

# Системный обзор и мета-анализ эффективности внутрипузырной терапии при мочепузырном болевом синдроме/интерстициальном цистите

Jayanta M. Barua<sup>1,2</sup>, Ignacio Arance<sup>3</sup>, Javier C. Angulo<sup>3</sup>, Claus R. Riedl<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Госпиталь Короля Джоржа (BHRUT), Илфорд, Великобритания

<sup>2</sup>Лондонская школа медицины и стоматологии, QMUL, Лондон, Великобритания

<sup>3</sup>Урологическая служба, Университетская клиника Хетафе, Европейский Университет Мадрида, Мадрид, Испания

<sup>4</sup>Отделение урологии, Landesklinikum Thermenregion, Баден, Австрия

*Int Urogynecol J (2016) 27:1137–1147. Перевод – Романюк М.Г., Украинский институт сексологии и андрологии*

Мочепузырный болевой синдром/интерстициальный цистит (МБС/ИЦ) является хроническим заболеванием, которое характеризуется постоянными позывами к мочеиспусканию и болью. Целью работы было сравнить клиническую эффективность существующих на рынке препаратов для внутрипузырной терапии МБС/ИЦ и оценить их фармакоэкономический эффект. Был проведен поиск в сервисах Pubmed/Medline статей по внутрипузырной терапии МБС/ИЦ. Всего найдено 345 публикаций, из которых 326 были исключены. Проведена статистическая оценка размера эффекта (РЭ) по степени уменьшения симптомов и по количеству пациентов, ответивших на терапию. Окончательный список, состоящий из 19 статей по внутрипузырной терапии МБС/ИЦ, состоял из 5 проспективных контролируемых исследований (КИ), остальные считались неконтролируемыми. Общее количество пациентов, которые вошли в исследование, составило 801, 228 из которых были в КИ. Среди КИ, самая большая ВЭ как по уменьшению симптоматики, так и по ответу на терапию, наблюдалась для высокомолекулярной гиалуроновой кислоты (ВМ-ГК), с похожими данными в двух неконтролируемых исследованиях. Количество внутрипузырных введений препарата для получения эффекта у пациента составляло 2,67 для полисульфата пентозана и 1,31 для ВМ-ГК, что превосходило все остальные препараты. ВМ-ГК была значительно более выгодной в отношении эффективности затрат, по сравнению с остальными схемами инстилляций. Данный мета-анализ сочетает в себе медицинские и фармакоэкономические аспекты и демонстрирует преимущество высокомолекулярной гиалуроновой кислоты перед другими препаратами для внутрипузырного введения. Прямого сравнения между различными препаратами не было проведено вследствие особенностей дизайна взятых для анализа исследований.

**Ключевые слова:** мочепузырный болевой синдром, интерстициальный цистит, внутрипузырная инстиляция, гиалуроновая кислота.

## Список сокращений:

МБС/ИЦ	– мочепузырный болевой синдром/интерстициальный цистит;
ХС	– хондроитина сульфат;
КИ	– контролируемое исследование;
ДС	– диметил сульфоксид;
РЭ	– размер эффекта;
ESSIC	– международное общество по исследованию ДГПЖ;
FDA	– Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов;
ГАГ	– глюкозаминогликаны;
ГА	– гиалуроновая кислота;
ВМ	– высокая молекулярная масса;
НМ	– низкая молекулярная масса;
ММ	– молекулярная масса;
НИДПП	– Национальный Институт по изучению Диабета, Пищеварения и заболеваний Почек;
НПТ	– необходимое количество приемов для ответа на терапию;
ППС	– полисульфат пентозана;
ТЧК	– тест на чувствительность к калию;
СОТ	– степень ответов на терапию;
НКИ	– неконтролируемые исследования;
ВАШ	– визуальная аналоговая шкала.

Мочепузырный болевой синдром/интерстициальный цистит (МБС/ИЦ) является хроническим заболеванием, характеризующимся персистирующими дизурическими симптомами и болью [1]. На сегодня патофизиология данного заболевания точно не определена, но считается, что ключевым механизмом, который лежит в основе функциональных, анатомических и симптоматических проявлений в большинстве случаев является нарушения на уровне уро-тканевого барьера.

Несмотря на то что результаты исследований достаточно спорные и окончательных выводов не было сделано, у группы пациентов с МБС/ИЦ был доказан дефект защитного слоя слизистой оболочки, выстеленной глюкозаминогликанами (ГАГ), соответственно, уро-тканевого барьера [2], подтверждаемый преимущественно при помощи теста на чувствительность к калию (ТЧК) [3–6] и на основании положительного ответа на ГАГ-восстанавливающие препараты.

ГАГ состоит из четырех структурных семейств (гепарин и сульфаты гепарина, хондроитин и дерматан сульфаты, гиалуронан и кератан сульфаты), его используют в течение последних нескольких десятилетий в виде внутрипузырных инстилляций в форме ГАГ-заместительной терапии с возможностью доставки высоких концентраций терапевтического агента к тканям-мишеням с минимальными рисками системных побочных эффектов [7, 8].

Разнообразие существующих терапевтических агентов для замещения ГАГ может привести к затруднению выбора при выборе оптимальной терапии для своих пациентов [9, 10], следовательно, выбор конкретной терапевтической схемы должен основываться на возможности уменьшения симптоматики, ее влияния на качество жизни пациента и на стоимости [9, 10].

Широко негласно использовали гепарин для терапии МБС/ИЦ. Полисульфат пентозана (ППС), полусинтетический гепариноподобный ГАГ с низкой молекулярной массой (НМ) традиционно использовали для пероральной терапии МБС/ИЦ. Он также доступен в продаже в форме внутрипузырных инстилляций. На сегодня гиалуронан, соль гиалуроновой кислоты (ГК) и хондроитин сульфат (ХС) являются двумя самыми часто используемыми ГАГ для внутрипузырной терапии, отдельно или в комбинации.

Другие внутрипузырные инстиляции, содержащие растворы анестетиков, таких, как лидокаин и бупивакаин, также используют в комбинации с бикарбонатом натрия с целью уменьшения болевого синдрома [11], хотя диметил сульфоксид (ДС) обладает спорным эффектом на чувствительные периферические нервы в мочевом пузыре [12], является единственным видом внутрипузырной терапии, одобренной FDA.

На сегодня восемь препаратов для внутрипузырной терапии МБС/ИЦ доступны в продаже в Европе (табл. 1).

**Внутрипузырные препараты для лечения МБС/ИЦ, их зарегистрированные торговые названия и фармакологические составляющие**

Препарат	Зарегистрированная торговая марка	Состав
ГК	Cystistat® Hyacyst® Uromac®	40 мг ВМ-ГК (0,08%) в 50 мл 40/120 мг ГК (0,08/0,24%) в 50 мл (ММ неизвестна) 100 мг НМ-ГК (0,2%) в 50 мл
ХС	Gepan instill® Uracyst®	80 мг ХС (0,2%) в 40 мл 400 мг ХС (2%) в 20 мл
ГК/ХС	laluril®	800 мг НМ-ГК (1,6%)/ 1г ХС (2%) в 50 мл
ППС <sup>а</sup>	Cyst-u-ron®	300 мг ППС (1%) в 30 мл
ДС	Rimso-50	27 г ДС (5,4%) в 500 мл

Примечания. ГК – гиалуронан, ХС – хондроитин сульфат, ППС – пентозан полисульфат натрия, ДС – диметил сульфоксид, ВМ – высокая молекулярная масса, ММ – молекулярная масса, НМ – низкая молекулярная масса.

<sup>а</sup> - Elmiron® является пероральной формой ППС (100 мг).

