolysulfátu sodného je jednoznačné zlepšení právě na straně cyklosporinu A⁽¹⁴¹⁾. Otázkou je, zda se tato léčba dostane do rutinní léčby IC⁽¹⁴²⁾.

4.3.3.4 Methotrexat

Podáváním tohoto preparátu bylo dosaženo redukce bolesti, nikoli však frekventních mikcí ⁽¹⁴³⁾.

4.3.4 Protialergické preparáty

4.3.4.1 Hydroxyzin

Je heterocyklický piperazinový antagonist H₁-receptorů, dosahuje maximální sérové koncentrace za 2 hodiny po perorálním podání, má poločas mezi 3 – 24 hodinami. Užívá se jako antialergikum. Účinek nelze vysvětlit antihistaminovým působením neboť jiná antihistaminika jsou neúčinná. Inhibuje sekreci a aktivaci mastocytů ⁽¹⁴⁴⁾. Má anticholinergní efekt. Efekt léčby je nejlepší u premenopauzálních žen s biopsicky ověřenou mastocytózou/aktivací mastocytů ve stěně měchýře a pozitivní alergickou anamnézou ⁽¹⁴⁵⁾.

4.3.4.2 Montelukast

Antagonista leukotrien-D receptorů, užívá se 1x denně, efekt ve smyslu redukce frekventní a urgentní mikce, bolestí a nykturií je největší u pacientů s výraznou mastocytózou v detruzoru a tam, kde pacient zároveň trpí určitou formou alergie a bronchiálním astmatem ^(146,147).

4.3.5 Imunomodulátory

V rámci experimentu se užívá interleukin-10, ze stejné skupiny je však významnější:

4.3.5.1 Bacillus Calmette-Guerin (BCG)

Preparát užívaný v léčbě uroteliálního tumoru močového měchýře a carcinoma in situ. Ve dvojité slepé, placebem kontrolované studii byl zaznamenán pozitivní efekt u 60 % pacientů, na rozdíl od 27% efektu u placeba ⁽¹⁴⁸⁾. Iritální obtíže po podání byly zaznamenány jen mírné, a to u obou skupin. Po 27 měsících sledování byl efekt dokonce 81%. Přesný mechanismus působení BCG není znám. V posledních letech však není této léčbě připisován větší účinek: ve studii s placebem byl pozitivní dlouhodobý efekt jen 21 % , resp. 12 % pacientů ⁽¹⁴⁹⁾.

4.3.5.2 Suplatast

Jedná se o imunomodulátor schopný inhibovat IL-4 a IL-13. V otevřené studii, při perorálním užívání byl prokázán pozitivní efekt na zvětšení kapacity měchýře a redukcii příznaků IC⁽¹⁵⁰⁾.

4.3.6 Hormonální modulátory

4.3.6.1 Leuprorelin

Lék užívaný v terapii endometriózy, s nímž nejsou zatím větší zkušenosti v léčbě bolesti u IC. Je syntetickým analogem gonadorelinu – LH-RH. Indukuje menopauzu.

4.3.6.2 Tamoxifen

Je syntetický nesteroidní antiandrogen, antagonist estrogenních receptorů, jejichž blokadou na mastocytech by mohl redukovat u některých pacientů bolestivé symptomy u IC. Většího použití u IC se však zatím nedočkal.

4.3.7. Epiteliální “coating” preparáty – protektory

Léčbě těmito preparáty vychází z předpokladu, že lze zlepšit alterovanou glykosaminoglykanovou vrstvu v mucinové vrstvě urotelu a tím zabránit pronikání substancí moči a kalia stěnou měchýře, což vede k aktivaci mastocytů, zánětlivým procesům, depolarizaci sensorických nervů a vzniku symptomů IC.

4.3.7.1 Heparin

Při málo časté subkutánní aplikaci se využívá účinku heparinu, který je aplikován po dobu 14 dnů ve snižujících se dávkách, za pečlivé kontroly koagulačních parametrů.

Heparin může reagovat s hlenem a vázat se na něj či detoxikovat látky hlen poškozující. Remise onemocnění až v 80 % – bývá dosaženo instilací heparinu (3x týdně 10000 jednotek v 10 ml sterilní vody po dobu 10 týdnů, s následným dlouhodobým zajištěním stejnou dávkou 1x měsíčně). Heparin je jinými autory používán iniciálně až 20000 jednotek v 10 ml vody, u pacientů se středními a těžkými příznaky denně (nutno udržet 30–45 minut, možná je autokatetrizace). Dobrá odpověď na terapii přichází po 4–12 měsících. Poté pokračuje pacient 3x týdně. Doporučuje se začínat současně s podáváním

(pentosanpolysulfát - PPS) 3x 100 mg denně per os ⁽¹⁵¹⁾. Při zlepšení se vysadí heparin a pokračuje s PPS. Částečné remise je dosaženo po 4–12 měsících u 30–40 % pacientů. Úplná remise nenastane dříve než po 6–9 měsících podávání, proto je nutné po celou dobu léčbu podávat. Alergičtí pacienti léčení DMSO či heparinem jsou zajištěni současně antihistaminiky. Technikami výše uvedenými je možné léčit těžce symptomatické pacienty s IC. Většina pacientů (60–70 %) dosáhne kontroly nad svým onemocněním.

4.3.7.2 Pentosanpolysulfát sodný (PPS)

Je slabé antikoagulans. Má asi 1/15 aktivity heparinu. Podává se v kapslích á 100 mg, 3x denně per os po dobu 3 měsíců.

V roce 1997 Hanno analyzoval výsledky dlouhodobé terapie intersticiální cystitidy PPS ⁽¹⁵²⁾. S ohledem na jednu z teorií o autoimunitním podkladu IC. Ta vysvětluje vznik IC přítomností defektní vrstvy glykosaminoglykanů pokrývajících urotel a tím umožňující expozici této vrstvy škodlivým vlivům dráždivých součástí moči. Syntetický natriumpentosanpolysulfát snad adhezuje na lumenální straně sliznice močového měchýře a udržuje a zesiluje permeabilní bariéru lumenálních buněk ke komponentům moči. Veškerá dostupná data ukazují na relativní bezpečnost podávání PPS ^(152,151,153,154). V experimentu na králíčím i humánním urotoelu byla prokázána vyšší účinnost intravezikálně podaného pentosanpolysulfátu (i heparinu) než u formy aplikované perorálně ⁽¹⁵¹⁾.

4.3.7.3 Hyaluronová kyselina

Kvalitativní studie podporují teorii rozdílného procenta specifických karbohydrátů u pacientů s IC a zdravých jedinců. Není jasné, zda tyto změny jsou příčinou či výsledkem nemoci. Součástí GAG vrstvy specifického významu jsou hyaluronová kyselina (HA), heparansulfát, dermatansulfát a keratinsulfát. HA je hlavní součástí mukopolysacharidů v extracelulární matrix většiny tkání. Mechanismus účinku HA není jasný, hypotéza o reparaci GAG vrstvy je příliš jednoduchá. HA má různé biologické účinky: 1) inhibice adheze imunokomplexů na polymorfonukleáry, 2) inhibici migrace a agregace leukocytů, 3) regulace fibroblastů a proliferace endotelií, 4) zesiluje hojení pojivových tkání, 5) vytváří bariéru na membránách a reguluje průnik tekutin, 6) "zametá" kyslíkové radikály v synoviální tekutině u revmatoidní artritidy. HA může být prospěšná v léčbě neinfekčních a nemaligních zánětlivých procesů, např. radiační cystitidy. Ačkoli jsou výsledky tohoto způsobu léčby povzbudivé, nesmí být přeceňovány. U mnoha studií s

výborným efektem léčby byl výsledek zkreslen dobrou odpovědí v placebo populaci⁽¹⁵⁵⁻¹⁵⁷⁾. Je tedy jasné, že efektivní terapie nebude dostupná pokud nebude objasněna etiologie onemocnění.

4.3.8 Dimethylsulfoxid

V monoterapii či v kombinaci se steroidy, heparinem či bikarbonátem se dříve více užíval dimethylsulfoxid aplikovaný do močového měchýře v dávce 50 ml na 15 minut, 1–2x týdně, po dobu 4–8 týdnů. Molekuly této látky jsou v tučích rozpustné a jsou začleňovány do lipidové fáze buněčné membrány, což mění její kvalitu.

DMSO je derivát ligninu, v USA je schválen k použití pro léčbu IC od roku 1978. Je užíván 50% vodný roztok, má protizánětlivý a analgetický efekt, svalově relaxační efekt, rozpouští kolagen, zesiluje penetraci léků. Intravezikální instilace u zvířat ukazuje přímou závislost efektu na koncentraci, době působení, kontaktu se stěnou močového měchýře.

Před léčbou je třeba pacienta seznámit s tímto způsobem léčby i ostatními možnostmi v případě neúspěchu. DMSO má být instilován po zhojení biopsií měchýře, tj. 2–3 týdny po výkonu. Kultivace moči musí být negativní, pacienti s pyurií nemohou být léčeni bez negativní kultivace moči. Instilace se provádí každé 1–2 týdny 4–8x. Po anestézii uretry gelem je cévkou maximálně 10 Ch instilováno 50 ml roztoku a pacient by ho měl udržet 15 minut. Po iniciálním cyklu DMSO léčby následuje intermitentní léčba v případě, že předchozí byla úspěšná. Lze lehce prodlužovat intervaly podávání, někteří pacienti vyžadují měsíční interval udržovací terapie, jiní interval dle potřeby. Frekvence léčby závisí na symptomech a odpovědi na léčbu. Možná je i autokatetrizace a instilace v domácím prostředí.

U některých pacientů dojde po instilaci DMSO k exacerbaci symptomů IC, pánevní bolesti, pálení v uretře. Příčinou je pravděpodobně DMSO indukované uvolnění histaminu z žírných buněk či přechodná chemická cystitida. Doporučují se perorální anticholinergika, analgetika, sedací koupele, relaxační techniky⁽¹⁵⁸⁾. Vedlejším příznakem je zápach dechu po česneku, způsobený plicní exkrecí malého procenta DMSO.

4.4 Chirurgická léčba

Pacienti s diagnostikovanou IC tvoří skupinu s polymorfním klinickým nálezem. Jedná se na jedné straně o pacienty s minimálními obtížemi a normálním objemem močového měchýře, ale také o pacienty s výraznými subjektivními obtížemi ve smyslu urgencí a polakisurií, a dále o pacienty se svrašťelým a malokapacitním močovým měchýřem, jehož

minimální objem je pro kvalitu jejich života většinou limitujícím faktorem. Při rozhodování o nutnosti invazivní chirurgické léčby tedy záleží nejen na objektivním nálezu, ale i na psychickém stavu pacienta. Je užitečné mít na zřeteli také neúspěchy v případě velmi invazivních chirurgických postupů. Obecně lze říci, že se v posledních letech ustupuje od náročných a rozsáhlých chirurgických postupů. Většinou se mu také již brání sami pacienti – a to jak ze strachu před velkým výkonem, tak také z důvodů větší informovanosti svépomocnými organizacemi, které po celém světě vznikají.

Prvořadým nutným předpokladem ke každé léčbě je dokonalé vyšetření, podle kterého indikujeme pacienta k určitému typu chirurgického výkonu.

Nejjednoduššími a pacienta nejméně zatěžujícími jsou výkony endoskopické – transuretrální:

4.4.1 Endoskopické výkony

- hydrodistenze měchýře (prostá, Helmsteinova) ⁽¹⁵⁹⁾
- aplikace léčiv submukózně
- transuretrální resekce ulcerací sliznice měchýře ⁽¹⁶⁰⁾
- laserterapie ⁽¹⁶¹⁻¹⁶³⁾

Nejčastěji využívaným výkonem zůstává terapeutická hydrodistenze měchýře prostá či Helmsteinova (pomocí balonu zavedeného do měchýře a naplněného tekutinou). V anestézii svodné či celkové se plní močový měchýř na 15–20 minut při hladině vodního sloupce 80 cm. Na 24 hodin, či podle míry krvácení, se ponechává permanentní katétr. Pozitivní efekt tohoto výkonu (zmírnění subjektivních obtíží, zvětšení kapacity močového měchýře) je sporný a prognostická hodnota mizivá ^(164,165,91)

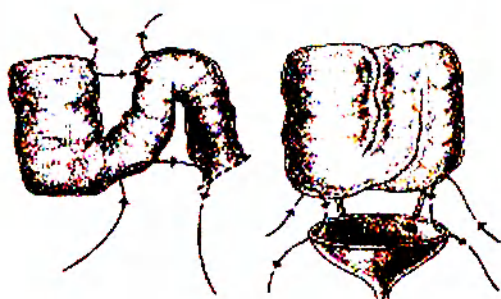
4.4.2 Otevřené chirurgické výkony

- denervační výkony
- cystolýza ⁽¹⁶⁶⁾
- supratrigonální cystektomie s augmentační enterocystoplastikou ⁽¹⁶⁷⁻¹⁶⁹⁾ – **obr. č. 3.**
- subtrigonální cystektomie se substituční enterocystoplastikou - totální cystektomie s derivací moče (ortotopická neovezika, heterotopická neovezika, nebo sigma-rektum pouch)

Chirurgické metody zaměřené na inervaci močového měchýře mají za cíl redukci hypersenzitivity a intravezikálního tlaku. Obnovují jeho jímací funkci. Průkopníkem v chirurgické léčbě byl Hunner, se svou parciální resekci močového měchýře v oblasti

ulcerací u 19 pacientů. Prováděl však také důkladné oddělení močového měchýře od okolních struktur, čímž prováděl *cystolýzu*, kterou zpopularizovali později Counseller, Bacenich a Worth s Turner Warwickem. Později Freiha a Standy popsali evakuaci objemného rezidua v měchýři po cystolýze pomocí Valsalvova manévru. Na konci 19. století Jaboulay prováděl chirurgické výkony na nervech sympatiku ke snížení viscerální percepce u perineální a pánevní neuralgie, vaginizmu, sexuální hyperexcitabilitě. Gino Pieri v roce 1926 převedl tuto teorii do léčby dysfunkcí dolních močových cest, a po něm celá řada autorů, kteří prováděli zásahy na různých úrovních sympatického nervstva. Na nervech parasympatického systému byly prováděny výkonu typu *blokády sakrálních bloku S₃* prokainem či dokonce *bilaterální nefrektomie* nebo *sakrální rhizotomie*. Centrálním typem denervace pro intersticiální cystitidu byla *anterolaterální chordotomie*.

Parciální či totální cystektomie s náhradou měchýře střevním segmentem (používá se detubulizovaný, tj. na antimezenteriální straně protátný, ileální, ileocékální či sigmoideální segment) zůstává (i přes všechny kontroverzní údaje o úspěšnosti u IC jedinou kurativní metodou léčby IC s dlouhodobým efektem. Velké množství autorů preferuje *supratrigonální resekci měchýře*, zvláště, nejsou-li endoskopické změny na hrdle měchýře ^(167,170,171). Vzhledem k možné recidivě histologických i cystoskopických změn (ve smyslu IC) (**obr. č. 5**) i na střevním segmentu je však metodou volby provedení subtrigonální (totální) cystektomie ⁽¹⁷²⁾.



Obr. č. 3 Princip augmentační ileocystoplastiky

V souvislosti s údajem možné recidivy onemocnění v uretře je doporučována při totální cystektomii také uretrektomie. Progrese resp. recidiva onemocnění byla popsány také v distální části močovodu (*terminální intersticiální ureteritida*) ⁽¹⁷³⁾. Někteří z pacientů jsou nuceni, vzhledem k přetrvávajícím histologickým a klinickým příznakům IC podstoupit jiný typ derivace (sigma-rektum pouch, či Brickerovu ureteroileostomii). Varovným

signálem před unáhlenou indikací k závažným chirurgickým výkonům je údaj o tom, že až v 60 % případů se u takto ošetřených pacientů objevují tzv. *fantómové bolesti* v malé pánvi. Z toho vyplývá, že rozsáhlý chirurgický výkon je indikován pouze tam, kde ostatní léčba selhává (např. když se jedná o svrašťelý, malokapacitní měchýř apod.).

4.5 Elektrostimulace, laser

V patogeneze klasické IC hraje svou roli také *neurogenní dysfunkce*. V některých případech lze použít léčebné metody, jejímž výsledkem je přerušení resp. vyřazení aferentní inervace močového měchýře či blokáda senzoričkových nervových zakončení sliznice močového měchýře: endoresekce vředů stěny měchýře, cystolýza, deaferentace na úrovni sakrálních míšních kořenů, či na úrovni míchy. *Anterolaterální chordotomie* nemá vliv jen na symptomy, ale také na vlastní patologickou podstatu tohoto onemocnění. Dalšími metodami, kterými lze zmenšit aktivitu senzoričkových nervových zakončení, je distenze měchýře, či aplikace dimethylsulfoxidu (DMSO) do močového měchýře.

V léčbě IC se používá několik forem stimulace elektrickým proudem. Používá se jako doplněk k jiné léčbě nebo tam, kde ostatní léčba selhala. Novou metodou je *neuromodulace*. Stále však není dostatek validních studií, které by objektivně posoudily přínos těchto metod.

4.5.1 IVS (intravaginal electric stimulation)

Bývá používána s dobrými výsledky k inhibici hyperaktivity detruzoru měchýře. Většinou, avšak jen empiricky, byla použita i u pacientek s IC. Provádí se flexibilní sondou (10 Hz/2ms).

4.5.2 TENS (transcutaneous electric stimulation)

Tento systém je používán v mnoha případech, kdy se jedná o snížení senzoričkového vnímání bolesti. Elektrické impulzy jsou v generátoru přenášeny přes elektrody na povrchu různých částí těla na základě tzv. teorie vrátkového systému. Při TENS je zřejmě zablokován převod algických podnětů do mozku. TENS rovněž generuje *endorfiny*, které působí jako "*pain-killing*" *neuromodulátory*. Vzhledem k tomu, že TENS má vliv také na motorické dysfunkce dolních močových cest, usuzuje se, že působí na reflexy autonomních funkcí. Používá se frekvence 1–100 Hz/0,1–0,2 ms.

4.5.3 MPFS (maximal pelvic floor stimulation)

Tato metoda je dosud popsána na malém souboru pacientek s neulcerózní formou IC. Používá se vaginální a anální sonda.

4.5.4 SANS

Stollerova aferentní neurostimulace tibiálního nervu tenkou jehlou umístěnou v blízkosti nad vnitřním kotníkem nohy způsobuje inhibici sakrálních impulzů a zmírňuje urgentní projevy⁽¹⁷⁴⁾.

4.5.5 Neuromodulace (direct sacral nerve stimulation)

Při této metodě elektrostimulace se elektrody přímo implantují operačně na sakrální nervy a přenašeč elektrických impulzů pod kůži⁽¹⁷⁵⁻¹⁷⁸⁾. Mechanismus účinku je obdobný jako u TENS. Vysílač elektrických impulzů se přikládá na kůži nad místo implantovaného přijímače. Jedná se o jakýsi "pacemaker" močového měchýře "on demand" (na požádání). Před implantací permanentní elektrody (většinou na kořen S₃) se používá zkušební stimulace s perkutánní elektrodou po dobu 3–4 dnů. Používá se stimulace 15 Hz/200 μs. Pokud je přechodná zkušební stimulace úspěšná, přistupuje se k implantaci trvalé elektrody. Parametry stimulace jsou programovány externím zařízením.

4.5.6 Laser v léčbě IC

První zkušenosti s využitím Nd:YAG laseru v léčbě IC byly popsány v roce 1985⁽¹⁶³⁾. Od té doby byla technika zdokonalena, včetně minimalizace největší komplikace – perforace tenkého střeva. Vzhledem k tomu, že pacienti mají většinou tenkostěnný měchýř, doporučovala se zpočátku (hlavně k redukci možnosti perforace střeva) laparoskopická asistence. Po dobu léčby je měchýř minimálně irigován, tím se zmenšuje riziko perforace stěny močového měchýře. Pomocí různých druhů vláken – většinou však pravoúhlého – je aplikován paprsek do místa největších hemoragických lézí (glomerulací) či do oblasti Hunnerova vředu. A to o síle 15–25 W, s pulzy mezi 1 a 3 sekundami⁽¹⁶²⁾. Výkon se provádí ve svodné či celkové anestézii, je ukončen zavedením permanentního katétru na dobu 12–24 hodin. Lze jej provést i ambulantně, pokud je pacient v domácím ošetřování řádně léčen analgetiky. Léčbu lze po vymizení zánětlivých příznaků ve stěně měchýře (tj. po 6 týdnech) opakovat. Pánevní bolesti a příznaky IC se většinou přechodně po dobu 48 hodin zhorší, poté však dochází k výrazné redukci těchto příznaků. Lze shrnout, že i když

není tato metoda kurativní, výrazně snižuje obtíže spojené s IC, a prodlužuje interval k další nutné léčbě. Pokud je třeba, lze tento typ léčby opakovat.

4.6 Dietní a režimová opatření

4.6.1 Dieta

Existuje jen málo literárních údajů, které by přímo popisovaly závislost symptomů IC na dietě a jejich změny v souvislosti se změnou diety. Většinou jsou tyto práce zaměřeny na pozorování působení jednotlivých metabolitů na stěnu močového měchýře⁽¹⁷⁹⁾. Je však známo z klinické praxe, že změnou diety může dojít ke zmírnění či dokonce vymizení bolestivých a jinak obtěžujících příznaků IC. Na základě osobních klinických zkušeností a literárních údajů byla sestavena dietní doporučení pro pacienty s IC (**tab. 11.**)⁽¹⁸⁰⁾.

