

e-ISSN: 2345-0592	Medical Sciences	
Online issue	Official website: www.medicosciences.com	
Indexed in <i>Index Copernicus</i>		

Clinical manifestation, diagnosis and treatment of bladder pain syndrome: literature review

Augustina Zaveriuchaitė¹, Geistė Tubutytė¹

¹ Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania

Abstract

Background. Bladder pain syndrome (BPS) is a chronic disorder with unknown aetiology characterized by bladder pain and associated with urination frequency of more than 10 times per day. The treatment of this disease is complicated and requires a multi-disciplinary approach.

Aim. To review and summarize the clinical, diagnostic and treatment features of bladder pain syndrome.

Materials and methods. The search of literature was conducted in the international database PubMed. Keywords such as „bladder pain syndrome“, „interstitial cystitis“, „treatment“, „diagnostics“ and their combinations were used. 756 articles were ruled out due to their title and abstract non-compliance to our subject. 90 articles were fully read and 70 of them, published in English language in the period of 2000-2021 were included to this review.

Results. According to the International Society for the Study of Bladder Pain Syndrome (ESSIC), to diagnose this syndrome the duration of symptoms should be no less than 6 months and without other possible explanation. In 2021 the guidelines of BPS treatment were introduced by the European Association of Urology (EAU).

Conclusions. Symptoms such as pelvic pain, pressure, discomfort, nocturia, dyspareunia, bladder spasms are characteristic for this disease. The EAU guidelines suggest making the diagnosis of BPS based on pain, pressure or discomfort perceived in the bladder region, accompanied by at least one other symptom and without any other possible explanation. There is currently no treatment to ensure a permanent improvement; hence the goal is to ameliorate patients' quality of life and decrease the manifestation of symptoms.

Keywords: bladder pain syndrome, interstitial cystitis, treatment of bladder pain syndrome.

Šlapimo pūslės skausminio sindromo klinikinis pasireiškimas, diagnostika ir gydymas: literatūros apžvalga

Augustina Zaveriuchaitė¹, Geistė Tubutytė¹

¹ Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Šlapimo pūslės skausminis sindromas (ŠPSS) yra lėtinis sutrikimas su nežinoma etiologija, kuriam dažniausiai būdingas skausmas šlapimo pūslės srityje, susijęs su padažnėjusiu noru šlapintis dieną daugiau kaip 10 kartų. Gydymas yra sudėtingas ir reikalaujantis daugiadisciplininės specialistų komandos.

Tikslas. Remiantis moksline literatūra, apžvelgti ir pateikti apibendrintą informaciją apie šlapimo pūslės skausminio sindromo klinikinio pasireiškimo, diagnostikos ir gydymo ypatybes.

Metodai. Literatūros paieška buvo atlikta PubMed tarptautinėje duomenų bazėje. Naudoti raktiniai žodžiai „bladder pain syndrome“, „interstitial cystitis“, „treatment“, „diagnostics“ ir jų kombinacijos. Pagal pavadinimą ir santrauką buvo atmesti 756 straipsniai, neatitikę paieškos temos, 90 buvo pilnai perskaityti. Iš jų į literatūros apžvalgą įtraukta 70 straipsnių anglų kalba, publikuotų 2000 – 2021 metais.

Rezultatai. Pagal Tarptautinę skausminio šlapimo pūslės sindromo tyrimo draugiją (ESSIC), simptomų trukmė turi būti ne trumpiau kaip 6 mėnesiai be žinomos patologijos ir priežasties, kad šis sindromas būtų diagnozuotas. 2021 metais Europos urologų asociacija (EAU) pateikė gydymo rekomendacijų gaires.

Išvados. Šiam sindromui būdingi tokie simptomai kaip dubens skausmas, spaudimas ar diskomfortas, nikturija, dispareunija, šlapimo pūslės spazmai. EAU gairės siūlo, jog ŠPSS turi būti diagnozuojamas remiantis esančiu skausmu, spaudimu ar diskomfortu susijusiu su šlapimo pūsle ir kartu esančiu nors vienu šiam sindromui būdingu simptomu bei atmetus kitas galimas ligas. Šis sindromas neturi gydymo, kuris užtikrintų ilgalaikį būklės pagerėjimą, todėl jo tikslas yra kuo labiau pagerinti pacientų gyvenimo kokybę, sumažinant simptomų pasireiškimą.

Raktažodžiai: šlapimo pūslės skausminis sindromas, intersticinis cistitas, šlapimo pūslės skausminio sindromo gydymas.

Įvadas

Šlapimo pūslės skausminis sindromas (ŠPSS), dar kitaip žinomas intersticinio cistito pavadinimu, yra daugiafaktorinė, lėtinė nežinomos etiologijos šlapimo pūslės liga, kuriai paprastai būdingas diskomfortas ar skausmas šlapimo pūslėje ir dubens srityje, susijęs su padažnėjusiu šlapinimusi, skubėjimu pasišlapinti ir nikturija [1]. Tyrimais nustatyta, kad šio sutrikimo paplitimas yra maždaug 3–7% [2]. Šlapimo pūslės skausmas apibrėžiamas kaip nusiskundimas gaktinės sritys skausmu, spaudimu ar diskomfortu, susijusiu su šlapimo pūsle ir dažniausiai didėjančiu prisipildžius šlapimo pūslei. Jis gali išlikti arba palengvėti po nusišlapinimo [3]. Tarptautinių draugijų nuomonės apie simptomų trukmę skiriasi – nuo 6 savaičių pagal Amerikos urologų asociaciją (American Urological Association (AUA)) [4] iki 6 mėnesių pagal Tarptautinę šlapimo pūslės skausminio sindromo tyrimo draugiją (International Society for the Study of Bladder Pain Syndrome (ESSIC)), tačiau visos sutinka, kad diagnozė nustatoma nesant kitoms identifikuojamoms patologijoms ar priežastims [5]. Per pastaruosius 30 metų tyrėjai skyrė daug pastangų, siekdami suprasti šios ligos patogenezę, tačiau ji išlieka neaiški [6]. Manoma, kad tai – lėtinio šlapimo pūslės uždegimo rezultatas [7]. Šiuo metu urotelio disfunkcija laikoma pagrindiniu patologiniu ŠPSS mechanizmu [6]. Bendru mokslinės bendruomenės sutarimu ŠPSS yra skirstomas į du pagrindinius tipus: 1) ŠPSS su Hunner'io opomis (pagal ESSIC klasifikaciją 3 tipas) ir 2) ŠPSS be Hunner'io opų (pagal ESSIC klasifikaciją 1 ir 2 tipas). Šie du pagrindiniai tipai yra lengvai atskiriami pagal cistoskopinius