Несмотря на широкое клиническое использование каждого из этих препаратов, доказательная база, касающаяся их терапевтической эффективности, очень ограничена и преимущественно основывается на неконтролируемых исследованиях. Степень достоверности для использования этих препаратов составляла:

- 1В для ППС и гепарина,
- 2В для ГК и ХС в разных концентрациях [13].

**Цель мета-аналитического обзора** – прямое сравнение данных по клинической эффективности препаратов, доступных для внутрипузырной терапии, оценка их фармакоэкономической составляющей при принятии решения по выбору того или иного агента.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Обзор литературы

Для сравнительного поиска в литературе данных касательно внутрипузырной терапии были использованы рекомендации PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), данные, опубликованные в сервисах Pubmed/Medline с 1996 по 2014 гг. Словами поиска в Медицинском предметном рубрикаторе (MeSH) были: интерстициальный цистит, мочепузырный болевой синдром, внутрипузырная терапия, внутрипузырный хондроитин сульфат, внутрипузырный гиалуронан, внутрипузырный ППС, внутрипузырный ДС, внутрипузырный лидокаин.

### Критерии отбора

Поисковые системы Pubmed/Medline позволили найти публикации, касающиеся внутрипузырного лечения МБС/ИЦ. Из них во внимание брались слова только на английском или испанском языке, описывающие клинические результаты. Дальнейший анализ включал только те исследования, в которых был представлен один компонент или фиксированная комбинация, доступная в продаже. Исследования исключали, если они:

1. Выполнялись с использованием внутрипузырного введения «коктейлей».
2. Не описывали внутрипузырное лечение при МБС/ИЦ.
3. Оценивали другие различные смежные предметы, но не эффективность терапии (доклады случаев, выступления на конференциях и др.).
4. Считались обзором или мета-анализом.

### Получение данных и статистический анализ

Данные были получены из каждой публикации двумя независимыми обозревателями (СЛЛ и АМГ) и включали:

- тип исследования по наличию контрольной группы (контролируемые и неконтролируемые клинические исследования),

- рандомизацию (рандомизированные и нерандомизированные контролируемые исследования) или обзорные исследования (проспективные и ретроспективные),
- вид препарата для внутрипузырного введения,
- количество пациентов в начале исследования (анализ по намерению лечиться),
- количество пролеченных пациентов (анализ в соответствии с протоколом),
- количество пациентов, которые не пришли на очередной контрольный визит,
- режим терапии (общее количество инстилляций/частота инстилляций),
- диагностические инструменты/шкалы, используемые для оценки симптомов до и после лечения,
- степень ответа на терапию (СОТ), которая является процентом пациентов с уменьшением симптоматики после терапии из общего количества популяции исследования [15].

При отсутствии ясности определения СОТ и в соответствии с более ранними публикациями [16, 17], уменьшение  $\geq 2$  по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) считалось ответом на терапию. Процент тех, кто отвечает на терапию, вычисляли по z значению, которое определялось как пропорция ответивших на терапию внутри доверительного интервала 95% (ДИ 95%).

Различные препараты были сравнены в соответствии со средним уменьшением симптомов мочевого пузыря по ВАШ и по общей степени ответа, подсчитанного через определение показателя «d Кохена» [18], статистического показателя для определения размера эффекта (РЭ). Данный показатель основывается на разнице между средними значениями и средней разницей в пропорции пациентов с ответом на терапию, что позволяет сравнивать различия между двумя группами количественно при помощи стандартного отклонения. В то же время широко используемый показатель p показывает, существует ли эффект от использованной методики, однако он не определяет размер эффекта. Для показателя d Кохена, значение  $< 0,5$  говорит о маленьком РЭ,  $a > 1$  – как большом РЭ.

В КИ апостериорное определение составного ВАШ/РЭ отношения рисков (ОР) позволяет сравнить результаты различных внутрипузырных препаратов с группами плацебо/контрольными. Эти показатели также были использованы для подсчета количества процедур, необходимых для получения ответа.

Фармакоэкономическую оценку проводили путем умножения стоимости препарата на количество проведенных инстилляций в каждом КИ. Стоимость одной дозы и частота инстилляций (одна в неделю) были практически одинаковыми для препаратов ГК и ХС. Следовательно, фактор стоимости этих препаратов был принят за условную единицу.

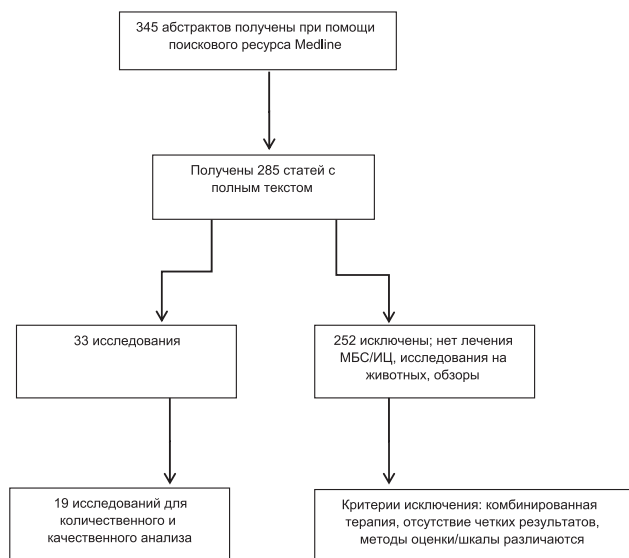


Рис. 1. Дизайн проводимого исследования

ППС является менее дорогим (стоимость одной инстилляции составляет 40% ГК/ХС, пероральная терапия – 20%), но должен применяться два или три раза в неделю, или инстилляции должны сопровождаться оральной терапией. Таким образом, фактор стоимости для внутривезикулярной терапии составил 0,4 для внутривезикулярной + оральной терапии – 0,6 в исследованиях ППС.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Поиск в Medline выдал 345 публикаций. Сначала были просмотрены все названия и абстракты, чтобы определить исследования, которые напрямую не соответствуют МБС/ИЦ или внутривезикулярному лечению МБС/ИЦ, обзоры и другие типы публикаций, которые не подходят к этому анализу.

Из 33 исследований, выбранных в соответствии с указанными критериями, 11 (33,33%) оценивали внутривезикулярную терапию ВМ-ГК 0,08% (из них одна статья описывала использование гепарина внутривезикулярно), 7 исследований презентовали терапию 0,2% ХС (21,21%) и в 3 исследованиях использовался 2% ХС (9,09%). Результаты комбинированного использования НМ-ГК + 2% ХС были представлены в 4 (12,12%) статьях, внутривезикулярное применение ППС описывалось в 3 (9,09%) статьях, в 2 (6,06%) – лидокаина, в 3 (9,09%) – результаты применения ДС. Публикации по использованию НМ-ГК в монотерапии для лечения МБС/ИЦ отсутствовали.

Основным критерием исключения исследований были:

- сообщения о комбинированной терапии не-ГАГ-препаратами,
- сообщения о дублировании пациентов (одни и те же популяции пациентов),
- результаты, которые невозможно сравнить стандартным путем, так как были использованы другие инструменты для оценки результатов.

Таким образом, две статьи по НМ-ГК были исключены из дальнейшего анализа, так как в них описывались комбинации с подщелоченным лидокаином [19] или пероральным ППС [20]. Две публикации с ДС были исключены из-за использования комбинированной терапии: ДС + гидрокортизон + сульфат гепарина [21] и ДС + триамцинолон [22]. Одно исследование с использованием комбинации 1,6% НМ-ГК + 2% ХС [23] было исключено из-за большого количества совпадений с другой публикацией [24].

