Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce

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 2008

Doktorské studijní programy v biomedicíně

Univerzita Karlova v Praze
a Akademie věd České republiky

Obor: **Experimentální chirurgie**

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

Školicí pracoviště: **Urologická klinika VFN a 1. LF UK Praha**

Autor: **MUDr. Libor Zámečník, FEBU**

Školitel: **Prof. MUDr. Tomáš Hanuš, DrSc.**

Oponenti: **Prof. MUDr. Dalibor Pacík, CSc.**
Prof. MUDr. Ladislav Valanský, CSc.
Doc. MUDr. František Zát'ura, Ph.D.

Autoreferát byl rozeslán dne: .....

Obhajoba se koná dne: **30.9.2008 ve 13 hod. v posluchárně Gynekologicko-porodnické kliniky VFN a 1. LF UK v Praze**

S disertací je možno se seznámit na děkanátě 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

Obsah

Úvod

1.1 Intersticiální cystitida – definice

1.2 Epidemiologie intersticiální cystitidy

1.3 Intersticiální cystitida u mužů

1.4 IC u dětí a dospívajících

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 Dotazníky – symptomová skóre

3.2 Klinické a endoskopické vyšetřovací metody

4. Léčba IC

4.1 Chirurgická léčba

5. Úvod do klinické a experimentální práce

5.1 Granty

5. 2 Cíle práce

6. Popis a uspořádání studií

7. Výsledky

7.1 Přehled dat

7.2 Porovnání jednotlivých skupin z hlediska vstupních hodnot

7.3 Korelace mezi parametry zjišťovanými v průběhu léčby

7.4 Korelace věku, trvání nemoci a vstupních parametrů

7.5 Změny parametrů v průběhu léčby

7.5.1 MAST

7.5.2 KAP

7.5.3 ESSIC

7.5.4 ICPI

7.5.5 ICSI

7.5.6 VAS

7.5.7 UD

7.5.8 Shrnutí

7.6 Rozdíly ve výsledcích léčby mezi jednotlivými skupinami

7.7 Vliv věku a délky trvání nemoci na průběh léčby

8. Závěr - Summary

9. Diskuse

10. Literatura

11. Práce autora vztahující se k tématu dizertační práce

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.

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 senzorickou 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 obtíží. Bolest bývá v oblasti podbřišku, malé pánve, někdy vyzařuje do křížové oblasti, do pochvy, třísel, 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

1.2 Epidemiologie intersticiální cystitidy

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 [4].

Relativné nízké hodnoty incidence zjistili holandští autoři, a to 8 - 16 na 100 000 obyvatel [5] a Japonci dokonce jen 4,5 na 100 000 žen, poměr mužů k ženám byl 1:5,8 [6].

S novými diagnostickými možnostmi (např. dotazníky aj.) jsou publikována nová data týkající se prevalence: ve vysoce homogenní skupiné pacientů ve Finsku – 230/100 000 žen [7] 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) [8,9].

IC bývá častěji sdružena s dalšími chronickými či bolestivými příznaky, které často bývají označovány jako rizikové faktory [10,11].

Velmi podstatnou složkou v průběhu IC jsou také psychosociální faktory. Většina pacientů udává nemožnost žít plnohodnotný život a vykonávat běžné aktivity.

1.2 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 [12]. Ukazuje se však, že mnoho mužů, kteří jsou léčeni pro chronickou nebakteriální prostatitidu či prostatodynii, trpí intersticiální cystitidou [13-17]. 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).

1.3 IC u dětí a dospívajících

Dlouhou dobu byla považována diagnóza IC u dětí za velmi raritní [18]. 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 [18,19].

2. Etiopatogeneze

I přes velký počet teorií a výzkum vedený v této oblasti zůstává etiopatogeneze IC stále neobjasněná [20]. 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 [21,22].

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* [23,24] a *Gram-neg. baktérie* pomocí průkazu bakteriálních 16S rRNA genů v biopsiích z měchýře (u 29 % pacientů s PBS/IC) nepodařilo prokázat [25].

2.2 Dysfunkce urotelu / defekt glykosaminoglykanové vrstvy urotelu

Významný podíl v etiopatogenezi je připisován destrukci nebo defektu tvorby glykosaminoglykanové (GAG) vrstvě mukózy v měchýři. Ta má vést ke snazší penetraci škodlivin urotelem 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 indukcí kontrakce hladké svaloviny. Toto vysvětluje nárůst symptomů po jídle bohatém na draslík (citrusy, čokoláda, rajčatový protlak).

Kaskádou dějů, kdy senzorické nervy aktivují mastocyty, může dojít až k neurogennímu zánětu.

2.3 Autoimunita

Autoimunitní podklad IC je stále kontroverzní, ale existuje několik prací, z jejichž závěrů vyplívá opodstatněnost tohoto tvrzení. Například přítomnost protilátek (ANA) a jejich titr koreluje s aktivitou onemocnění [26].