Tab. 11: Dietní doporučení pro pacienty s intersticiální cystitidou

Konzervační látky a přísady

- ▼ benzylalkohol, kyselina citrónová, glutamát sodný, aspartam (NutraSweet®), sacharin a potraviny obsahující konzervační látky a umělé přísady a barviva

Ovoce

- ▼ jablka, meruňky, avokádo, banány, citrusy, brusinky, grapefruity, nektarinky, broskve, ananas, švestky, granátová jablka, jahody, šťávy vyrobené z těchto plodů
- △ melouny, hrušky

Mléčné výrobky a živočišné bílkoviny

- ▼ zrající sýry, vejce, nechlazený jogurt, tmavá čokoláda
- △ bílá čokoláda, čerstvé sýry, chlazený jogurt a mléko

Zelenina a rostlinné bílkoviny

- ▼ fazole, cibule, reveň, tofu, rajčata
- △ ostatní druhy zeleniny, brambory

Uhlovodany a obiloviny

- ▼ žito a žitný chléb
- △ ostatní druhy chleba, těstoviny, rýže

Maso a ryby

- ▼ maso z déle krmených zvířat, uzené maso a ryby, ančovičky, kaviár, drůbeží játra, maso obsahující dusičnany



△ ostatní druhy drůbeže, ryb a masa

Ořechy

▼ téměř všechny druhy ořechů

△ mandle, kešu ořechy

Nápoje

▼ alkoholické nápoje, víno, pivo, nápoje s oxidem uhličitým, černá káva, černý čaj, džusy z výše uvedeného ovoce, kola

△ pitná voda, bezkofeinová káva, ovocné a bylinné čaje

Pochutiny a koření

▼ majonéza, ostrá kořeněná jídla (čínská, indická a mexická kuchyně), sójová omáčka, salátové dressingy, vinný ocet

△ česnek

Ostatní

▼ tabák, kofein, dietní přípravky, léky obsahující efedrin, pseudoefedrin a kofein, velké dávky uměle připravovaných multivitaminů, léky obsahující acetylsalicylovou kyselinu (Acylpyrin, Aspirin)

△ antacida (látky snižující žaludeční kyselost), látky snižující kyselost moče

Vysvětlivky:

▼ **n e d o p o r u č e n o**

△ **doporučeno**

4.6.2 Ostatní režimová opatření

Jsou založena většinou na tzv. samoobslužném "*Self-Care*" principu. Ať už se jedná o metody fyzikálně – rehabilitační, či zaměřené na pacientovu psychiku. Většinou však pacienti získávají informace o této složce léčby svépomocí (literatura, internet). Obecně je doporučováno: teplé oblečení, léčebný tělocvik, masáže, zahřívání podbřišku, teplé koupele. Dále techniky zaměřené na nácvik dýchání, relaxační či meditační, mající za cíl minimalizaci bolestivých příznaků a urgencí. V případě nutnosti úpravy sexuálního života pacientů je vhodná spolupráce partnera. Nezbytnou, a mnohdy zásadní, součástí komplexní léčby IC je také psychologická, či psychiatrická podpora či pomoc.

5. Komplikace

Možné komplikace vyplývají z podstaty onemocnění (psychická dekompenzace při intenzivních subjektivních obtížích, enormní zhoršení kvality života) nebo vznikají jako

následky léčby IC (vedlejší účinky léků, chemická cystitida po intravezikálním podání léčiva, vezikoureterální reflux, dilatace horních močových cest na podkladě stenotizace močovodů, opakované pyelonefritidy, renální nedostatečnost po sub- či totální náhradě měchýře).

6. Prognóza

Přes intenzivní výzkum a změnu taktiky diagnostiky a terapie IC je onemocnění psychicky i fyzicky náročné pro své nositele. Je léčitelné, leč ve většině případů nevléčitelné. Přestože v posledních letech opět převažuje konzervativnější trend v léčbě IC, u některých pacientů je možné zlepšit jejich kvalitu života jen metodami chirurgickými. Onemocnění je chronické, recidivující a vyžaduje multidisciplinární přístup^(180,181).

7. Úvod do klinické a experimentální práce

Klinická i experimentální práce mohla probíhat i díky grantovým projektům pracoviště, na kterých jsem spolupracoval. První z nich mě vlastně na myšlenku této práce přivedl, práce na druhém mou práci doplňovala. Zde je jejich přehled i se závěry:

7.1 Granty

1. Grant IGA MZ ČR 4190-3 (doba řešení 1997 – 1999): *Urodynamické vyšetření a histochemická analýza měchýřové biopsie jako kritérium chirurgické či intravezikální léčby intersticiální cystitidy* (řešitelé: T. Hanuš, L. Zámečník, M. Janský, C. Povýšil, R. Benett)

- Maximální cystometrická kapacita zjišťovaná při urodynamickém vyšetření i při cystoskopii v celkové anestézii je v přímém vztahu k výskytu glomerulací. Tuto korelaci považujeme za důležité kritérium další léčby IC. Existuje nepřímo úměrná závislost mezi průměrnou kapacitou močového měchýře a četností glomerulací.
- Histopatologické hodnocení biopsii močového měchýře při IC zůstává, i přes zavedení elektronmikroskopického zpracování, nejednoznačné. Klasická světelná mikroskopie považuje za diagnosticky užitečné vyhodnocovat poměr počtu mastocytů ve svalovině detruzoru a v mukóze stěny močového měchýře. Ve srovnání s kontrolami je tento index vyšší (mezi 0,5 - 0,7).
- Spoluřešitelé - histopatologové - prokázali pozitivitu žírných buněk v reakci s protilátkou NKIC3. Jedná se nejspíše o nové zjištění, které jsme v literatuře dosud nezaznamenali.
- Lokalizaci a počet nervových zakončení (ve svalovině i v tunice propria sliznice) umožňuje zaznamenat protilátka k průkazu S-100 proteinu. Při IC jsou zmnožené.
- Kritéria léčby IC závisejí i nadále převážně na klinickém zhodnocení (subjektivní stav, cystometrie, cystoskopie, glomerulace).
- Přes velký rozvoj histopatologických metod, včetně využití elektronové mikroskopie a studia substruktur typu mastocytárních granul, zůstává těžiště diagnostiky IC a rozhodnutí následné terapie v klinické diagnostice založené na precizním zhodnocení subjektivní symptomatologie, standardizovaném urodynamickém vyšetření a vyhodnocení cystoskopického nálezu.

2. Grant IGA MZ ČR NR 8098/3 (doba řešení 2004 - 2006): *Intersticiální cystitida – vztah mezi symptomovým skóre a histopatologickým nálezem v biopsii detruzoru* (řešitelé: T. Hanuš, L. Zámečník, I. Pavlík, P. Dundr, C. Povýšil)

- OSQ před a po terapii prokázalo signifikantní změny. Korelace mezi symptomovým skóre a klinickým nálezem před léčbou a po léčbě je statisticky významná. Změny před léčbou a po léčbě jsou signifikantně větší u intravezikální terapie než u terapie intravezikální.
- U pacientek s vyšším počtem mastocytů v biopsii stěny měchýře byla prokázána statisticky významná korelace se skóre ICPI a ICSI
- Nebyla nalezena statisticky významná korelace mezi hodnotami skóre OSQ s nálezem endoskopickým.

7. 2 Cíle práce

Cílem práce bylo stanovit:

- zda a jakým způsobem souvisí vývoj chronické pánevní bolesti u pacientů s IC s nálezy urodynamickými a endoskopickými
- zda existuje souvislost mezi histopatologickým nálezem z biopsií detruzoru močového měchýře u pacientů s IC a vývojem pánevní bolesti
- jaký je vývoj pánevní bolesti (onemocnění IC) v závislosti na typu zvolené léčby
- zda souvisí věk, doba do stanovení diagnózy a doba sledování s výše uvedenými parametry
- zda by bylo možno predikovat pomocí některého z výše uvedených parametrů vývoj onemocnění a vyloučit některé z invazivních kroků vyšetřovacího algoritmu (urodynamika, biopsie stěny močového měchýře)
- stanovit korelaci klinického nálezu s hodnotami mukopolysacharidů v moči jako možným markerem IC

8. Popis a uspořádání studií

8.1 Klinické sledování

Pacientky byly vybrány podle protokolu stanoveného na začátku studie, se vstupem do sledování a nutnou kooperací souhlasily. Rozdělení do jednotlivých skupin bylo upřesněno po vstupním vyšetření. Sledování a vyhodnocování dále uvedených a hodnocených veličin probíhalo podle předem stanoveného schématu. Zprvu jsme využívali u několika pacientek hodnocení bolesti podle svépomocně sestaveného dotazníku (**příloha 2**), posléze bylo hodnocení sjednoceno podle Dotazníku OI.Q (**příloha 1**).

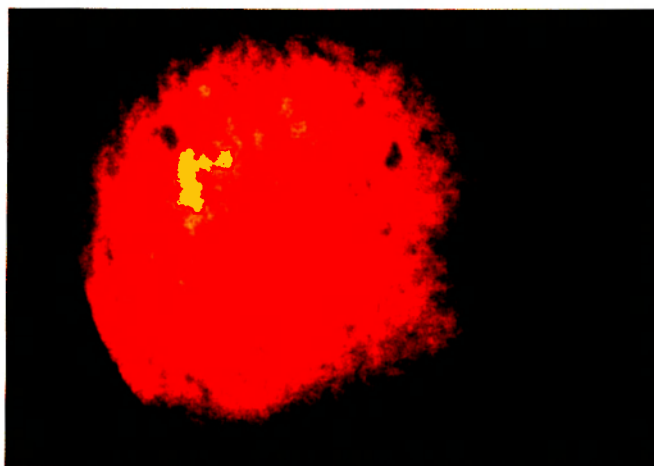
Pacientky byly léčeny podle pravidel a možností aktuálních v dané době: perorální léčba zahrnovala analgetika, anticholinergika, antikonvulziva, antidepressiva, hypnotika. intravezikálně byl pacientkám v této studii podáván heparin ve standardním schématu (úvodní dávka 3x týdně 20.000 j. heparinu 5-6 týdnů, dále sestupně až do intervalu 1x měsíčně 20.000 j. k dlouhodobému podávání). Pacientkám indikovaným k chirurgické léčbě byla provedena augmentační ileocystoplastika. I u těchto pacientek probíhalo následné sledování a dispenzarizace podle protokolu.

8.2 Urodynamické a endoskopické vyšetření

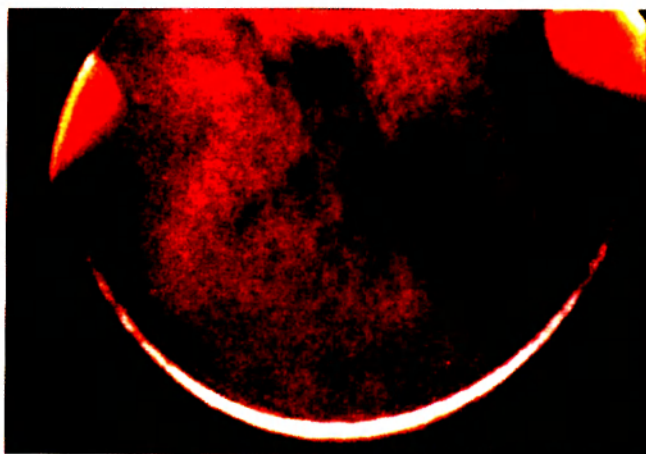
Urodynamické vyšetření bylo prováděno 2 lékaři, dle standardů ICS a ESSIC^(2,72). Pro hodnocení jsme, po poradě se statistiky, použili 3 stupně: 1 – normální nález, 2 – hypersenzitivita, 3 – hyperaktivita močového měchýře.

Endoskopické vyšetření jsme prováděli podle standardů ESSIC, v celkovém nebo svodném znecitlivění, se změřením maximální kapacity močového měchýře před odběrem biopsií, poté jsme z předem definovaných míst (nejčastěji 3-4) odebírali studenou biopsii a následně místo koagulovali⁽⁷²⁾. Vzorky byly odeslány k histopatologickému vyšetření. Nález byl zaznamenán do operačního protokolu pacientky.

Na obr. 4 a obr. 5 jsou prezentovány endoskopické nálezy pacientek ze sledování.



Obr. č. 4 „Glomerulace“ na sliznici močového měchýře



Obr. č. 5 Endoskopický obraz po augmentační ileocystoplastice – glomerulace na sliznici postiženého ilea

8.3 Histopatologické vyšetření a jeho výsledky

Tato vyšetření prováděli pracovníci Ústavu patologie VFN a 1. LF UK v Praze podle pravidel, která byla v rámci uvedených grantových projektů stanovena, později byly nálezy popisovány podle pravidel ESSIC, a obsahovaly následující informace:

EPITEL: přítomen – nepřítomen – dysplázie (grading) – abnormální (ale ne dysplázie)

PROPRIA: normální – zánět – jiné

DETRUZOR: popis abnormální buňky

MASTOCYTY: určení počtu na mm² resp. zorné pole.

8.3.1 Metodika

Byly vyšetřovány bioptické vzorky z různých oblastí močového měchýře pacientů s podezřením či léčených pro IC. Kromě toho byla možnost zpracovat biopsie z močové měchýře od pacientů s intersticiální cystitidou, u kterých byla provedena chirurgická náhrada ileocystoplastikou. Za kontrolu sloužily vzorky z močových měchýřů biopticky vyšetřované z jiných důvodů a močové měchýře odebrané při sekci od pacientů bez evidentních patologických změn.

Při vyšetření většiny vzorků byl použit klasický postup při bioptickém vyšetření, to znamená, že materiál byl zalit do parafínu a ze vzorku byly zhotoveny histologické preparáty barvené hematoxylinem – eosinem, modrým trichromem a alciánovou modří různých pH. Z *histochemických metod* jsme používali barvení alciánovou modří při kyselém pH (pH 0,5) Při této metodě se cytoplazma žírných buněk barví jasně modře.

Navíc byla provedena *imunohistochemická vyšetření* za použití monoklonálních protilátek k průkazu proteázy žírných buněk, NKI C3, chromograninu, synaptofysinu a S-100 proteinu. Dále jsme byly využity i *markery* k identifikaci svalových buněk, konkrétně byl prokazován alfa-aktin hladké svaloviny a svalově specifický aktin.

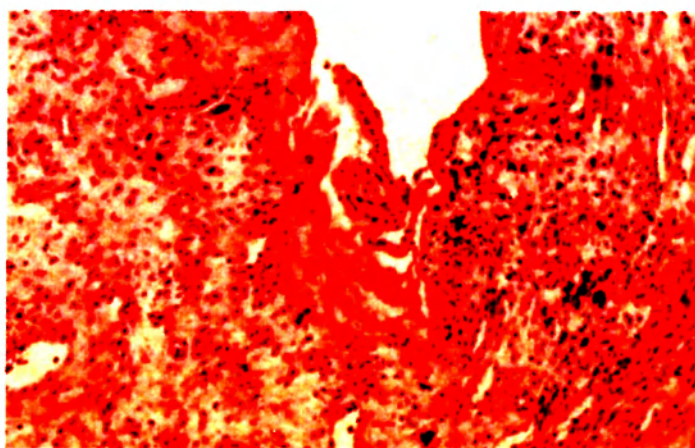
Z imunohistochemických metod byla dále prováděna vyšetření s polyklonální protilátkou *proti antigenu CD117* (c-kit) od firmy Dako v ředění 1:200. Jedná se o protilátku proti transmembránovému tyrozinkinázovému receptoru CD117/ c-kit, který je mimo jiné lokalizován i v žírných buňkách (jde o receptor růstového faktoru žírných buněk). Alternativně byla použita monoklonální protilátka *proti tryptáze žírných buněk* (anti-human mast cell tryptase) od firmy Dako v ředění 1:200. Jedná se o protilátku specificky reagující se sekrečními granuly žírných buněk. *Vizualizace* imunohistochemických metod byla prováděna detekčním kitem Histofine, což je univerzální imunoperoxidázový polymer. Jako *barevná koncovka* byl použit diaminobenzidin (DAB) a pozadí bylo dobarveno hematoxylinem. Následně bylo

počítáno množství žírných buněk na zorné pole velkého zvětšení (zvětšení 400x – okulár 10x, objektiv 40x, plocha zorného pole 0,8mm²) a to v oblastech s největším a nejmenším množstvím těchto buněk.

U některých pacientů byl materiál odebrán pro elektronmikroskopické vyšetření, a proto vzorky byly fixovány v glutaraldehydu a po zalití do Eponu krájeny na ultramikrotomech. Získané řezy byly kontrastovány obvyklým způsobem. Vyšetření bylo provedeno na elektronovém mikroskopu značky Tesla.

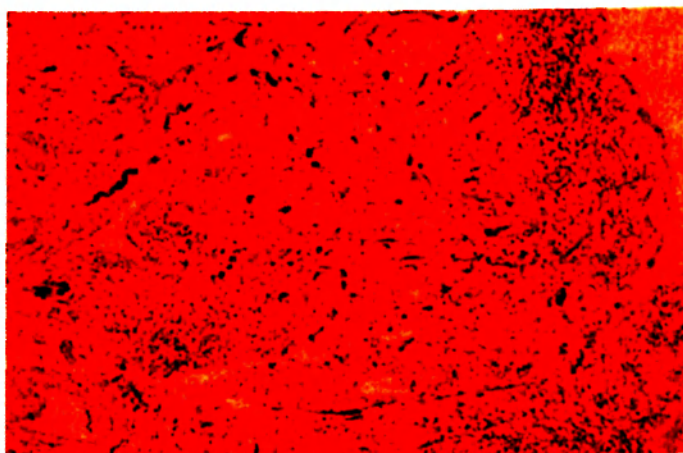
8.3.2 Výsledky

Klasické histologické vyšetření prokázalo ve všech případech více či méně vyjádřené změny charakteristické pro intersticiální cystitidu. Pouze ojediněle byly zaznamenány drobné slizniční defekty ve formě fisur nebo drobných ulcerací (**obr. č. 6**). Převažovaly *neulcerózní formy* intersticiální cystitidy, charakterizované především ložiskovou lymfoplazmocytární celulizací v oblasti tunica propria, která byla velice často nápadně edematózně prosáklá. Cévy v této oblasti byly ektatické a bylo možno v nich pozorovat leukostázu..



Obr. č. 6 Fisura ve sliznici močového měchýře u pacientky s IC (barveno HE)

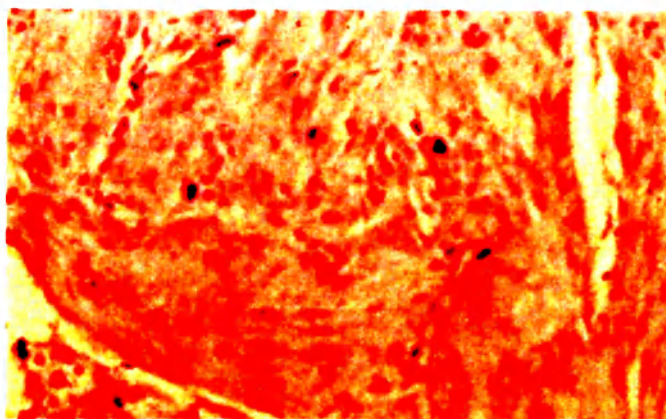
Součástí zánětlivého infiltrátu byly poměrně četné makrofágy, identifikovatelné s protilátkou CD 68 a dendritické buňky, které byly prokazovány za pomoci protilátky proti S-100 proteinu (**obr. č. 7**). Ve svalovině byly rovněž ložiskovitě vyjádřené perivaskulární kulatobuněčné zánětlivé infiltráty. Ty se ojediněle podařilo zaznamenat i v souvislosti s většími nervy, což ukazuje na přítomnost změn ve smyslu perineuritidy.



Obr. č. 7 Zmnožená nervová vlákna obarvená imunohistochemickou technikou za použití protilátky proti S-100 proteinu

8.3.2.1 Mastocyty

Zvláštní pozornost byla věnována *prukazu žírných buněk*. Tyto elementy byly identifikovány jednak za pomoci barvení *alciánovou modří* při pH 0,5 a dále pak za použití *antiproteázové protilátky*, specifické pro žírné buňky. V obou případech byly výsledky dobré nebo velmi dobré. Na základě získaných zkušeností je možné se domnívat, že *prukaznější* výsledky poskytuje imunohistochemické vyšetření s použitím protilátky proti proteázám mastocytů. Při tomto vyšetření byl identifikovány spolehlivě veškeré žírné buňky. Naproti tomu v řezech barvených alciánovou modří byla identifikace žírných buněk v některých případech obtížnější, především tam, kde se výrazněji přibarvovalo pozadí ve formě mezibuněčné hmoty (**obr. č. 8**).



Obr. č. 8 Žírné buňky v oblasti detruzoru močového měchýře. Barveno alciánovou modří při pH 0,5

U všech případů byly kvantifikovány nálezy, pokud jde o množství žírných buněk nacházejících se ve stěně močového měchýře. **Zvlášť byly hodnoceny počty žírných buněk na jedno zorné pole při velkém zvětšení v oblastech tunica propria sliznice a zvlášť ve svalovině.** Ve většině případů byly žírné buňky ve srovnání s kontrolami mírně *zmnoženy*. Nutno však říci, že množství žírných buněk, přítomných v tunica propria či v oblasti svaloviny *značně kolísalo* u jednotlivých případů, a proto nelze diagnózu intersticiální cystitidy stavět pouze na tomto fenoménu. Naproti tomu je vhodné za diagnosticky užitečné vodítko *vyhodnocení poměru počtu žírných buněk nalezený v hladké svalovině detruzoru ve vztahu k počtu žírných buněk zaznamenaných v submukóze*. Ve srovnání s kontrolami byl tento poměr větší a pohyboval se v rozmezí 0,5–0,7. V souladu s výsledky práce Hofmeisterové a ost. (**viz obr. 2**) je možné se domnívat, že tento ukazatel by mohl mít určitou výpovědní hodnotu pro stanovení diagnózy intersticiální cystitidy. Pokud jde o rozmístění žírných buněk ve vyšetřených vzorcích, je možno konstatovat, že většina buněk se nacházela volně ve vazivu nebo mezi snopci hladké svaloviny. Pouze malá část buněk však byla v těsném vztahu k cévám, nebo dokonce k nervovým vláknům.

Pozitivita žírných buněk v reakci s *protilátkou NK1 C3* pravděpodobně představuje *nové zjištění*, které jsme v literatuře nezaznamenali. Pozitivita těchto buněk není uvedena ani ve firemním letáku, který je přikládán k protilátce, která je běžně v prodeji.

Protilátka k *prukazu S-100 proteinu* umožňovala dobře *ozřejmit lokalizaci a počet nervových zakončení*, a to jak v oblasti svaloviny, tak i v oblasti tunica propria sliznice. V obou lokalizacích byla *nervová zakončení zmnožena*. Tyto změny byly zvlášť markantní u dlouhodobě léčených intersticiálních cystitid v případech, kdy bylo přistoupeno k resekci močového měchýře. Tento nálezy je ojediněle v literatuře prezentován, avšak jeho interpretace je nejasná. Jedná se zřejmě o reaktivní hypertrofii a hyperplazii nervových zakončení v rámci zánětlivé iritace.

Elektronmikroskopické vyšetření bylo zaměřeno na studium jednotlivých struktur, jejichž porušení přichází v úvahu jako možná příčina tohoto záhadného onemocnění. V *několika* případech, které byly vyšetřeny, nebyly zjištěny žádné podstatné změny urotelu, který vždy nasedal na kompletně vytvořenou bazální membránu. V tunica propria byly identifikovány různé typy buněk zánětlivého infiltrátu, z nichž žádná nevykazovala nějakou specifickou patologickou změnu. Žírné buňky měly typický hvězdicovitý tvar a jejich cytoplazma obsahovala různě velká a různě strukturovaná *granula*. Při studiu vnitřní struktury sekrečních granul žírných buněk nebyly zaznamenány podstatné rozdíly

oproti kontrolním nálezům. Studium substruktury granul žírných buněk se však ukazuje podstatně složitějším problémem, neboť variabilita je značná a literární údaje jsou v tomto směru velmi omezené. Elektronmikroskopické vyšetření neprokázalo *žádné patognomonické změny* v oblasti cév, které jsou v rámci tunica propria nepochybně mírně zmnoženy a vykazují známky ektázie. Endotelie naléhaly na dobře vytvořenou bazální membránu a také v oblasti pericytů jsme nezaznamenali žádné patologické strukturální odchylky.