Большинство отобранных публикаций описывали терапию МБС/ИЦ, кроме двух статей по 0,2% ХС, в которых препарат применяли пациенты с гиперактивным мочевым пузырем [25, 26], а также для профилактики лучевого цистита [27]. Две из исключенных статей сообщали об эффективной комбинации гепарина и лидокаина как скорой помощи, уменьшающей болевой синдром при острых состояниях.

Два исследования по ВМ-ГК в концентрации 0,08% были исключены, потому что для оценки симптомов использовались другие нестандартизированные шкалы [30, 31], а в одном исследовании, в котором пациенты получали внутривезикулярные инстилляции НМ-ГК 1,6% + ХС 2%, были пропущены данные ВАШ боли [32]. Полный текст одной из статей с 0,2% ХС [33] не был найден после поиска в нескольких базах данных. Всего было исключено 14 публикаций (рис. 1).

Окончательный список из 19 статей по внутривезикулярной терапии МБС/ИЦ был затем качественно и количественно проанализирован: 5 исследований были проспективными контролируемые [34–38], в 1 сравнивались различные препараты для внутривезикулярного введения [39], 1 исследование было ретроспективным [40], и еще 1 сравнивало различные режимы терапии одного и того же препарата [41]. Остальные исследования были неконтролируемые клиническими исследованиями (табл. 2).

### Характеристики пациентов

Окончательный список из 19 статей соответствовал 801 пациенту, из которых 228 входили в контролируемые исследования. Только 4 исследования включали как мужчин, так и женщин [15, 35, 44, 45], остальные представляли данные только пациенток женского пола.

Диагноз МБС/ИЦ во всех исследованиях был установлен в соответствии с критериями НИДШ/Национального Института Здоровья (одно включало цистоскопическое исследование [42]), кроме трех публикаций (критерии ESSIC [40], методические рекомендации Восточной Азии [41] или клиническая оценка + цистоскопия [38]).

Также были отмечены другие значимые отличия: шесть исследований включали «рефрактерных к лечению пациентов», в том числе случаи неадекватного ответа на предыдущее лечение МБС/ИЦ, такое, как внутривезикулярное введение ДС [15], гепарина и/или ППС [15, 41] и/или пероральная терапия [24, 43, 47]. Одно исследование включало первичных пациентов (без специфической предыдущей терапии) с положительным ТЧК и уменьшением по шкале симптомов  $\geq 2$  баллов после первой инстилляции 0,2% ХС [44].

### Схемы инстилляций

Первичную терапию инстилляциями проводили ежедневно в 73,7% исследований, но в различные периоды наблюдения (табл. 2). Процедура инстилляций была одинакова во всех исследованиях за исключением одного, в котором растворы лидокаина и бикарбоната натрия вводили перед ППС для уменьшения дискомфорта, связанного с процедурой, а также для того, чтобы пациентка могла дольше задерживать введенный препарат внутри [38].

### Оценка эффективности

В большинстве исследований первую оценку симптомов выполняли на 12 нед с использованием различных шкал. Среди них чаще всего применяли Индекс Симптомов и Проблем O'Leary-Sant (ICSI/ICPI), ВАШ для оценки боли и шкала Боли, Императивных позывов и Дизурии (PUF).

В соответствии с дизайном, исследования классифицировались на контролируемые (табл. 3) и неконтролируемые (табл. 4). Все исследования сообщали об уменьшении по-

Все исследования, включенные в сравнительный анализ

Исследование (литература)	Терапия	Тип исследования	Общая популяция	Протокол инстилляций	Наблюдение	Шкала оценки
Morales с соавт. [15]	0,8% ВМ-ГК (Cystistat®)	НКИ	25	Еженедельно 4 нед и ежемесячно на 12 мес	12 мес	ВАШ боли
Kallestrup и соавт. [42]		НКИ	48	Еженедельно 4 нед и ежемесячно на 2 мес	3 года	ВАШ боли
Gupta с соавт. [43]		НКИ	38	Еженедельно 6 нед	6 нед	ICSI-ICPI
Riedl с соавт. [16]		НКИ	121	Еженедельно и в ответ на симптоматику	6,5 мес	ВАШ боли
Engelhardt с соавт. [40]		НКИ	70	Еженедельно 10 нед	4,9 года	ВАШ боли
Shao с соавт. [34]		КИ	31	После растяжения водой, еженедельно 4 нед и ежемесячно на 2 мес	9 мес	ВАШ боли
Lai с соавт. протокол А <sup>a</sup> [41]		НКИ	30	Еженедельно 4 нед и ежемесячно на 5 мес	6 мес	ВАШ боли/ ICSI-ICPI
Lai с соавт. проткол В <sup>a</sup> [41]		НКИ	30	Каждые 2 нед	6 мес	ВАШ боли/ ICSI-ICPI
Steinhof с соавт. [44]	0,2% ХС (Gepan instill®)	НКИ	18	Еженедельно 4 нед и ежемесячно на 12 мес	12 мес	ICSI-ICPI
Nordling и van Ophoven [45]		НКИ	165	Еженедельно 4–6 нед и один раз через месяц	3 мес	ВАШ боли
Nickel с соавт. [46]	2% ХС (Uracyst®/ Uropol S®)	НКИ	53	Еженедельно 4 нед и ежемесячно на 4 мес	6 мес	ВАШ боли/ ICSI-ICPI
Nickel с соавт. [35]		КИ	65	Еженедельно 6 нед	3 мес	ВАШ боли/ ICSI-ICPI
Nickel с соавт. [36]		КИ	98	Еженедельно 7 нед	3 мес	ВАШ боли/ ICSI-ICPI
Porru с соавт. [24]	1,6% НМ-ГК + 2% ХС (Ialuri®)	НКИ		Еженедельно 12 нед и раз в две недели 6 мес	6 мес	ВАШ боли/ ICSI-ICPI
Porru с соавт. [47]		НКИ	22	Еженедельно 8 нед и раз в две недели 6 мес	6 мес	ВАШ боли/ ICSI-ICPI
Bade с соавт. [48]	и-ППС 300 мг <sup>b</sup> (Elmiron®)	НКИ	20	Каждые 2 недели 3 мес	3 мес	Нет данных
Bade с соавт. [37]		КИ	9	2 раза в неделю 3 мес	3 мес	ICSI-ICPI
Daha с соавт. [17]		НКИ	19	2 раза в неделю 10 нед; ежемесячно 6 мес	12 мес	ICSI-ICPI
Davis с соавт. [38]	и-ППС 200 мг <sup>c</sup> + ежедневно о-ППС 400 мг (Elmiron®)	КИ	41	Дважды в неделю 18 нед	18 нед	ВАШ боли/ ICSI-ICPI
Sairanen с соавт. [39]	ДС	НКИ	37	Еженедельно 6 нед	3 мес	ВАШ боли

Примечание: КИ – контролируемые исследования, НКИ – неконтролируемые исследования, ВАШ – визуальная аналоговая шкала, ICSI-ICPI – Шкала симптомов и проблем O’Leary–Sant, и-ППС-ППС для внутрипузырного введения, о-ППС-ППС для перорального применения.

<sup>a</sup> – Lai с соавт. описывали два эффективных протокола с ВМ-ГК в одной публикации

<sup>b</sup> – внутрипузырная инстиляция 300 мг (три капсулы) Elmiron + смешанный с 50 мл 0,9% хлорида натрия

<sup>c</sup> – 200 мг или 2 капсулы смешанные с 30 мл стерильного нормального физиологического раствора.