radinius – yra arba nėra Hunner'io opų [8, 9]. Šio sindromo valdymas yra sudėtingas ir reikalauja daugiadisciplininio požiūrio, įtraukiant urologus, ginekologus, kineziterapeutus, slaugytojus, psichoterapeutus ir lėtinio skausmo specialistus. Siūloma gydymą taikyti laipsnišku principu nuo konservatyvių iki invazinių metodų. Žinoma, kad iki 10% pacientų, sergančių šlapimo pūslės skausminiu sindromu, yra atsparūs konservatyviam ir medikamentiniam gydymui. Prieš kuriant ir diegiant neinvazinius metodus, pirmiausia ŠPSS pacientams buvo siūlomos didelės operacijos, tokios kaip cistoplastika, cistektomija, šlapimo nukreipimas be cistektomijos ir cistektomija su ilealinio kanalo formavimu. Tačiau net ir visiškai pašalinus šlapimo pūslę ir šlaplę, skausmas gali išlikti, o tai turi būti kruopščiai išaiškinta pacientams prieš sprendžiant apie chirurgines galimybes [7].

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros paieška buvo atlikta PubMed tarptautinėje duomenų bazėje. Naudoti raktiniai žodžiai „šlapimo pūslės skausminis sindromas“, „intersticinis cistitas“, „šlapimo pūslės skausminio sindromo gydymas“ ir jų kombinacijos. Pagal pavadinimą ir santrauką buvo atmesti 756 straipsniai, neatitikę paieškos temos, 90 buvo pilnai perskaityti. Iš jų į literatūros apžvalgą įtraukta 70 straipsnių anglų kalba, publikuotų 2000 - 2021 metais..

Rezultatai ir jų aptarimas

Epidemiologija

Dėl tiksliai neapibrėžtos šlapimo pūslės skausminio sindromo charakteristikos yra sunku įvertinti tikslų šio sutrikimo paplitimą, tačiau pripažįstama, kad jis labiau dominuoja tarp moterų nei tarp vyrų [10]. Skirtinguose literatūros

šaltiniuose epidemiologijos duomenys labai įvairūs – pranešama apie skirtingus skaičius, atsižvelgiant į naudojamą apibrėžimą ir diagnostikos kriterijus, tyrimo metodą ir tirtų populiacijų charakteristikas [11].

Europos urologų asociacijos (EAU) gairės pranešė apie 0,06–30% ŠPSS paplitimą [12]. Europoje paplitimo skaičiai yra 8–16 atvejų 100 000 moterų [10]. Naujausias Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) atliktas tyrimas parodė, kad paplitimas yra 2,9–4,25% [13]. Buvo užfiksuota 470 atvejų 100 000 gyventojų, tai yra 60 atvejų 100 000 vyrų ir 850 atvejų 100 000 moterų. Šie skaičiai rodo, kad JAV beveik 83 000 vyrų ir 1,2 milijono moterų serga ŠPSS [10]. Paplitimas tarp moterų ir vyrų svyravo atitinkamai tarp 0,004–11,2% ir 0,01–6,2% [14].

Literatūros duomenimis, sergamumas ŠPSS yra 1-15/100 000 per metus. 2018 metų EAU gairės pranešė apie 0,005–0,05% dažnį [12]. Moterų ir vyrų dažnis svyravo atitinkamai tarp 1,2-21/100 000 per metus ir 0,6-4/100 000 per metus [15, 16]. Moterų ir vyrų ŠPSS santykis yra 5–10:1 [14].

Paciento amžius neturėtų būti atmetimo kriterijus, nes šis sindromas taip pat stebimas vaikams ir paaugliams [17]. Tačiau pastebėta, kad paplitimas tarp vaikų yra labai mažas [18].

Be to, maždaug 10–56% ŠPSS pacientų taip pat patiria skausmingus šlapimo pūslės sienelės pažeidimus, žinomus kaip Hunner'io opos [19].

Klinika

Iš pradžių pacientai, sergantys šlapimo pūslės skausminiu sindromu, gali pranešti tik apie vieną simptomą, pavyzdžiui dizuriją [20]. Vėliau atsiranda būdingi simptomai, tokie kaip dubens skausmas, spaudimas ar diskomfortas, nikturija, dispareunija, šlapimo pūslės spazmai ir

šlapinimosi padažnėjimas dieną (> 10 kartų) arba skubumas, kuris atsiranda dėl skausmo, spaudimo ar diskomforto, o ne dėl šlapinimosi baimės [21]. Kartais pasireiškia simptomų paūmėjimai, kurie gali tęstis kelias valandas, dienas ar savaites. Vyrams ir moterims šlapimo pūslės skausminio sindromo pasireiškimas yra panašus.

Skausmas (įskaitant spaudimo ir diskomforto pojūčius) yra būdingas ŠPSS simptomas. Dažnai pacientai praneša ne tik apie suprapubinį skausmą (arba spaudimą, diskomfortą), susijusį su šlapimo pūslės užpildymu, bet ir apie viso dubens skausmą, įskaitant šlaplę, vulvą, makštį ir tiesiąją žarną, tai pat papildomose vietose, pavydžiui apatinėje pilvo dalyje ir nugaroje [20]. Dauguma pacientų, sergančių ŠPSS, jaučia skausmą ar diskomfortą laikydami šlapimą, o pasišlapinus palengvėja [22]. Jie linkę kiek įmanoma sumažinti šlapimo kiekį ir pasitaikius pirmai progai bandyti ištuštinti šlapimo pūslę, tačiau šlapimo nelaikymas pastebimas retai [10]. Simptomai gali paūmėti streso, menstruacijų, mankštos, lytinių santykių, ilgo sėdėjimo ar pavartojus tam tikrų maisto produktų ar gėrimų metu [23–25].