2.4 Neurogenní zánět

Neurogenní zánět je proces, ktery je zpusoben stimulací periferních nervů. následuje vazodilatace, extravazace plazmy a jiné změny v kůži nebo ve vnitřních orgánech [27]. V měchýři může být způsoben stimulací viscerálních větví v aferentní části pánevních nervů.

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 neurogenního zánětu [28]. Klíčem neurogenně podmíněného zánětu je uvolnění neuropeptidů stimulovaných antidromálních senzorických zakončení s následnou aktivací mastocytů a uvolněním jejich meditátorů. 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.

3. Diagnostika

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

O symptomatologii bylo pojednáno výše. V polovině 80. let minulého století 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 nález v močovém měchýři (ulcerace, glomerulace). Tato velmi striktní kritéria byla později revidována. 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 [29-31].

3.1 Dotazníky – symptomová skóre

Jasné 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* [32].

- Prvním dotazníkem zabývajícím se vyhodnocováním s močovým měchýřem nesouvi-sejících symptomů u pacientů s intersticiální cystitidou *(„non-bladder related symptoms")* byl *Dotazník Univerzity z Wisconsinu* z roku 1994.
- V roce 2004 byl Evropskou společností pro studium IC (ESSIC) doporučen validovaný dotazník O'Leary–Santův z roku 1997 [30]. Je užíván pro skrínink a monitorování aktivity IC, byl úspěšně validován i v rámci velké studie [33]. 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).

3.2 Klinické a endoskopické vyšetřovací metody

- Nedílnou součástí vyšetření je anamnéza a také pečlivé fyzikální vyšetření, včetně orientačního neurologického vyšetření.

- Standardní laboratorní vyšetření krve (krevní obraz, biochemie séra) a moče (rozbor chemický a vyšetření sedimentu) bývají normální.
- Vyšetření urogenitálního traktu zobrazovacími metodami (vylučovací urografie, cystografie, ultrasonografie ledvin, močového měchýře a rezidua po mikci) neprokazuje výraznější patologický nález.
- 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 [34,30,35]
- Ke zjištění permeability se užívá *intravezikální test senzitivity k draslíku (potassium senzitivity test – PST)* se svou variantou *modifikovaného testu.*
- Velmi důležitou a v podstatě zatím nenahraditelnou diagnostickou metodou zůstává (zvláště na evropských pracovištích, zabývajících se IC) cystoskopie v celkové anestézii. V současné době je v Evropě respektován protokol připravený skupinou expertů pro výzkum IC (ESSIC).
- 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.
- I přesto, že se nepotvrdilo očekávání, že biopsie stěny měchýře (kromě vyloučení jiné patologie) bude pro IC prognosticky relevantní [36], odebírá se pro potřeby histopatologického vyšetření u ulcerózní formy biopsii z ulcerace u non-ulcerózní formy biopsie z glomerulací.

4. Léčba IC

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

4.1 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 svraštělým 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.

5. Úvod do klinické a experimentální práce

Klinická i experimentální práce mohla probíhat i díky grantovým projektům pracoviště, na kterých jsem spolupracoval.

5.1 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.***
2. Grant IGA MZ ČR NR 8098/3 (doba řešení 2004 - 2006): ***Intersticiální cystitida – vztah mezi symptomovým skóre a histopatologickým nálezem v biopsii detruzoru.***

5. 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

6. Popis a uspořádání studií

- 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.
- Urodynamické vyšetření bylo prováděno dle standardů ICS a ESSIC [2,30]. 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 znecitlivení, 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 [30]. Vzorky byly odeslány k histopatologickému vyšetření.
- Neprokázali žádné významné odchylky ve vylučování mukopolysacharidů u těchto pacientek.

7. Výsledky

7.1 Přehled dat

Soubor dat obsahuje údaje celkem 62 pacientů trpících intersticiální cystitidou. Z této skupiny bylo 31 pacientů léčeno medikamentózní léčbou – spazmolytika, 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.

Pro potřeby statistického zpracování jsou použita následující označení veličin:

LECBA ... typ léčby (ME, IV nebo CH)

VEK ... věk pacienta v letech

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

OD DG ... doba od stanovení diagnózy v letech

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

MAST... kvalitativní vyjádření množství mastocytů (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 příznaků (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: difuzní 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.

7.2 Porovnání jednotlivých skupin z hlediska vstupních hodnot

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
p-value				*0,13299*

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
p-value				*0,08659*

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
p-value				*0,23322*

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
p-value				*0,13662*

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
p-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
p-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
p-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
p-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
p-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
p-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
p-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.

7.3 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, ISPI, ICSI, VAS).