казателей ВАШ болевого синдрома после лечения, включая КИ с использованием плацебо/неактивного контрольного вещества (см. табл. 3). Размер эффекта по уменьшению ВАШ был подсчитан для каждого КИ и показал достоверную разницу между активной и контрольной группами во всех, кроме одного исследования, которое сравнивало 2% ХС с плацебо [36]. Самый большой РЭ среди всех КИ был для ВМ-ГК в исследовании Shao с соавт. (рис. 2) [34], со схожими показателями в двух НКИ с ВМ-ГК [16, 40] по самому большому значению «d» для изменений ВАШ. Самым близким к этому снижению ВАШ был результат, полученный при использовании 300 мг ППС внутрипузырно [47].

Степень ответов на терапию были сравнены между группами исследования по определенному РЭ только в исследовании Shao с соавт. [34] с ВМ-ГК (d=2,68 [ДИ95%: 1,82–3,53] по сравнению с d=0,88 [ДИ95%: 0,01–1,76] для пациентов без внутрипузырной терапии (рис. 3). В КИ с ВМ-ГК и 0,2% ХС были показаны более высокие степени ответа, при том, что для обоих препаратов (ВМ-ГК и 0,2% ХС) этот показатель достоверно не отличался.

Апостериорный подсчет РЭ, основанный на улучшении ВАШ плюс степень ответа, выявил значительные различия между исследованиями и разными препаратами, что показано на рис. 4. Показатель отношения рисков (ОР) был самым высоким для ВМ-ГК в исследовании Shao с соавт. [34], на втором месте внутрипузырное введение 300 мг ППС, описанное Bade с соавт. [37].

#### Фармакоэкономическая оценка/эффективность затрат

НПТ для ответа на внутрипузырную терапию варьировало от 1,33 (ВМ-ГК) до 14,81 (2% ХС), с отрицательным значением для комбинации с ППС (табл. 5). С таким низким НПТ, ВМ-ГК также превосходила по экономической эффективности и эффективности затрат другие препараты и схемы лечения.

#### Обсуждение

Данный мета-анализ внутрипузырной терапии МБС/ИЦ четко демонстрирует дилемму низкой научной достоверности существующих данных по этой болезни. Вследствие раз-



Таблица 3

Размер эффекта по среднему уменьшению показателя ВАШ боли (12 нед) и степень ответа для контролируемых исследований

Исследование	Терапия	Общее число пациентов	Общее количество инстилляций на 12-й неделе	ВАШ до лечения		ВАШ после лечения		ВАШ	Степень ответа, %	ВАШ размер эффекта			Размер эффекта по степени ответа		
				Среднее	CO	Среднее	CO			d	Минимум	Максимум	d	Минимум	Максимум
Shao с соавт. [34]	Контроль Cystistat®	11 18	6 6	7,1 7,1	1 1,1	6,6 3,4	0,7 1	0,50 3,70	18,2 93,3	0,59 3,52	-0,27 2,48	1,44 4,57	0,88 2,62	0,01 1,73	1,76 3,51
Lai с соавт. <sup>a</sup> [41]	Cystistat® Cystistat®	29 30	9 12	3,28 3,3	2,45 2,38	2,13 2,0	2,67 2,02	1,15 1,3	69,0 70,0	0,45 0,59	-0,07 0,07	0,97 1,11	1,77 1,77	1,16 1,17	2,38 2,37
Nickel с соавт. [35]	Плацебо Uracyst®	30 29	6 6	6,2 6,5	1,31 1,33	4,1 4,8	1,98 1,74	2,10 1,70	23,3 41,45	1,28 1,11	0,72 0,55	1,83 1,66	1,01 1,4	0,47 0,82	1,54 1,97
Nickel с соавт. [36]	Плацебо Uracyst®	40 41	8 8	6,38 6,5	1,83 1,81	4,66 4,35	2,84 2,95	1,72 2,15	31,3 38	0,74 0,9	0,28 0,45	1,19 1,36	1,95 1,81	1,42 1,3	2,49 2,33
Bade с соавт. [37]	Плацебо и-ППС 300 мг <sup>b</sup>	10 9	24 24	- -	- -	- -	- -	- -	20,0 40,0	- -	- -	- -	0,93 1,46	0,0 0,42	1,85 2,5
Davis с соавт. [38] <sup>a</sup>	Плацебо+ ежедневно о-ППС 400 мг и-ППС 200 мг <sup>c</sup> + ежедневно о-400 мг	20 20	36 36	4,7 4	1,3 0,7	3,2 2		1,50 2,0	90,0 85,7	0,86 1,54	0,21 0,83	1,50 2,24	2,5 2,37	1,67 1,58	3,33 3,15
Sairanen с соавт. [39]	ДС БЦЖ	37 31	6 6	6,4 6,8	2,1 2,1	- -	- -	- -	30,0 11,0	1,08 -	0,59 -	1,56 -	1,16 0,68	0,67 0,21	1,65 1,14

Примечания: ВАШ – визуальная аналоговая шкала, d – показатель d Кохена, и-ППС – внутрипузырное введение ППС, о-ППС – пероральный прием ППС, ДС – диметил сульфат, БЦЖ – внутрипузырная вакцина Кельметта–Жерена;  
a – Результаты на 24-й неделе  
b – Внутрипузырная инстилляционная 300 мг (три капсулы) Elmiron + смешанный с 50 мл 0,9% хлорида натрия  
c – 200 мг или 2 капсулы, смешанные с 30 мл стерильного нормального физраствора.

Таблица 4

Размер эффекта для неконтролируемых исследований

Исследование	Терапия	Общее число пациентов	Общее количество инстилляций на 12-й неделе	ВАШ до лечения		ВАШ после лечения		ВАШ	Степень ответа, %	ВАШ размер эффекта			Размер эффекта по степени ответа		
				Среднее	CO	Среднее	CO			d	Минимум	Максимум	d	Минимум	Максимум
Morales с соавт. [15]	0,8% BM-ГК (Cystistat®)	25	6	6,7	2,45	2,7	3,67	4,00	71,0	1,31	0,70	1,92	2,00	1,32	2,68
Kallestrup с соавт. [42]		20	6	4,7	2,3	3,3	3,0	1,40	65,0	0,53	-0,10	1,16	1,88	1,13	2,62
Gupta с соавт. [43] <sup>a</sup>		20	6	-	-	-	-	-	55,6	-	-	-	1,68	0,96	2,40
Riedl с соавт. [16]		121	12	8,5	1,7	3,5	2,7	5,00	85,0	2,27	1,95	2,60	2,35	2,02	2,67
Engelhardt с соавт. [40]		48	10	8,15	1,7	2,71	1,96	5,44	85,0	2,97	2,39	3,55	2,35	1,83	2,87
Steinhof с соавт. [44] <sup>b</sup>	0,2%XC (Gepan instill®)	13	-	-	-	-	-	-	92,3	-	-	-	2,58	1,83	3,33
Nordling и van Ophoven [45]		165	8	5,2	2,57	3,3	2,57	1,90	76,7	0,74	0,52	0,96	2,13	1,86	2,4
Nickel с соавт. [46]	2%XC (Uracyst®/ Uropol S®)	53	10	6,9	1,8	4,3	2,3	2,60	60,0	1,27	0,85	1,69	1,77	1,32	2,22
Porru с соавт. [24]	1,6%ГК+2% XC (Ialuril®)	23	12	5,4	2,8	3,6	2,5	1,80	46,0	0,68	0,08	1,27	1,49	0,84	2,14
Porru с соавт. [47]		20	10	5,6	2,3	3,2	3,1	2,40	53,48	0,89	0,24	1,54	1,64	0,92	2,36
Bade с соавт. [48]	и-ППС 300 мг	6	24	7,5	1,38	4,17	2,3	3,33	66,7	1,81	0,47	3,15	1,91	0,55	3,28
Daha с соавт. [17]		25	22	-	-	-	-	-	16,0	-	-	-	0,82	0,25	1,4

Примечания: ВАШ – визуальная аналоговая шкала, d – показатель d Кохена, и-ППС – внутрипузырная инстилляционная 300 мг (три капсулы) Elmiron + смешанный с 50 мл 0,9% хлорида натрия; <sup>a</sup> – 6 нед; <sup>b</sup> – 24 нед.