Hladká svalovina byla formována typickým způsobem a jednotlivé *leiomyocyty* nevykazovaly žádné patologické změny. Změny v literatuře popisované jako svalová vlákna tvaru „dubových listů“ nebyly zaznamenány.. Mezi leiomyocyty byla nalezena drobná nervová zakončení, která rovněž nebyla odlišná od kontrolních nálezů.

8.4 Vyšetření mukopolysacharidů v moči

Stejně jako u řady jiných onemocnění, existuje i u IC snaha nalézt neinvazivní, pacienta nezatěžující vyšetření s velkou senzitivitou a specifitou. Jako nejvýhodnější se zdálo být vyšetření moči, které je nebolestivé a v kterékoliv fázi onemocnění opakovatelné. Jednou ze speciálních metodik je i vyšetřování hodnot mukopolysacharidů - glykosaminoglykanů (GAG) v moči, k jejichž zvýšenému uvolňování by mělo dojít v důsledku poruchy mukopolysacharidové vrstvy.

8.4.1 Metodika

Skupina šestnácti pacientek s dříve prokázanou IC byla vybrána ze soboru sledovaných nemocných. Po vyloučení bakteriální infekce byla jejich spontánně vymočená moč zamrazena na -20 st. C a uchována do doby vyšetření v biochemické laboratoři. Vzorky byly následně zpracovány v laboratoři (Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky VFN) a hladiny mukopolysacharidů (MPS) vyhodnoceny jak po kvalitativní, tak po kvantitativní stránce. Ve vzorcích byla dále testována chemicky papírkem a stanovena hladina kreatininu.

8.4.2 Výsledky

Bylo provedeno jak kvantitativní tak i kvalitativní stanovení MPS. MPS kvantitativně byly u 3 pacientek mírně zvýšeny, ale elektroforéza neprokázala žádnou další patologii v jejich kvalitativním složení. Celkově lze říci, že jsme neprokázali žádné významné odchylky ve vylučování MPS u těchto pacientek.

8.4.3 Závěr

Vzhledem k jednoznačným výsledkům, které svědčí proti využití GAG při detekci a vyhledávání IC, byla tato část práce zastavena a v současné době revidujeme výběr markerů pro detekci IC nebo dalších poruch metabolismu chronicky alterovaného urotelu .

9. Výsledky

9.1 Přehled dat

Soubor dat obsahuje údaje **celkem 62 pacientů** trpících intersticiální cystitidou. Z této skupiny bylo **31 pacientů léčeno medikamentózní léčbou – spasmolytika, analgetika, antikonvulziva, antidepresiva** (skupina ME), **27 intravezikální léčbou - heparin** (skupina IV) a **4 chirurgicky – augmentační cystoplastika** (skupina CH). Data jsou kompletní, chybějící hodnoty se nevyskytují.

Komplexní charakteristika souboru je uvedena v kapitole **9.2**

Pro potřeby statistického zpracování jsou použita následující označení veličin:

LECBA ... typ léčby (ME, IV nebo CH)

VEK ... věk pacienta v letech

DO DG ... trvání příznaku do stanovení diagnózy v letech

OD DG ... doba od stanovení diagnózy v letech

DOBA ... celkové trvání příznaku v letech (tj. DOBA = PO DG + DO DG)

MAST... kvalitativní vyjádření množství mastocyty (hodnoty 1, 2, 3) – viz níže

KAP ... kapacita močového měchýře v ml

ESSIC ... hodnocení endoskopického nálezu podle protokolu ESSIC – viz níže

ICPI ... index míry potíží (hodnoty 0- 16)

ICSI ... index míry příznaku (hodnoty 0 – 21)

VAS ... vizuální analogová škála bolesti v mm (hodnoty 0 – 100 mm)

UD ... výsledek urodynamického hodnocení (hodnoty 1, 2, 3) – viz níže

MAST - Podle počtu mastocytů v lamina propria/nebo v intersticiu v zorném poli při histo-patologickém vyšetření byly pacientky za účelem statistického zpracování dále rozděleny do 3 skupin (stupňů):

1. stupeň: 0-7 / 0-5 mastocytů

2. stupeň: 8-14 / 6- 10 mastocytů

3. stupeň: 15 a více / 11 a více mastocytů.

ESSIC – hodnoty od 0 – do 4 – stupeň postižení sliznice močového měchýře podle protokolu ESSIC (odkaz na literaturu a kapitolu)

GRADE: 0: normální mukóza

GRADE: 1: petechie

GRADE: 2: ekchymózy (velkoplošné submukózní krvácení)

GRADE: 3: difúzní globální krvácení

GRADE: 4: ruptury mukózy s/bez edému , s/bez krvácení.

UD – pro potřeby statistického hodnocení byly nálezy rozděleny do 3 skupiny

1 – normální nález

2 – hypersenzitivita

3 – hyperaktivita močového měchýře

Číslo 0, 12 nebo 36 za značkou veličiny udává, po kolika měsících od začátku léčby byla hodnota zjištěna.

Písmeno **Z** před označením veličiny značí, že se jedná o **změnu** této veličiny od počátku léčby.

Například Z ICPI 36 představuje změnu indexu ICPI od počátku léčby do doby po 36 měsících (tj. $Z ICPI 36 = ICPI 36 - ICPI 0$).

Hodnoty ICPI, ICSI a VAS zjišťované po 24 měsících od začátku léčby nebyly použity, protože v této době nemáme údaje o ostatních veličinách.

9.2 Porovnání jednotlivých skupin z hlediska vstupních hodnot

U každé vstupní veličiny jsou uvedeny její základní statistické charakteristiky jak v rámci jednotlivých skupin (ME, IV, CH), tak pro celý soubor (CELKEM). Tyto údaje jsou doplněny výsledkem *Kruskal-Wallisova testu* (*p-value*), který ověřuje předpoklad, že hodnoty dané veličiny pochází u všech skupin ze stejného rozdělení. (Byl použit neparametrický test, protože u všech veličin byla potvrzena nenormalita.) Je-li *p-value* menší než 0,05, musíme tento předpoklad zamítnout. Tyto případy jsou **tučně zvýrazněny**.

VEK	ME	IV	CH	CELKEM
průměr	45,03	42,63	61,00	45,02
sm.				
odchylka	17,02	15,89	9,83	16,56
medián	44,0	41,0	62,5	44,5
<i>p-value</i>	<i>0,13299</i>			

DO DG	ME	IV	CH	CELKEM
průměr	5,90	5,67	9,50	6,03
sm.				
odchylka	5,36	3,70	2,52	4,59
medián	5,0	5,0	10,0	5,0
<i>p-value</i>	<i>0,08659</i>			

OD DG	ME	IV	CH	CELKEM
průměr	6,94	6,56	8,50	6,87
sm.				
odchylka	2,45	2,74	1,29	2,54
medián	6,0	6,0	8,5	6,0
<i>p-value</i>	<i>0,23322</i>			

DOBA	ME	IV	CH	CELKEM
průměr	12,84	12,22	18,00	12,90
sm.				
odchylka	6,46	5,81	3,37	6,12
medián	11,0	10,0	18,0	11,5
<i>p-value</i>	<i>0,13662</i>			

MAST 0	ME	IV	CH	CELKEM
průměr	1,81	2,15	2,75	2,02
sm.				
odchylka	0.79	0.72	0.50	0.78
medián	2.0	2.0	3.0	2.0
<i>p</i> -value	0,03744			

KAP 0	ME	IV	CH	CELKEM
průměr	531,94	527,41	102,50	502,26
sm.				
odchylka	199,97	240,28	12,58	235,56
medián	510.0	540.0	100.0	500.0
<i>p</i> -value	0,00497			

ESSIC 0	ME	IV	CH	CELKEM
průměr	1,35	1,78	3,50	1,68
sm.				
odchylka	0.88	0.85	0.58	0.99
medián	1,0	2,0	3,5	2,0
<i>p</i> -value	0,00146			

ICPI 0	ME	IV	CH	CELKEM
průměr	13,06	12,63	16,00	13,06
sm.				
odchylka	2.22	2.69	0.00	2.48
medián	13.0	12.0	16.0	13.0
<i>p</i> -value	0,02705			

ICSI 0	ME	IV	CH	CELKEM
průměr	17,84	18,04	21,00	18,13
sm.				
odchylka	2.61	2.23	0.00	2.46
medián	18.0	18.0	21.0	18.0
<i>p</i> -value	0,02083			

VAS 0	ME	IV	CH	CELKEM
průměr	71,42	80,22	100,00	77,10
sm.				
odchylka	20.98	17.27	0.00	19.97
medián	75.0	87.0	100.0	78.5
<i>p</i> -value	0,00599			

UD 0	ME	IV	CH	CELKEM
průměr	1,68	1,59	3,00	1,73
sm.				
odchylka	0.60	0.50	0.00	0.63
medián	2.0	2.0	3.0	2.0
<i>p</i> -value	0,00143			

Závěr:

Z hlediska vstupních dat se **nejedná o homogenní soubor**, skupiny se mezi sebou signifikantně liší ve všech parametrech týkajících se jejich zdravotního stavu na počátku léčby.

Z průměrů i mediánů je patrné, že skupinou, která se výrazně liší od ostatních, je vždy skupina CH – pacienti z této skupiny byli na počátku léčby ve výrazně horším stavu než pacienti z ostatních skupin (což je logické – proto podstoupili chirurgickou operaci).

Výsledky v této skupině zařazujeme i přes malý počet pacientek – vzhledem k tomu, že tato skupina byla uvedena v původním záměru studie – více v diskusi v kapitole 11.

Mezi skupinami ME a IV podstatné rozdíly nejsou. Tento závěr potvrdilo i porovnání rozdílů mezi jednotlivými skupinami *Fisherovou metodou LSD*.

9.3 Korelace mezi parametry zjišťovanými v průběhu léčby

U každého pacienta proběhly celkem 3 kompletní vyšetření. výsledkem každého vyšetření byly hodnoty 6 parametrů (MAST, KAP, ESSIC, ICPI, ICSI, VAS). Máme tedy k dispozici celkem $3 \times 62 = 186$ měření. každé měření představuje šestici hodnot.

Možné závislosti mezi jednotlivými parametry byly posouzeny nejprve pomocí korelační matice. Protože u všech parametrů byla potvrzena nenormalita, použili jsme Spearmanův koeficient pořadové korelace. Ve výsledné matici představuje horní číslo zmíněný koeficient. Dolní číslo je dosažená hladina testu, který ověřuje nulovou hypotézu, že mezi danými parametry neexistuje lineární závislost.

Je-li tato hladina menší než 0,05, lze považovat závislost za průkaznou; tyto případy jsou opět zvýrazněny tučně.

	ESSIC	ICPI	ICSI	KAP	MAST	VAS
ESSIC		0.4443 0,0000	0.3918 0,0000	-0.5773 0,0000	0.5104 0,0000	0.4294 0,0000
ICPI	0.4443 0,0000		0.7876 0,0000	-0.4534 0,0000	0.3978 0,0000	0.6861 0,0000
ICSI	0.3918 0,0000	0.7876 0,0000		-0.3768 0,0000	0.3296 0,0000	0.7574 0,0000
KAP	-0.5773 0,0000	-0.4534 0,0000	-0.3768 0,0000		-0.4501 0,0000	-0.4726 0,0000
MAST	0.5104 0,0000	0.3978 0,0000	0.3296 0,0000	-0.4501 0,0000		0.4073 0,0000
VAS	0.4294 0,0000	0.6861 0,0000	0.7574 0,0000	-0.4726 0,0000	0.4073 0,0000	

Závěr:

Závislost mezi všemi dvojicemi parametrů můžeme tedy považovat za prokázanou. Závislost veličiny KAP na ostatních je **negativní** (čím větší je KAP, tím menší jsou ostatní hodnoty), u ostatních dvojic veličin se jedná o **pozitivní závislost** (čím větší je jedna veličina, tím větší je i druhá). *Je to pochopitelné; parametr KAP je tím větší, čím lepší je zdravotní stav pacienta, u ostatních veličin je tomu naopak.*

Průkazná závislost však neznamená, že je možné efektivně pomocí hodnoty jednoho parametru predikovat hodnotu jiného.

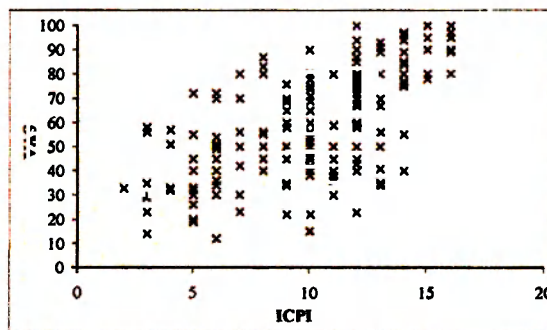
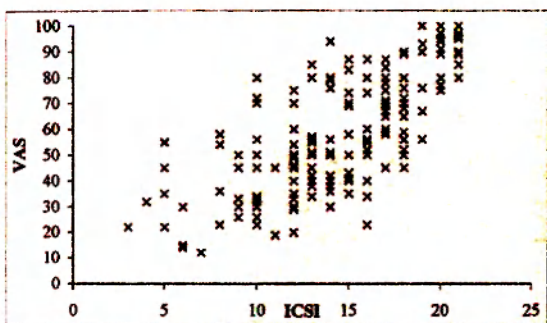
Podle těchto výsledků tedy nelze predikovat pomocí některého z parametrů vývoj onemocnění a odvodit parametry jiné a např. vyloučit některý z kroků vyšetřovacího algoritmu (např. zjistit kapacitu měchýře, odvodit UD nález atd.)

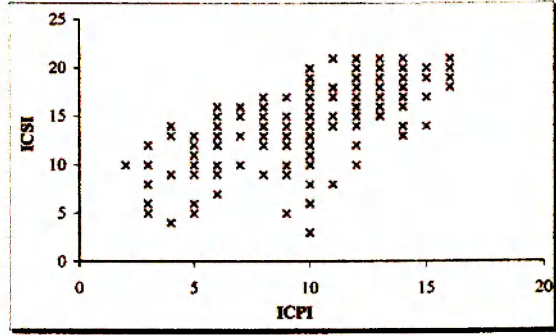
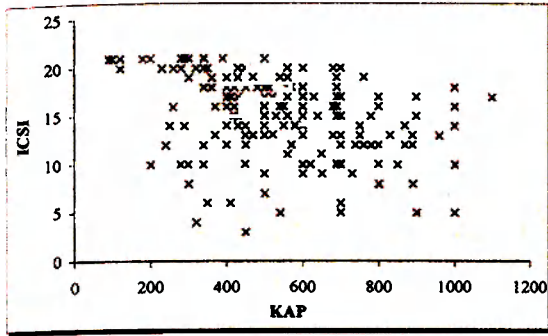
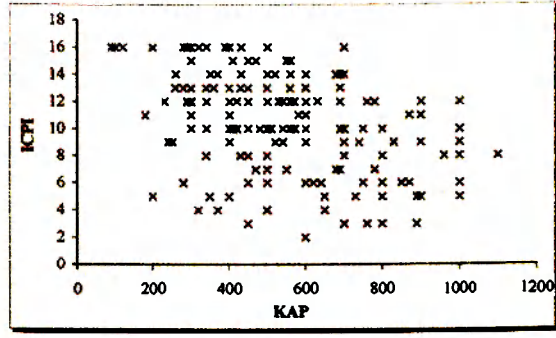
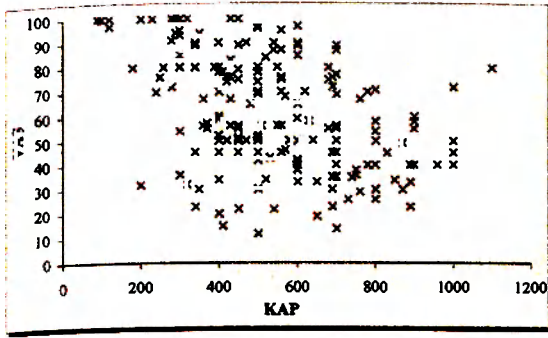
Pokusíme-li se např. predikovat užitím *lineární regrese* hodnoty MAST na základě hodnot VAS, dostaneme vztah

$$\text{MAST} = 0,0126 \cdot \text{VAS} + 0,99.$$

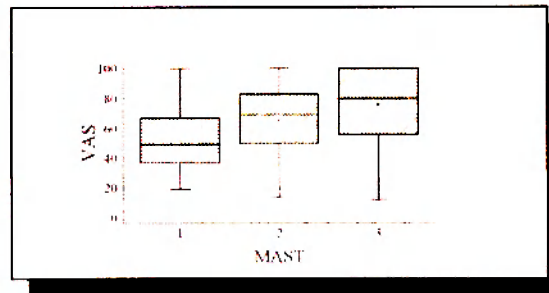
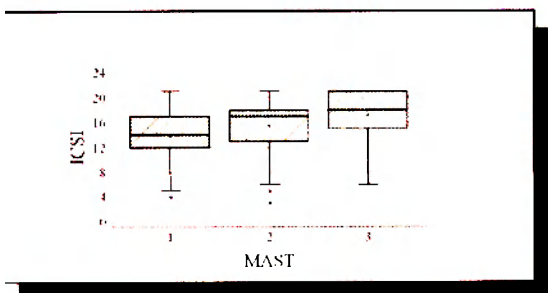
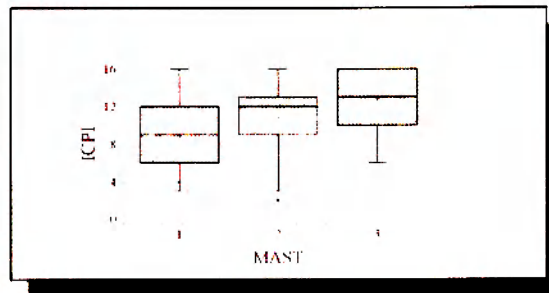
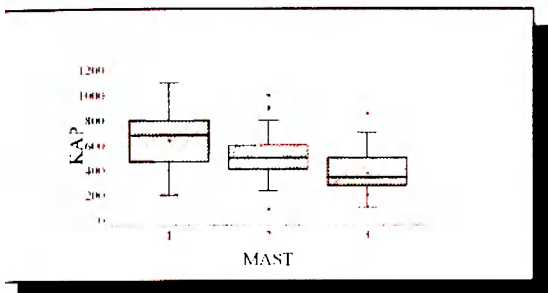
Pokud tento vztah aplikujeme na data, ze kterých jsme jej získali (předpovídanou hodnotu MAST dostaneme dosazením hodnoty VAS do vzorce a zaokrouhlením výsledku na celá čísla), budou souhlasit předpovězené hodnoty pouze v 86 případech (z celkového počtu 186). **To je přesnost pro praktické použití nedostatečná.**

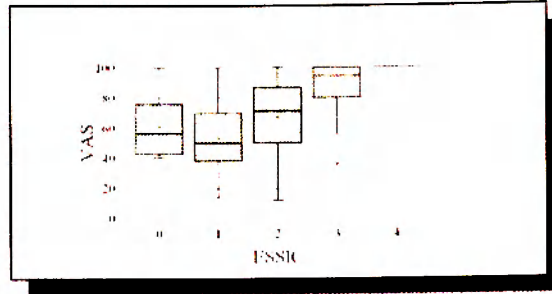
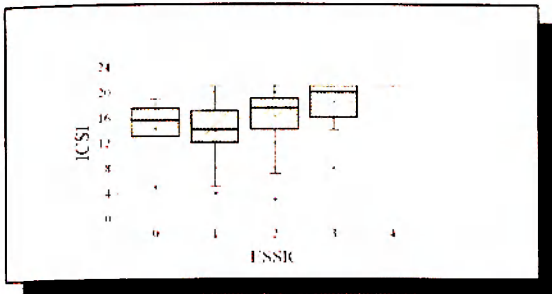
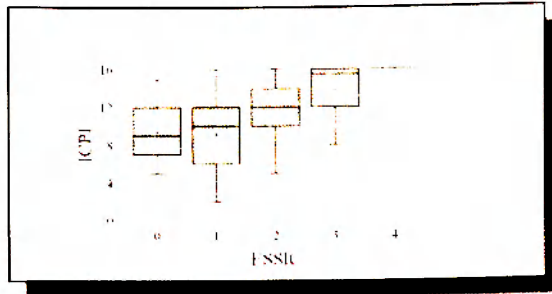
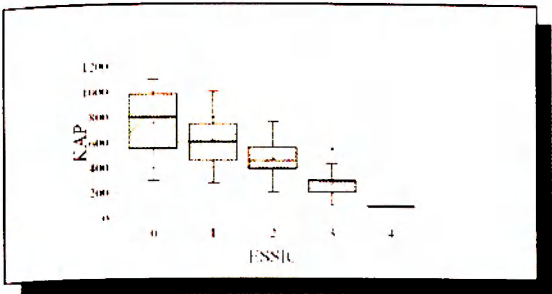
O zjištěných závislostech se přesvědčíme i grafickým znázorněním:



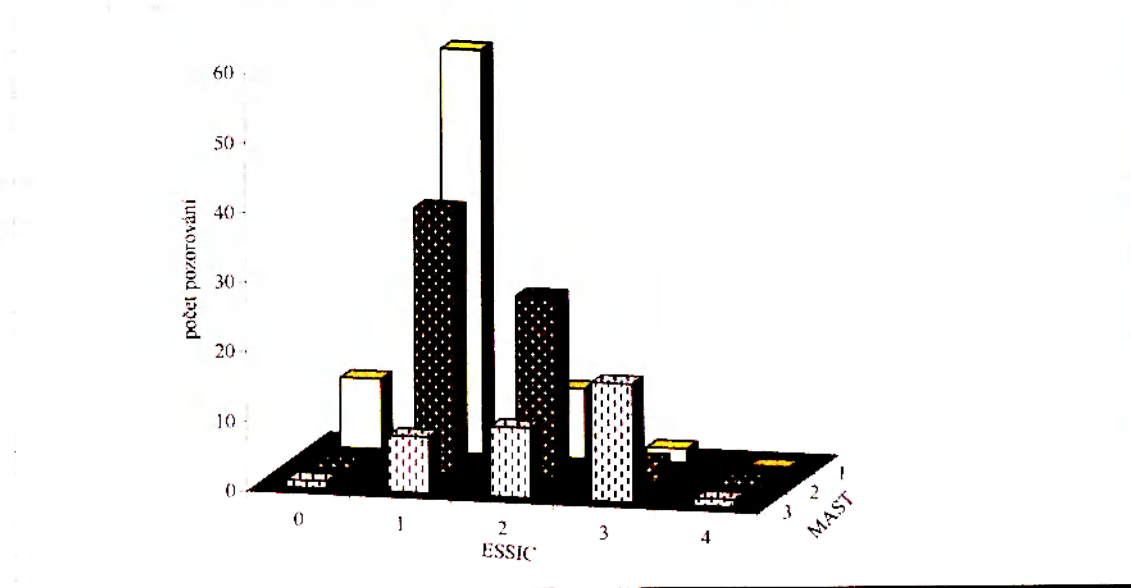


Veličiny MAST a ESSIC, které nabývají jen několika málo hodnot, bude přehlednější znázornit jako **kategoriální**. V box plotech je **průměr označen křížkem**.

