

Менеджмент болевого синдрома мочевого пузыря

Green-top Guideline No. 70

RCOG/BSUG Joint Guideline | December 2016

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шурпяк

<https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/management-of-bladder-pain-syndrome-green-top-guideline-no.-70/>

1. Назначение и область применения

Данное руководство направлено на предоставление информации, основанной на данных доказательной медицины, для врачей по менеджменту симптомов и методов лечения болевого синдрома мочевого пузыря (БСМП) у женщин вместе с оценкой текущих неопределенностей, связанных с этим состоянием.

2. Определение и эпидемиология

Широко распространенное определение БСМП предложено Европейским обществом по изучению БСМП (ESSIC) в 2008 году [1] и характеризуется как «тазовая боль, давление или дискомфорт, которые воспринимаются ассоциированно с мочевым пузырем, продолжительностью не менее 6 месяцев и сопровождающиеся, по крайней мере, одним из других мочевых симптомов, например, упорным позывом к мочеиспусканию или повышением его частоты, в отсутствие других идентифицируемых причин». Совсем недавно Американская урологическая ассоциация [2] описала БСМП как «неприятное ощущение (боль, давление, дискомфорт), которое воспринимается ассоциированно с мочевым пузырем и связано с симптомами нижних мочевых путей продолжительностью более 6 недель при отсутствии инфекции или других идентифицируемых причин». Это определение является предпочтительным, поскольку позволяет начать лечение вскоре после появления симптомов. БСМП может быть связан с негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными последствиями, а также симптомом, указывающим на сексуальную дисфункцию, согласно Европейской ассоциации урологии.

Термин «БСМП» был рекомендован взамен предыдущему названию «интерстициальный цистит» (ИЦ) и «синдром болезненного мочевого пузыря». ИЦ был впервые описан в 1887 году Skene, а в 1914 году Hunner описал нетригональные язвы и повреждения эпителия мочевого пузыря, известные как «язвы Ханнера» [3]. В последнее время они упоминаются как «поражения Ханнера». В 1987 году Национальный институт диабета, желудочно-кишечных и почечных заболеваний [4] и Национальный институт здравоохранения США разработали следующие диагностические критерии для БСМП: боль, связанная с мочевым пузырем или частым мочеиспусканием и гломеруляциями (петехиальные кровоизлияния) при цистоскопии или классическими поражениями Ханнера, которые выявляются после гидрорастяжения под давлением 80–100 см воды в течение 1–2 минут; гломеруляции должны быть диффузными или присутствовать, по меньшей мере, в трех квадрантах мочевого пузыря в количестве не меньше 10 в одном квадранте и не находиться на пути цистоскопа, поскольку это может быть артефактом. Процедура проводится под наркозом.

Поражения Ханнера могут рассматриваться как воспаление рыхлых областей или побледнение областей при хроническом поражении. Эти строгие критерии привели к тому, что многие пациенты были недодиагностированы, поэтому в 2002 году International Continence Society предложило новый термин – синдром болезненного мочевого пузыря – «надлобковая боль, связанная с заполнением мочевого пузыря, сопровождающаяся другими симптомами, такими, как увеличение дневной и ночной частоты мочеиспускания при отсутствии какой-либо идентифицируемой патологии или

инфекции». International Continence Society зарезервировало диагноз ИЦ для пациентов «с типичными цистоскопическими и гистологическими признаками» [5].

БСМП – хроническое заболевание с неизвестной этиологией. Цистоскопические данные были исключены из определения 2008 года, поскольку положительные результаты, такие, как гломеруляции, были обнаружены у бессимптомных пациентов, и включение цистоскопических данных в критерии диагностики болезни позволяет исключить пациентов с симптомами. Сейчас БСМП рассматривается как диагноз исключения без окончательного диагностического теста, поэтому трудно оценить распространенность заболевания, которая может зависеть от того, насколько клинически выражены симптомы или ощущаются пациентом субъективно.

В крупном американском исследовании [6] была выявлена частота распространенности БСМП 2,3–6,5%. При этом у женщин БСМП наблюдался в два–пять раз чаще, чем у мужчин [7–9]. Систематический обзор показал, что наиболее часто сообщаемыми симптомами БСМП являются боль в мочевом пузыре / тазу, позывы, частота мочеиспускания и никтурия [10]. Ряд групп экспертов, включая ESSIC [1], Американскую урологическую ассоциацию [2], Европейскую ассоциацию урологии [11] и Международное сообщество по недержанию мочи [12], опубликовали диагностические критерии для БСМП на основе симптомов. Они включают симптомы боли, связанной с мочевым пузырем, по крайней мере, один из симптомов, связанных с мочеиспусканием, отсутствие идентифицируемых причин и минимальную продолжительность симптомов в течение 6 недель за период от 2 до 6 месяцев. Несмотря на то что в Великобритании очень мало данных о БСМП, опрос урогинекологов [13] показал различную практику в отношении диагностики и лечения.