Фармакоэкономическая оценка

Препарат	0,8% ВМ-ГК (Cystistat®)	2%ХС(Uracyst®/Uropol-S®)		и-ППС 300 мг (Elmiron®)	и-ППС 200 г + о-ППС 400 мг (Elmiron®)
Исследование	Shao с соавт. [34]	Nickel с соавт. [35]	Nickel с соавт. [36]	Bade с соавт. [37]	Davis с соавт. [38]
Стоимость инстилляции	1	1	1	0,4	0,6
Количество инстилляций	6	6	8	24	36
Стоимость лечения (СЛ)	6	6	8	9,6	21,6
Процент тех, кто ответил – плацебо/контроль	0,182	0,233	0,313	0,200	0,90
Процент тех, кто ответил – активная терапия	0,933	0,4145	0,38	0,40	0,857
Отношение рисков (95%ДИ)	76,5 (6,08; 963,06)	2,33 (0,76; 7,17)	1,35 (0,58; 3,11)	3,19 (0,42; 24,38)	0,67 (0,10; 4,48)
Абсолютное уменьшение риска (95%ДИ)	-0,75 (-1,0; -0,50)	-0,18 (-2,88; 0,18)	-0,07 (-0,26; 0,12)	-0,20 (-0,59; 0,19)	0,04 (-0,16; 0,24)
НПТ (95%ДИ)	1,33 (1,0; 2,0)	5,51 (2,4; 18,84)	14,81 (3,92; 8,31)	2,67 (0,36; 19,71)	-23,33(-4,13; 6,40)
Экономическая эффективность (СЛ/% тех, кто ответил)	6,43	14,49	21,05	21,62	25,20
Эффективность затрат (СЛ*НПТ)	7,98	33,06	118,48	25,63	503,93

Примечания: ВМ-ГК – высокомолекулярная гиалуроновая кислота, ХС – хондроитина сульфат, и-ППС – интравезикальный пентозан полисульфат, о-ППС – пероральный прием пентозан полисульфата, НПТ – необходимое количество приемов для ответа на терапию.

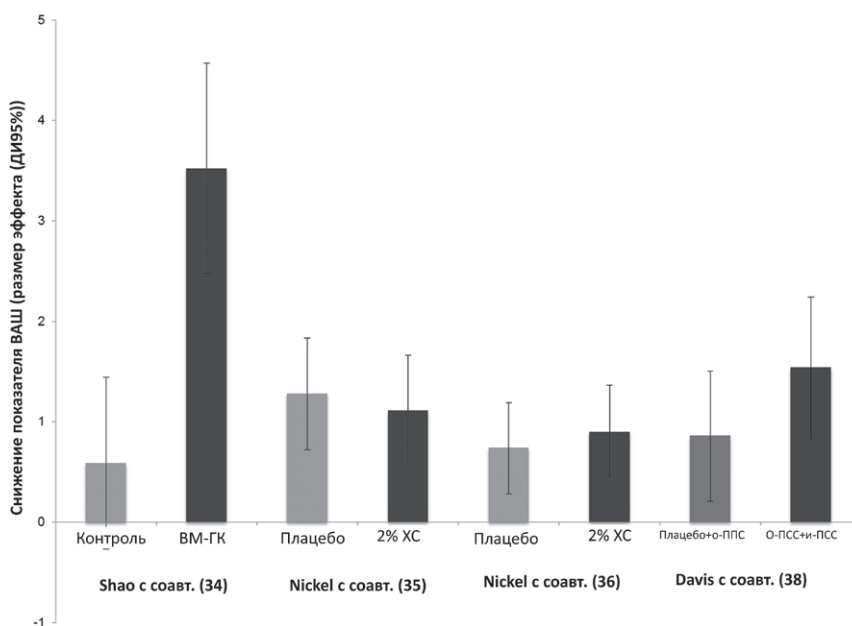


Рис. 2. Рандомизированные контролируемые исследования: размер эффекта среднего уменьшения ВАШ

личных мнений касательно этиологии заболевания и низкой его распространенности, большинство популяций в статьях достаточно гетерогенны.

Отсутствие всемирно принятых инструментов для оценки эффективности привело к исключению некоторых исследований и мета-аналитического обзора, потому что полученные результаты невозможно было сравнить.

Даже после тщательного отбора 19 статей мы все еще имеем гетерогенную популяцию из 801 пациента (преимущественно женщин), у которых диагностировано МБС/ИЦ

в соответствии с четырьмя различными диагностическими критериями, и которые якобы были «рефрактерны к терапии» в 6 исследованиях и «первичными» в одном исследовании. Различия в дизайне также играют важное значение, так как только 5 (26%) исследований сравнивали внутрипузырные препараты с плацебо или неактивными контрольными препаратами, в то время как остальные относились к неконтролируемым или обзорным исследованиям.

Длительность лечения и частота инстилляций также отличалась: еженедельные инстилляций первично выполняли

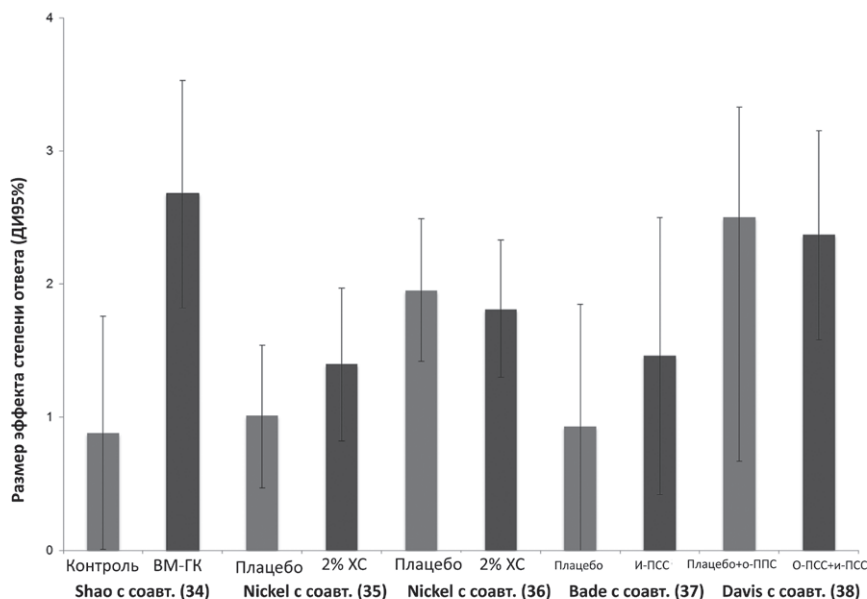


Рис. 3. Рандомизированные контролируемые исследования: размер эффекта степени ответа

