

Maria Jose Pozo Lopez¹, Zbigniew Zylicz^{2,3}

¹Uniwersytet w Nijmegen, Wydział Medycyny Rodzinnej, Nijmegen, Holandia (University of Nijmegen, Department of Family Medicine, The Netherlands)

²Comprehensive Cancer Centre, Nijmegen, Holandia

³Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Polska (Chair and Department of Palliative Care)

Ból i krwawienie z pęcherza moczowego leczone sukralfatem

Bladder pain and haemorrhage treated with sucralfate

Streszczenie

Nowotworowe naciekanie pęcherza moczowego może spowodować trudny do leczenia ból. W przypadku krwawienia z pęcherza dotychczasowe metody terapii mogą okazać się niewystarczające. W leczeniu można stosować dopęcherzowy wlew formaliny lub alunu, chociaż nie jest to łatwe i praktyczne. W niniejszej pracy autorzy opisali skuteczne leczenie sukralfatem bólu i krwawienia spowodowanego naciekaniem raka pęcherza moczowego i prostaty.

Słowa kluczowe: ból pęcherza moczowego, krwawienie z pęcherza moczowego, sukralfat

Abstract

Tumour invasion of the urinary bladder may cause an intractable pain. Present methods for controlling this pain are limited if the pain is complicated by haemorrhage. Formalin and alum are used but are not very practical. We describe here a patient with a mixed prostate and urothelial carcinoma, bladder haemorrhage and severe pain, who responded to instillations with sucralfate.

Key words: bladder pain, bladder haemorrhage, sucralfate

Wstęp

Guzy naciekające pęcherz moczowy mogą powodować ból opisywany często przez chorych jako silny skurcz. Jest to ból trudny do leczenia klasycznymi analgetykami, chociaż terapia z zastosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych może być skuteczna, ponieważ prostaglandyny odgrywają ważną rolę w kurczliwości mięśni pęcherza moczowego [1]. Zastosowanie opioidów zwykle jest mniej efektywne, gdyż leki te jednocześnie powodują skurcz zwieracza pęcherza. Niekiedy skuteczne może być zastosowanie oksybutyniny i innych wybiórczych leków cholinolitycznych [2]. Czasem efekt przeciwbólowy obser-

Introduction

Tumours invading the bladder can cause intractable pain. This pain, frequently experienced as agonising spasms, is difficult to control with classic analgesics. NSAIDs may be effective [1], as prostaglandins are important in bladder muscle contractility. Opioids are usually not effective as they may increase the spasm of the bladder sphincter. Oxybutinin and other selective cholinolytic drugs may help [2]. Intravesical opioids [3–5] and bupivacaine [6] may sometimes be helpful too. Emptying the bladder using a large intravesical catheter may be sufficient, but occasionally it is not, especially with active

Adres do korespondencji: dr med. Zbigniew Zylicz, prof. UMK
Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej UMK w Toruniu, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy
e-mail: z.zylicz@chello.nl



Polska Medycyna Paliatywna 2004, 3, 4, 265–268
Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1644–115X

wowany jest po dopęcherzowym podawaniu opioidów [3–5] i bupiwakainy [6]. Opróżnianie pęcherza przy zastosowaniu dopęcherzowego cewnika może łagodzić ból kurczowy, o ile jednocześnie nie występuje czynne krwawienie z tworzeniem skrzepów, co wymaga dodatkowych interwencji. Krwawienia z pęcherza nie powinno się leczyć środkami hamującymi fibrynolizę (np. kwasem traneksamowym), ponieważ może to wywołać masywne wykrzepianie wewnątrzpęcherzowe i niedrożność dróg moczowych [7]. Dopęcherzowe zastosowanie formaliny może przynieść pożądany rezultat, chociaż częste podawanie tej substancji może być toksyczne [8, 9]. Inne, mniej toksyczne metody leczenia polegają na dopęcherzowym podaniu ałunu, leku zawierającego aluminium [10–12]. Roztwór ałunu jest trudny do przygotowania i z tego powodu nie zawsze bezpośrednio dostępny. W tym artykule autorzy przedstawili przypadek, w którym zastosowano inny lek zawierający aluminium: sukralfat. Ten szeroko dostępny preparat jest prosty w użyciu i nietoksyczny. W przypadku opisywanego pacjenta terapia tym lekiem spowodowała natychmiastowe działanie przeciwbólowe i przeciwkrwotoczne.