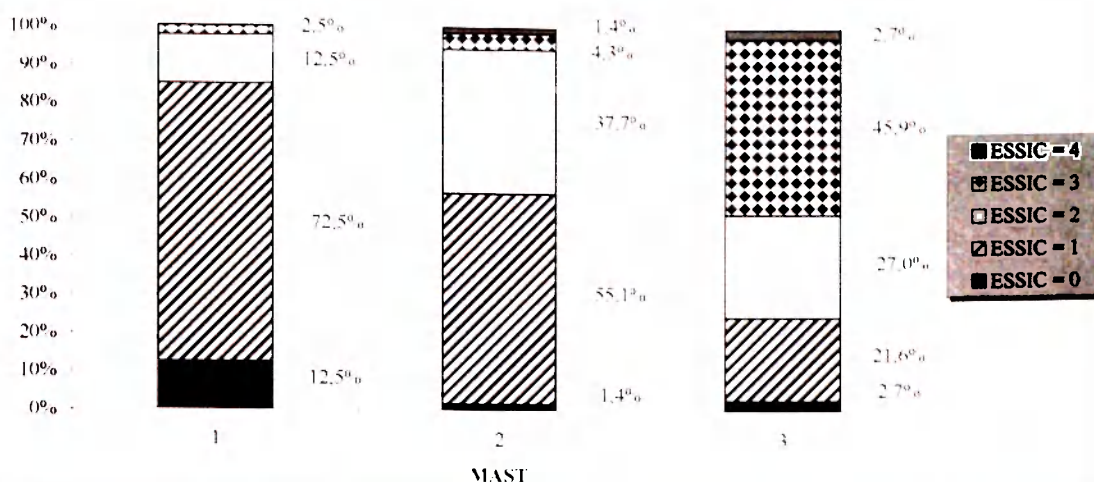




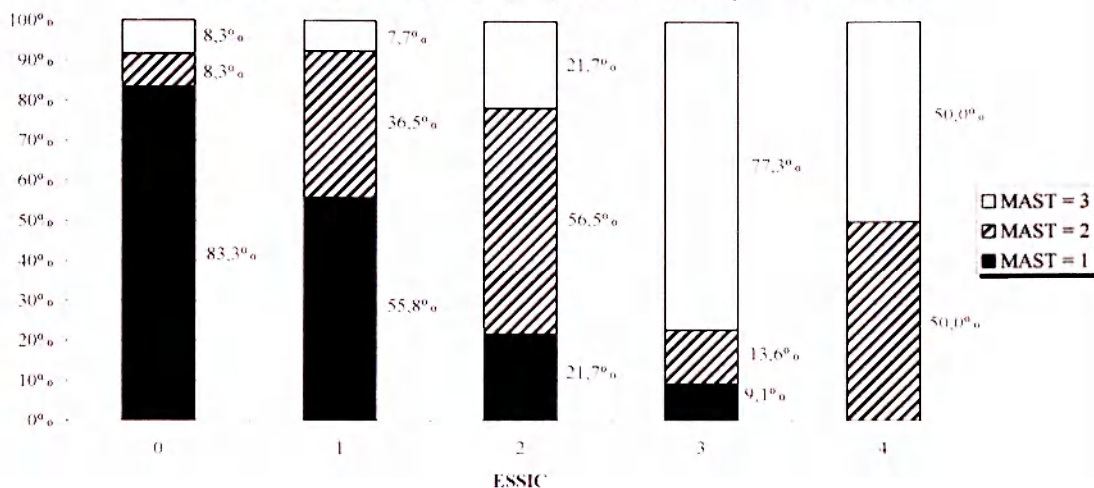
Vztah mezi rozložením hodnot ESSIC a MAST je možno zobrazit různě:



Rozdělení hodnot ESSIC v závislosti na hodnotě MAST
(u každé hodnoty MAST jsou uvedena procentuální zastoupení hodnot ESSIC)



Rozdělení hodnot MAST v závislosti na hodnotě ESSIC
(u každé hodnoty ESSIC jsou uvedena procentuální zastoupení hodnot MAST)



9.4 Korelace věku, trvání nemoci a vstupních parametrů

V této kapitole je uvedeno, nakolik byl zdravotní stav pacientů na začátku léčby ovlivněn jejich věkem a délkou dosavadního trvání nemoci. Učiníme tak pomocí Spearmanova korelačního koeficientu mezi veličinami VEK, DOBA, DO DG a OD DG na straně jedné a MAST 0, KAP 0, ESSIC 0, ICPI 0, ICSI 0, VAS 0 a UD 0 na straně druhé.

Výsledky udává následující korelační matice. Dolní řádek představuje dosaženou hladinu testu, který ověřuje nulovou hypotézu, že mezi veličinami neexistuje lineární závislost.

Pokud je jeho hodnota menší než 0,05, lze považovat za prokázané, že mezi nimi lineární závislost existuje. Tyto případy jsou tučně zvýrazněny.

	VEK	DOBA	DO DG	OD DG
MAST 0	0.0591	0.0178	0.0666	-0.0816
	0.6445	0.8895	0.6029	0.5237
KAP 0	-0.3959	-0.3454	-0.3542	-0.2087
	0,0020	0,0070	0,0057	0.1031
ESSIC 0	0.2314	0.1974	0.2033	0.1126
	0.0707	0.1231	0.1123	0.3793
ICPI 0	0.3176	0.2905	0.2909	0.1963
	0,0131	0,0233	0,0231	0.1253
ICSI 0	0.3359	0.2235	0.1930	0.1795
	0,0087	0.0809	0.1317	0.1609
VAS 0	0.3379	0.2627	0.2586	0.1821
	0,0083	0,0402	0,0434	0.1549
UD 0	0.2280	0.1320	0.0432	0.1786
	0.0749	0.3025	0.7361	0.1630

Komentář: Lineární závislost byla prokázána celkem u 10 dvojic proměnných.

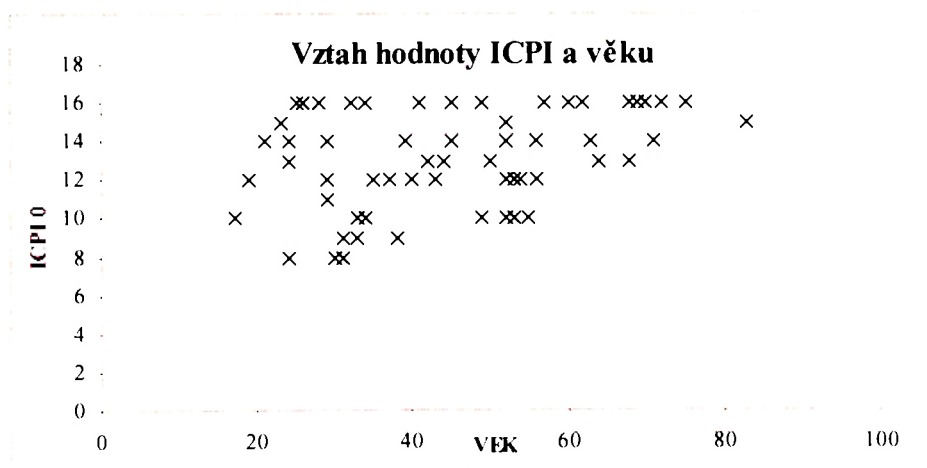
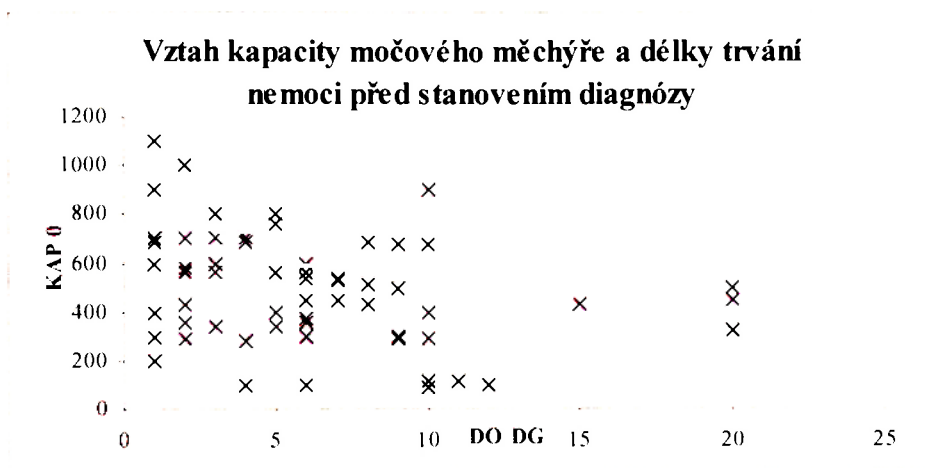
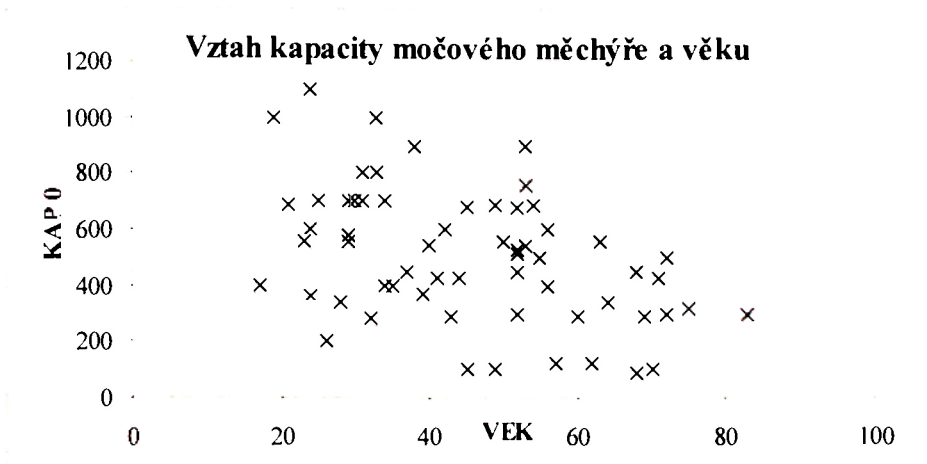
Veličiny KAP 0, ICPI 0 a VAS 0 jsou průkazně korelovány s veličinami VEK, DOBA a DO DG.

Protože však DOBA je tvořena součtem hodnot DO DG a OD DG a u druhé z těchto veličin žádná korelace potvrzena nebyla, je pravděpodobné, že korelace veličiny DOBA je způsobená korelací veličiny DO DG; tj. hodnoty KAP 0, ICPI 0 a VAS 0 se sice zhoršují s rostoucí hodnotou DOBA, ale to je proto, že DOBA se zvyšuje (pochopitelně) s hodnotou DO DG.

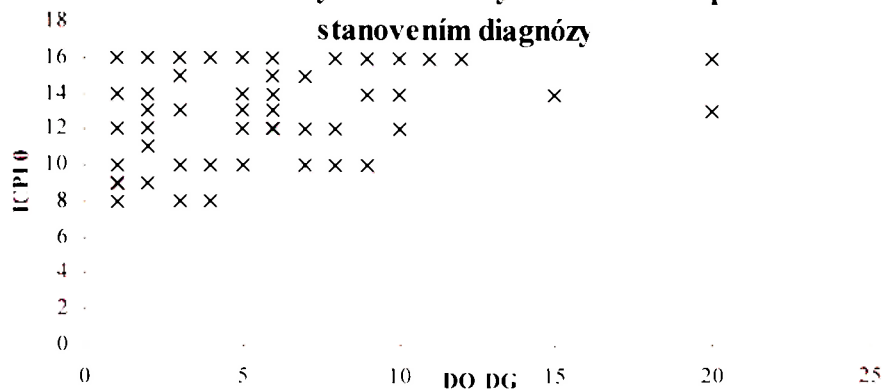
Výsledky můžeme tedy interpretovat tak, že čím je pacient starší a čím déle trvala jeho nemoc před stanovením diagnózy (tj. před tím, než se začal léčit), tím je jeho zdravotní stav podle ukazatelů KAP, ICPI a VAS horší.

Veličina ICSI pozitivně koreluje pouze s veličinou VEK; to znamená, že čím je pacient starší, tím je jeho výsledek v hodnocení ICSI vyšší (tj. horší).

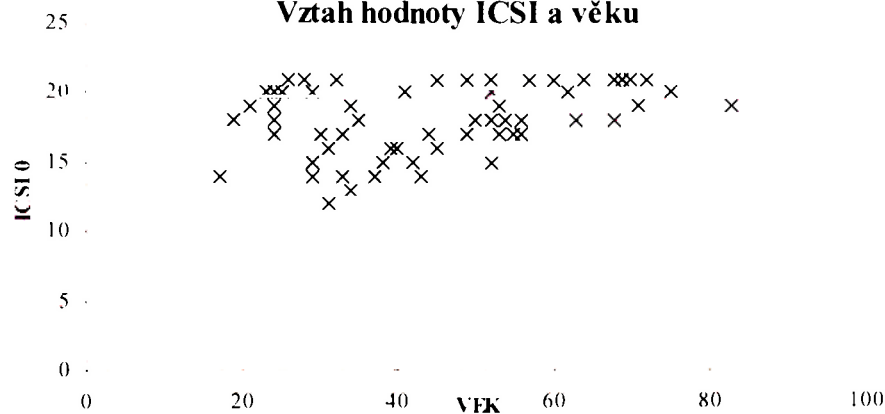
Některé ze vztahů, u kterých se ukázala lineární závislost průkaznou, ještě znázorníme graficky:



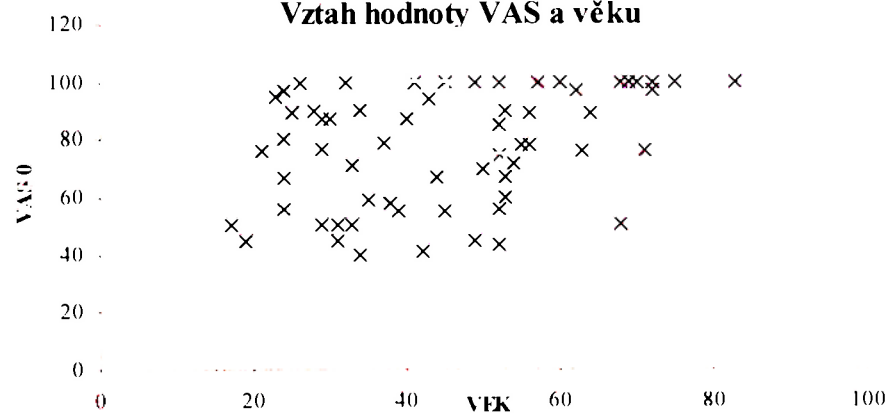
Vztah hodnoty ICPI a délky trvání nemoci před stanovením diagnózy

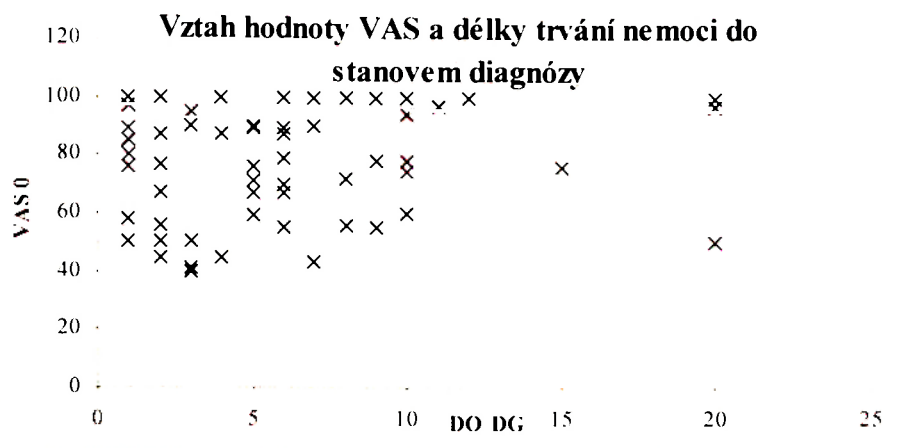


Vztah hodnoty ICSI a věku



Vztah hodnoty VAS a věku





9.5 Změny parametrů v průběhu léčby

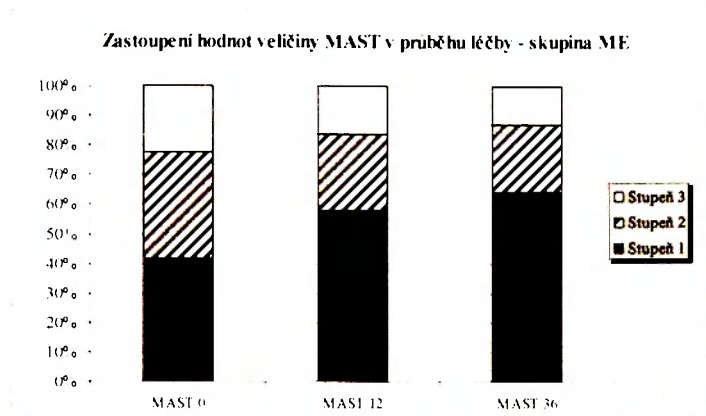
U každé veličiny je pro každou skupinu pacientů **zvlášť uvedeno**:

- průměry a mediány dané veličiny **při jednotlivých vyšetřeních (tj. na počátku léčby, po 12 a po 36 měsících)**;
- průměr změny za dobu od počátku léčby do doby 12, resp. 36 měsíců poté, vypočtený jako průměrná hodnota rozdílu mezi počáteční a konečnou hodnotou. Je vyjádřen jednak absolutně, jednak v procentech průměru původního stavu;
- grafické znázornění změn veličiny v průběhu léčby;
- výsledek párového znaménkového testu, který ověřuje nulovou hypotézu, že medián změny dané veličiny od počátku do konce léčby má hodnotu 0; alternativní hypotézou je, že došlo ke změně k lepšímu (tj. u parametru KAP směrem vzhůru, u ostatních směrem dolů). Jedná se tedy o jednostranný test. Je-li dosažená hladina testu menší než 0,05, lze tuto hypotézu zamítnout a prokázat změnu za prokázanou. Tyto případy jsou opět zvýrazněny tučně.

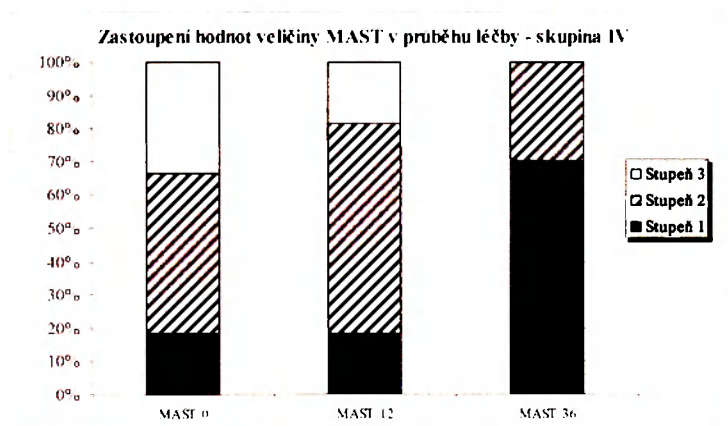
Poznámka: Jelikož parametry MAST, ESSIC a UD nabývají **pouze několika málo hodnot**, medián u nich neposkytuje příliš dobrou představu o jejich rozdělení; je však uveden z toho důvodu, že s ním operuje zmíněný znaménkový test. **O průběhu vývoje u těchto veličin lépe vypovídá průměr, který ovšem nelze interpretovat; úplnou a zároveň také nejpráhlednější informaci získáme pohledem na graf.**

9.5.1 MAST

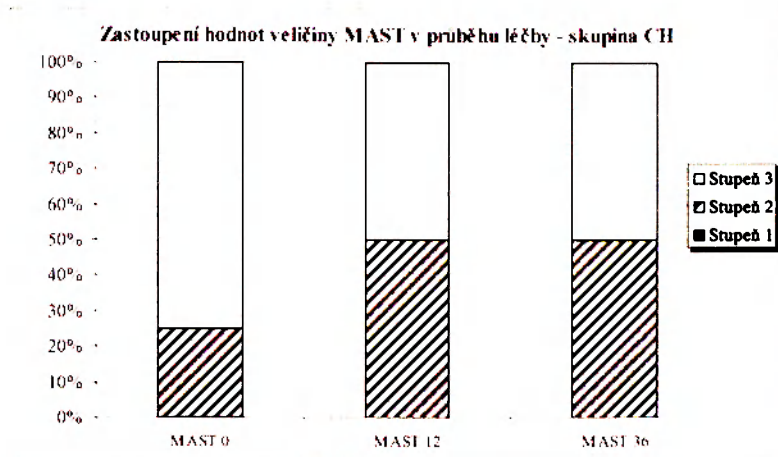
MAST – skupina ME	na poč. léčby	po 12 měsících	po 36 měsících
<i>průměr</i>	1.81	1.58	1.48
<i>průměr změny</i>		-0.23	-0.32
<i>relativní průměr změny</i>		-12.5%	-17.9%
<i>medián</i>	2.0	1.0	1.0
<i>p-value</i>	0,0217		



MAST – skupina IV	na poč. léčby	po 12 měsících	po 36 měsících
<i>průměr</i>	2,15	2,00	1,30
<i>průměr změny</i>		-0,15	-0,85
<i>relativní průměr změny</i>		-6,9%	-39,7%
<i>medián</i>	2,0	2,0	1,0
<i>p-value</i>	0,0000859		



MAST – skupina CH	na poč. léčby	po 12 měsících	po 36 měsících
<i>průměr</i>	2.75	2.50	2.50
<i>průměr změny</i>		-0.25	-0.25
<i>relativní průměr změny</i>		-9.1%	-9.1%
<i>medián</i>	3.0	2.5	2.5
<i>p-value</i>		0,500	



Komentář: Ve skupinách ME a IV došlo ke statisticky průkaznému snížení hodnot MAST, ve skupině CH nikoli.

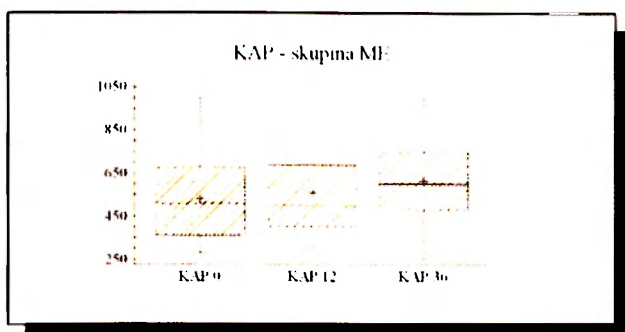
Pozoruhodné je srovnání vývoje skupin ME a IV: ve skupině IV je zlepšení mnohem větší, ale projevilo se až po 36 měsících léčby, po 12 měsících nebylo ještě příliš patrné.

U medikamentózní perorální léčby jsou výsledky očekávány – podávaná terapie (p.o., i.vez.) ovlivňuje mastocyty, navíc u intravezikální terapie cíleněji – i když po delší době je patrná objektivní odezva – zde počet mastocytů v biopsii.