Možné závislosti mezi jednotlivými parametry byly posouzeny nejprve **pomocí korelační matice**. Protože u všech parametrů byla potvrzena nenormalita, použili jsme *Spearmanův koeficient pořadové korelace.*

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.)

7.4 Korelace věku, trvání nemoci a vstupních parametrů

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).

7.5 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;

7.5.1 MAST

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.

7.5.2 KAP

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).

7.5.3 ESSIC

Ke statisticky průkaznému zlepšení hodnot ESSIC došlo pouze u skupiny IV. Zlepšení u skupiny CH je sice, 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.

7.5.4 ICPI

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

7.5.5 ICSI

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

7.5.6 VAS

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

7.5.7 UD

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

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.

7.5.8 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.

7.6 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–Wallisův test*, který ověřuje nulovou hypotézu, že data v jednotlivých skupinách pochází ze stejného rozdělení (že se výsledky léčby v jednotlivých skupinách neliší).

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.

7.7 Vliv věku a délky trvání nemoci na průběh léčby

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.

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.**

8. 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.

Summary

1. The group of patients was not entirely homogenous when enrolling into the study; the patients treated surgically were evidently in worse condition.

2. All the parameters systematically followed during the treatment correlate with the expectable results. This correlation is statistically evidential in all the cases, nevertheless, it is not deterministic in so far, so that it would be possible to use it when predicting one parameter by the use of another one to simplify the examination.

3. It has been found out that some data related to the health state (the capacity of urinary bladder, ICPI evaluation, painful symptoms extent evaluated by VAS) deteriorate proportionally to the age and also to the period of no treatment (till the diagnosis assessment). ICPI evaluation seems to be dependent on the age only.

4. Provable melioration in almost all the followed parameters (with the exception of urinary bladder capacity- the intravesical method and ESSIC values- peroral medicamentous treatment) has been found in the group of patients treated medicamentously or intravesically. Statistically, this melioration has not been found in patients treated surgically, nevertheless, the lack of data is necessary to take into the consideration because in comparison with other groups following the graphs, the melioration in the patients treated surgically has been found distinctive.

5. Single method differences were assessed in accordance with changes of the followed parameters from the beginning till the end of the treatment. It has been revealed that all these changes are not the same in different groups. In almost all the followed parameters (with exception of mastocytes) the surgical treatment has been found superior. In five out of seven followed parameters (with the exception of urinary bladder capacity and urodynamic examination result) the intravesical treatment has been found evidently more efficient than the medicamentous one.

6. No relevance has been found between successful treatment in the relation to the age of patients, present disease duration and the disease duration till the diagnosis assessment.

9. 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 [37], 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 aplikaci KCl do měchýře (tzv. modifikovaný kaliový test).
- Vhledem 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 [38] – 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 [39].
- 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.

10. 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. ORAVISTO, K. J.: ***Epidemiology of interstitial cystitis.*** Ann Chir Gynaecol Fenn, 1975, 64, 2, 75-77.

5. 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.

6. ITO, T., MIKI, M., YAMADA, T.: ***Interstitial cystitis in Japan.*** BJU Int, 2000, 86, 6, 634-637.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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, Augus 28-29, 1987.*** J Urol, 1988, 140, 203-206.

13. 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.

14. MOLDWIN, R. M.: ***Similarities between interstitial cystitis and male chronic pelvic pain syndrome.*** Curr Urol Rep, 2002, 3, 4, 313-318.

15. 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.

16. PONTARI, M. A.: ***Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and interstitial cystitis: are they related?*** Curr Urol Rep, 2006, 7, 4, 329-334.

17. 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.

18. CLOSE, C. E., CARR, M. C., BURNS, M. W., et al.: ***Interstitial cystitis in children.*** J Urol, 1996, 156, 2 Pt 2, 860-862.

19. FARKAS, A., WAISMAN, J., GOODWIN, W. E.: ***Interstitial cystitis in adolescent girls.*** J Urol, 1977, 118, 5, 837-839.

20. HOLM-BENTZEN, M.: ***Pathology and pathophysiology of painful bladder diseases.*** Urol Int, 1989, 44, 6, 327-331.

21. HUNNER, G. L.: ***A rare type of bladder ulcer in women: report of cases.*** Trans South Surg Gynecol Assoc, 1915, 27, 247–292.

22. HUNNER, G. L.: ***Elusive ulcer of the bladder.*** Am J Obstet Gynecol, 1918, 78, 374–395.

23. AGARWAL, M., DIXON, R. A.: ***A study to detect Gardnerella vaginalis DNA in interstitial cystitis.*** BJU Int, 2001, 88, 9, 868-870.

24. 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.

25. DOMINGUE, G. J., GHONIEM, G. M., BOST, K. L., et al.: ***Dormant microbes in interstitial cystitis.*** J Urol, 1995, 153, 4, 1321-1326.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. SANT, G. R.: ***Interstitial cystitis***. Monogr Urol, 1991, 12, 36-37.