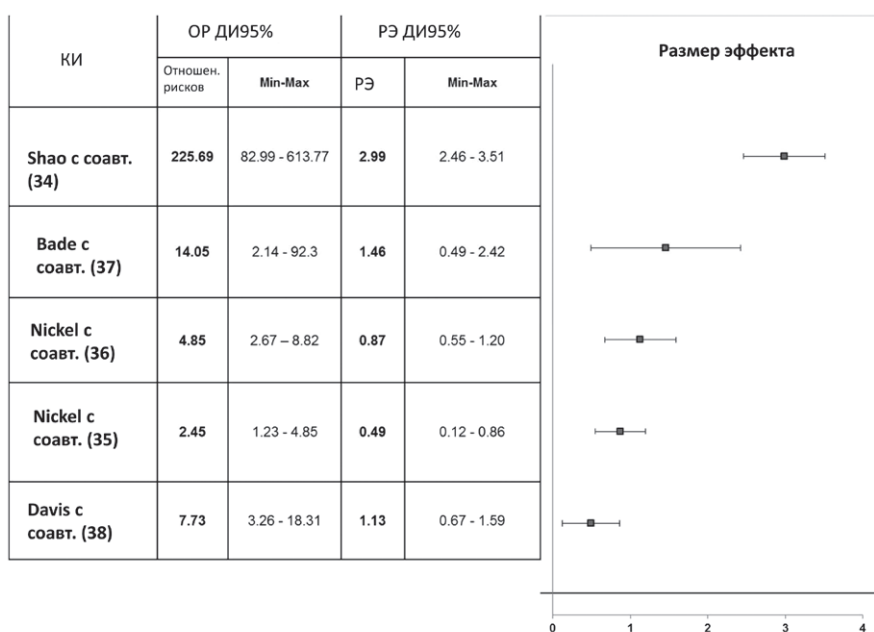


Рис. 4. Сочетанный размер эффекта по степени ответа и снижению ВАШ

в 15 исследованиях, каждые две недели и два раза в неделю проводили каждое из исследований. Длительность терапии варьировала от 6 нед до 12 мес, период наблюдения после лечения составлял от 3 мес до 5 лет.

Все инструменты/шкалы, используемые для оценки результата лечения (Шкала O'Leary-Sant, PUF и ВАШ для болевого синдрома) могут оценить эффект от терапии, но их невозможно сравнить друг с другом. Также не существует общепринятого определения касательно процента регрессии симптомов, что считается ответом на терапию. Вдобавок от-

носительно маленькие различия по ВАШ болевого синдрома до и после терапии могут быть достоверны статистически, но не значительны клинически. С целью улучшения баланса между научными и клиническими результатами и для получения максимума информации из выбранного списка оцененных исследований по внутрисуставной терапии МБС/ИЦ была использована усовершенствованная статистическая техника – показатель  $d$  Кохена вместе с доверительными интервалами – при мета-аналитическом обзоре, чтобы стало возможно сравнить выбранные гетерогенные исследования между собой.

Интересно, что улучшение симптомов наблюдалось во всех случаях, включая группы с плацебо/неактивным компонентом. При этом максимальный размер эффекта ( $d > 2$ ) в отношении уменьшения симптомов был найден в 3 исследованиях, с ВМ-ГК [16, 34, 40].

С учетом степени ответа, определение размера эффекта показало схожие результаты для ВМ-ГК и 0,2% ХС + ППС. Если в анализ включать лишь КИ, то ВМ-ГК была значительно лучше других препаратов (табл. 3). На втором месте по результату было внутривезикулярное введение ППС [37] и комбинация внутривезикулярного введения ППС и орального применения [38]; последнюю комбинацию описывали Davis с соавт. [38], однако была показана лучшая степень ответа у пациентов, которые получали ППС перорально в монотерапии (90% против 85,7%).

С фармакоэкономической точки зрения по КИ, четкое преимущество наблюдалось для ВМ-ГК: НПТ для ответа на терапию было 1,31 для ВМ-ГК по сравнению с 2,74 дня для внутривезикулярного ППС и 5,51 – для 2% ХС. Эффективность затрат (стоимость инстилляции × НПТ) и экономическая эффективность (стоимость лечения/количество ответивших на терапию) были выше для ВМ-ГК. Экономическая эффективность была менее половины для ХС и около трети для ППС по сравнению с ВМ-ГК, а эффективность затрат была меньше 25% для ХС по сравнению с ВМ-ГК. Однако эти результаты основываются на небольшом количестве исследований.

Настоящий мета-анализ добавляет важную информацию к уже опубликованным данным и частично противоречит системным обзорам, которые были в прошлом опубликованы. В частности, показатель размера эффекта по результатам терапии делает возможным сравнивать результаты разных продуктов ГАГ для МБС/ИЦ.

Madersbacher с соавт. [7] искал в литературе данные по всем формам хронических циститов, включая лучевой цистит, и также гиперактивный мочевого пузыря (ГАМП) (который не считается формой хронического цистита) и исключил все, кроме 27 публикаций для дальнейшего анализа. Они определили, что ХС лучше, чем другие ГАГ препараты. Однако в их обзоре, у 368 пациентов, которые получали терапию ХС, был установлен диагноз ГАМП, 20 пациентов – диагноз лучевого цистита [27], и только 118 пациентам был поставлен чистый диагноз МБС/ИЦ. Также авторы указали, что не наблюдалось достоверного преимущества перед контролем в одном из контролируемых исследований с 2% ХС.

Giannantoni с соавт. [49] оценивали КИ и НКИ с различными видами терапий МБС/ИЦ, включая поведенческую, диетологическую, интервенционную, фармакологическую

и хирургическую методики. В их системный обзор не было включено ни одно исследование с использованием ГК. Учитывая большое количество публикаций по использованию ГК при МБС/ИЦ, в которых препараты кислоты показывают преимущество над другими внутривезикулярными препаратами, этот обзор нельзя считать полным. Авторы сделали заключение, что данные о терапии МБС/ИЦ ограничены, и что только пероральные препараты циклоспорин А и амитриптилин показали достоверный размер эффекта на классические симптомы МБС/ИЦ – боль и частые мочеиспускания.

Fall с соавт. [13] изучали литературу для нахождения терапевтических решений при МБС/ИЦ. Их заключениями были: уровень доказательности (УД) 1b/ степень значимости (СН) А – для ППС, УД 2b/ СН В для ГК и ХС, и УД 3/ СН С для внутривезикулярного гепарина.

Обзор, проведенный Matsuoka с соавт. (50), включал 4 терапевтических варианта для МБС/ИЦ: резинифератоксин, Бацилла Кельмета-Жерена (БЦЖ), оксипутилин и подщелоченный лидокаин. Поскольку никаких препаратов ГАГ не оценивали, их результаты невозможно сравнить с нашим анализом.

## ВЫВОДЫ

Настоящий мета-аналитический обзор подтверждает данные о положительном эффекте внутривезикулярной терапии ГАГ для МБС/ИЦ, и говорит о том, что такая терапия достоверно улучшает симптомы пациентов. Единичные статьи говорят о том, что полная и перманентная ремиссия возможна в подгруппе пациентов, которые точно еще не были определены [40, 42].

Если учесть вместе медицинские и фармакоэкономические аспекты, ВМ-ГК обладает определенными преимуществами перед другими препаратами для инстилляций. Несмотря на эти данные, прямого сравнения между разными препаратами не было проведено до сих пор в правильно разработанном контролируемом исследовании.

Данный мета-анализ значительно страдает от того, что количество контролируемых исследований по внутривезикулярной терапии при МБС/ИЦ ограничено, а также от нестандартизированных инструментов оценки ответа. Многие исследования должны были быть выключены из-за невозможности сравнить их результаты по разным шкалам, так как в них приводились различные терапевтические схемы, и были другие критерии включения. Однако он дает полное резюме всех существующих на сегодня данных и путем оценки размера эффекта делает возможным сравнить релевантность отдельных исследований.