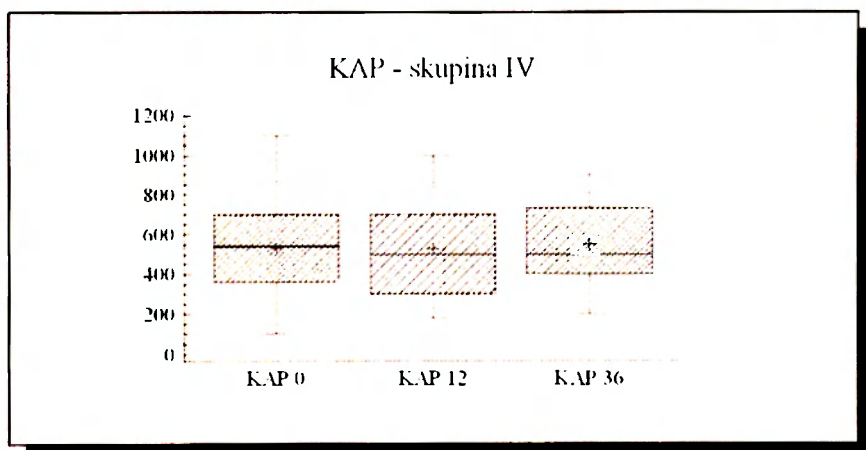
U chirurgické terapie – resp. po augmentační cystoplastice – není podávána další terapie, která by množství mastocytů ovlivňovala.

9.5.2 KAP

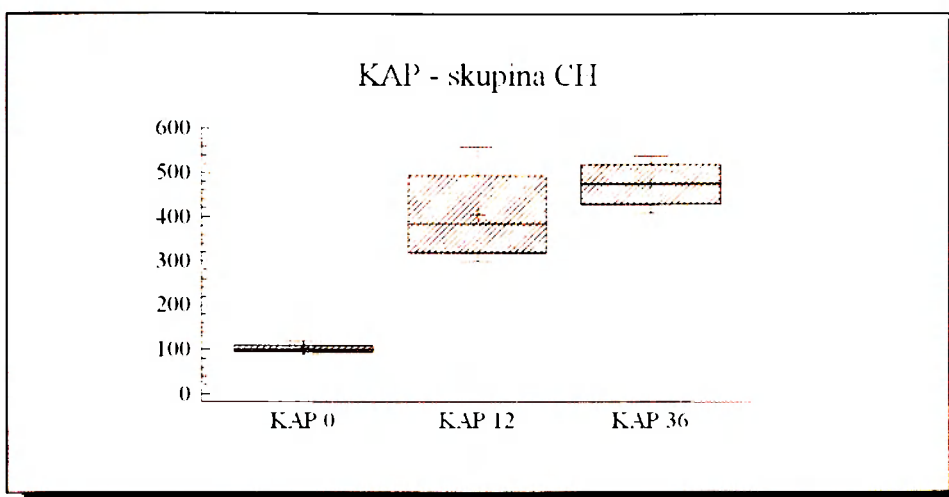
KAP – skupina ME	na poč. léčby	po 12 měsících	po 36 měsících
<i>průměr</i>	531,94	561,61	617,10
<i>průměr změny</i>		29,68	85,16
<i>relativní průměr změny</i>		5,6%	16,0%
<i>medián</i>	510,0	500,0	600,0
<i>p-value</i>	0,00881		



KAP – skupina IV	na poč. léčby	po 12 měsících	po 36 měsících
<i>průměr</i>	527,41	524,81	552,59
<i>průměr změny</i>		-2,59	25,19
<i>relativní průměr změny</i>		-0,5%	4,8%
<i>medián</i>	540,0	500,0	500,0
<i>p-value</i>	0,115		



KAP – skupina CH	na poč. léčby	po 12 měsících	po 36 měsících
<i>průměr</i>	102,50	407,50	475,00
<i>průměr změny</i>		305,00	372,50
<i>relativní průměr změny</i>		297,6%	363,4%
<i>medián</i>	100,0	385,0	475,0
<i>p-value</i>		0,0668	

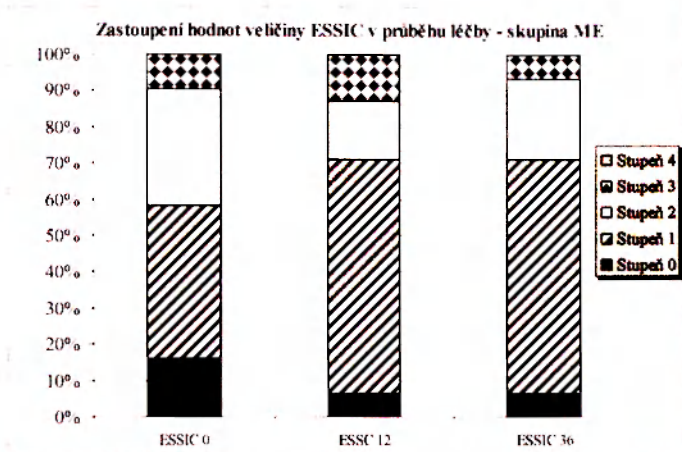


Komentář: Ke statisticky prokazatelnému zvýšení hodnot parametru KAP došlo pouze u skupiny ME. To je v podstatě cílem chirurgického výkonu – augmentační cystoplastiky.

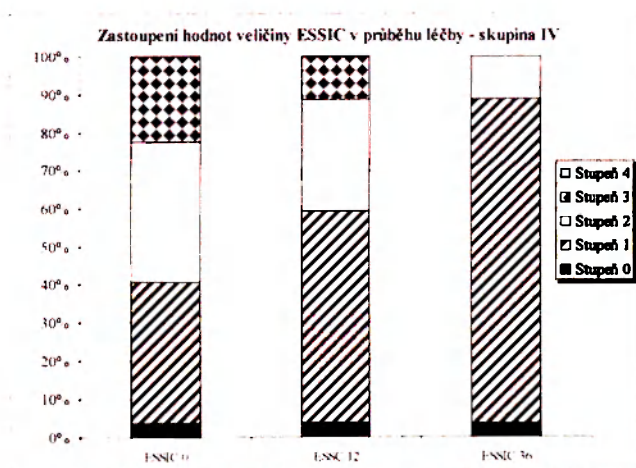
Změna hodnot u skupiny CH není podle výsledku použitého testu signifikantní; to je ovšem *evidentně způsobeno nedostatečným množstvím dat* (párový *t*-test u této skupiny zamítá nulovou hypotézu na poměrně solidní hladině významnosti 0,0000987, jeho použití by však vzhledem k již zmiňované nenormalitě dat nebylo korektní).

9.5.3 ESSIC

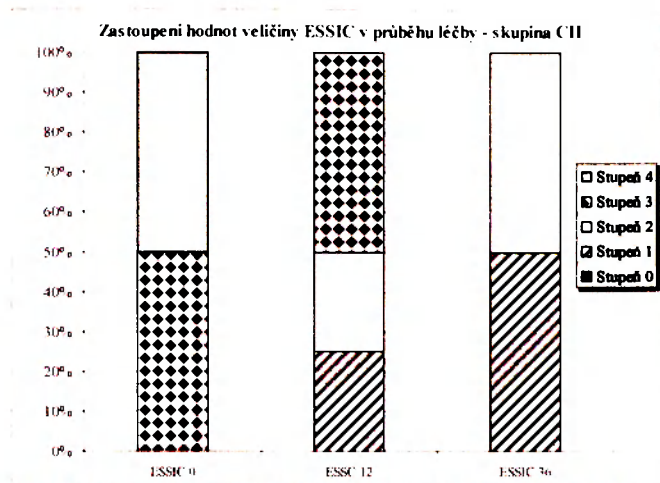
ESSIC – skupina ME	na poč. léčby	po 12 měsících	po 36 měsících
<i>průměr</i>	1,35	1,35	1,29
<i>průměr změny</i>		0,00	-0,06
<i>relativní průměr změny</i>		0,0%	-4,8%
<i>medián</i>	1,0	1,0	1,0
<i>p-value</i>		0,500	



ESSIC – skupina IV	na poč. léčby	po 12 měsících	po 36 měsících
<i>průměr</i>	1,78	1,48	1,07
<i>průměr změny</i>		-0,30	-0,70
<i>relativní průměr změny</i>		-16,7%	-39,6%
<i>medián</i>	2,0	1,0	1,0
<i>p-value</i>		0,000343	



ESSIC – skupina CH	na poč. léčby	po 12 měsících	po 36 měsících
<i>průměr</i>	3.50	2.25	1.50
<i>průměr změny</i>		-1.25	-2.00
<i>relativní průměr změny</i>		-35.7%	-57.1%
<i>medián</i>	3.5	2.5	1.5
<i>p-value</i>	0,0668		

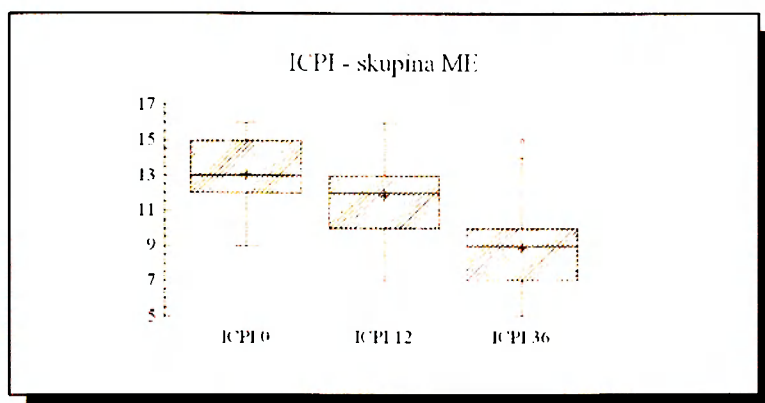


Komentář: Ke statisticky průkaznému zlepšení hodnot ESSIC došlo pouze u skupiny IV. Zlepšení u skupiny CH je sice z grafu zřejmé, ale opět neprůkazné. Změna u skupiny ME se jeví bezvýznamná.

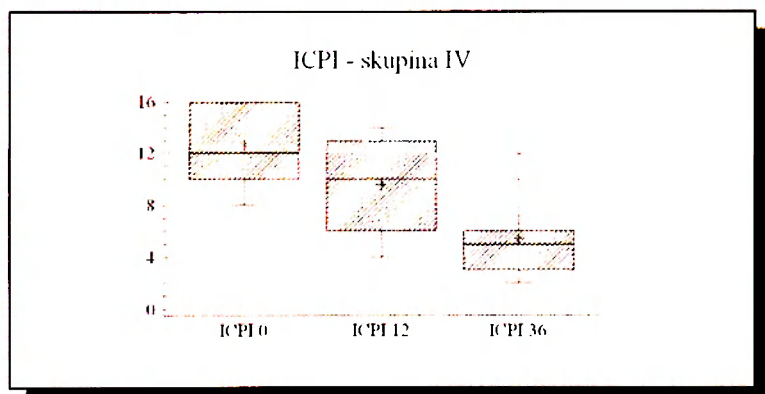
U intravezikálního podávání heparinu je výsledek očekáván, a vychází z podstaty a indikace k této léčbě.

9.5.4 ICPI

ICPI – skupina ME	na poč. léčby	po 12 měsících	po 36 měsících
<i>průměr</i>	13,06	11,87	8,87
<i>průměr změny</i>		-1,19	-4,19
<i>relativní průměr změny</i>		-9,1%	-32,1%
<i>medián</i>	13,0	12,0	9,0
<i>p-value</i>	$5,97 \cdot 10^{-8}$		



ICPI – skupina IV	na poč. léčby	po 12 měsících	po 36 měsících
<i>průměr</i>	12,63	9,56	5,41
<i>průměr změny</i>		-3,07	-7,22
<i>relativní průměr změny</i>		-24,3%	-57,2%
<i>medián</i>	12,0	10,0	5,0
<i>p-value</i>	$2,82 \cdot 10^{-7}$		



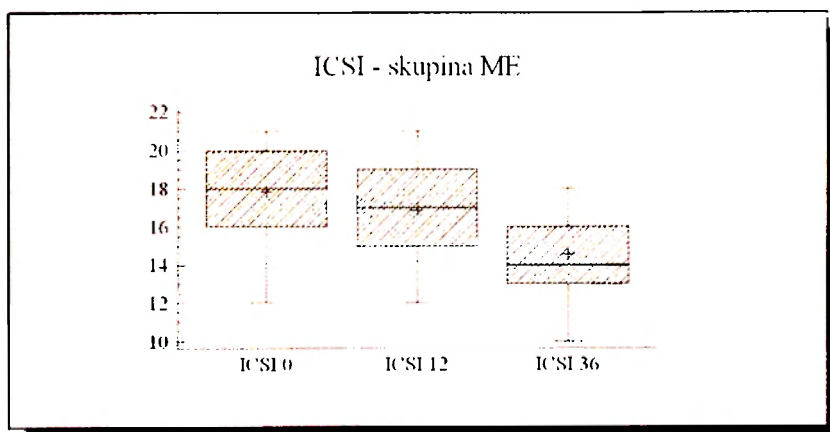
ICPI – skupina CH	na poč. léčby	po 12 měsících	po 36 měsících
<i>průměr</i>	16.00	10.25	8.75
<i>průměr změny</i>		-5.75	-7.25
<i>relativní průměr změny</i>		-35.9%	-45.3%
<i>medián</i>	16.0	10.5	9.5
<i>p-value</i>	0.0668		

Kvůli nulovému rozptylu **nelze** vývoj parametru ICPI ve skupině CH zobrazit způsobem srovnatelným s ostatními skupinami.

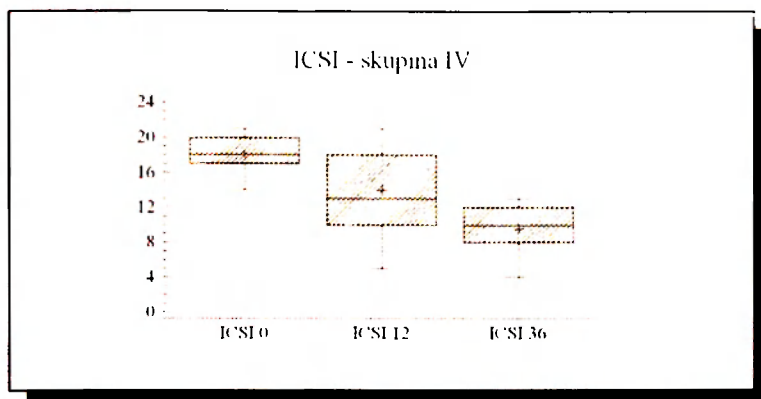
Komentář: Ve skupinách ME i IV došlo ke statisticky průkaznému snížení hodnot ICPI. Snížení u skupiny CH je sice pravděpodobné, leč neprůkazné.

9.5.5 ICSI

ICSI – skupina ME	na poč. léčby	po 12 měsících	po 36 měsících
<i>průměr</i>	17,84	16,87	14,55
<i>průměr změny</i>		-0,97	-3,29
<i>relativní průměr změny</i>		-5,4%	-18,4%
<i>medián</i>	18,0	17,0	14,0
<i>p-value</i>	$2,47 \cdot 10^{-7}$		



ICSI – skupina IV	na poč. léčby	po 12 měsících	po 36 měsících
<i>průměr</i>	18.04	14.04	9.56
<i>průměr změny</i>		-4.00	-8.48
<i>relativní průměr změny</i>		-22.2%	-47.0%
<i>medián</i>	18.0	13.0	10.0
<i>p-value</i>	$2,82 \cdot 10^{-7}$		



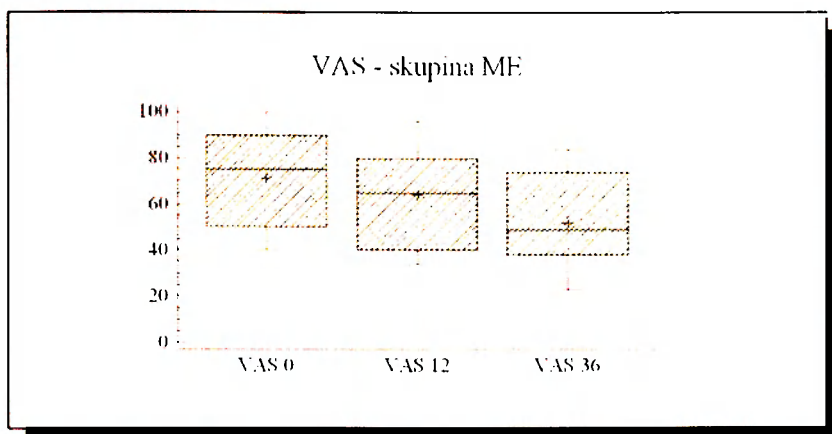
ICSI – skupina CH	na poč. léčby	po 12 měsících	po 36 měsících
<i>průměr</i>	21.00	10.75	5.25
<i>průměr změny</i>		-10.25	-15.75
<i>relativní průměr změny</i>		-48.8%	-75.0%
<i>medián</i>	21.0	10.5	5.5
<i>p-value</i>	0.0668		

Kvůli nulovému rozptylu **nelze** vývoj parametru ICSI ve skupině CH zobrazit způsobem srovnatelným s ostatními skupinami.

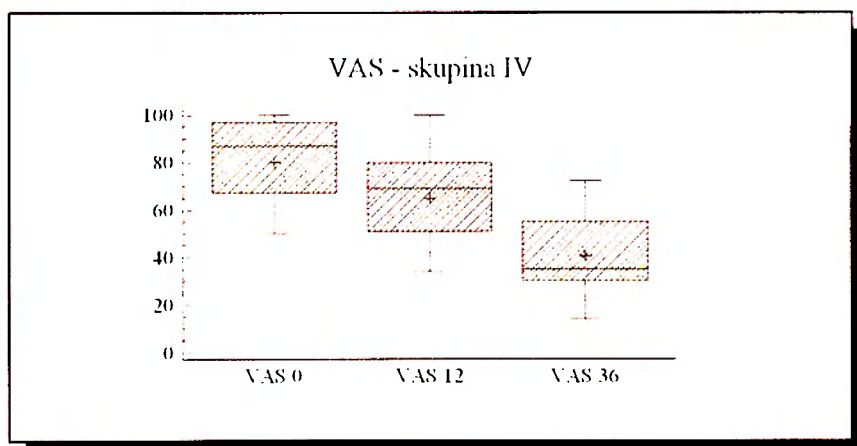
Komentář: U skupin ME a IV došlo k průkaznému snížení hodnot ICSI, u skupiny CH toto snížení statisticky průkazné není.

9.5.6 VAS

VAS – skupina ME	na poč. léčby	po 12 měsících	po 36 měsících
<i>průměr</i>	71.42	64.06	51.90
<i>průměr změny</i>		-7.35	-19.52
<i>relativní průměr změny</i>		-10.3%	-27.3%
<i>medián</i>	75.0	65.0	49.0
<i>p-value</i>	$3,57 \cdot 10^{-8}$		



VAS – skupina IV	na poč. léčby	po 12 měsících	po 36 měsících
<i>průměr</i>	80,22	64.96	40.56
<i>průměr změny</i>		-15.26	-39.67
<i>relativní průměr změny</i>		-19,0%	-49,4%
<i>medián</i>	87,0	69.0	35.0
<i>p-value</i>	$0,0000115$		



VAS – skupina CH	na poč. léčby	po 12 měsících	po 36 měsících
<i>průměr</i>	100,00	40,00	17,75
<i>průměr změny</i>		-60,00	-82,25
<i>relativní průměr změny</i>		-60,0%	-82,3%
<i>medián</i>	100,0	40,5	18,5
<i>p-value</i>	0,0668		

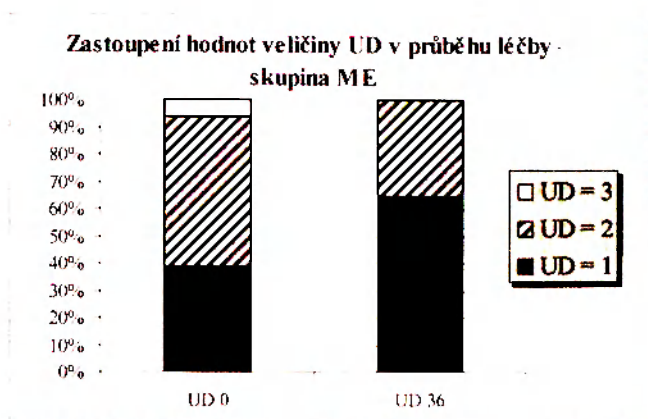
Kvůli nulovému rozptylu **nelze** vývoj parametru VAS ve skupině CH zobrazit způsobem srovnatelným s ostatními skupinami.

Komentář: Ve skupinách ME a IV došlo k průkaznému snížení hodnot parametru VAS, u skupiny CH nikoli.

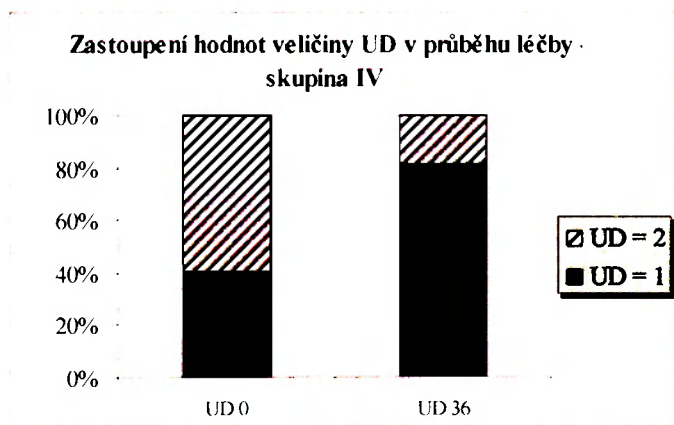
9.5.7 UD

Tento parametr byl určován pouze na začátku léčby a po 36 měsících.

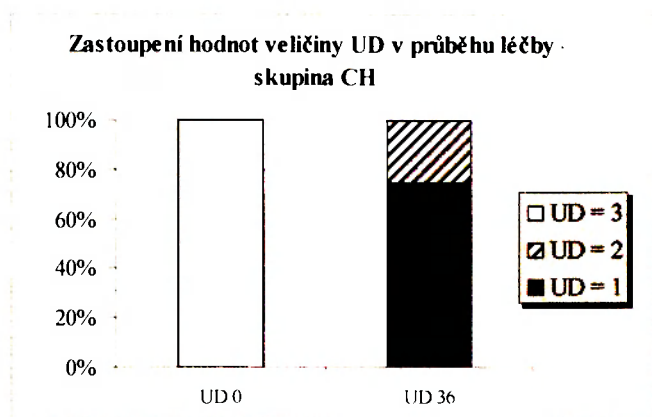
UD – skupina ME	na poč. léčby	po 36 měsících
<i>průměr</i>	1.68	1.35
<i>průměr změny</i>		-0.32
<i>relativní průměr změny</i>		-19.2%
<i>medián</i>	2.0	1.0
<i>p-value</i>	0,00221	



UD – skupina IV	na poč. léčby	po 36 měsících
<i>průměr</i>	1,59	1.19
<i>průměr změny</i>		-0.41
<i>relativní průměr změny</i>		-25,6%
<i>medián</i>	2.0	1,0
<i>p-value</i>	0,00128	



UD – skupina CH	na poč. léčby	po 36 měsících
<i>průměr</i>	3,00	1,25
<i>průměr změny</i>		-1,75
<i>relativní průměr změny</i>		-58,3%
<i>medián</i>	3,0	1,0
<i>p-value</i>	0,0668	



Komentář: Ve skupinách ME a IV došlo k průkaznému snížení hodnot UD, ve skupině CH nebylo toto statisticky průkazné – i když se změnilo – dáno malým počtem případů.