32. 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.

33. 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.

34. IRWIN, P. P., TAKEI, M., SUGINO, Y.: ***Summary of the Urodynamics Workshops on IC Kyoto, Japan***. Int J Urol, 2003, 10, S19-S23.

35. 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.

36. 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.

37. 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.

38. 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.

39. BOUCHELOUCHE, K., NORDLING, J.: ***Recent developments in the management of interstitial cystitis***. Curr Opin Urol, 2003, 13, 4, 309-313.

11. Práce autora vztahující se k tématu dizertační práce

1. Publikace *in extenso* se vztahem k dizertaci

a) s IF

Zámečník, L., Hanuš, T., Pavlík, I., Povýšil, C., Dundr, P.: **Statistical Analysis of Symtpoms, Endoskopy and Urothelial Morfology in fifty-eight Bladder Pain Syndrome /Interstitial Cystitis Patients.** Urol Int – přijato do tisku – potvrzení přiloženo.
IF – 0.82

b) bez IF

Hanuš, T., Zámečník, L., Janský, M.: **Intersticiální cystitida.** Rozhl. Chir., 1996, 75, 12, 607-611.

Zámečník, L., Hanuš, T., Jarolím, L., Janský, M.: **Intersticiální cystitida.** Endoskopie, 1999, 8, 1, 2-6.

Zámečník, L.: **Intersticiální cystitidou jsou postiženy hlavně ženy.** Zdravotnické noviny (příloha Lékařské listy), XLVIII, 1999, 2, 14.

Zámečník, L., Hanuš, T., Janský, M., Novák, K., Jarolím, L., Dvořáček, J., Hlaváčková, S., Povýšil, C., Benettová, R.: **Intersticiální cystitida - diagnostika a léčba v praxi.** Trendy v medicíně, 2000, 2, 1, 31-37.

Zámečník, L., Hanuš, T., Pavlík, I., Dundr, P., Povýšil, C.: **Intersticiální cystitida – diagnostika a léčba.** Čas. Lék. čes. 2005, 144 (Suppl. 2), 2S23-2S29.

Zámečník, L., Hanuš T.: **Chronická bolest u intersticiální cystitidy.** Urologické listy, 2007, 5, 2, 41-47.

Zámečník, L., Hanuš, T. Pavlík, I. : **Syndrom bolestivého měchýře u intersticiální cystitidy: závislost mezi příznaky, endoskopickým nálezem, biopsií a léčbou.** Časopis lékařů českých, 2007, 146, 10, 801-805.

Zámečník, L., Hanuš, T.: **The Role of Urodynamics in the Diagnostics of the Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome.** 2nd International Consultation on Interstitial Cystitis, Kyoto, 2008, 66-69.

c) Monografie a kapitoly v knihách:

Zámečník, L., Hanuš, T.: **Kapitola 47. Intersticiální cystitida.** In: J.Dvořáček: Urologie I-III, (autor kapitoly), s.1253-1266, ISV, Praha, 1998, monografie.

Hanuš, T. a Zámečník, L. **Intersticiální cystitida,** Nucleus HK, 2002, 112 s.
(3. cena IPVZ o nejlepší publikaci roku 2002.
Cena ČUS ČLS JEP za 1. místo za nejlepší vědeckou práci publikovanou v roce 2002).

Zámečník, L.: **Cystitida intersticiální.** Horký, K. (Ed.) Lékařské repetitorium. 2003, Praha, Galén, 1. vyd., s. 85 (autor kapitoly)

Zámečník, L.: **Intersticiální cystitida.** Halaška, M. (Ed.) Urogynekologie. 2004, Praha, Galén, 1. vyd., s. 70-74. (autor kapitoly)

2. Publikace *in extenso* bez vztahu k tématu dizertace

a) s IF

Zámečník, L., Novák, K., Soukup, V., Havrdová, E., Nováková, I., Horáková, D.: **Závisí vývoj dysfunkce mikce u roztroušené sklerózy na typu neurologické léčby?** Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, 2007, 70/103, 6, 687-691. IF = 0,[illegible]

Soukup, V., Babjuk, M., Dušková, J., Pešl, M., Szakácsová, M., Zámečník, L., Dvořáček, J.: **Does the Expression of Fascin-1 and Tumor Subclassification help to Asses the Risk of Recurrence and Progression in T1 Urothelial Urinary Bladder Carcinoma?** Urol Int, 2008, 80, 413-418. IF = 1,52

b) bez IF

Králíková, E., Kozák, J., Rameš, J., Zámečník, L., Wallenfels, I.: **Czech medical faculties and smoking.** Centr. Eur. J. publ. Hlth, 1995, 3, 2 , 97-9.