### **Комментарий профессора, д-ра мед. наук И.И. Горпинченко (Украинский институт сексологии и андрологии)**

Данный мета-аналитический обзор является практически первым, проведенным по всем правилам, исследованием, касающимся лечения интерстициального цистита препаратами для внутривезикулярного введения, несмотря на огромное количество статей и публикаций. Он показывает явные преимущества внутривезикулярной формы высокомолекулярной гиалуроновой кислоты при мочепузырном болевом синдроме как с клинической, так и с экономической точки зрения. На сегодня в Украине есть препарат, относящийся к данной группе – Инстилан (компания «Юрия-фарм»). В институте УИСА активно применяется данный препарат при лечении мочепузырного болевого синдрома/интерстициального цистита. Инстилан применяется в виде раствора 0,16% 50 мл для инстилляций в мочевой пузырь на 30-60 мин. Инстилляцию проводят 1 раз в неделю первые 2 мес, затем по 1 инстилляции ежемесячно. Нами накоплен положительный опыт применения высокомолекулярной гиалуроновой кислоты, который будет описан в виде проспективного исследования

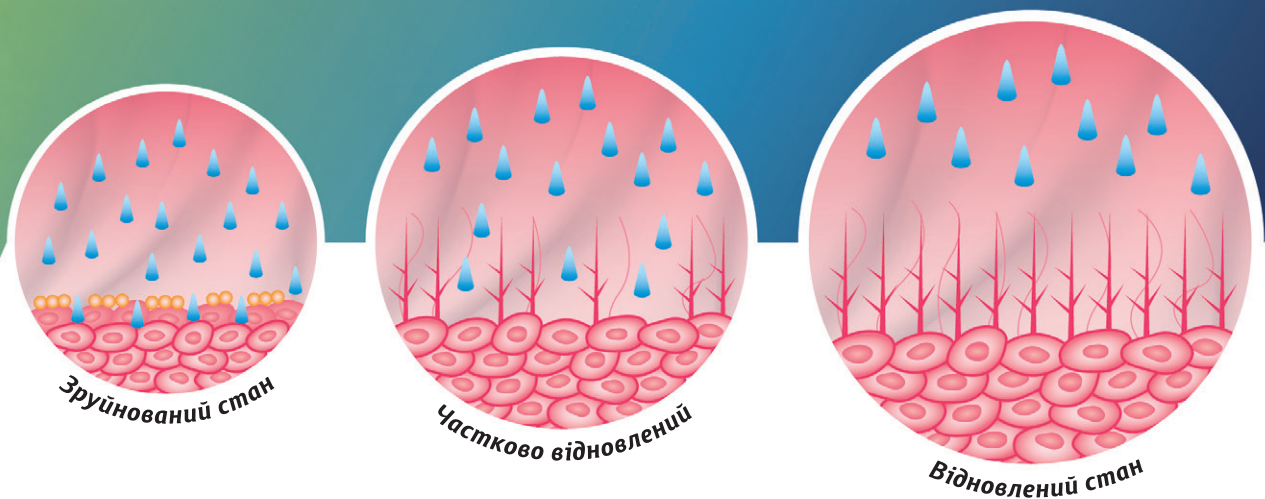


# INSTYLAN

**ІНСТІЛАН**

розчин стерильний на основі гіалуронової кислоти для інтравезикального введення

## Природне відновлення бар'єрної функції сечового міхура



- ▼ відновлює та захищає пошкодженний глікозаміноглікановий шар слизової оболонки сечового міхура;
- ▼ прискорює регенерацію пошкодженого уротелію;
- ▼ знижує подразнення сечового міхура та сприяє ліквідації болювого синдрому;
- ▼ сприяє нормалізації сечовипускання.



Скорочена інструкція для медичного застосування виробу медичного призначення INSTYLAN (Інстілан) – розчин стерильний на основі гіалуронової кислоти для інтравезикального введення. Склад: Гіалуронат натрію – 80 мг, Фосфатний буфер рН 7,3 – до 50 мл. Показання до застосування. Розчин призначено для тимчасового захисту та відновлення слизової оболонки сечового міхура при різних маніпуляціях (уретро-цистоскопія, променева терапія та інше). Хронічний/рецидивуючий цистит, променеви цистит, інтерстціальний цистит, гіперактивний сечовий міхур, затримка сечі або утворення пухлин, що викликані циститом. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонента. Вагітні жінки та жінки, які годують грудьми. Діти. Спосіб застосування та дози. INSTYLAN призначений для інстиляції в сечовий міхур, яку повинен виконувати лікар, що має спеціальну підготовку, у спеціально обладнаному приміщенні, з дотриманням всіх правил асептики. INSTYLAN вводиться внутрішньоміхурово, 1 раз на тиждень. Курс складає від 4-х до 12-ти інстиляцій. Перед застосуванням температура пакету повинна бути не менше 20°C. Перед введенням INSTYLAN слід спорожнити сечовий міхур. INSTYLAN вводиться в порожнину сечового міхура за допомогою урологічного катетера на строк від 30-ти хвилин до 2-х годин. PC M03 УКРАЇНИ № 13660/2014 від 16.10.2014