Tyrimai rodo, kad šlapimo pūslės skausminį sindromą lydi ir sustiprina psichosocialiniai veiksniai, tokie kaip gretutinis nerimas, depresija, gyvenimo kokybė ir su trauma susiję simptomai [26, 27]. Moterims, sergančioms ŠPSS, yra 2,4–6,6 karto dažniau diagnozuojama depresija nei kontrolinei grupei ir pastebimas keturis kartus dažnesnis psichotropinių vaistų vartojimas. Depresija siejama su pablogėjusiu simptomų pasireiškimu, ypač ankstyvosiose ligos stadijose [8]. Sergantys depresija rečiau dirba, dažniau skundžiasi polisimptominiiais skundais. 2016 metais atlikto tyrimo metu 23% pacientų

pripažino, kad turi minčių apie savižudybę, kurios buvo susijusios su didesniu skausmu ir pablogėjusia psichine sveikata. Nerimo simptomų paplitimas ŠPSS sergančiųjų tarpe svyravo nuo 14 iki 52% [28]. Kalbant apie diagnozuotas ligas, asmenims yra 4,37 karto didesnė tikimybė susirgti nerimo sutrikimu prieš ŠPSS pasireiškimą [29] ir 2,4 karto didesnė tikimybė po šio sindromo diagnozės [8]. Kitame tyrime panikos sutrikimas buvo diagnozuotas 26,9% atvejų, o tai rodo, kad moterims, sergančioms ŠPSS, 4,1 karto didesnė tikimybė susirgti panikos sutrikimu, nei sergančioms kitomis urologinėmis ligomis [30]. Pacientams, sergantiems nerimu, taip pat padidėja šlapinimosi simptomų sunkumas ir sumažėja savigarba [31]. Abiem lytims būdingas padidėjęs bendras streso lygis, dažnai nepaisant simptomų sunkumo [32, 33]. Gyvenimo kokybė dažnai pablogėja dėl sustiprėjusių simptomų ir kartu atsirandančių psichologinių sunkumų [32]. Moterys, sergančios ŠPSS, turi žymiai daugiau miego, depresijos, nerimo, socialinės ir seksualinės funkcijos sutrikimų [21]. Šios išvados rodo, kad psichosocialiniai simptomai ir šlapimo pūslės simptomai sustiprina vienas kitą [28].

Diagnostika

Europos urologų asociacijos gairės nurodo, jog ŠPSS turi būti diagnozuojamas remiantis esančiu skausmu, spaudimu ar diskomfortu susijusiu su šlapimo pūsle ir kartu esančiu nors vienu kitu simptomu, pvz., padažnėjęs šlapinimasis dieną ar naktį [12]. Taip pat turi būti atmetamos kitos ligos bei, jei indikuotina, atliekama cistoskopija su hidrodistencija ir biopsija [34].

Labai svarbu tiksliai išsiaiškinti skausmo pobūdį, kuris ŠPSS metu yra susijęs su šlapimo pūsle, stiprėjantis jai pildantis. Dažniausiai skausmas

lokalizuojamas virš gaktikaulio, kartais gali plisti į kirkšnis, makštį, išangę. Skausmas palengvėja pasišlapinus, bet greitai vėl atsiranda [35]. Jį pablogina maistas ir gėrimai [36]. Taip pat svarbu paminėti, kad 3 tipo ŠPSS (su Hunner'io opomis) gali lemti mažos talpos fibrozinę pūslę su ar be viršutinių šlapimo takų obstrukcija [12].

Vertinant simptomus, naudojama standartizuota O'Leary-Sant Symptom Index skalė [37], 10 balų Likert'o skalė bei paciento užpildytas vienos dienos šlapinimosi dienoraštis [38]. Šie instrumentai padeda ne tik nustatant diagnozę, bet ir vėliau vertinant gydymo efektyvumą [21].

Rekomenduojama kiekvienam asmeniui, kuriam įtariamas ŠPSS atlikti bendrą šlapimo tyrimą ir šlapimo paselį. Pacientams su mikrohematurija, rūkoriais rekomenduojama atlikti šlapimo citologinį tyrimą dėl padidėjusios rizikos sirgti šlapimo pūslės vėžiu [20].

Cistoskopija, urodinaminiai tyrimai atliekami, jei abejojama diagnoze arba renkantis gydymo taktiką. Cistoskopijos metu galima aptikti Hunner'io opas, glomeruliacijas. Šie radiniai yra būdingi ŠPSS, tačiau randami ir prie kitų ligų [21]. Vis dėl to, literatūroje daugėja įrodymų, kad priklausomai nuo Hunner'io opų buvimo, skiriasi pacientų šlapimo pūslės talpa, histopatologinės bei neurobiologinės ligos savybės, bei atsakas į gydymą [9].

Urodinaminiai testai naudingi įtariant šlapimo takų obstrukciją ar prastą detrusoriaus kontraktiškumą, bei pacientams, kuriems nepadėjo pradinis gydymas. Tokie testai gali atskleisti esantį skausmą pildantis šlapimo pūslei bei šlapinimosi disfunkciją (pvz. obstrukciją, detrusoriaus hiperaktyvumą ar dubens dugno

raumenų disfunkciją). Vis dėl to, šie testai nėra specifiški [21].

Urotelio pralaidumo vertinimas, tiriant intravezikinio kalio kiekį yra nespecifiškas ir neįautrus, todėl nerekomenduojamas [21].

Pastaraisiais metais sparčiai patobulėjo neinvaziniai diagnostiniai metodai. Populiariausias – šlapimo biomarkerių tyrimas. W. Chen ir kolegų atlikta metaanalizė parodė, jog pacientų su ŠPSS šlapime randama padidėjusi biomarkerio nervų augimo faktoriaus (NGF) koncentracija [39]. L. Lamb ir kolegės sukūrė šlapimo pūslės pralaidumo defektų rizikos skalę (Bladder Permeability Defect Risk Score (BP-RS)), vertinančią 3 šlapimo citokinus: GRO, IL-6 ir IL-8 [40]. Įrodyta, kad šių citokinių koncentracija yra padidėjusi pacientų, sergančių šlapimo pūslės skausminiu sindromu, šlapime, lyginant su kontroline grupe. Ši skalė taip pat leidžia atskirti ŠPSS su Hunner'io opomis nuo ŠPSS be jų.

Gydymas

Šlapimo pūslės skausminis sindromas yra lėtinis sutrikimas ir neturi gydymo, kuris užtikrintų ilgalaikį būklės pagerėjimą, todėl tikslas yra palengvinti simptomus ir pagerinti gyvenimo kokybę bei sumažinti susijusius šalutinius poveikius ar komplikacijas [10, 18]. Diagnozavus šį sindromą, pirmiausia reikia pradėti nuo paciento švietimo, gretutinių ligų gydymo ir psichosocialinės paramos. ŠPSS gydymo strategija pradedama nuo tinkamiausio konservatyvaus gydymo pasirinkimo. Kiekvienas gydymas yra individualus, ir jei pacientui greitai pasireiškia blogėjanti simptomatika, reiktų pradėti taikyti agresyvesnę terapiją [10]. 2021 metais

Europos urologų asociacija pateikė gydymo rekomendacijų gaires (Lentelė) [12].