Opis przypadku

Chory (51 lat) zanim skontaktował się z lekarzem rodzinnym przez 2 lata odczuwał dolegliwości podczas oddawania moczu. Oprócz objawów dyzurycznych chory skarżył się na oddawanie krwistego moczu, czasem ze skrzepami. W badaniu specjalistycznym stwierdzono nieregularnie powiększony gruczoł krokowy. Wyniki biopsji potwierdziły podejrzenie nowotworu i pozwoliły na postawienie diagnozy raka mieszanego stercza i pęcherza moczowego. W cystoskopii stwierdzono istnienie skrzepów i krwawienia spowodowanego zmianami naciekowymi ściany pęcherza. Nie stwierdzono przerzutów do odległych narządów. Chorego zakwalifikowano do napromieniania wiązką zewnętrzną. Z powodu znacznego naciekania ściany pęcherza u pacjenta niemożliwe było założenie cewnika nadłonowego. Założony na próbę cewnik przezcewkowy był przyczyną wielu dolegliwości. Chorego poinstruowano, jak należy opróżniać pęcherz cewnikiem jednorazowym oraz polecono mu, aby czynność tę wykonywał 2–3 razy dziennie. Po 5 sesjach napromieniania chory skarżył się na jeszcze silniejszy ból, skurcze pęcherza, a cewnikowanie pęcherza stało się bardzo bolesne. Włączono systemowe leczenie przeciwbólowe, stopniowo zwiększając dawki, ale nawet podawanie doustne siarczanu morfiny o kontrolowanym uwalnianiu w dawce 60 mg 2 razy dziennie nie zmniejszyło bólu. Zastosowano

haemorrhage. Bladder haemorrhage should not be treated with antifibrinolytic agents such as tranexamine acid, as this may be complicated by massive intravesical clotting and obstruction [7]. Intravesical formalin is a good solution, but with repeated use this substance may become toxic [8, 9]. Another, less toxic, treatment modality consists of intravesical instillation with alum, an aluminium-containing drug [10–12]. The alum solution is difficult to prepare and not always immediately available at the bedside. We report here on the use of another aluminium-containing drug, namely sucralfate. This readily available drug is easy in use, not toxic and had an immediate analgesic and anti-haemorrhagic effect on our patient.

Case report

The patient was male and 51 years of age. He had complained of problems with urine voiding for two years before he went to see his general practitioner. At evaluation an enlarged and irregular prostate was found. Biopsy by urologists confirmed a mixed prostate and urothelial carcinoma. By cystoscopy it was found that the tumour had invaded the bladder. No distant metastases were found and the patient was qualified for intensive external beam radiotherapy. Because of extensive infiltration of the bladder wall use of the suprapubic catheter was not found feasible. Trial of the transurethral catheter considerably increased the patient's complains. The patient was trained to empty his bladder with single-use catheters 2–3 times a day. After 5 sessions of radiotherapy the patient started to experience again severe cramping pain and the bladder catheterisation became very painful. Of the systemic opioids, morphine sulphate 60 mg, b.d. was unsuccessful. Bladder instillation with morphine 20 mg and bupivacaine 0.5% (5 ml) was successful, but only for a short time period after administration. It was decided to change this medication to sucralfate. After emptying the bladder, 5 ml (1 g) of sucralfate suspension t.d.s. was instilled and the catheter was flushed with saline and withdrawn. The patient also received oral antibiotics to prevent bladder infection.