Zámečník, L., Novák, J., Ťuíková, J.: **Superakutní paranefritický absces u polymorbidní pacientky.** Prakt. Lék., 1997, 77, 3, 130-131.

Janský, M., Jarolím, L., Hanuš, T., Babjuk, M., Zámečník, L.: **Vaginální suspenze podle Raze-čtyřleté zkušenosti.** Endoskopie, 1998,7, 4, 72-74.

Havrdová, E., Zámečník, L.: **Farmakoterapie roztroušené sklerózy mozkomíšní.** Remedia, 1999, 9, 4, 218-235.

Babjuk, M., Dvořáček, J., Janský, M. Zámečník, L., Novák, K., Šafařík, L., Jarolím, L.: **Transuretrální intersticiální laserová koagulace a její využití v léčbě benigní hyperplazie prostaty.** Endoskopie, 2000, 9, 1, 4-7.

Zámečník, L., Dvořáček, J.: **Retence moči jako první příznak akutní neuroinfekce.** Trendy v medicíné, 2000, 2, 1, 25-27.

Šafařík, L., Dvořáček, J., Matušková, D., Vítková, I., Novák, K., Zámečník, L., Paul, O.: **Vesico-colonic fistulae in patients with chronic urinary tract infections.** Rozhl. Chir., 2001, 80, 3, 134-139.

Nováková, I., Zámečník, L., Havrdová, E., Tichá, V.: **Mikční obtíže u pacientů s roztroušenou sklerózou mozkomíšní.** Čes. a Slov. Neurol. Neurochir. 2001, 64/97, 366–

369. ***(práce vyhodnocená komisí výboru České neurologické společnosti JEP jako nejlepší publikace mladých kliniků v roce 2001)***

Jelínková, L., Kubíček, V., Zámečník, L., Řezáčová, J., Pavelková, J., Řežábek, K.: **Těhotenství dosažená po odběru spermií z nadvarlat u paraplegických pacientů s anejakulací.** Česká gynekologie, 2001, 66, 2, 133-135.

Pešl, M., Babjuk, M., Zámečník, L., Novák, J., Dvořáček, J.: **Lymfom nadvarlete.** Česká urologie, 2003, 7, 3, 46-47.

Zámečník, L., Stolz, J., Soukup, V., Hanuš, T.: **Využití lokální aplikace Interferonu-Alfa 2b v léčbě Induratio penis plastica.** Česká urologie, 2004, 8, 1, 11-12.

Zámečník, L., Soukup, V.: **Induratio penis plastica – diagnostika a terapie.** Postgraduální medicína, 2004, 6, 2, 199-201.

Zámečník, L.: **Profil pacientů zahajujících léčbu Viagrou a jejich spokojenost s léčbou.** Causa subita, 2004, 5, 199-200.

Pešl, M., Zámečník, L., Pokuta, P., Soukup, V., Dvořáček, J.: **Strategie léčby renálních abscesů.** Rozhledy v chirurgii, 2004, 83, 4, 192-195.

Zámečník, L., Pešl, M., Soukup, V., Dvořáček, J.: **Sexuální dysfunkce u pacientů s chronicku prostatitidou / syndromem chronické pánevní bolesti.** Urologie pro praxi, 2005, 6, 1, 23-25.

Pešl, M., Šafařík, L., Pavlík, I., Zámečník, L., Soukup, V., Dvořáček, J.: **Kazuistika nemocné s oboustranným iatrogenním poraněním močovodů.** Urologie pro praxi, 2005, 6, 3, 122-123.

Krhut, J., Zachoval, R., Ženíšek, J., Hanuš, T., Zámečník, L.: **Intermitentní katetrizace močového měchýře – indikace, technika, komplikace.** Čas. Lék. čes, 2005, 144, 674-677.

Breza, J., Skoumal, R., Kubiš, I., Student, V., Hrivňák, M., Zámečník, L., Petto, H., Habětínek, V.: **Účinnost, bezpečnost a spokojenost s léčbou Tadalafilem (Cialis) podávaným u českých a slovenských mužů s erektilní dysfunkcí.** Česká urologie, 2005, 9, 1, 31-38.

Danzig, V., Zámečník, L.: **Sexuální dysfunkce jako dominující subjektivní potíž v průběhu léčby esenciální hypertenze.** Kazuistiky v diabetologii, 2006, 4, 1, 29-31.

Heapová, P., Říhová, R., Hajžmanová, Y., Zámečník, L., Svítek, M.: **Odběr autotransfuze a akutní normovolemická hemodiluce na jednotce intenzivní péče.** Urol. pro praxi, 2006, 7, 2, 137-138.

Soukup, V., Babjuk, M., Dušková, J., Pešl, M., Szakácsová, M., Zámečník, L., Dvořáček, J.: **P53 pozitivita v nenádorové sliznici u pacientů s povrchovým uroteliálním karcinomem močového měchýře.** Časopis lékařů českých, 2007, 146, 1, 63-67.