Konservatyvaus gydymo metodai

Pacientų švietimas, dietos patarimai, elgesio keitimas, šlapinimosi įpročių keitimas, psichosocialinė pagalba, dubens dugno kineziterapija, akupunktūra ir trigerinio taško injekcijos yra ŠPSS konservatyvaus gydymo galimybės. Vien tik konsultuojant pacientus ir teikiant psichologinę pagalbą, galima tikėtis 45–50% simptomų pagerėjimo [41].

Šlapimo pūslės skausminio sindromo gydyme dieta atlieka svarbų vaidmenį kaip papildoma ir alternatyvi medicinos terapija [42]. Rekomenduojama sumažinti suvartojamų maisto produktų (kavos, arbatos, gaiviųjų gėrimų, alkoholio, obuolių, abrikosų, bananų, persikų, citrusinių vaisių, pomidorų, karšto ir aštraus maisto, acto, dirbtinio saldiklio), kurie gali sukelti su šiuo sindromu susijusius simptomus, kiekį [43].

Šlapimo pūslės treniravimas šlapinantis nustatytu laiku ir tam tikri manevrai gali padėti sumažinti šlapinimosi dažnį, padidinti šlapimo pūslės talpą ir suvaldyti norą ištuštinti šlapimo pūslę kuo greičiau, kurį sukelia skubėjimas ir (arba) skausmas [20].

Dėl lėtinio ŠPSS pobūdžio gali kilti tokios psichosocialinės problemos, kaip depresija ir nerimas [44]. Streso valdymo strategijos, tokios kaip reguliarūs fiziniai pratimai, meditacija ir joga, gali padėti įveikti psichologinę ŠPSS našta [45].

Pacientams, kuriems pasireiškia jautrumas dubens dugne, gali būti naudinga kineziterapija, miofascialinis atpalaidavimas arba intravaginalinis masažas [46]. Fizinė terapija,

kurią atlieka dubens dugno kineziterapeutai, gali sukelti simptominių pagerėjimą 50–62% pacientų [47].

Peroralinis medikamentinis gydymas

Amitriptilinas

Tricikliniai antidepresantai, tokie kaip amitriptilinas, manoma, kad turi analgeziinių savybių ir palengvina depresijos simptomus, susijusius su lėtiniais skausmais [10]. Nors šis antidepresantas nėra licencijuotas taikyti ŠPSS, jis dažniausiai naudojamas neuropatiniam skausmui gydyti, todėl du atsitiktinių imčių tyrimai parodė veiksmingumą šioje pacientų populiacijoje [48, 49]. Atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo metu, taikant 4 mėnesių amitriptilino gydymo kursą, pastebėtas simptominio pagerėjimo pranašumas už placebo taikymą (63% palyginti su 4%) [49]. Mažiau nei pusė pacientų gali toleruoti slenkstinę amitriptilino dozę (50 mg ir daugiau), kuri yra būtina norint gauti kliniškai teigiamą rezultatą [2, 18]. Sedacija, pykinimas ir mieguistumas yra labai dažni nepageidaujami poveikiai (iki 79%) gydant šiuo antidepresantu [10].

Pentozano polisulfatas (PPS)

Pentozano polisulfatas yra vienintelis geriamasis vaistas, patvirtintas JAV maisto ir vaistų administracijos, skirtas šlapimo pūslės skausminiam sindromui gydyti. Rekomenduojama dozė yra 100 mg tris kartus per dieną [50]. Atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas parodė, kad simptomai sumažėjo nuo 21 iki 56% pacientų, sergančių šlapimo pūslės skausminiu sindromu ir vartojusių PPS, palyginti su 13–49% pacientų, vartojusių placebo [51]. Buvo pranešimų apie geltonosios dėmės akių ligą pacientams, vartojusiems PPS. Dauguma atvejų

pasireiškė praėjus mažiausiai trejiems vartojimo metams, o kitiems pacientams ir po trumpesnio vartojimo laiko. Pacientams pasireiškė tokie vizualiniai simptomai, kaip skaitymo sunkumai, lėtas prisitaikymas prie silpno apšvietimo aplinkos ir neryškus matymas [50].

Hidroksizinas

Hidroksizinas dažniausiai naudojamas antihistamininis vaistas ŠPSS gydymui. Šių vaistų vartojimas yra pagrįstas remiantis hipoteze, kad ŠPSS patogenezės procese yra būdingas padidėjęs jautrumas [10]. Viename tyrime 23% ŠPSS pacientų, kurie 6 mėnesius buvo gydomi geriamuoju hidroksizinu (10–50 mg per parą, titruojant kelias savaites, jei buvo toleruojamas), simptomai palengvėjo, tačiau 13% pacientų, vartojusių placebo, simptomai taip pat palengvėjo [52]. Šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas. Nepageidaujami poveikiai (raminamasis, silpnumas) pasireiškia iki 82% pacientų [10].

Ciklosporinas A

Ciklosporinas A (CiA) yra kalcineurino inhibitorius, kuris slopina T ląstelių aktyvinimą blokuodamas citokinų transkripciją [50]. Ciklosporinas plačiai naudojamas organų transplantacijos srityje ir turi stiprių imunosupresinių savybių [53]. Atsižvelgiant į panašumus ir sutapimą ŠPSS su autoimuniniais sutrikimais, buvo iškelta hipotezė, kad CiA gali turėti teigiamą poveikį šiai pacientų populiacijai [50]. Buvo pranešta, kad vartojant geriamąjį CiA, kai kuriems pacientams sumažėjo ŠPSS simptomai, ypač tiems, kurie turi Hanner'io opų [10]. Vis dėlto, šis vaistas yra naudojamas ribotai dėl sunkaus galimo neigiamo poveikio, tokio kaip nefrotoksiškumas, hipertenzija, imunosupresija,

plaukų augimas, dantenu hiperplazija, parestzijos, pilvo skausmas, paraudimas ir raumenų skausmas [54]. Atsitiktinių imčių tyrime, skirtame šiai terapijai įvertinti, buvo lyginamas 6 mėnesių gydymas geriamuoju ciklosporinu A (1,5 mg/kg du kartus per parą) su PPS (100 mg tris kartus per dieną). Ciklosporinas A reikšmingai parodė geresnį simptominių pagerėjimo rezultatą (75% lyginant su 19%) ir sumažino šlapinimosi dažnį (6,7 karto, palyginti su 2,0 karto per 24 valandas) [55].