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hanno P, Dmochowski R (2009) Status of international consensus on interstitial cystitis/bladder pain syndrome: 2008 snapshot. *Neurourol Urodyn* 28:274–286.
2. Hurst RE, Roy JB, Min KW, Veltri RW, Marley G, Patton K, Shackelford DL, Stein P, Parsons CL (1996) A deficit of chondroitin sulfate proteoglycans on the bladder uroepithelium in interstitial cystitis. *Urology* 48:817–821.
3. Parsons CL, Lilly JD, Stein P (1991) Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis (interstitial cystitis). *J Urol* 145:732–735.
4. Parsons CL (1996) Potassium sensitivity test. *Tech Urol* 2:171–173.
5. Daha LK, Riedl CR, Hohlbrugger G, Knoll M, Engelhardt PF, Pfluger H (2003) Comparative assessment of maximal bladder capacity, 0.9% NaCl vs. 0.2 M KCl, for the diagnosis of interstitial cystitis: a prospective controlled study. *J Urol* 170:807–809
6. Daha KL, Riedl CR, Lazar D, Simak R, Pfluger H (2008) Effect of intravesical glycosaminoglycan substitution therapy on bladder pain syndrome/interstitial cystitis, bladder capacity and potassium sensitivity. *Scand J Urol* 8:1–4.
7. Madersbacher H, van Ophoven A, van Kerrebroeck PEVA (2013) GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminoglycans—a review. *Neurourol Urodyn* 32:9–18.
8. Von Heyden B, Schmid HP (2000) Intravesical therapy of interstitial cystitis. *Urologe A* 39:542–544.
9. Rovner E, Propert KJ, Bresinger C, Wein AJ, Foy M, Kirkemo A et al (2000) Treatment used in women with interstitial cystitis: the interstitial cystitis data base (ICDB) study experience. The Interstitial Cystitis Data Base Study Group. *Urology* 26:940–945.
10. Burkman RT (2004) Chronic pelvic pain of bladder origin: epidemiology, pathogenesis and quality of life. *J Reprod Med* 49:225–229.
11. Nickel JC, Moldwin R, Lee S, Davis EL, Henry RA, Wyllie MG (2009) Intravesical alkalized lidocaine (PSD597) offers sustained relief from symptoms of interstitial cystitis and painful bladder syndrome. *BJU Int* 103:910–918.
12. Parkin J, Shea C, Sant GR (1997) Intravesical dimethyl sulfoxide (DMSO) for interstitial cystitis—a practical approach. *Urology* 49: 105–107.
13. Fall M, Oberpenning F, Pecker R (2008) Treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis 2008: can we make evidence-based decisions? *Eur Urol* 54:65–75.
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 6(7):e1000097.
15. Morales A, Emerson L, Nickel J, Lundie M (1996) Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol* 156:445–448.
16. Riedl C, Engelhardt P, Daha K, Moraskis N, Pfluger H (2008) Hyaluronan treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Int Urogynecol J* 19:717–721.
17. Daha LK, Lazar D, Simak R, Pfluger H (2008) The effects of intravesical pentosanpolysulfate treatment on the symptoms of patients with BPS/IC: preliminary results. *Int Urogynecol J* 19: 987–990.
18. Cohen J (1988) Statistical power analysis for the behavioural sciences, 2nd edn. Erlbaum, Hillsdale.
19. Lv YS, Zhou HL, Mao HP, Gao R, Wang YD, Xue XY (2012) Intravesical hyaluronic acid and alkalized lidocaine for the treatment of severe painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J* 23:1715–1720.
20. Daha LK, Riedl CR, Lazar D, Hohlbrugger G, Pfluger H (2005) Do cystometric findings predict the results of Intravesical hyaluronic acid in women with interstitial cystitis? *Eur Urol* 47:393–397
21. Hung MJ, Chen YT, Shen PS, Hsu ST, Chen GD, Ho ESC (2012) Risk factors that affect the treatment of interstitial cystitis using intravesical therapy with a dimethyl sulfoxide cocktail. *Int Urogynecol J* 23:1533–1539.
22. Gafni-Kane A, Botros SM, Du H (2013) Measuring the success of combined intravesical dimethylsulfoxide and triamcinolone for treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J* 24:303–311.
23. Cervigni M, Natale F, Nasta L, Padoa A, Lo Voi R, Porru D (2008) A combined intravesical therapy with hyaluronic acid and chondroitin for refractory painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J* 19:943–947.
24. Porru D, Cervigni M, Nasta L, Natale F, Lo Voi R, Tinelli C et al (2008) Results of endovesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in the treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Rev Recent Clin Trials* 3:126–129.
25. Gauruder-Burmester A, Wildt B, Tunn R (2006) Treatment of overactive bladder with sodium chondroitin sulphate. *ZentralblGynakol* 128:336–340.
26. Gauruder-Burmester A, Popken G (2009) Follow-up at 24 months after treatment of overactive bladder with 0.2% sodium chondroitin sulfate. *Aktuelle Urol* 40:355–359.
27. Hazewinkel MH, Stalpers LJA, Dijkgraaf MG, Roovers JWR (2011) Prophylactic vesical instillations with 0.2% chondroitin sulfate may reduce symptoms of acute radiation cystitis in patients undergoing radiotherapy for gynecological malignancies. *Int Urogynecol J* 22:725–730.
28. Parsons CL (2005) Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalized lidocaine in patients with interstitial cystitis. *Urology* 65:45–48.
29. Parsons CL, Zupkas P, Proctor J, Koziol J, Franklin A, Giesing D et al (2012) Alkalinized lidocaine and heparin provide immediate relief of pain and urgency in patients with interstitial cystitis. *J Sex Med* 9:207–212.
30. Porru D, Campus G, Tudino D, Valdes E, Vespa A, Scarpa R, Usai E (1997) Results of treatment of refractory interstitial cystitis with intravesical hyaluronic acid. *Urol Int* 59:26–29.
31. Figueredo AB, Palma P, Riccetto C, Hermann V, Dambros M, Capmartin R (2011) Clinical and urodynamic experience with intravesical hyaluronic acid in painful bladder syndrome associated with interstitial cystitis. *Actas Urol Esp* 35:184–187.
32. Cervigni M, Natale F, Nasta L, Mako A (2012) Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulphate for bladder pain syndrome/interstitial cystitis: long-term treatment results. *Int Urogynecol J* 23:1187–1192 *Int Urogynecol J* (2016) 27:1137–1147.
33. Sorensen RB (1996) Chondroitin sulphate in the treatment of interstitial cystitis and chronic inflammatory disease of the urinary bladder. *Eur Urol* 2:16–18.
34. Shao Y, Shen ZJ, RuiWB, ZhouWL (2010) Intravesical instillation of hyaluronic acid prolonged the effect of bladder hydrodistention in patients with severe interstitial cystitis. *Urology* 75:547–550.
35. Nickel JC, Egerdie B, Steinhoff G, Palmer B, Hanno P (2010) A multicenter, randomized, double-blind, and parallel groups: pilot evaluation of the efficacy and safety of intravesical sodium chondroitin sulfate versus vehicle control in patients with IC/PBS. *Urology* 76:804–809
36. Nickel JC, Hanno P, Kumar K, Thomas H (2012) 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.
37. Bade JJ, Laseur M, Nieuwenburg A, van der Weele LT, Mensink HJA (1997) A placebo-controlled study of intravesical pentosane polysulphate for the treatment of interstitial cystitis. *Br J Urol* 79:168–171.
38. Davis EL, El Khoudary SR, Talbott EO, Davis J, Regan LJ (2008) Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosane polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized doubleblind clinical trial. *J Urol* 179:177–185.
39. Sairanen J, Leppilahti M, Tammela TLJ, Paananen I, Aaltonmaa S, Taari K, RuutuM (2009) Evaluation of health-related quality of life in patients with painful bladder syndrome/interstitial cystitis and the impact of four treatments on interstitial cystitis? *Scand J Urol Nephrol* 43:212–219.
40. Engelhardt PF, Morakis N, Daha LK, Esterbauer B, Riedl CR (2011) Long-term results of intravesical hyaluronan therapy in bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J* 22: 401–405.
41. Lai MC, Kuo YC, Kuo HC (2013) Intravesical hyaluronic acid for interstitial cystitis/painful bladder syndrome. A comparative randomized assessment of different regimens. *Int J Urol* 20:203–207.
42. Kallestrup E, Jorgensen S, Nordling J, Hald H (2005) Treatment of interstitial cystitis with Cystistat®: a hyaluronic acid product. *Scand J Urol Nephrol* 39:143–147.
43. Gupta SK, Pidcock L, Parr NJ (2005) The potassium sensitivity test: a predictor of treatment response in interstitial cystitis. *BJU Int* 96:1063–1066.
44. Steinhoff G (2003) The efficacy of chondroitin sulphate in treating interstitial cystitis. *Eur Urol Suppl* 2:14–1645.
45. Nordling J, van Ophoven A (2008) Intravesical glycosaminoglycan replenishment with chondroitin sulphate in chronic forms of cystitis.
46. A multi-national, multi-centre, prospective observational clinical trial. *Arzneimittelforschung* 58:328–335.
47. Nickel J, Egerdie B, Downey J, Singh R, Skehan A, Carr L, Irvine-Bird K (2008) A real-life multicenter clinical practice study to evaluate the efficacy and safety of intravesical chondroitin sulphate for the treatment of interstitial cystitis. *BJU Int* 103:56–60.
48. Porru D, Leva F, Parmigiani A, Barletta D, Choussos D, Gardella B et al (2011) Impact of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate on bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J* 23:1193–1199.
49. Bade JJ, Mensink HJ, Laseur M (1995) Intravesical treatment of interstitial cystitis with a heparin analogue. *Br J Urol* 75:260.
50. Giannantoni A, Bini V, Dmochowski R, Hanno P, Nickel JC, Proietti S, Wyndaele JJ (2012) Contemporary management of the painful bladder: a systematic review. *Eur Urol* 61:29–53.
51. Matsuoka PK, Hadda JM, Pacetta AM, Baracat EC (2012) Intravesical treatment of painful bladder syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J* 23:1147–1153.