Zámečník, L., Skoupá, J., Hájek P.: **Spokojenost pacientů s léčbou erektilní dysfunkce: Viagra versus potravinové doplňky.** Praktický lékař, 2007, 87, 12, 712-715.

Pešl, M., Zámečník, L., Soukup, V., Pavlík, I., Dvořáček, J.: **Traumatická ruptura hydronefrotické ledviny.** Urologie pro praxi, 2007, 8, 2, 81-82.

Zámečník, L., Soukup, V., Stolz, J., Hanuš, T.: **Plastická indurace penisu – diagnostika a léčba.** Prakt. Lék., 2007, 87, 9, 521-524.

Zámečník, L., Macek, P., Roubíčková, J., Pavlík, I.: **Automutilace a poranění zevního genitálu u mužů.** Prakt. Lék., 2008, 99, 4, 234-236.

c) Monografie a kapitoly v knihách:

4.13.3. Pozorné vyčkávání – watchful waiting. In: J. Dvořáček, M. Babjuk: Onkourologie (spoluautor kapitoly), s. 336-345, Galén/Karolinum, Praha, 2005, monografie

Zámečník, L.: **Laboratorní diagnostika v andrologii.** In: Zima a kol. Laboratorní diagnostika Galén - Karolinum, Praha, 2007, 483-484. (autor kapitoly)

3. Publikovaná abstrakta

se vztahem k dizertaci

Hanuš, T., Zámečník, L.: **Interstitial cystitis.** Prac. konference ČUS, Olomouc 15.-17.listopadu 1995, abstr. str. 23.

Hanuš, T., Zámečník, L., Janský, M.: **Interstitial cystitis.** In: International Continence Society 26 th Annual Meeting 27-30 august, 1996, Athens, Grece., 96, A 350.

Hanuš, T., Zámečník, L.: **Interstitial Cystitis - Endoscopic Findings.** Symposion European School of Urology, Karlovy Vary, 21.-22.3. 1997, videonahrávka.

Hanuš, T., Zámečník, L., Janský, M.: **Interstitial cystitis – cystoscopy before and after surgical treatment (video).** ICS 28th annual meeting, September 14-17, 1998, Jerusalem, 5.

Janský, M., Hanuš, T., Zámečník, L., Povýšil, C., Janotová, D.: **Diagnostika a terapie intersticiální cystitidy - průběžné hodnocení grantu IGA MZ ČR č. 4190-3.** Česká Urologie, 1998, 2, 2, 21-22.

Hanuš, T., Zámečník, L., Janský, M., Jarolím, L., Povýšil, C.: **The czech experience in management of interstitial cystitis.** Urologia Polska, 1998, 52, Suppl. 2a, 101.

Hanuš, T., Zámečník, L., Janský, M., Jarolím, L., Povýšil, C., Benett, R.: **Přínos histopatologického vyšetření pro léčbu intersticiální cystitidy – výsledky grantu IGA MZ ČR 4190-3.** Česká urologie, 1999, 3, 2, 17.

Hanuš, T., Zámečník, L., Janský, M., Povýšil, C., Benett, R.: **What was the role of histopathologic findings in the management of our 57 patients with interstitial cystitis?** International Continence Society 29th Annual Meeting, august 23-26,1999, Denver, Colorado USA, Abstract Book, 99, s. 391-392.

Hanuš, T., Zámečník,L., Janský, M., Jarolím, L., Povýšil, C., Benettová, R.: **Clinical and histopathologic features of interstitial cystitis.** In: Abstract Book, 9th European Forum EAU-ESU, 2000, s. 398-399

Hanuš, T., Zámečník, L., Janský, M., Jarolím, L., Povýšil, C., Benett, R.: **The Comparison of Clinical and Histopathologic Features of Interstitial Cystitis.** International Research Symposium Interstitial Cystitis & Bladder Research, 19.-20.10.2000, Minneapolis, Minnesota, USA. Abstract No. 3.11.

Hanuš, T., Zámečník, L., Janský, M., Jarolím, L., Povýšil, C., Benettová, R.: **Interstitial Cystitis – A Comparison of Clinical and Histopathologic Features.** Millenium International Urology Congres, 3.-5.11.2000, New Delhi. Abstract No. 1204.

Hanuš, T., Zámečník, L, Janský, M., Jarolím, L., Povýšil, C., Benettová, R.: **The comparison of clinical and histopathologic features of interstitial cystitis.** XIII. Kongres Slovenskej a Českej urologickej spoločnosti Vysoké Tatry, Štrbské pleso 8.-10. Jun 2000. Urológia, 2000, 6, 1, 40.

Hanuš, T., Zámečník, L., Jánský, M., Jarolím, L., Povýšil, C.: **Features in Females with Chronic Pelvic Pain Syndrome and Urgency.** European Urology, 2001, 39, Suppl. 5, 176.