Intravesikalinis gydymas

Dimetilo sulfoksidas

Dimetilsulfoksidas yra organinis sieros junginys pasižymintis priešūždegiminėmis savybėmis, atpalaiduojantis raumenis, slopinantis kolageno sintezę ir sumažinantis skausmą per nervų blokadą. Tai vienintelis patvirtintas JAV maisto ir vaistų administracijos intravesikalinis agentas skirtas šlapimo pūslės skausminiam sindromui gydyti [50]. Jį taip pat rekomenduoja Europos urologų asociacija ŠPSS gydymui [2]. Jis lašinamas į šlapimo pūslę (50 ml 50% tirpalas, paliekamas šlapimo pūslėje 30–60 minučių kas savaitę 6 savaites ir kas mėnesį gali būti skiriamas pakartotinai esant poreikiui) [18]. Šio medikamento naudojimas yra ribotas, nes jis siejamas su trumpalaikiu simptomų palengvėjimu ir reikalauja dažnų apsilankymų ligoninėje dėl šlapimo pūslės kateterizavimo [10].

Hialurono rūgštis

Stebėjimo tyrimai parodė simptominių pagerėjimą 30–87% su hialurono rūgštimi, kuri yra glikozaminglikanų analogas [56]. Jos įvedimas į pūslę gali būti kartu su kitomis medžiagomis, pvz., chondroitino sulfatu [57].

Chondroitino sulfatas

Chondroitino sulfatas yra glikoproteinas. Pagal placebo kontroliuojamų tyrimų rezultatus 31–39 proc. pacientų pasireiškė simptominis pagerėjimas [58, 59].

Pentozano polisulfatas (PPS)

PPS yra heparino analogas ir mukopolisacharidas, kuris, kaip manoma, padeda atkurti pažeistą šlapimo pūslės glikoproteinų sluoksnį lašinant jį į šlapimo pūslę [50]. Placebu kontroliuojamas tyrimas parodė, kad 40% pacientų, gydomų pentozano polisulfatu pajaučia simptominių pagerėjimą, o iki 62% - kai jis derinamas su geriamaisiais PPS [60]. Kombinuotą (peroralinį + intravesikalinį) PPS gydymą rekomendavo Europos urologų asociacijos gairės su aukštu įrodymų lygiu (1b) ir tvirtos rekomendacijos laipsniu [12].

Kiti gydymo pasirinkimai

Botulino neurotoksinas A

Botoksas yra stiprus neurotoksinas, kurį gamina bakterija *Clostridium botulinum* [61]. Pastaruoju metu botulino neurotoksinai buvo pasiūlyti kaip alternatyvus gydymas ŠPSS pacientams, atspariems įprastiniam gydymui [62]. Botulino neurotoksino A (BoNT/A) gydymo tyrimai su žmonėmis įrodė analgetinį poveikį, esant su skausmu susijusiems sutrikimams, tokiems kaip lėtinė migrena arba osteoartritas, apatinės nugaros dalies skausmas ir lėtinis dubens skausmas [63]. Nors iš pradžių buvo manoma, kad neurotoksinas A sumažina skausmą per raumenų atpalaidavimą, taip sumažindamas vietinių kraujagyslių ir nervų suspaudimą, neseniai atlikti tyrimai parodė, kad BoNT/A veikimo mechanizmas yra sudėtingesnis. Tikėtina, kad BoNT/A, esant ŠPSS, geba moduluoti sensorinę neurotransmisiją [63]. Du tyrimai parodė aukštą

pradinį veiksmingumo rodiklį (74 ir 86% per 3 mėnesius) [64, 65]. Gydomo poveikis yra laikinas ir paprastai sumažėja per metus. Pacientai, norintys gauti BoNT/A gydymą turi būti informuoti apie galimą lėtinį šlapimo susilaikymą, dėl kurio gali tekti atlikti savarankišką kateterizaciją [10].

Sakralinė neuromoduliacija

Sakralinė neuromoduliacija (SNM) yra minimaliai invazinė procedūra. Esant neveiksmingam konservatyviam gydymui, galima taikyti SNM, ypač esant apatinių šlapimo takų disfunkcijai, prieš imantis labiau invazinių operacijų, tokių kaip šlapimo pūslės hidrodilatacija [66]. Stebėjimo tyrimai taikant šį gydymo metodą rodo ŠPSS simptomų palengvėjimą, tačiau dėl galimo įrenginio gedimo, gydymo nesėkmės ar teigiamo efekto praradimo pakartotinės intervencijos dažnis yra didelis [10].

Endoskopinė šlapimo pūslės hidrodilatacija

Nors ši technika atliekama labai skirtingai, tačiau jos metu dažniausiai taikoma bendroji nejautra ir 100 cm H₂O 2–3 min hidrodilatacija [67]. Kai kuriuose literatūros šaltiniuose aprašomas maždaug 50% šios procedūros veiksmingumas ir teigiamo klinikinio efekto išlikimas kelis mėnesius, o kituose teigiama apie ilgesnį nei 1 metų veiksmingumą [68]. Po hidrodilatacijos, šlapimo pūslės gleivinė turi būti apžiūreta, ar nėra galimų plyšimų, kad būtų išvengta perforacijos. Svarbu niekada nedaryti šlapimo pūslės biopsijos moterims prieš atliekant šlapimo pūslės hidrodilataciją [67].

Transuretrinė Hanner'io opų rezekcija

Pacientai, kuriems nustatytos Hanner'io opos, gali rinktis iš daug minimaliai invazinių procedūrų, įskaitant rezekciją, elektrokoaguliaciją

ir lazerio abliaciją. Keliose šaltiniuose teigiama, kad šie Hanner'io opų gydymo būdai gali palengvinti simptomus vidutiniškai iki 23 mėnesių, palyginti su vien tik šlapimo pūslės hidrodilatacija, kuri palengvina simptomus vidutiniškai iki 4 mėnesių [69]. Lazerinė Hanner'io opų abliacija parodė kliniškai reikšmingą skausmo balų, skubotumo, nikturijos ir dažnumo sumažėjimą, kurie truko vidutiniškai iki 19 mėnesių pusei pacientų. Likusiai pacientų daliai prireikė vienos ar kelių intervencijų ir jų pagerėjimo laikotarpis buvo trumpesnis [70].