After the introduction of this treatment the pain decreased within several hours. The haemorrhage also decreased promptly and the urine became clear. The next day the patient was able to void urine spontaneously. In order to avoid possible toxic effects, the first dose of sucralfate was not instilled until after the irradiation session, which was usually in the morning. In the 4th and 5th weeks of irradiation dexamethasone was administered initially 12 mg

dopęcherzowy wlew 20 mg morfiny i 5 ml 0,5% bupivakainy, co złagodziło ból, jednak było to działanie krótkotrwałe. Podjęto decyzję o dopęcherzowym podaniu sukralfatu. W tym celu po opróżnieniu pęcherza przez cewnik jednorazowy podawano 5 ml (1 g) zawiesiny sukralfatu, po czym cewnik płukano solą fizjologiczną i wycofywano z pęcherza. Procedurę powtarzano 3 razy dziennie. W celu ochrony przed zakażeniem bakteryjnym pęcherza zastosowano terapię doustnymi antybiotykami.

Kilka godzin po rozpoczęciu leczenia ból znacznie się zmniejszył. Ustały również objawy krwawienia, a mocz stał się przezroczysty. Następnego dnia chory był w stanie spontanicznie oddać mocz, a duża część objawów dyzurycznych ustąpiła. W 4. i 5. tygodniu leczenia promieniami jonizującymi chory miał znowu trudności w oddawaniu moczu. W celu zmniejszenia obrzęku cewki moczowej po napromienianiu do leczenia włączono deksametazon początkowo w dawce 12 mg raz dziennie — terapia okazała się skuteczna. Leczenie deksametazonem oraz sukralfatem przerwano kilka tygodni po zakończeniu napromieniania. Niestety, 3 miesiące później u chorego stwierdzono przerzuty do wątroby i płuc. Nie zgodził się na próbę paliatywnej chemioterapii. Zmarł 4 miesiące potem.

Podczas sekcji wykazano znaczne naciekanie miejscowe nowotworu w miednicy mniejszej, a także liczne przerzuty do odległych narządów.

Dyskusja

Sukralfat należy do leków selektywnie ochraniających śluzówkę żołądka. Jest on zasadową solą glinową ośmiosiarczanu sacharozy. W przewodzie pokarmowym lek przekształca się w lepką substancję o ujemnym ładunku i silnym powinowactwie do dodatnio naładowanych białek w wysięku zapalnym. Lek stymuluje syntezę endogennych prostaglandyn, śluzu i wodorowęglanów. Wykazuje działanie miejscowo znieczulające i przeciwzapalne. Preparat powoduje niewiele działań niepożądanych i działa przez około 8 godzin.

Oprócz zastosowania w leczeniu choroby wrzodowej żołądka [13] sukralfat stosuje się również w celu osłony śluzówek jamy ustnej w czasie chemio- czy radioterapii i po ich zakończeniu [14–16].

Dopęcherzowe podawanie sukralfatu stwarza nowe możliwości leczenia dolegliwości spowodowanych naciekaniami nowotworowym tego narządu.

Piśmiennictwo

1. Cardozo L.D., Stanton S.L. A comparison between bromocriptine and indomethacin in the treatment of detrusor instability. *J. Urol.* 1980; 123: 399–401.

o.d. to decrease postradiation oedema around the bladder neck. This measure was successful. Both dexamethasone and sucralfate were discontinued several weeks after irradiation. Unfortunately, the patient developed liver metastases of urothelial carcinoma 3 months thereafter. He did not agree for a trial chemotherapy. He died 4 months later.