Hanuš, T., Zámečník, L., Janský, M., Jarolím, L., Povýšil, C., Benettová, R.: **Features in Females with Chronic Pelvic Pain Syndrome and Urgency.** XVIth Congress of the European Association of Urology, 7.-10.4.2001, Geneva. Abstract No. 696.

Hanuš, T., Zámečník, L., Janský, M., Jarolím, L., Povýšil, C., Benett, R.: **The Comparison of Clinical and Histopathologic Features of Interstitial Cystitis.** Urology, 2001, 57, (Suppl 6A), 131.

Hanuš, T., Zámečník, L., Janský, M., Jarolím, L., Povýšil, C.: **A comparison of clinical and histopathologic reatures in females with chronic pelvic pain syndrome and urgency.** Česká urologie, 2001, 5, 4, 23.

Zámečník, L., Hanuš, T., Povýšil, C.: **Vývoj syndromu chronické pánevní bolesti u intersticiální cystitidy v závislosti na histologickém nálezu a typu léčby.** Česká urologie, 2002, 6, 37-38.

Zámečník, L., Hanuš, T., Povýšil, C.: **Vývoj syndromu chronické pánevní bolesti u intersticiální cystitidy v závislosti na histologickém nálezu a typu léčby. Evolution of the chronic pelvic pain in interstitial cystitis with the respect to the histological finding and the way of treatment.** Česká urologie, 2002, 6, 2, s. 37-38. 14. Kongres České urologické společnosti JEP a Slovenské urologické společnosti s Výroční konferencí Pediatrické sekce České urologické společnosti. ČR, Hradec Králové, 26.-28.9.2002.

Zámečník, L., Hanuš, T.: **Nový pohled na diagnostiku a léčbu syndromu pánevní bolesti a intersticiální cystitidy u žen.** Jubilejní praktická urogynekologie X, Mělník, 2002, Abstrakta: Prakt. Gynek., 2002, 6, 1, s. 8.

Zámečník, L., Hanuš, T., Pavlík, I.: **Chronic pelvic pain syndrome in females: Assessment of symptoms score in interstitial cystitis.** Journal of Sexual Medicine, 2004, 1, suppl. 1, 92.

Hanuš, T., Zámečník, L., Pavlík, I., Pešl, M., Povýšil, C., Dundr, P.: **Dlouhodobé sledování 128 pacientek s intersticiální cystitidou.** Urológia, 2004, 10, 2, 13.

Zámečník, L., Pavlík, I., Hanuš, T., Dundr, P., Povýšil, C.: **The role of assessment of symptom score in interstitial patients.** International Journal of Andrology, 2005, 28, suppl. 1, 99.

Zámečník, L., Hanuš, T., Pavlík, I., Dundr, P., Povýšil, C.: **Sledování symptomového skóre u pacientek s intersticiální cystitidou.** Čes. Urol., 2005, 9, 2, 41.

Zámečník, L.: **Chronická pánevní bolest u intersticiální cystitidy.** Urol. List., 2006, 4, 1, 76.

Zámečník, L., Hanuš, T., Pavlík, I..: The „symptom index" and „problem Index" assessment in female patients with interstitial cystitis. European Urology Meetings, 2006, 1, 2, 43.

---

bez vztahu k dizertaci

Zámečník, L., Tryzna, R.: **Lokálně pokročilé L stádium syfilis - diagnostika a léčba z pohledu urologa.** Česká urologie, 1997, 1, 1, 27.

Zámečník, L., Novák, K.: **Cornu cutaneum penis - raritní prekanceróza.** Česká urologie, 1997, 1, 1, 22.

Novák, K., Babjuk, M., Zámečník, L., Jarolím, L., Hanuš, T., Novák, J., Dvořáček, J.. **Srovnání klinického a patologického stádia nádoru močového měchýře u pacientů indikovaných k cystektomii.** Česká urologie, 1998, 2, 2, 43-44.

Zámečník, L., Matušková, D., Hanuš, T., Janský, M., Novák, K.: **Využití cystografie v předozadní projekci v diagnostice stresové inkontinence moči.** Česká urologie, 1998, 2, 2, 20.

Zámečník, L., Babjuk, M.: **Zhodnocení léčby povrchových nádorů močového měchýře intravezikálními instilacemi mitomycínu.** Česká urologie, 1998, 2, 2, 35.

Bartoníčková, K., Hanuš, T., Vobořil, V., Zámečník, L.: **Urolitiáza u pacientů s neurogenním měchýřem.** Česká urologie, 1998, 2, 4, 11-12.

Nováková, I., Zámečník, L., Havrdová, E.: **Bladder dysfunction in multiple sclerosis.** Multiple Sclerosis, 1998, 4, 4, 2075.