Radikali chirurgija

Chirurginės intervencijos (dalinė ar visiška cistektomija, šlapimo pūslės padidėjimas ir šlapimo nukreipimas) yra paskutinės priemonės esant sunkiai įveikiams simptomams ir (arba) labai sumažėjusiai šlapimo pūslės talpai [68]. Gydymui atsparūs simptominiai pacientai, kurių gyvenimo kokybė smarkiai suprastėjo, ir tie, kurie yra motyvuoti atlikti negrįžtamą didelės apimties operaciją, yra kandidatai į šį paskutinį gydymo būdą. Informuoto sutikimo procesas yra labai svarbus. Kruopščiai atrinkti pacientai turi suprasti, kad skausmo numalšinimas nėra garantuotas ir jis gali išlikti net pašalinus šlapimo pūslę [10].

Išvados

1. Šlapimo pūslės skausminis sindromas yra lėtinis sutrikimas, kurio pagrindinis dažniausias simptomas yra skausmas šlapimo pūslės srityje, susijęs su padažnėjusiu noru šlapintis dienos metu daugiau kaip 10 kartų.
2. Tikslus ŠPSS paplitimas nėra žinomas, tačiau jis yra labiau dominuojantis moterų tarpe nei vyrų. Taip pat šis sutrikimas pastebimas

vaikams ir paaugliams, todėl amžius neturėtų būti atmetimo kriterijumi.

3. ŠPSS klasifikuojamas pagal radinius cistoskopijos su hidrodistencija ir biopsijos metu į ŠPSS su Hunner'io opomis (pagal ESSIC klasifikaciją 3 tipas) ir ŠPSS be Hunner'io opų (pagal ESSIC klasifikaciją 1 ir 2 tipas).

4. Nors šio sindromo patofiziologija nėra iki galo aiški, tačiau manoma, kad tai – lėtinio šlapimo pūslės uždegimo pasekmė.

5. Europos urologų asociacijos gairės siūlo, jog ŠPSS turi būti diagnozuojamas remiantis esančiu skausmu, spaudimu ar diskomfortu

susijusiu su šlapimo pūsle ir kartu esančiu nors vienu šiam sindromui būdingu simptomu bei atmetus kitas galimas ligas ir, jei indikuotina, atlikti cistoskopiją su hidrodilatacija ir biopsija.

6. Šlapimo pūslės skausminis sindromas neturi gydymo, kuris užtikrintų pacientų visišką pasveikimą, todėl pagrindinis tikslas yra palengvinti simptomus ir pagerinti pacientų gyvenimo kokybę. Gydymas pradamas palaipsniui. Pirmiausiai taikomi konservatyvūs metodai, tada pereinama prie medikamentinio gydymo, jo kombinacijų, o nesant pagerėjimų svarstoma ir apie invazines gydymo galimybe.

Rekomendacijos	Tvirtumo įvertinimas
Siūlyti į potipius ir fenotipus orientuotą terapiją pirminiam šlapimo pūslės skausmo sindromui gydyti.	Stiprus
Visada apsvarstyti galimybę pasiūlyti multimodalinius elgesio, fizinius ir psichologinius metodus kartu su peroraliniu ar invaziniu ŠPSS gydymu.	Stiprus
Pateikti mitybos patarimus.	Silpnas
ŠPSS gydymui skirti amitriptiliną.	Stiprus
Siūlyti geriamąjį pentozano polisulfatą ŠPSS gydymui.	Stiprus
Pasiūlyti geriamąjį pentozano polisulfatą ir poodinį hepariną tiems, kurie mažai reaguoja į pentozano polisulfato monoterapiją.	Silpnas
Nerekomenduojama vartoti geriamųjų kortikosteroidų ilgalaikiam gydymui.	Stiprus
Prieš invazines priemones pasiūlyti intravesikalinį hialurono rūgšties arba chondroitino sulfato įvedimą.	Silpnas
Prieš invazines priemones, pasiūlyti intravesikalinį lidokaino ir natrio bikarbonato įvedimą.	Silpnas
Prieš labiau invazines priemones pasiūlyti intravesikalinį hepariną atskirai arba kartu su gydymu.	Silpnas
Netaikyti vien tik šlapimo pūslės praplėtimo ŠPSS gydymui.	Silpnas
Pasiūlyti botulino toksino A injekciją į šlapimo pūslę bei hidrodilataciją, jei intravesikalinio instiliavimo terapija buvo nesėkminga.	Stiprus
Pasiūlyti neuromoduliaciją prieš labiau invazines intervencijas.	Silpnas
Abliacinę ir (arba) rekonstrukcinę chirurgiją galima taikyti tik nepadėjus ankstesniems gydymo metodams ir ją gali atlikti tik patyrę ir ŠPSS išmanantys chirurgai, atlikę daugiadisciplinį įvertinimą, įskaitant skausmo valdymą.	Stiprus
Siūlyti transuretrinę šlapimo pūslės pažeidimų rezekciją (arba koaguliaciją, arba lazeriu), bet tik esant 3 C tipo ŠPSS.	Stiprus

Lentelė. Šlapimo pūslės skausminio sindromo gydymo rekomendacijų gairės [12]