Discussion

Sucralfate is a drug used for selective protection of gastric mucosa. It is a basic sodium salt of aluminium sulphate and saccharose. In the gastro-intestinal tract it changes to a viscous negatively charged substance with high affinity to the positively charged proteins involved in inflammatory infiltration. Sucralfate stimulates synthesis of endogenous prostaglandins, mucus and bicarbonates. It has local anesthetic and anti-inflammatory properties. Few adverse effects have been reported. The duration of sucralfate action is estimated to be around 8 hours.

Besides its use in gastric ulcer disease [13], sucralfate is also used for the protection of oral mucosa during and after chemo and radiotherapy [14–16].

This new use of sucralfate opens new perspectives for the treatment of complaints caused by malignant infiltrations of the bladder.

2. Kirkali Z., Whitaker R.H. The use of oxybutynin in urological practice. *Int. Urol. Nephrol.* 1987; 19: 385–391.
3. Duckett J.W., Cangiano T., Cubina M., Howe C., Cohen D. Intravesical morphine analgesia after bladder surgery. *J. Urol.* 1997; 157: 1407–1409.
4. Krajnik M., Zyllicz Z., Finlay I., Luczak J., van Sorge A.A. Potential uses of topical opioids in palliative care — report of 6 cases. *Pain* 1999; 80: 121–125.
5. McCoubrie R., Jeffrey D. Intravesical diamorphine for bladder spasm. *J. Pain Symptom Manage* 2003; 25: 1–3.
6. Matthews R.D., Nolan J.F., Libby-Straw J.A., Sands J.P. Jr. Transurethral surgery using intravesical bupivacaine and intravenous sedation. *J. Urol.* 1992; 148: 1475–1476.
7. Schultz M., van der Lelie H. Microscopic haematuria as a relative contraindication for tranexamic acid. *Br. J. Haematol.* 1995; 89: 663–664.
8. Giannakopoulos X., Grammeniatis E., Chambilomatis P., Baltogiannis D. Massive haemorrhage of inoperable bladder carcinomas: treatment by intravesical formalin solution. *Int. Urol. Nephrol.* 1997; 29: 33–38.
9. Eickenberg H.U., Adcock R. Vascular absorption of intravesical formalin in cyclophosphamide induced haemorrhagic cystitis. *Urol. Res.* 1976; 4: 5–8.
10. Schootstra R., van Driel M.F., Hassankhan R., van de Werff R., Oremus E.T., Uges D.R. i wsp. The use of an alum irrigation in the treatment of massive bladder haemorrhage. *Pharm. Weekbl. Sci.* 1989; 11: 175–178.
11. Takashi M., Kondo A., Kato K., Murase T., Miyake K. Evaluation of intravesical alum irrigation for massive bladder hemorrhage. *Urol. Int.* 1988; 43: 286–288.

12. Nurmi M., Puntala P., Torniaainen K. Alum irrigation in the treatment of severe haemorrhage from the bladder. *Ann. Chir. Gynaecol.* 1987; 76: 173–175.
13. Blum A.L., Bethge H., Bode J.C., Domschke W., Feurle G., Hackenberg K. i wsp. Sucralfate in the treatment and prevention of gastric ulcer: multicentre double blind placebo controlled study. *Gut* 1990; 31: 825–830.
14. Nottage M., McLachlan S.A., Brittain M.A., Oza A., Hedley D., Feld R. i wsp. Sucralfate mouthwash for prevention and treatment of 5-fluorouracil-induced mucositis: a randomized, placebo-controlled trial. *Support. Care Cancer* 2003; 11: 41–47.
15. Cengiz M., Ozyar E., Ozturk D., Akyol F., Atahan I.L., Hayran M. Sucralfate in the prevention of radiation-induced oral mucositis. *J. Clin. Gastroenterol.* 1999; 28: 40–43.
16. Shenep J.L., Kalwinsky D.K., Hutson P.R., George S.L., Dodge R.K., Blankenship K.R. i wsp. Efficacy of oral sucralfate suspension in prevention and treatment of chemotherapy-induced mucositis. *J. Pediatr.* 1988; 113: 758–763.