9.5.8 Shrnutí

Výsledky jsou shrnuty v tabulce, kde je pro každou skupinu a každý parametr uvedena **relativní průměrná hodnota změny** od začátku léčby do konce.

Tam, kde je tato změna statisticky dle p-hodnoty průkazná, je číslo zvýrazněno tučně.

	ME	IV	CH
MAST	-17,9%	-39,7%	-9,1%
KAP	16,0%	4,8%	363,4%
ESSIC	-4,8%	-39,6%	-57,1%
ICPI	-32,1%	-57,2%	-45,3%
ICSI	-18,4%	-47,0%	-75,0%
VAS	-27,3%	-49,4%	-82,3%
UD	-19,2%	-25,6%	-58,3%

Ve skupinách ME a IV došlo tedy až na 2 výjimky ke statisticky průkaznému zlepšení hodnot všech sledovaných parametrů.

K relativně největším změnám došlo ve skupině CH, ale toto zvětšení není statisticky průkazné kvůli nízkému počtu dat.

Komentář:

MAST – u IV větší ovlivnění instilovanou léčbou

KAP – u ME vliv spasmolytik, analgetik

ESSIC – endoskopický nález je více ovlivněn instilovanou léčbou u IV

ICPI, ICSI – překvapivě větší vliv intravezikální léčby

VAS – největší úlevu od bolestí mají jednoznačně pacienti po chirurgickém výkonu, potom s intravezikální léčbou, nejméně účinná je překvapivě léčba perorální

UD – největší, ale statisticky nevýznamné změny mají pacienti po augmentaci – většinou malokapacitní měchýř s hypersenzitivitou či hyperaktivitou nejeví tyto známky při kontrolním vyšetření po augmentaci.

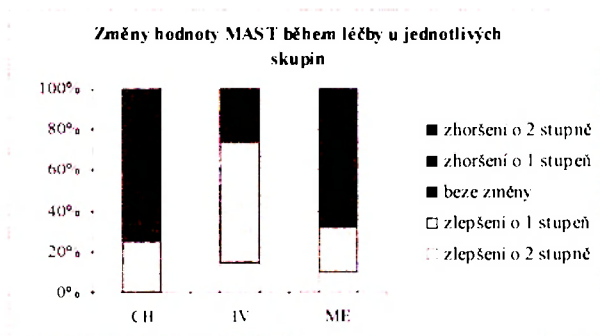
9.6 Rozdíly ve výsledcích léčby mezi jednotlivými skupinami

U každého pacienta byla vypočtena hodnota rozdílu mezi konečnou a počáteční hodnotou každého parametru (výsledné hodnoty jsou veličiny označené Z.MAST 36, Z.KAP 36, Z.ESSIC 36 atd.). Poté byl pro každý tento parametr proveden *Kruskal Wallisuv test*, který ověřuje nulovou hypotézu, že data v jednotlivých skupinách pochází ze stejného rozdělení (že se výsledky léčby v jednotlivých skupinách neliší). Alternativní hypotézou je, že tomu tak není (že se liší). Pokud je dosažená hladina významnosti (**P-value**) **menší než 0,05**, můžeme alternativní hypotézu (odlišnost) považovat za prokázanou.

Další tabulka obsahuje test, který umožňuje určit, které skupiny se mezi sebou podstatně liší. Nalezneme zde hodnoty průměrné změny daného parametru u jednotlivých skupin (Mean). Dvojice skupin, které se v této hodnotě průkazně liší, jsou ve výsledcích zvýrazněny tučně, rozdíly průměrů mezi nimi jsou označeny hvězdičkou.

Analýza každého parametru je uvedena grafickým znázorněním změn daného parametru u jednotlivých skupin.

9.6.1 MAST



Kruskal–Wallis Test for Z MAST 36 by LECBA

LECBA	Sample Size	Average Rank
CH	4	39,0
IV	27	24,5
ME	31	36,629

Test statistic = 8.55635, P-Value = **0,013868**

Multiple Range Tests for Z MAST 36 by LECBA

Method: 95,0 percent LSD

LECBA	Count	Mean	Homogeneous Groups
IV	27	-0,851852	X
ME	31	-0,322581	X
CH	4	-0,25	XX

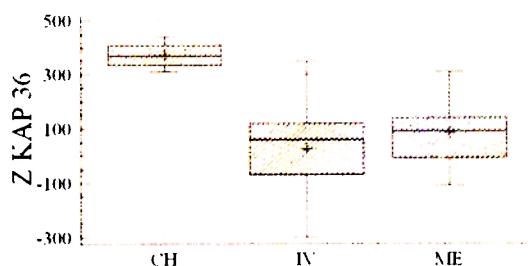
Contrast	Difference	+/- Limits
CH - IV	0,601852	0,824896
CH - ME	0,0725806	0,818
IV - ME	*-0,529271	0,405305

Komentář: Dosažená hladina Kruskal-Wallisova testu je **menší než 0,05**, můžeme tedy zamítnout nulovou hypotézu, že změna hodnoty MAST nezávisí na typu použité léčby.

Statisticky významně se liší hodnoty skupin ME a IV, a protože ve skupině IV došlo k většímu průměrnému snížení hodnoty MAST, můžeme považovat za prokázané, že intravezikální léčba má na množství mastocytů v nálezu lepší vliv než medikamentózní léčba.

O výhodnosti či nevýhodnosti chirurgické léčby se na základě provedených testů nelze vyjádřit.

9.6.2 KAP



Kruskal–Wallis Test for Z KAP 36 by LECBA

<u>LECBA</u>	<u>Sample Size</u>	<u>Average Rank</u>
CH	4	60.125
IV	27	26.463
ME	31	32.1935

Test statistic = 12.2336, P-Value = **0,00220555**

Multiple Range Tests for Z KAP 36 by LECBA

Method: 95,0 percent LSD

<u>LECBA</u>	<u>Count</u>	<u>Mean</u>	<u>Homogeneous Groups</u>
IV	27	25.1852	X
ME	31	85,1613	X
CH	4	372.5	X

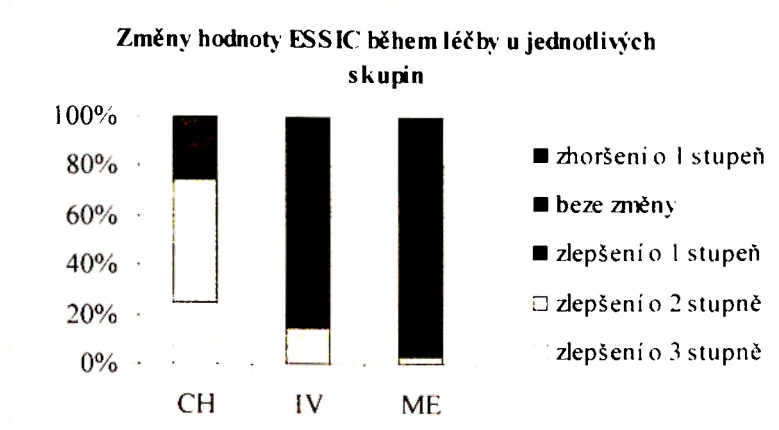
<u>Contrast</u>	<u>Difference</u>	<u>+/- Limits</u>
CH – IV	*347,315	141,381
CH – ME	*287,339	140,199
IV – ME	–59.9761	69.4659

Komentář: Podle výsledků provedených testů nedošlo u všech skupin ke stejné změně hodnot parametru KAP; konkrétně se liší skupina CH od zbývajících.

Protože průměrné zvětšení hodnot KAP je u skupiny CH největší, můžeme považovat za prokázané, že chirurgická léčba má na kapacitu močového měchýře lepší vliv než ostatní typy léčby.

Mezi výsledky intravezikální a medikamentózní léčby žádný prokazatelný rozdíl v tomto ohledu zjištěn nebyl.

9.6.3 ESSIC



Kruskal–Wallis Test for Z ESSIC 36 by LECBA

LECBA	Sample Size	Average Rank
CH	4	7.75
IV	27	27,1111
ME	31	38,3871

Test statistic = 14,3594, P-Value = **0,000761903**

Multiple Range Tests for Z ESSIC 36 by LECBA

Method: 95,0 percent LSD

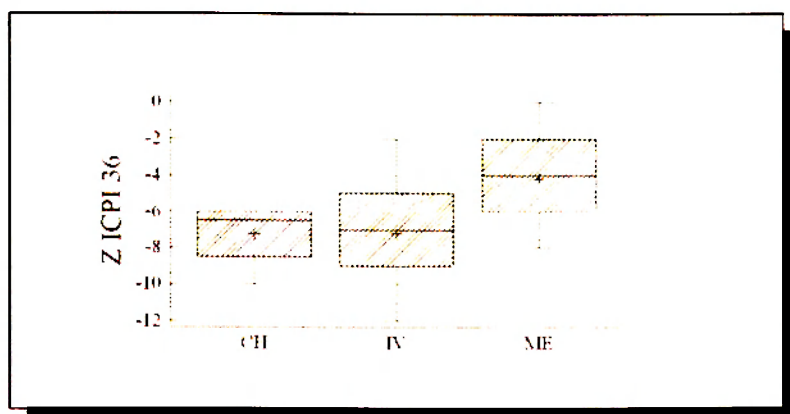
LECBA	Count	Mean	Homogeneous Groups
CH	4	-2,0	X
IV	27	-0,703704	X
ME	31	-0,0645161	X

Contrast	Difference	+/- Limits
CH – IV	*-1,2963	0,899119
CH – ME	*-1,93548	0,891603
IV – ME	*-0,639188	0,441773

Komentář: Všechny skupiny se mezi sebou ve změnách hodnot ESSIC průkazně liší.

K největšímu průměrnému snížení hodnot ESSIC došlo ve skupině CH, k nejmenšímu ve skupině ME. **Na hodnotu ESSIC má tedy nejlepší vliv chirurgická léčba, nejslabší výsledky má medikamentózní léčba.**

9.6.4 ICPI



Kruskal–Wallis Test for Z ICPI 36 by LECBA

LECBA	Sample Size	Average Rank
CH	4	20,625
IV	27	21,2222
ME	31	41,8548

Test statistic = 20,7231, P–Value = **0,0000316258**

Multiple Range Tests for Z ICPI 36 by LECBA

Method: 95,0 percent LSD

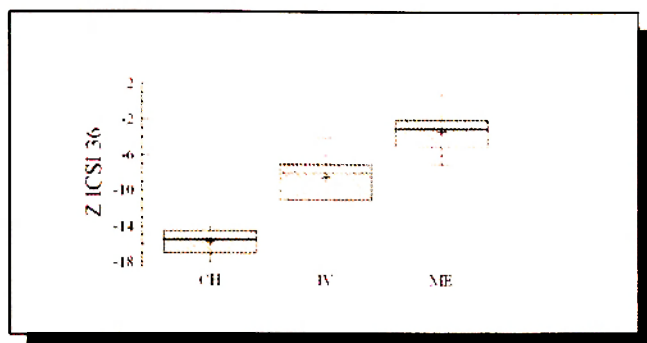
LECBA	Count	Mean	Homogeneous Groups
CH	4	-7,25	X
IV	27	-7,22222	X
ME	31	-4,19355	X

Contrast	Difference	+/- Limits
CH – IV	-0,0277778	2,386
CH – ME	*-3,05645	2,36606
IV – ME	*-3,02867	1,17234

Komentář: Změny hodnoty ICPI opět netvoří homogenní soubor. Skupinou, jejíž hodnoty se liší od ostatních, je skupina ME.

Protože snížení hodnot ICPI je u ní menší než u ostatních skupin, můžeme medikamentózní léčbu považovat za průkazně méně úspěšnou ve vlivu na hodnotu ICPI než ostatní skupiny. Mezi skupinami CH a IV v tomto ohledu rozdíl prokázán nebyl.

9.6.5 ICSI



Kruskal–Wallis Test for Z ICSI 36 by LECBA

LECBA	Sample Size	Average Rank
CH	4	2.5
IV	27	18,7593
ME	31	46,3387

Test statistic = 45,2186, P-Value = $1,51672 \cdot 10^{-10}$

Multiple Range Tests for Z ICSI 36 by LECBA

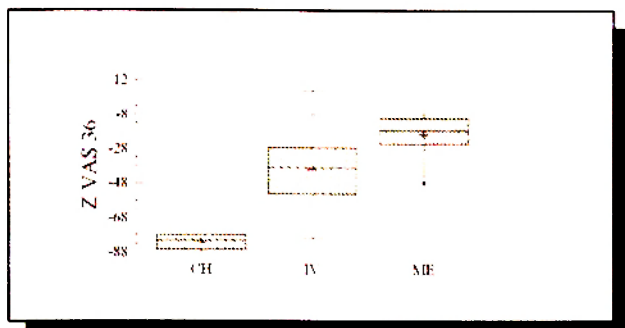
Method: 95,0 percent LSD

LECBA	Count	Mean	Homogeneous Groups
CH	4	--15,75	X
IV	27	--8,48148	X
ME	31	--3,29032	X

Contrast	Difference	+/- Limits
CH – IV	*-7,26852	1,99285
CH – ME	*-12,4597	1,97619
IV – ME	*-5,19116	0,979168

Komentář: Všechny skupiny se mezi sebou ve změnách hodnot ICSI průkazně liší. K největšímu průměrnému snížení hodnot ICSI došlo ve skupině CH, k nejmenšímu ve skupině ME. S ohledem na hodnotu ICSI se tedy jeví jako nejlepší chirurgická léčba, nejslabší výsledky má medikamentózní léčba.

9.6.6 VAS



Kruskal–Wallis Test for Z VAS 36 by LECBA

LECBA	Sample Size	Average Rank
CH	4	3,0
IV	27	23,8519
ME	31	41,8387

Test statistic = 25,0299, P-Value = **0,00000367135**

Multiple Range Tests for Z VAS 36 by LECBA

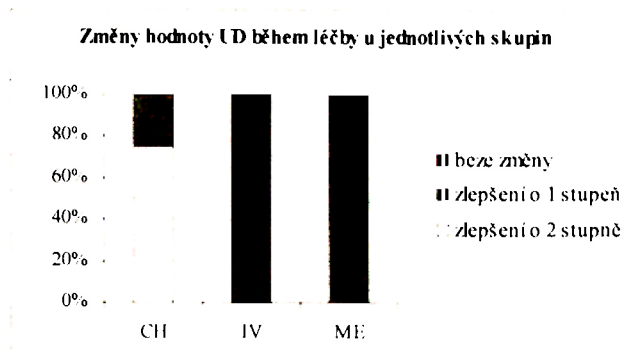
Method: 95,0 percent LSD

LECBA	Count	Mean	Homogeneous Groups
CH	4	-82,25	X
IV	27	-39,6667	X
ME	31	-19,5161	X

Contrast	Difference	+/- Limits
CH – IV	*-42,5833	17,9217
CH – ME	*-62,7339	17,7719
IV – ME	*-20,1505	8,80568

Komentář: Všechny skupiny se mezi sebou ve změnách hodnot VAS průkazně liší. K největšímu průměrnému snížení hodnot VAS došlo ve skupině CH, k nejmenšímu ve skupině ME. **Ve snižování bolestivosti onemocnění má tedy nejlepší výsledky chirurgická léčba, medikamentózní léčba je v tomto ohledu nejméně úspěšná.**

9.6.7 UD



Kruskal-Wallis Test for Z UD 36 by LECBA

LECBA	Sample Size	Average Rank
CH	4	5,125
IV	27	31,9815
ME	31	34,4839

Test statistic = 12,6749, P-Value = **0,00176882**

Multiple Range Tests for Z UD 36 by LECBA

Method: 95,0 percent LSD

LECBA	Count	Mean	Homogeneous Groups
CH	4	-1,75	X
IV	27	-0,407407	X
ME	31	-0,322581	X

Contrast	Difference	+/- Limits
CH - IV	*-1,34259	0,523017
CH - ME	*-1,42742	0,518644
IV - ME	-0,0848268	0,256979

Komentář: Změny, ke kterým došlo v hodnotách parametru UD, nejsou ve všech skupinách stejné. Skupinou, která se signifikantně liší od ostatních, je skupina CH. Protože se u ní hodnoty UD snížily v průměru nejvíce, **můžeme považovat za prokázané, že chirurgická léčba má na vývoj hodnoty UD lepší vliv než ostatní typy léčby. Mezi skupinami IV a ME podstatný rozdíl prokázán nebyl.**

9.6.8 Shrnutí

Vliv typu léčby na vývoj zdravotního stavu byl prokázán u všech parametrů. Rozdíly v úspěšnosti u jednotlivých typů léčby jsou shrnuty v následující tabulce. Každá buňka obsahuje +, pokud byl vliv příslušného typu léčby na příslušný parametr průkazně lepší než u jiného typu, –, pokud byl horší a 0, pokud došlo k obojímu nebo nebyl prokázán žádný rozdíl.

	MAST	KAP	ESSIC	ICPI	ICSI	VAS	UD
ME	–	–	–	–	–	–	–
IV	+	–	0	+	0	0	–
CH	0	+	+	+	+	+	+

Ve většině sledovaných parametrů se tedy jeví jako nejlepší chirurgická léčba, nejméně účinná je medikamentózní léčba. Výsledky týkající se skupiny CH mohou být však zavádějící: máme zde k dispozici velmi malé množství dat a navíc se pacienti z této skupiny lišili ve vstupních hodnotách – jejich zdravotní stav byl horší než u ostatních.

9.7 Vliv věku a délky trvání nemoci na průběh léčby

Oproti kapitole 9.3 zde testujeme závislost VEK, DOBA a DO DG na velikosti změny, ke které v průběhu léčby došlo.

V této kapitole posuzujeme, mají-li věk pacienta, celková doba trvání jeho nemoci a doba, jak dlouho byl nemocen před stanovením diagnózy (tj. jak dlouho trvalo, než se začal léčit) nějaký vliv na výsledky léčby, reprezentovanými změnou sledovaných parametrů.

Vypočteme Spearmanův korelační koeficient mezi veličinami VEK, DOBA a DO DG na straně jedné a veličinami Z MAST 36, Z KAP 36, Z ESSIC 36, Z ICPI 36, Z ICSI 36, Z VAS 36 a Z UD 36 na straně druhé. Učiníme tak ale pro každou skupinu (ME, IV, CH)

zvlášt', abychom odfiltrovali vliv typu léčby, který je značný. Výsledky udává následující korelační matice.

Dolní číslo je dosažená hladina testu, který ověřuje nulovou hypotézu, že zmíněný korelační koeficient je nulový. Je-li tato hodnota menší než 0,05, můžeme považovat za prokázané, že mezi danými veličinami existuje lineární závislost. Tyto případy jsou zvýrazněny tučně.

9.7.1 Skupina ME

	<u>DOBA</u>	<u>DO DG</u>	<u>VEK</u>
Z MAST 36	-0,0455	-0,0604	-0,1264
	0,8032	0,7408	0,4889
Z KAP 36	-0,1263	-0,0252	0,0061
	0,4890	0,8902	0,9735
Z ESSIC 36	0,0413	0,0469	0,0532
	0,8209	0,7974	0,7708
Z ICPI 36	-0,1545	-0,3548	-0,0151
	0,3973	0,0520	0,9339
Z ICSI 36	-0,0072	-0,0663	-0,0131
	0,9685	0,7164	0,9430
Z VAS 36	0,0166	-0,1175	0,1045
	0,9276	0,5200	0,5672
Z UD 36	-0,0077	0,0699	-0,0695
	0,9662	0,7017	0,7034

9.7.2 Skupina IV

	<u>DOBA</u>	<u>DO DG</u>	<u>VEK</u>
Z MAST 36	0,0233	-0,0581	0,0776
	0,9055	0,7672	0,6924
Z KAP 36	0,0533	0,1053	0,1028
	0,7859	0,5912	0,6001
Z ESSIC 36	-0,2735	-0,2802	-0,4054
	0,1631	0,1531	0,0387
Z ICPI 36	-0,1994	-0,1416	-0,2735

	0,3092	0,4703	0,1631
Z ICSI 36	0,1331	0,1455	0,1012
	0,4975	0,4581	0,6060
Z VAS 36	-0,1033	-0,1380	-0,0909
	0,5983	0,4815	0,6431
Z UD 36	0,3647	0,3161	0,3683
	0,0629	0,1070	0,0604

7.3. Skupina CH

	DOBA	DO DG	VEK
Z MAST 36	0,7746	0,8165	0,7746
	0,1797	0,1573	0,1797
Z KAP 36	-0,8000	-0,9487	-1,0000
	0,1659	0,1003	0,0000
Z ESSIC 36	0,6325	0,5000	0,3162
	0,2733	0,3865	0,5839
Z ICPI 36	0,2108	0,5000	0,7379
	0,7150	0,3865	0,2012
Z ICSI 36	0,6000	0,3162	0,0000
	0,2987	0,5839	1,0000
Z VAS 36	-0,7379	-0,5000	-0,2108
	0,2012	0,3865	0,7150
Z UD 36	-0,2582	0,0000	0,2582
	0,6547	1,0000	0,6547

9.7.4 Shrnutí

Ve všech třech korelačních maticích se vyskytují pouze dva signifikantní výsledky. Vzhledem k množství provedených testů bude na místě, když je budeme ignorovat a prohlásíme, že **mezi věkem, dobou trvání nemoci, dobou neléčení nemoci na straně jedné a výsledky léčby na straně druhé nebyl zjištěn žádný vztah.**

10. Závěr

1. Z hlediska počátečního zdravotního stavu nebyl soubor pacientů zcela homogenní. Stav pacientů léčených chirurgicky byl průkazně horší. V důsledku toho a také kvůli nízkému počtu dat může být srovnání této skupiny s ostatními zavádějící.
2. Všechny parametry, které byly během léčby systematicky sledovány, spolu korelují očekávatelným způsobem; ačkoli je však tato korelace ve všech případech statisticky průkazná, není natolik deterministická, aby bylo možné použít ji k predikci jednoho parametru užitím jiného (a tím zjednodušit vyšetření).
3. Bylo zjištěno, že některé údaje charakterizující zdravotní stav na počátku léčby (kapacita močového měchýře, hodnocení ICPI a míra bolestivých příznaků hodnocená pomocí VAS) se zhoršují úměrně věku a tomu, jak dlouho byla nemoc neléčena (délkou jejího trvání do stanovení diagnózy). Hodnocení ICPI se v tomto smyslu jeví závislé pouze na věku.
4. Ve skupinách léčených medikamentózní nebo intravezikální léčbou došlo během léčby k prokazatelnému zlepšení téměř ve všech sledovaných parametrech (s výjimkou kapacity močového měchýře u intravezikální metody a hodnoty ESSIC u medikamentózní léčby perorální). U pacientů léčených chirurgicky toto zlepšení ve statistickém slova smyslu prokázáno nebylo, to je však třeba přičíst na vrub nízkému počtu dat; zlepšení zdravotního stavu pacientů léčených touto metodou bylo totiž ve srovnání s ostatními skupinami dle průměrů a grafů mnohem výraznější.
5. Rozdíly v úspěšnosti jednotlivých metod byly posuzovány podle změn sledovaných parametrů od počátku do konce léčby. Ukázalo se, že tyto změny nejsou u jednotlivých skupin stejné. U téměř všech sledovaných parametrů (s výjimkou počtu mastocytů) měla chirurgická léčba lepší výsledky než ostatní skupiny. U pěti ze sedmi sledovaných parametrů (s výjimkou kapacity močového měchýře a výsledku urodynamického vyšetření) byla intravezikální léčba průkazně efektivnější než medikamentózní.