Literatūros šaltiniai

1. Kuret T, Peskar D, Erman A, Veranič P (2021) A Systematic Review of Therapeutic Approaches Used in Experimental Models of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Biomedicines* 9:865
2. Colemeadow J, Sahai A, Malde S (2020) Clinical Management of Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis: A Review on Current Recommendations and Emerging Treatment Options. *Res Rep Urol* 12:331–343
3. Pape J, Falconi G, De Mattos Lourenco TR, Doumouchtsis SK, Betschart C (2019) Variations in bladder pain syndrome/interstitial cystitis (IC) definitions, pathogenesis, diagnostics and treatment: a systematic review and evaluation of national and international guidelines. *Int Urogynecol J* 30:1795–1805
4. Sun Y, Harlow BL (2019) The association of vulvar pain and urological urgency and frequency: findings from a community-based case–control study. *Int Urogynecol J* 30:1871–1878
5. Tailor V, Torella M, Manriquez V, Digesu GA (2020) Understanding bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J* 31:1495–1496
6. Jhang J-F, Ho H-C, Jiang Y-H, Lee C-L, Hsu Y-H, Kuo H-C (2018) Electron microscopic characteristics of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and their association with clinical condition. *PLoS ONE* 13:e0198816
7. Hernández-Hernández D, Padilla-Fernández B, Navarro-Galmés MÁ, Hess-Medler S, Castro-Romera MM, Castro-Díaz DM (2020) Sacral Neuromodulation in the Management of Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 15:83–92
8. Chuang Y-C, Weng S-F, Hsu Y-W, Huang CL-C, Wu M-P (2015) Increased risks of healthcare-seeking behaviors of anxiety, depression and insomnia among patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a nationwide population-based study. *Int Urol Nephrol* 47:275–281
9. Ahn ST, Jeong HG, Park TY, Kim JW, Park HS, Moon DG, Lee JG, Oh MM (2018) Differences in Urodynamic Parameters According to the Presence of a Hunner Lesion in Women With Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Int Neurourol J* 22:S55-61
10. Calik, Gokhan & Rosette, Jean. (2020). Bladder Pain Syndrome: A Review. *EMJ Urology*. 8. 10.33590/emjurol/20-00006.
11. Lopez SR, Mangir N (2021) Current standard of care in treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Therapeutic Advances in Urology* 13:175628722110224
12. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
13. Suskind AM, Berry SH, Ewing BA, Elliott MN, Suttorp MJ, Clemens JQ (2013) The Prevalence and Overlap of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome and Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome in Men: Results of the RAND Interstitial Cystitis Epidemiology Male Study. *Journal of Urology* 189:141–145
14. Clemens JQ, Meenan RT, Rosetti MCO, Brown SO, Gao SY, Calhoun EA (2005) Prevalence of interstitial cystitis symptoms in a

- managed care population. *Journal of Urology* 174:576–580
15. Clemens JQ, Meenan RT, Rosetti MCO, Gao SY, Calhoun EA (2005) Prevalence and incidence of interstitial cystitis in a managed care population. *Journal of Urology* 173:98–102
16. Roberts R o., Bergstralh E j., Bass S e., Lightner D j., Lieber M m., Jacobsen S j. (2003) Incidence of physician-diagnosed interstitial cystitis in Olmsted County: a community-based study. *BJU International* 91:181–185
17. Mattox TF (2004) Interstitial cystitis in adolescents and children: A review. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 17:7–11
18. Koçak T, Acar Ö, Tarhan F, Tefik T, Oktar TM, Tarcan T (2020) Bladder Pain Syndrome (Interstitial Cystitis) Consensus 2019: The Report of the Turkish Continence Society Bladder Pain Syndrome/ Interstitial Cystitis Working Group. *Journal of Urology* 192:251–262
19. Tung, A., Hepp, Z., Bansal, A., & Devine, E. B. (2017). Characterizing Health Care Utilization, Direct Costs, and Comorbidities Associated with Interstitial Cystitis: A Retrospective Claims Analysis. *Journal of managed care & specialty pharmacy*, 23(4), 474–482.
20. Hanno PM, Erickson D, Moldwin R, Faraday MM (2015) Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: AUA Guideline Amendment. *Journal of Urology* 193:1545–1553
21. Bharucha AE, Lee TH (2016) Anorectal and Pelvic Pain. *Mayo Clin Proc* 91:1471–1486
22. Bogart LM, Berry SH, Clemens JQ (2007) Symptoms of Interstitial Cystitis, Painful Bladder Syndrome and Similar Diseases in Women: A Systematic Review. *Journal of Urology* 177:450–456
23. Friedlander JI, Shorter B, Moldwin RM (2012) Diet and its role in interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) and comorbid conditions. *BJU Int* 109:1584–1591
24. Rothrock NE, Lutgendorf SK, Kreder KJ, Ratliff T, Zimmerman B (2001) Stress and symptoms in patients with interstitial cystitis: a life stress model. *Urology* 57:422–427
25. Powell-Boone T, Ness TJ, Cannon R, Lloyd LK, Weigent DA, Fillingim RB (2005) Menstrual cycle affects bladder pain sensation in subjects with interstitial cystitis. *J Urol* 174:1832–1836
26. Goldstein HB, Safaeian P, Garrod K, Finamore PS, Kellogg-Spadt S, Whitmore KE (2008) Depression, abuse and its relationship to interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 19:1683–1686
27. Watkins KE, Eberhart N, Hilton L, Suttorp MJ, Hepner KA, Clemens JQ, Berry SH (2011) Depressive disorders and panic attacks in women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a population-based sample. *Gen Hosp Psychiatry* 33:143–149
28. McKernan LC, Walsh CG, Reynolds WS, Crofford LJ, Dmochowski RR, Williams DA (2018) Psychosocial co-morbidities in Interstitial Cystitis/Bladder Pain syndrome (IC/BPS): A systematic review. *Neurourol Urodyn* 37:926–941
29. Chung K-H, Liu S-P, Lin H-C, Chung S-D (2014) Bladder pain syndrome/interstitial cystitis is associated with anxiety disorder. *Neurourol Urodyn* 33:101–105