Nováková, I., Havrdová, E., Zámečník, L.: **Sfinkterové dysfunkce u pacientů s RS, urodynamika.** 16. český a slovenský neurologický sjezd. 12. český a slovenský epileptologický sjezd, Brno, 11.-14.11.1998. Čes. slov. Neurol. Neurochir., 1998, 61/94, Suppl., 1 , . 67.

Zámečník, L., Novák, K., Hanuš, T., Janský, M., Hlaváčková, S.: **Renesance autokatetrizace u dysfunkcí dolních močových cest.** Pracovní konference ČUS Liberec 6.10.-7.10. 2000. Česká urologie, 2000, 4, 3,2000, 34.

Zámečník, L., Stolz, J., Kubíček, V.: **Zkušenosti s použitím interferonu v léčbě M. Peyronie.** Pracovní konference ČUS Liberec 6.10.-7.10. 2000. Česká urologie, 2000, 4, 3, 41.

Zámečník, L., Novák, K., Nováková, I., Tichá, V., Hanuš, T., Hlaváčková, S.: **Diagnostika a léčba urologických obtíží u pacientů s roztroušenou sklerosou - tříleté zkušenosti.** XIII.kongres Slovenskej a Českej urologickej spoločnosti. Vysoké Tatry, Štrbské pleso 8.-10. Jun 2000. Urológia, 2000, 6, 1, 32-33.

Zámečník, L., Tichá, V., Novák, K., Nováková, I., Ibrahim, Z.: **Dysfunkce dolních močových cest jako první příznak akutní neuroinfekce - 3 kazuistiky.** XIII. Kongres Slovenskej a Českej urologickej spoločnosti Vysoké Tatry, Štrbské pleso 8.-10. Jun 2000. Urológia, 2000, 6, 1, 38.

Zámečník, L., Novák, K., Soukup, V., Havrdová, E., Horáková D: **Medikamentózni léčba erektilní dysfunkce u pacientů s roztroušenou sklerózou.** Česká urologie, 2002, 6, 40.

Zámečník, L., Novák, K., Soukup, V., Havrdová, E., Horáková D: **Medikamentózni léčba erektilní dysfunkce u pacientů s roztroušenou sklerózou.** Andrologie, 2002, 3, 94.

Zámečník, L.,Novák, K, Soukup, V., Hanuš, T., Dvořáček, J.: **Ženská sexuální dysfunkce - mýtus nebo realita ?** Česká urologie, 2003, 7, 3, 24-24.

Zámečník, L., Soukup, V.: **Sexuální dysfunkce u pacientů s chronicku prostatitidou / chronickou pánevní bolestí.** Česká urologie, 2003, 7, 3, 24-24.

Hanuš, T., Janský, M, Dvořáček, J., Zámečník, L.: **Čtyřleté zkušenosti s metodou TVT v léčbě stresové inkontinence moči u žen.** Česká urologie, 2003, 7, 3, 32-32.

Zámečník, L., Soukup, V.: **Morbus Peyronie: review a terapie.** 8. Andrologické sympozium. ČR, Český Krumlov, 23.-25.5.2003, Andrologie, 2003, 4, 45.

Zámečník, L., Dvořáček, J.: **Profile of the patients initiating treatment with sildenafil and their satisfaction.** Journal of Sexual Medicine, 2004, 1, suppl. 1, 141.

Zámečník, L., Novák, K., Soukup, V., Havrdová, E., Nováková, I., Horáková, D.: **Vývoj dysfunkce dolních močových cest u remitentní formy roztroušené sklerózy v závislosti na typu neurologické léčby – průběžné výsledky.** Urológia, 2004, 10, 2,37-38.

Zámečník, L., M. Vaňková, M. Hájková: **Sexual dysfunction in the Czech population – communication and management of erectile dysfunction.** International Journal of Andrology, 2005, 28, suppl. 1, 45.

Zámečník, L., Novák, K., Soukup, V., Nováková, I., Horáková, D., Havrdová, E.: **Development of lower urinary tract dysfunction in remittent form of multiple sclerosis commensurate with type of neurological treatment – first results.** International Journal of Andrology, 2005, 28, suppl. 1, 54.

Zámečník, L., Novák, K., Soukup, V., Havrdová, E., Nováková, I., Horáková, D.: **Vývoj dysfunkce dolních močových cest u remitentní formy roztroušené sklerózy v závislosti**

na typu neurologické léčby – průběžné výsledky. Čes. Urol., 2005, 9, 2, 42. (***2. nejlepší poster Výroční konference ČUS ČLS JEP v Praze – 2005).***

Zámečník, L., Soukup, V., Stolz, J., Hanuš, T.: **Treatment of Peyronie´s disease by local application of interferon-alpha 2b – our experience in 19 patients.** European Urology Meetings, 2006, 1, 2, 50.