6. Bylo také zkoumáno, nakolik souvisí úspěšnost léčby (vyjádřená změnou parametrů během léčby) s věkem pacientů, dosavadním trváním nemoci a trváním nemoci do stanovení diagnózy. Žádná souvislost tohoto typu však prokázána nebyla.

11. Diskuse

- Hodnocení indexů ICPI a ICSI je jednoduché a lze jej v našich podmínkách využít jak v primární diagnostice IC, tak i v průběžném hodnocení efektu léčby.
- Při diagnostice IC se ani v našich podmínkách nelze striktně držet (dnes již opouštěných) striktních vylučujících kritérií ⁽⁷⁰⁾, nepotvrdili jsme, že není možno stanovit diagnózu u pacientů mladších 18 let, ani to, že kapacita močového měchýře v anestézii větší než 350 ml, resp. 400 ml vylučuje tuto diagnózu stanovit. Doporučujeme tedy tato kritéria užívat jako pomocná.
- Při našem hodnocení sledovaných parametrů jsme zjistili průkaznou závislost mezi jednotlivými parametry (pozitivní i negativní). Tuto průkaznost však nelze využít ve snaze zjednodušit navrhovaný algoritmus vyšetření (ESSIC) a ze vstupních kritérií predikovat hodnoty jiné, a tudíž vývoj onemocnění.
- I přes odmítání role urodynamického vyšetření měchýře (zvláště americkými autory) se ukazuje opodstatněnost tohoto vyšetření (k vyloučení jiných patologií), jako vhodné se ukazuje spojení měření cystometrické kapacity s aplikací KCl do měchýře (tzv. modifikovaný kaliový test).
- Vzhledem k minimální možnosti využití vyšetřování markerů IC v našich podmínkách, a nutnosti vyloučení jiné patologie, se přikláníme k rutinnímu provádění biopsie detruzoru močového měchýře, roli vyšetřování mastocytů v diagnostickém algoritmu také nelze odmítat.
- Ve výsledcích se jasně ukazuje, že chirurgické řešení IC jeví, v porovnání s tzv. konzervativními metodami, lepší výsledky ve všech sledovaných parametrech (s výjimkou počtu mastocytů). I z důvodu nízkého počtu dat v našem souboru (jen 4 pacientky) se mohou tyto výsledky jevit jako zavádějící. Jak ale bylo uvedeno výše, tím, že jsme při konstituování této studie chirurgické řešení viděli jako jednu z možností řešení ⁽¹⁶⁸⁾ – uvádíme ji i v hodnocení. Ve shodě s doporučeními amerických i evropských pracovišť však dnes považujeme chirurgické řešení za

„last resort therapy“, které lze pacientům nabídnout v situaci, kdy selhaly všechny snahy o konzervativní ovlivnění jejich onemocnění ⁽¹⁸²⁾.

- Prokázali jsme, že není žádná souvislost mezi úspěšností léčby (vyjádřené změnou parametrů během léčby) s věkem pacientů, dosavadním trváním nemoci a trváním nemoci do stanovení diagnózy.

12. Literatura

1. WITHEROW, R. O., GILLESPIE, L., MCMULLEN, L., et al.: *Painful bladder syndrome--a clinical and immunopathological study*. Br J Urol, 1989, 64, 2, 158-161.
2. ABRAMS, P. H., CARDOZO, L., FALL, M., et al.: *The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the international continence society*. Neurourol Urodyn, 2002, 21, 2, 167-178.
3. CHEN, K. C., MINOR, T. X., RAHMAN, N. U., et al.: *The additive erectile recovery effect of brain-derived neurotrophic factor combined with vascular endothelial growth factor in a rat model of neurogenic impotence*. BJU Int, 2005, 95, 7, 1077-1080.
4. MERCIER, L. A.: *Mémoire sur certaines perforations spontanées de la vessie non décrites jusqu'à ce jour*. Gaz Méd Paris, 1836, 4, 257-263.
5. TAIT, L.: *Cure of the chronic perforating ulcer of the bladder by the formation of an artificial vesico-vaginal fistula*. Lancet, 1870, 2, 738.
6. SKENE, A. J. C.: *Diseases of the Bladder and urethra in women*. New York: Wm Wood, 1887, 167.
7. HUNNER, G. L.: *A rare type of bladder ulcer in women: report of cases*. Trans South Surg Gynecol Assoc, 1915, 27, 247-292.
8. HUNNER, G. L.: *Elusive ulcer of the bladder*. Am J Obstet Gynecol, 1918, 78, 374-395.
9. HAND, J. R.: *Interstitial cystitis: report of 223 cases (204 women and 19 men)*. J Urol, 1949, 61, 291.

10. ORAVISTO, K. J.: *Epidemiology of interstitial cystitis*. Ann Chir Gynaecol Fenn, 1975, 64, 2, 75-77.
11. BADE, J. J., RIJCKEN, B., MENSINK, H. J. A.: *Interstitial cystitis in the Netherlands. Prevalence, diagnostic and therapeutic preferences*. J Urol, 1995, 154, 6, 2035-2038.
12. ITO, T., MIKI, M., YAMADA, T.: *Interstitial cystitis in Japan*. BJU Int, 2000, 86, 6, 634-637.
13. HELD, P. J., HANNO, P. M., PAULY, M. V.: *Epidemiology of interstitial cystitis*. In: HANNO, P. M., STASKIN, D. R., KRANE, R. J. (eds.). *Interstitial cystitis*. New York: Springer-Verlag, 1990. 29-48.
14. CURHAN, G. C., SPEIZER, F. E., HUNTER, D. J., et al.: *Epidemiology of interstitial cystitis: A population based study*. J Urol, 1999, 161, 549-552.
15. LEPPILAHTI, M., SAIRANEN, J., TAMMELA, T. L., et al.: *Prevalence of clinically confirmed interstitial cystitis in women: a population based study in Finland*. J Urol, 2005, 174, 2, 581-583.
16. PARSONS, C. L., DELL, J., STANFORD, E. J., et al.: *Increased prevalence of interstitial cystitis: previously unrecognized urologic and gynecologic cases identified using a new symptom questionnaire and intravesical potassium sensitivity*. Urology, 2002, 60, 4, 573-578.
17. ROSENBERG, M. T., HAZZARD, M.: *Prevalence of interstitial cystitis symptoms in women: a population based study in the primary care office*. J Urol, 2005, 174, 6, 2231-2234.
18. JONES, C. A., NYBERG, L.: *Epidemiology of interstitial cystitis*. Urology, 1997, 49, 5A Suppl, 2-9.

19. ALAGIRI, M., CHOTTINER, S., RATNER, V., et al.: ***Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes.*** Urology, 1997, 49, 5A Suppl, 52-57.
20. ERICKSON, D. R., MORGAN, K. C., ORDILLE, S., et al.: ***Nonbladder related symptoms in patients with interstitial cystitis.*** J Urol, 2001, 166, 2, 557-561.
21. CLAUW, D. J., SCHMIDT, M., RADULOVIC, D., et al.: ***The relationship between fibromyalgia and interstitial cystitis.*** J Psychiatr Res, 1997, 31, 1, 125-131.
22. SHIBATA, S., UBARA, Y., SAWA, N., et al.: ***Severe interstitial cystitis associated with Sjogren's syndrome.*** Intern Med, 2004, 43, 3, 248-252.
23. SUGAI, S.: ***Interstitial cystitis and Sjogren's syndrome.*** Intern Med, 2004, 43, 3, 174-176.
24. VAN DE MERWE, J., KAMERLING, R., ARENDSSEN, E., et al.: ***Sjogren's syndrome in patients with interstitial cystitis.*** J Rheumatol, 1993, 20, 6, 962-966.
25. KOZIOL, J. A.: ***Epidemiology of interstitial cystitis.*** Urol Clin North Am, 1994, 21, 1, 7-20.
26. PEEKER, R., ATANASIU, L., LOGADOTTIR, Y.: ***Intercurrent autoimmune conditions in classic and non-ulcer interstitial cystitis.*** Scand J Urol Nephrol, 2003, 37, 1, 60-63.
27. YAMADA, T.: ***Significance of complications of allergic diseases in young patients with interstitial cystitis.*** Int J Urol, 2003, 10 Suppl, S56-58.
28. WEBSTER, D. C.: ***Interstitial cystitis: women at risk for psychiatric misdiagnosis.*** AWHONNS Clin Issues Perinat Womens Health Nurs, 1993, 4, 2, 236-243.

29. GILLENWATER, J. Y., WEIN, A. J.: *Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Disease Workshop on interstitial cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, Angus 28-29, 1987.* J Urol, 1988, 140, 203-206.
30. FORREST, J. B., SCHMIDT, S.: *Interstitial cystitis, chronic nonbacterial prostatitis and chronic pelvic pain syndrome in men: a common and frequently identical clinical entity.* J Urol, 2004, 172, 6 Pt 2, 2561-2562.
31. MOLDWIN, R. M.: *Similarities between interstitial cystitis and male chronic pelvic pain syndrome.* Curr Urol Rep, 2002, 3, 4, 313-318.
32. PARSONS, C. L., ROSENBERG, M. T., SASSANI, P., et al.: *Quantifying symptoms in men with interstitial cystitis/prostatitis, and its correlation with potassium-sensitivity testing.* BJU Int, 2005, 95, 1, 86-90.
33. PONTARI, M. A.: *Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and interstitial cystitis: are they related?* Curr Urol Rep, 2006, 7, 4, 329-334.
34. PONTARI, M. A., MCNAUGHTON-COLLINS, M., O'LEARY M, P., et al.: *A case-control study of risk factors in men with chronic pelvic pain syndrome.* BJU Int, 2005, 96, 4, 559-565.
35. PARSONS, C. L., ALBO, M.: *Intravesical potassium sensitivity in patients with prostatitis.* J Urol, 2002, 168, 3, 1054-1057.
36. CLEMENS, J. Q., BROWN, S. O., KOZLOFF, L., et al.: *Predictors of symptom severity in patients with chronic prostatitis and interstitial cystitis.* J Urol, 2006, 175, 3 Pt 1, 963-966.
37. CLOSE, C. E., CARR, M. C., BURNS, M. W., et al.: *Interstitial cystitis in children.* J Urol, 1996, 156, 2 Pt 2, 860-862.
38. FARKAS, A., WAISMAN, J., GOODWIN, W. E.: *Interstitial cystitis in adolescent girls.* J Urol, 1977, 118, 5, 837-839.

39. SELO-OJEME, D. O., PARANJOTHY, S., ONWUDE, J. I.: *Interstitial cystitis coexisting with vulvar vestibulitis in a 4-year-old girl*. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2002, 13, 4, 261-262.
40. LA MANNA, A., POLITO, C., PAPALE, M. R.: *Chronic interstitial cystitis and systemic lupus erythematosus in an 8-year-old girl*. Pediatr Nephrol, 2005, 12, 139-140.
41. WARREN, J. W., JACKSON, T. L., LANGENBERG, P., et al.: *Prevalence of interstitial cystitis in first-degree relatives of patients with interstitial cystitis*. Urology, 2004, 63, 1, 17-21.
42. WARREN, J. W., KEAY, S. K., MEYERS, D., et al.: *Concordance of interstitial cystitis in monozygotic and dizygotic twin pairs*. Urology, 2001, 57, 6, Suppl 1, 22-25.
43. HOLM-BENTZEN, M.: *Pathology and pathophysiology of painful bladder diseases*. Urol Int, 1989, 44, 6, 327-331.
44. AGARWAL, M., DIXON, R. A.: *A study to detect Gardnerella vaginalis DNA in interstitial cystitis*. BJU Int, 2001, 88, 9, 868-870.
45. WILKINS, E. G., PAYNE, S. R., PEAD, P. J., et al.: *Interstitial cystitis and the urethral syndrome: a possible answer*. Br J Urol, 1989, 64, 1, 39-44.
46. DOMINGUE, G. J., GHONIEM, G. M., BOST, K. L., et al.: *Dormant microbes in interstitial cystitis*. J Urol, 1995, 153, 4, 1321-1326.
47. KEAY, S., ZHANG, C. O., BALDWIN, B. R., et al.: *Polymerase chain reaction amplification of bacterial 16s rRNA genes in prostate biopsies from men without chronic prostatitis*. Urology, 1999, 53, 3, 487-491.
48. AGARWAL, M., DIXON, R. A.: *A study to detect Helicobacter pylori in fresh and archival specimens from patients with interstitial cystitis, using amplification methods*. BJU Int, 2003, 91, 9, 814-816.

49. HAQ, A., MATTOCKS, S., WONG, L., et al.: *Incidence of Helicobacter pylori in patients with interstitial cystitis*. Eur Urol, 2001, 40, 6, 652-654.
50. AL-HADITHI, H. N., WILLIAMS, H., HART, C. A., et al.: *Absence of bacterial and viral DNA in bladder biopsies from patients with interstitial cystitis/chronic pelvic pain syndrome*. J Urol, 2005, 174, 1, 151-154.
51. FIORITI, D., PENTA, M., MISCHITELLI, M., et al.: *Interstitial cystitis and infectious agents*. Int J Immunopathol Pharmacol, 2005, 18, 4, 799-804.
52. LILLY, J. D., PARSONS, C. L.: *Bladder surface glycosaminoglycans is a human epithelial permeability barrier*. Surg Gynecol Obstet, 1990, 171, 143-145.
53. KANAI, A., DE GROAT, W., BIRDER, L., et al.: *Symposium report on urothelial dysfunction: pathophysiology and novel therapies*. J Urol, 2006, 175, 5, 1624-1629.
54. BADE, J. J., MARRINK, J., KARRENBELD, A., et al.: *Increased urinary levels of Tamm-Horsfall glycoprotein suggest a systemic etiology of interstitial cystitis*. J Urol, 1996, 156, 3, 943-946.
55. MOSKOWITZ, M. O., BYRNE, D. S., CALLAHAN, H. J., et al.: *Decreased expression of a glycoprotein component of bladder surface mucin (GPI) in interstitial cystitis*. J Urol, 1994, 151, 2, 343-345.
56. ANDERSON, J. B., PARIVAR, F., LEE, G., et al.: *The enigma of interstitial cystitis--an autoimmune disease?* Br J Urol, 1989, 63, 1, 58-63.
57. LYNES W. L., FLYNN S. D., SHORTLIFFE L. D., et al.: *The histology of interstitial cystitis*. Am J Surg Pathol, 1990, 14, 10, 969-976.
58. CHRISTMAS, T. J., BOTTAZZO, G. F.: *Abnormal urothelial HLA-DR expression in interstitial cystitis*. Clin Exp Immunol, 1992, 87, 3, 450-454.

59. MACDERMOTT, J. P., CHARPIED, G. C., TESLUK, H., et al.: *Can histological assessment predict the outcome in interstitial cystitis?* Br J Urol, 1991, 67, 1, 44-47.
60. PINTER, E., SZOLCANAYI, J.: *Plasma extravasation in the skin and pelvic organs evoked by antidromic stimulation of the lumbosacral dorsal roots in the rat.* Neuroscience, 1995, 1995, 68, 603-614.
61. KOLTZENBURG, M., MCMAHON, S. B.: *Plasma extravasation in the rat urinary bladder following mechanical, electrical, and chemical stimuli: evidence for a new population of chemosensitive primary sensory neurons.* Neurosci Lett, 1986, 72, 352-356.
62. CHRISTMAS, T. J., RODE, J., CHAPPLE, C. R., et al.: *Nerve fibre proliferation in interstitial cystitis.* Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol, 1990, 416, 5, 447-451.
63. ELBADAWI, A.: *Interstitial cystitis: a critique of current concepts with a new proposal for pathologic diagnosis and pathogenesis.* Urology, 1997, 49, 5A Suppl, 14-40.
64. GALLOWAY, N. T., GABALE, D. R., IRWIN, P. P.: *Interstitial cystitis or reflex sympathetic dystrophy of the bladder?* Semin Urol, 1991, 9, 2, 148-153.
65. STANFORD, E. J., MATTOX, T. F., PARSONS, J. K., et al.: *Prevalence of benign microscopic hematuria among women with interstitial cystitis: implications for evaluation of genitourinary malignancy.* Urology, 2006, 67, 5, 946-949.
66. CHUNG, M. K.: *Interstitial cystitis in persistent posthysterectomy chronic pelvic pain.* Jsls, 2004, 8, 4, 329-333.
67. CHUNG, M. K., CHUNG, R. R., GORDON, D., et al.: *The evil twins of chronic pelvic pain syndrome: endometriosis and interstitial cystitis.* Jsls, 2002, 6, 4, 311-314.

68. KOZIOL, J. A., CLARK, D. C., GITTES, R. F., et al.: *The natural history of interstitial cystitis: a survey of 374 patients*. J Urol, 1993, 149, 3, 465-469.
69. TEMML, C., WEHRBERGER, C., RIEDL, C., et al.: *Prevalence and correlates for interstitial cystitis symptoms in women participating in a health screening project*. Eur Urol, 2007, 51, 3, 803-808.
70. GILLENWATER, J. Y., WEIN, A. J.: *Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, August 28-29, 1987*. J Urol, 1988, 140, 1, 203-206.
71. KUSEK, J. W., NYBERG, L. M.: *The epidemiology of interstitial cystitis: is it time to expand our definition?* Urology, 2001, 57, 6 Suppl 1, 95-99.
72. NORDLING, J., ANJUM, F. H., BADE, J. J., et al.: *Primary evaluation of patients suspected of having interstitial cystitis (IC)*. Eur Urol, 2004, 45, 5, 662-669.
73. SANT, G. R.: *Interstitial cystitis*. Monogr Urol, 1991, 12, 36-37.
74. KIRKEMO, A., PEABODY, M., DIOKNO, A. C., et al.: *Associations among urodynamic findings and symptoms in women enrolled in the Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) Study*. Urology, 1997, 49, 5A Suppl, 76-80.
75. O'LEARY, M. P., SANT, G. R., FOWLER, F. J., JR., et al.: *The interstitial cystitis symptom index and problem index*. Urology, 1997, 49, 5A Suppl, 58-63.
76. SIRINIAN, E., AZEVEDO, K., PAYNE, C. K.: *Correlation between 2 interstitial cystitis symptom instruments*. J Urol, 2005, 173, 3, 835-840.
77. ZÁMEČNÍK, L., HANUŠ, T., PAVLÍK, I.: *Chronic pelvic pain syndrome in females: Assessment of symptoms score in interstitial cystitis*. J of Sex Med 2004, 1, Suppl 1, 92.

78. ZÁMEČNÍK, L., PAVLÍK, I., HANUŠ, T., et al.: *The role of assessment of symptom score in interstitial cystitis patients*. Int J Androl, 2005, 28, Suppl 1, 99.
79. KELLER, M. L., MCCARTHY, D. O., NEIDER, R. S.: *Measurement of symptoms of interstitial cystitis. A pilot study*. Urol Clin North Am, 1994, 21, 1, 67-71.
80. LUBECK, D. P., WHITMORE, K., SANT, G. R., et al.: *Psychometric validation of the O'Leary-Sant interstitial cystitis symptom index in a clinical trial of pentosan polysulfate sodium*. Urology, 2001, 57, 6 Suppl 1, 62-66.
81. IRWIN, P. P., TAKEI, M., SUGINO, Y.: *Summary of the Urodynamics Workshops on IC Kyoto, Japan*. Int J Urol, 2003, 10, S19-S23.
82. PONTARI, M. A., HANNO, P. M., WEIN, A. J.: *Logical and systematic approach to the evaluation and management of patients suspected of having interstitial cystitis*. Urology, 1997, 49, 5A Suppl, 114-120.
83. PARSONS, C. L., STEIN, P. C., BIDAIR, M., et al.: *Abnormal sensitivity to intravesical potassium in interstitial cystitis and radiation cystitis*. Neurourol Urodyn, 1994, 13, 5, 515-520.
84. CHAMBERS, G. K., FENSTER, H. N., CRIPPS, S., et al.: *An assessment of the use of intravesical potassium in the diagnosis of interstitial cystitis*. J Urol, 1999, 162, 3 Pt 1, 699-701.
85. PARSONS, C. L., ZUPKAS, P., PARSONS, J. K.: *Intravesical potassium sensitivity in patients with interstitial cystitis and urethral syndrome*. Urology, 2001, 57, 3, 428-432; discussion 432-423.
86. HANNO, P., KEAY, S., MOLDWIN, R., et al.: *International Consultation on IC - Rome, September 2004/Forging an International Consensus: progress in painful bladder syndrome/interstitial cystitis. Report and abstracts*. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2005, 16 Suppl 1, S2-S34.

87. DAHA, L. K., RIEDL, C. R., HOHLBRUGGER, G., et al.: *Comparative assessment of maximal bladder capacity, 0.9% NaCl versus 0.2 M Kcl, for the diagnosis of interstitial cystitis: a prospective controlled study*. J Urol, 2003, 170, 3, 807-809.
88. HOHLBRUGGER G., RIEDL C. R.: *A new direct test of bladder permeability*. J Urol, 2001, 165, 914-915.
89. EHREN, I., HOSSEINI, A., LUNDBERG, J. O., et al.: *Nitric oxide: a useful gas in the detection of lower urinary tract inflammation*. J Urol, 1999, 162, 2, 327-329.
90. HOSSEINI, A., EHREN, I., WIKLUND, N. P.: *Nitric oxide as an objective marker for evaluation of treatment response in patients with classic interstitial cystitis*. J Urol, 2004, 172, 6 Pt 1, 2261-2265.
91. OTTEM, D. P., TEICHMAN, J. M.: *What is the value of cystoscopy with hydrodistension for interstitial cystitis?* Urology, 2005, 66, 3, 494-499.
92. ROSAMILIA, A.: *Painful bladder syndrome/interstitial cystitis*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2005, 19, 6, 843-859.
93. TOMASZEWSKI, J. E., LANDIS, J. R., RUSSACK, V., et al.: *Biopsy features are associated with primary symptoms in interstitial cystitis: results from the interstitial cystitis database study*. Urology, 2001, 57, 6 Suppl 1, 67-81.
94. WAXMAN, J. A., SULAK, P. J., KUEHL, T. J.: *Cystoscopic findings consistent with interstitial cystitis in normal women undergoing tubal ligation*. J Urol, 1998, 160, 5, 1663-1667.
95. FALL, M., JOHANSSON, S. L., ALDENBORG, F.: *Chronic interstitial cystitis: a heterogeneous syndrome*. J Urol, 1987, 137, 1, 35-38.
96. JOHANSSON, S. L., FALL, M.: *Clinical features and spectrum of light microscopic changes in interstitial cystitis*. J Urol, 1990, 143, 6, 1118-1124.