30. Weissman MM, Gross R, Fyer A, Heiman GA, Gameroff MJ, Hodge SE, Kaufman D, Kaplan SA, Wickramaratne PJ (2004) Interstitial cystitis and panic disorder: a potential genetic syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 61:273–279
31. Rapariz-González M, Castro-Díaz D, Mejía-Rendón D, EURCIS (2014) Evaluation of the impact of the urinary symptoms on quality of life of patients with painful bladder syndrome/chronic pelvic pain and radiation cystitis: EURCIS study. *Actas Urol Esp* 38:224–231
32. Lai HH, Krieger JN, Pontari MA, Buchwald D, Hou X, Landis JR, MAPP Research Network (2015) Painful Bladder Filling and Painful Urgency are Distinct Characteristics in Men and Women with Urological Chronic Pelvic Pain Syndromes: A MAPP Research Network Study. *J Urol* 194:1634–1641
33. Tripp DA, Nickel JC, Wong J, et al (2012) Mapping of pain phenotypes in female patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis and controls. *Eur Urol* 62:1188–1194
34. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, et al (2008) Diagnostic Criteria, Classification, and Nomenclature for Painful Bladder Syndrome/Interstitial Cystitis: An ESSIC Proposal. *European Urology* 53:60–67
35. Fall M, Johansson SL, Aldenborg F (1987) Chronic interstitial cystitis: a heterogeneous syndrome. *J Urol* 137:35–38
36. Warren JW, Brown J, Tracy JK, Langenberg P, Wesselmann U, Greenberg P (2008) Evidence-based criteria for pain of interstitial cystitis/painful bladder syndrome in women. *Urology* 71:444–448
37. Sirinian E, Azevedo K, Payne CK (2005) Correlation between 2 interstitial cystitis symptom instruments. *J Urol* 173:835–840
38. Mazurick CA, Landis JR (2000) Evaluation of repeat daily voiding measures in the National Interstitial Cystitis Data Base Study. *J Urol* 163:1208–1211
39. Chen W, Ye D-Y, Han D-J, Fu G-Q, Zeng X, Lin W, Liang Y (2016) Elevated level of nerve growth factor in the bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a meta-analysis. *Springerplus* 5:1072
40. Lamb LE, Janicki JJ, Bartolone SN, Peters KM, Chancellor MB (2017) Development of an interstitial cystitis risk score for bladder permeability. *PLoS One* 12:e0185686
41. Bosch PC (2014) Examination of the Significant Placebo Effect in the Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Urology* 84:321–326
42. Jia X, Crouss T, Rana N, Whitmore KE (2020) Complementary and Alternative Medicine for the Management of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: a Recent Update. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 15:214–218
43. Cox A, Golda N, Nadeau G, Nickel JC, Carr L, Corcos J, Teichman J (2016) CUA guideline: Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/ bladder pain syndrome. *CUAJ* 10:136
44. Rabin C, O’Leary A, Neighbors C, Whitmore K (2000) Pain and depression experienced by women with interstitial cystitis. *Women Health* 31:67–81
45. Michael YL, Kawachi I, Stampfer MJ, Colditz GA, Curhan GC (2000) Quality of life among women with interstitial cystitis. *J Urol* 164:423–427

46. Weiss JM (2001) Pelvic floor myofascial trigger points: manual therapy for interstitial cystitis and the urgency-frequency syndrome. *J Urol* 166:2226–2231
47. Oyama IA, Rejba A, Lukban JC, Fletcher E, Kellogg-Spadt S, Holzberg AS, Whitmore KE (2004) Modified Thiele massage as therapeutic intervention for female patients with interstitial cystitis and high-tone pelvic floor dysfunction. *Urology* 64:862–865
48. Foster HE, Hanno PM, Nickel JC, et al (2010) Effect of amitriptyline on symptoms in treatment naïve patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol* 183:1853–1858
49. van Ophoven A, Pokupic S, Heinecke A, Hertle L (2004) A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 172:533–536
50. Greiman A, Cox L (2019) Pharmacotherapy for Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 14:365–376
51. Hanif AM, Armenti ST, Taylor SC, et al (2019) Phenotypic Spectrum of Pentosan Polysulfate Sodium–Associated Maculopathy: A Multicenter Study. *JAMA Ophthalmol* 137:1275
52. Sant GR, Propert KJ, Hanno PM, et al (2003) A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 170:810–815
53. Crescenze IM, Tucky B, Li J, Moore C, Shoskes DA (2017) Efficacy, Side Effects, and Monitoring of Oral Cyclosporine in Interstitial Cystitis-Bladder Pain Syndrome. *Urology* 107:49–54
54. Sairanen J, Forsell T, Ruutu M (2004) Long-term outcome of patients with interstitial cystitis treated with low dose cyclosporine A. *J Urol* 171:2138–2141
55. Sairanen J, Tammela TLJ, Leppilahti M, Multanen M, Paananen I, Lehtoranta K, Ruutu M (2005) Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study. *J Urol* 174:2235–2238
56. Kallestrup EB, Jorgensen SS, Nordling J, Hald T (2005) Treatment of interstitial cystitis with Cystistat: a hyaluronic acid product. *Scand J Urol Nephrol* 39:143–147
57. Gülpınar O, Kayış A, Süer E, Gökçe Mİ, Güçlü AG, Arıkan N (2014) Clinical comparison of intravesical hyaluronic acid and hyaluronic acid-chondroitin sulphate therapy for patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Can Urol Assoc J* 8:E610-614
58. Nickel JC, Hanno P, Kumar K, Thomas H (2012) Second multicenter, randomized, double-blind, parallel-group evaluation of effectiveness and safety of intravesical sodium chondroitin sulfate compared with inactive vehicle control in subjects with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology* 79:1220–1224
59. Nickel JC, Egerdie RB, Steinhoff G, Palmer B, Hanno P (2010) A multicenter, randomized, double-blind, parallel group pilot evaluation of the efficacy and safety of intravesical sodium chondroitin sulfate versus vehicle control in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology* 76:804–809
60. Davis EL, El Khoudary SR, Talbott EO, Davis J, Regan LJ (2008) Safety and efficacy of

the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial. *J Urol* 179:177–185

61. Chen J-L, Kuo H-C (2020) Clinical application of intravesical botulinum toxin type A for overactive bladder and interstitial cystitis. *Investig Clin Urol* 61:S33

62. Jhang J-F, Kuo H-C (2015) Novel Treatment of Chronic Bladder Pain Syndrome and Other Pelvic Pain Disorders by OnabotulinumtoxinA Injection. *Toxins (Basel)* 7:2232–2250

63. Giannantoni A, Gubbiotti M, Bini V (2019) Botulinum Neurotoxin A Intravesical Injections in Interstitial Cystitis/Bladder Painful Syndrome: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Toxins* 11:510

64. Liu H-T, Kuo H-C (2007) Intravesical botulinum toxin A injections plus hydrodistension can reduce nerve growth factor production and control bladder pain in interstitial cystitis. *Urology* 70:463–468

65. Giannantoni A, Costantini E, Di Stasi SM, Tascini MC, Bini V, Porena M (2006) Botulinum

A Toxin Intravesical Injections in the Treatment of Painful Bladder Syndrome: A Pilot Study. *European Urology* 49:704–709

66. Wang J, Chen Y, Chen J, Zhang G, Wu P (2017) Sacral Neuromodulation for Refractory Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis: a Global Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep* 7:11031

67. Alsulaiman OA, Saad S, Osman NI, Chapple CR (2021) Role of Surgery in Bladder Pain Syndrome. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 16:87–96

68. Homma Y, Akiyama Y, Tomoe H, et al (2020) Clinical guidelines for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int J Urol* 27:578–589

69. Peeker R, Aldenborg F, Fall M (2000) Complete transurethral resection of ulcers in classic interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 11:290–295

70. Rofeim O, Hom D, Freid RM, Moldwin RM (2001) Use of the neodymium: YAG laser for interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol* 166:134–136