97. KEAY, S., ZHANG, C. O., MARVEL, R., et al.: *Antiproliferative factor, heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, and epidermal growth factor: sensitive and specific urine markers for interstitial cystitis*. Urology, 2001, 57, 6 Suppl 1, 104.
98. KEAY, S. K., ZHANG, C. O., SHOENFELT, J., et al.: *Sensitivity and specificity of antiproliferative factor, heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, and epidermal growth factor as urine markers for interstitial cystitis*. Urology, 2001, 57, 6 Suppl 1, 9-14.
99. KEAY, S., REEDER, J. E., KOCH, K., et al.: *Prospective evaluation of candidate urine and cell markers in patients with interstitial cystitis enrolled in a randomized clinical trial of Bacillus Calmette Guerin (BCG)*. World J Urol, 2007
100. MARTINS, S. M., DARLIN, D. J., LAD, P. M., et al.: *Interleukin-1B: a clinically relevant urinary marker*. J Urol, 1994, 151, 5, 1198-1201.
101. ROSAMILIA, A., CLEMENTS, J., A., DWYER, P. L.: *Activation of the kallikrein kinin system in interstitial cystitis*. J Urol, 1999, 162, 129-134.
102. ZURAW, B. L., SUGIMOTO, S., PARSONS, C. L., et al.: *Activation of urinary kallikrein in patients with interstitial cystitis*. J Urol, 1994, 152, 3, 874-878.
103. BOUCHELOUCHE, K., KRISTENSEN, B., NORDLING, J., et al.: *Increased urinary leukotriene E4 and eosinophil protein X excretion in patients with interstitial cystitis*. J Urol, 2001, 166, 6, 2121-2125.
104. LAMALE, L. M., LUTGENDORF, S. K., ZIMMERMAN, M. B., et al.: *Interleukin-6, histamine, and methylhistamine as diagnostic markers for interstitial cystitis*. Urology, 2006, 68, 4, 702-706.
105. SMITH, S. D., WHEELER, M. A., FOSTER, H. E.: *Urinary nitric oxide synthase activity and cyclic GMP levels are decreased with interstitial cystitis and increased with urinary tract infections*. J Urol, 1996, 155, 1432-1435.

106. NICKEL, J. C., EMERSON, L., CORNISH, J.: *The bladder mucus (glycosaminoglycan) layer in interstitial cystitis*. J Urol, 1993, 149, 4, 716-718.
107. YAMADA, T., NISHIMURA, M., MITA, H.: *Increased number of apoptotic endothelial cells in bladder of interstitial cystitis patients*. World J Urol, 2007, 25, 4, 407-413.
108. LEVINE, D. Z.: *Interstitial cystitis. An overlooked cause of pelvic pain*. Postgrad Med, 1990, 88, 1, 101-102, 107-109.
109. FITZPATRICK, C. C., DELANCEY, J. O., ELKINS, T. E., et al.: *Vulvar vestibulitis and interstitial cystitis: a disorder of urogenital sinus-derived epithelium?* Obstet Gynecol, 1993, 81, 5 (Pt 2), 860-862.
110. MCCORMACK, W. M.: *Two urogenital sinus syndromes. Interstitial cystitis and focal vulvitis*. J Reprod Med, 1990, 35, 9, 873-876.
111. KU, J. C., LOWE, F. C.: *Current approaches to interstitial cystitis*. Female Patient, 1996, 21, 39-50.
112. MIRKIN, D., MURPHY-BARRON, C., IWASAKI, K.: *Actuarial analysis of private payer administrative claims data for women with endometriosis*. J Manag Care Pharm, 2007, 13, 3, 262-272.
113. MANIKANDAN, R., POLLARD, A., PRITCHARD, S., et al.: *Vesical endometriosis*. J Obstet Gynaecol, 2004, 24, 3, 327.
114. OJEA CALVO, A., RODRIGUEZ IGLESIAS, B., ALONSO RODRIGO, A., et al.: *Bladder endometriosis*. Actas Urol Esp, 1992, 16, 10, 805-807.
115. VERCELLINI, P., FRONTINO, G., PISACRETA, A., et al.: *The pathogenesis of bladder detrusor endometriosis*. Am J Obstet Gynecol, 2002, 187, 3, 538-542.

116. VERCELLINI, P., MESCHIA, M., DE GIORGI, O., et al.: ***Bladder detrusor endometriosis: clinical and pathogenetic implications.*** J Urol, 1996, 155, 1, 84-86.
117. WESTNEY, O. L., AMUNDSEN, C. L., MCGUIRE, E. J.: ***Bladder endometriosis: conservative management.*** J Urol, 2000, 163, 6, 1814-1817.
118. MAKAR, A. P., WAUTERS, H. A., VAN DIJCK, H. H., et al.: ***Vesical endometriosis: value of laparoscopy.*** Br J Urol, 1993, 72, 1, 115.
119. SERACCHIOLI, R., MANNINI, D., COLOMBO, F. M., et al.: ***Cystoscopy-assisted laparoscopic resection of extramucosal bladder endometriosis.*** J Endourol, 2002, 16, 9, 663-666.
120. BONICA, J. J.: ***History of pain concepts and pain therapy.*** Mt Sinai J Med, 1991, 58, 191-202.
121. NESS, T. J.: ***Historical and clinical perspectives of visceral pain.*** In: GEBHART, G. F. (eds.). *Visceral Pain.* Seattle: IASP Press, 1995. 3-24.
122. WESSELMANN, U.: ***Interstitial cystitis: a chronic visceral pain syndrome.*** Urology, 2001, 57, 6 Suppl 1, 102.
123. LOTENFOE, R. R., CHRISTIE, J., PARSONS, A., et al.: ***Absence of neuropathic pelvic pain and favorable psychological profile in the surgical selection of patients with disabling interstitial cystitis.*** J Urol, 1995, 154, 6, 2039-2042.
124. LUTGENDORF, S. K., LATINI, J. M., ROTHROCK, N., et al.: ***Autonomic response to stress in interstitial cystitis.*** J Urol, 2004, 172, 1, 227-231.
125. MAYER, E. A.: ***Clinical implications of visceral hyperalgesia.*** Contemp Intern Med, 1994, 6, 42-45.
126. DE GROAT, W. C.: ***Neuropeptides in pelvic afferent pathways.*** Experientia, 1987, 43, 801-812.

127. BEARD, R. W.: *Chronic pelvic pain*. Br J Obstet Gynaecol, 1998, 105, 8-10.
128. STEIN, C.: *The control of pain in peripheral tissue by opioids*. N Engl J Med, 1995, 332, 1685-1690.
129. SOMMER, B., SEEBURG, P. H.: *Glutamate receptor channels: novel properties and new clones*. Trends Pharmacol Sci, 1992, 13, 291-296.
130. DOLEŽAL, T., KRŠIAK, M.: *Farmakologie nocicepcie*. In: ROKYTA, R., KRŠIAK, M., KOZÁK, J. (eds.). *Bolest*. Praha: Tigris, 2006. 100-107.
131. FERJAN, I., ERJAVEC, F.: *Characteristics of the inhibitory effect of tricyclic antidepressants on histamine release from rat peritoneal mast cells*. Inflamm Res, 1996, 45, Suppl 1, S17-S18.
132. SASAKI, K., SMITH, C. P., CHUANG, Y. C., et al.: *Oral gabapentin (neurontin) treatment of refractory genitourinary tract pain*. Tech Urol, 2001, 7, 1, 47-49.
133. CRUZ, F., DINIS, P.: *Resiniferatoxin and botulinum toxin type A for treatment of lower urinary tract symptoms*. Neurourol Urodyn - Epubl., 2007, Aug. 17
134. SILVA, C., RIO, M., CRUZ, F.: *Desensitization of bladder sensory fibers by intravesical resiniferatoxin, a capsaicin analog: long-term results for the treatment of detrusor hyperreflexia*. Eur Urol, 2000, 38, 444-452.
135. GIANNANTONI, A., COSTANTINI, E., DI STASI, S. M., et al.: *Botulinum A toxin intravesical injections in the treatment of painful bladder syndrome: a pilot study*. Eur Urol, 2006, 49, 4, 704-709.
136. KUO, H. C.: *Preliminary results of suburothelial injection of botulinum a toxin in the treatment of chronic interstitial cystitis*. Urol Int, 2005, 75, 2, 170-174.

137. SMITH, C. P., RADZISZEWSKI, P., BORKOWSKI, A., et al.: *Botulinum toxin a has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis*. Urology, 2004, 64, 5, 871-875; discussion 875.
138. SOUCY, F., GREGOIRE, M.: *Efficacy of prednisone for severe refractory ulcerative interstitial cystitis*. J Urol, 2005, 173, 3, 841-843; discussion 843.
139. FORSELL, T., RUUTU, M., ISONIEMI, H.: *Cyclosporin in severe interstitial cystitis*. J Urol, 1996, 155, 1591-1593.
140. SAIRANEN, J., FORSELL, T., RUUTU, M.: *Long-term outcome of patients with interstitial cystitis treated with low dose cyclosporine A*. J Urol, 2004, 171, 2138-2141.
141. SAIRANEN, J., TAMMELA, T. L., LEPPILAHTI, M.: *Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study*. J Urol, 2005, 174, 6, 2235-2238.
142. PARSONS, C. L.: *Is ciclosporin an effective treatment for interstitial cystitis?* Nat Clin Pract Urol, 2006, 3, 7, 364-365.
143. MORAN, P. A., DWYER, P. L., CAREY, M. P., et al.: *Oral methotrexate in the management of refractory interstitial cystitis*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 1999, 39, 4, 468-471.
144. THEOHARIDES, T. C.: *Treatment approaches for painful bladder syndrome/interstitial cystitis*. Drugs, 2007, 67, 2, 215-235.
145. SANT, G. R., PROPERT, K. J., HANNO, P. M., et al.: *A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis*. J Urol, 2003, 170, 3, 810-815.
146. BOUCHELOUCHE, K., NORDLING, J., HALD, T., et al.: *The cysteinyl leukotriene D4 receptor antagonist montelukast for the treatment of interstitial cystitis*. J Urol, 2001, 166, 5, 1734-1737.

147. BOUCHELOUCHE, K., NORDLING, J., HALD, T., et al.: *Treatment of interstitial cystitis with montelukast, a leukotriene D(4) receptor antagonist.* Urology, 2001, 57, 6 Suppl 1, 118.
148. PETERS, K. M., DIOKNO, A. C., STEINERT, B. W., et al.: *The efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin in the treatment of interstitial cystitis: long-term followup.* J Urol, 1998, 159, 5, 1483-1486; discussion 1486-1487.
149. MAYER, R., PROPERT, K. J., PETERS, K. M., et al.: *A randomized controlled trial of intravesical bacillus calmette-guerin for treatment refractory interstitial cystitis.* J Urol, 2005, 173, 4, 1186-1191.
150. UEDA, T., TAMAKI, M., OGAWA, O., et al.: *Improvement of interstitial cystitis symptoms and problems that developed during treatment with oral IPD-1151T.* J Urol, 2000, 164, 6, 1917-1920.
151. MUTHUSAMY, A., ERICKSON, D. R., SHEYKHNAZARI, M., et al.: *Enhanced binding of modified pentosan polysulfate and heparin to bladder--a strategy for improved treatment of interstitial cystitis.* Urology, 2006, 67, 1, 209-213.
152. HANNO, P. M.: *Analysis of long-term Elmiron therapy for interstitial cystitis.* Urology, 1997, 49, 5A Suppl, 93-99.
153. NICKEL, J. C., BARKIN, J., FORREST, J., et al.: *Randomized, double-blind, dose-ranging study of pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis.* Urology, 2005, 65, 4, 654-658.
154. VAN OPHOVEN, A., HEINECKE, A., HERTLE, L.: *Safety and efficacy of concurrent application of oral pentosan polysulfate and subcutaneous low-dose heparin for patients with interstitial cystitis.* Urology, 2005, 66, 4, 707-711.
155. IAVAZZO, C., ATHANASIOU, 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, 6, 1534-1540.

156. KALLESTRUP, E. B., JORGENSEN, S. S., NORDLING, J., et al.: *Treatment of interstitial cystitis with Cystistat: a hyaluronic acid product*. Scand J Urol Nephrol, 2005, 39, 2, 143-147.
157. THEOHARIDES, T. C., SANT, G. R.: *A pilot open label study of Cystoprotek in interstitial cystitis*. Int J Immunopathol Pharmacol, 2005, 18, 1, 183-188.
158. ROSSBERGER, J., FALL, M., PEEKER, R.: *Critical appraisal of dimethyl sulfoxide treatment for interstitial cystitis: discomfort, side-effects and treatment outcome*. Scand J Urol Nephrol, 2005, 39, 1, 73-77.
159. RABE, H. H., GOTOH, M., MOMOSE, H.: *The place of cystoscopy and hydrodistension in the diagnosis of interstitial cystitis: a potpourri of opinions emanating from an International Consultation on IC in Kyoto, Japan, March 28-30, 2003*. Int J Urol, 2003, 10 Suppl, S16-18.
160. PEEKER, R., ALDENBORG, F., FALL, M.: *Complete transurethral resection of ulcers in classic interstitial cystitis*. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2000, 11, 5, 290-295.
161. MALLOY, T. R., SHANBERG, A. M.: *Laser therapy for interstitial cystitis*. Urol Clin North Am, 1994, 21, 1, 141-144.
162. ROFEIM, O., HOM, D., FREID, R. M., et al.: *Use of the neodymium: YAG laser for interstitial cystitis: a prospective study*. J Urol, 2001, 166, 1, 134-136.
163. SHANBERG, A. M., BAGHDASSARIAN, R., TANSEY, L. A.: *Treatment of interstitial cystitis with the neodymium-YAG laser*. J Urol, 1985, 134, 5, 885-888.
164. CALLEWAERT, P., SCHMID, H. P.: *Value of hydrodistention and bladder training*. Urologe A, 2000, 39, 6, 539-541.

165. LAMALE, L. M., LUTGENDORF, S. K., HOFFMAN, A. N., et al.: *Symptoms and cystoscopic findings in patients with untreated interstitial cystitis*. Urology, 2006, 67, 2, 242-245.
166. ALBERS, D. D., GEYER, J. R.: *Long-term results of cystolysis (supratrigonal denervation) of the bladder for intractable interstitial cystitis*. J Urol, 1988, 139, 6, 1205-1206.
167. COSTELLO, A. J., CROWE, H., AGARWAL, D.: *Supratrigonal cystectomy and ileocystoplasty in management of interstitial cystitis*. Aust N Z J Surg, 2000, 70, 1, 34-38.
168. CHESA PONCE, N., ARMAS MOLINA, J., ARTILES HERNANDEZ, J. L., et al.: *Enterocystoplasty in the treatment of interstitial cystitis*. Actas Urol Esp, 2001, 25, 7, 489-492.
169. WEBSTER, G. D., GALLOWAY, N.: *Surgical treatment of interstitial cystitis. Indications, techniques, and results*. Urology, 1987, 29, 4 Suppl, 34-39.
170. MUCHA, Z., PERNIČKA, J.: *Cystitis interstitialis - klasická a moderní terapie*. Prakt Lék, 1998, 78, 77-78.
171. VAN OPHOVEN, A., OBERPENNING, F., HERTLE, L.: *Long-term results of trigone-preserving orthotopic substitution enterocystoplasty for interstitial cystitis*. J Urol, 2002, 167, 2 Pt 1, 603-607.
172. KISMAN, O. K., LYCKLAMA A NIJEHOLT, A. A., VAN KRIEKEN, J. H.: *Mast cell infiltration in intestine used for bladder augmentation in interstitial cystitis*. J Urol, 1991, 146, 4, 1113-1114.
173. SMITH, G. L., CHRISTMAS, T. J.: *Interstitial Ureteritis Follow Interstitial Cystitis*. Br J Urol, 1996, 77, 607-608.

174. KRHUT, J., MAINER, K.: *Roční zkušenosti s využitím aferentní neurostimulace v léčbě hyperaktivního měchýře a syndromu pánevní bolesti*. Prakt Gynecol, 2001, 3, 44.
175. ELHILALI, M. M., KHALED, S. M., KASHIWABARA, T., et al.: *Sacral neuromodulation: long-term experience of one center*. Urology, 2005, 65, 6, 1114-1117.
176. PETERS, K. M.: *Neuromodulation for the treatment of refractory interstitial cystitis*. Rev Urol, 2002, 4 Suppl 1, S36-43.
177. STEINBERG, A. C., OYAMA, I. A., WHITMORE, K. E.: *Bilateral S3 stimulator in patients with interstitial cystitis*. Urology, 2007, 69, 3, 441-443.
178. WHITMORE, K. E., PAYNE, C. K., DIOKNO, A. C., et al.: *Sacral neuromodulation in patients with interstitial cystitis: a multicenter clinical trial*. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2003, 14, 5, 305-308; discussion 308-309.
179. GILLESPIE, L.: *Metabolic appraisal of the effects of dietary modification on hypersensitive bladder symptoms*. Br J Urol, 1993, 72, 3, 293-297.
180. HANUŠ, T., ZÁMEČNÍK, L.: *Hodnocení grantu IGA MZ ČR 4190-3*. In: HANUŠ, T. (eds.). *Intersticiální cystitida*. Hradec Králové: Nucleus HK, 2002, 112.
181. ZÁMEČNÍK, L., HANUŠ, T., PAVLÍK, I., et al.: *Interstitial cystitis-its diagnostics and treatment*. Cas Lek Cesk, 2005, 144 Suppl 2, 23-29.
182. BOUCHELOUCHE, K., NORDLING, J.: *Recent developments in the management of interstitial cystitis*. Curr Opin Urol, 2003, 13, 4, 309-313.

13. Přílohy

Dotazník bolesti – syndrom pánevní bolesti (intersticiální cystitida)

jméno: _____ datum: _____ léčba: _____

	0	1	2	3	4	5	BODY
<i>Jak často jste během posledních 3 měsíců pociťovali(a) bolesti v podbříšku či malé pánvi?</i>	vůbec	zanedbatelně	celkem 1/4 dne	celkem 1/2 dne	téměř vždy - 3/4 dne	stále	
<i>Vše obtíže (bolesti v malé pánvi či v podbříšku, obtíže s močením) jsou:</i>	žádné	zanedbatelné	snesitelné	silné	velmi silné	nesnesitelné	
<i>Jak často jste během posledních 3 měsíců pociťovali(a) bolesti při močení?</i>	vůbec ne	ojediněle	v 1/4 případů	v 1/2 případů	téměř vždy - ve 3/4 případů	vždy	
<i>Jak často jste během posledních 3 měsíců pociťovali(a) silné nucení na močení?</i>	vůbec ne	ojediněle	v 1/4 případů	v 1/2 případů	téměř vždy	vždy	
<i>Pozorovali(a) jste během posledních 3 měsíců zhoršení bolesti v podbříšku či obtíž s močením po pobytu v chladu?</i>	vůbec ne	ojediněle	převážně ne	převážně ano	téměř vždy	vždy	
<i>Pozorovali(a) jste během posledních 3 měsíců zhoršení bolesti či obtíž s močením v souvislosti s obtížnějším vyprazdňováním - stolici?</i>	vůbec ne	ojediněle	převážně ne	převážně ano	téměř vždy	vždy	
<i>Pozorovali(a) jste během posledních 3 měsíců zhoršení bolesti či obtíž s močením v závislosti na určitém typu jídla či pití?</i>	vůbec ne	ojediněle	převážně ne	převážně ano	téměř vždy	vždy	
HODNOCENÍ KVALITY ŽIVOTA <i>Jak byste se cítil(a), kdybyste měl(a) mít v budoucnu stejné obtíže s močením jako nyní?</i>	VÝBORNĚ	DOBŘE	PŘEVÁŽNĚ DOBRĚ	PŘEVÁŽNĚ ŠPATNĚ	ŠPATNĚ	NESNESITELNĚ	
							/

DOTAZNÍK
O'Leary-Sant

INDEX POTÍŽÍ PŘI INTERSTICIÁLNÍ CYSTITIDĚ

Jak často, během posledního měsíce, byla pro vás obtížná každá z následujících situací?

1. Časté močení během dne?

- 0. žádný problém
- 1. minimální problém
- 2. malý problém
- 3. středně významný problém
- 4. velký problém

2. Vstávání kvůli močení v noci?

- 0. žádný problém
- 1. minimální problém
- 2. malý problém
- 3. středně významný problém
- 4. velký problém

3. Naléhavá potřeba močit (náhle, bez předchozího nucení)?

- 0. žádný problém
- 1. minimální problém
- 2. malý problém
- 3. středně významný problém
- 4. velký problém

4. Pálení, bolest, nepříjemný pocit nebo tlak ve vašem močovém měchýři?

- 0. žádný problém
- 1. minimální problém
- 2. malý problém
- 3. středně významný problém
- 4. velký problém

Sečtěte hodnoty u zatržených odpovědí:
Celkové skóre _____.

INDEX PŘÍZNAKŮ INTERSTICIÁLNÍ CYSTITIDY

1. Jak často jste během minulého měsíce cítil/a naléhavou potřebu močit (náhle, bez předchozího nucení)?

- 0. vůbec
- 1. méně než 1x z 5
- 2. méně než v polovině případů během této doby
- 3. asi v polovině případů během této doby
- 4. ve více než polovině případů během této doby
- 5. téměř vždy

2. Jak často jste během posledního měsíce musel/a jít močit dříve než za 2 hodiny po předchozím vymočení?

- 0. vůbec
- 1. méně než 1x z 5
- 2. méně než v polovině případů během této doby
- 3. asi v polovině případů během této doby
- 4. ve více než polovině případů během této doby
- 5. téměř vždy

3. Jak často jste během posledního měsíce musel/a obvykle v noci vstávat kvůli močení?

- 0. nikdy
- 1. jednou
- 2. 2 krát
- 3. 3 krát
- 4. 4 krát
- 5. 5 krát
- 6. 5 a vícekrát

4. Cítil/a jste během posledního měsíce bolest nebo pálení v močovém měchýři?

- 0. vůbec
- 1. jednou
- 2. někdy
- 3. celkem často
- 4. téměř vždy
- 5. obvykle

Sečtěte hodnoty u zatržených odpovědí:
Celkové skóre _____.