3. Выявление и оценка доказательств

Эти рекомендации были разработаны в соответствии со стандартной методологией для RCOG Green-top-рекомендаций. Были проанализированы базы данных Cochrane Library, EMBASE, MEDLINE. Поиск был ограничен статьями, опубликованными в период с 2006 по октябрь 2015 года на английском языке. Базы данных анализировались при помощи соответствующих медицинских предметных рубрик (MeSH), включая все подзаголовки в сочетании с поиском по ключевым словам. Ключевые слова включали «болевого синдром мочевого пузыря», «интерстициальный цистит», «синдром болезненного мочевого пузыря», «тазовая боль» и «урогинекология». Поиск был ограничен исследованиями, проводимыми с участием людей, и не было никаких языковых ограничений. Также были проанализированы руководства Национального информационно-координационного центра, Национального научно-исследовательского института по изучению качества медицинских услуг и ухода за пациентами (NICE).

Там, где это возможно, рекомендации основаны на имеющихся фактических данных. При отсутствии опубликованных данных они были аннотированы как «Рекомендации по улучшению клинической практики, основанные на клиническом опыте группы разработчиков руководства». Более подробную информацию об оценке доказательств и классификации рекомендаций можно найти в Приложении I.

4. Исходное представление и оценка

4.1 Как следует проводить первоначальную клиническую оценку?

БСМП является синдромом хронической боли, поэтому следует соблюдать принципы менеджмента хронической боли при первоначальной оценке этого состояния. C

Должен быть проведен тщательный сбор анамнеза болезни и физическое обследование пациента. ✓

Уровень доказательств 3

Первичная консультация должна быть направлена на создание доверительных отношений между пациентом и врачом. При хронических болевых синдромах признано, что благоприятная оценка пациентом первой консультации связана с большей вероятностью полного выздоровления в дальнейшем [14]. Пациентов следует поощрять говорить о своих симптомах и любых теориях возникновения болевых ощущений. Это позволяет достичь взаимодействия при дальнейшем менеджменте и при проведении исследований [15,16]. Важно объяснить, что БСМП является хроническим заболеванием с периодическими колебаниями тяжести симптомов, при этом симптомы могут наблюдаться на протяжении всей жизни.

Оценка симптомов является основой первоначальной оценки. Этот вопрос детально обсуждается в разделе 5.3. Локализация боли была описана в нескольких исследованиях, и наиболее часто наблюдалась в мочевом пузыре, уретре и влагалище. Описание боли варьирует от ощущения давления до ощущения жжения. Исследование с участием 565 пациентов с этим состоянием было использовано для выявления факторов, которые могут усугубить и облегчить состояние. Обнаружено, что мочеиспускание устраняет боль у 57–73% пациентов. Боль усугубляется стрессом (61%), половым актом (50%), узкой одеждой (49%), кислыми напитками (54%), кофе (51%) и пряными продуктами (46%). В ходе предшествующего исследования с участием 158 женщин с БСМП [17–19] обнаружено, что боль усугубляется определенной пищей или питьем и/или ухудшается при наполнении мочевого пузыря и/или улучшается при мочеиспускании у 97% пациентов.

Поскольку диагноз БСМП является диагнозом исключения, важно исключить другие возможные причины болезненности мочевого пузыря. Анамнез должен включать сведения о предыдущих эпизодах тазовой хирургии, инфекциях мочевых путей (ИМП), инфекциях, передаваемых половым путем, болезнях мочевого пузыря и аутоиммунных заболеваниях. Необходимо также собрать данные касательно других состояний, обычно связанных с БСМП, таких, как синдром раздраженного кишечника, вульводиния, эндометриоз, фибромиалгия, синдром хронической усталости и аутоиммунные заболевания (например, системная красная волчанка и синдром Шюгрена). Необходимо определить локализацию боли, отношения с наполнением мочевого пузыря и его опорожнением. Характеристики боли, в том числе и провоцирующие ее возникновение факторы, корреляция с другими событиями и описание боли должны быть зафиксированы. Следует узнать, есть ли у женщины какая-либо история физического или сексуального насилия, так как это может быть связано с тазовой болью [20]. Все эти вопросы могут быть выяснены с помощью предварительно подготовленных опросников. Следует также тщательно собирать информацию об использовании оральной контрацепции, поскольку один из систематических обзоров [21] показал возможную связь использования оральной контрацепции с симптомами БСМП.

Уровень доказательств 4

Физическое обследование должно быть направлено на исключение перерастяжения мочевого пузыря из-за задерж-

ки мочи, грыж и болезненных триггерных точек при пальпации живота. Вагинальное обследование должно быть выполнено, чтобы исключить атрофические изменения, пролапс, вагинит и болезненность триггерных точек над уретрой, железами преддверия, вульвы, кожи или мочевого пузыря. Особое внимание следует уделять дерматозам, в том числе вульвы. Исследование необходимо проводить максимально осторожно. Поверхностные и глубокие мышцы тазового дна также должны быть обследованы. Патология шейки матки также должна быть исключена.

4.2 Какие исходные исследования должны быть выполнены?

Необходимо использовать дневник мочевого пузыря (частота и график объема). ✓

Пищевой дневник может быть использован для идентификации определенных продуктов, которые вызывают обострение симптомов. ✓

Необходимо провести исследование мочи, чтобы исключить ИМП, поскольку это является необходимым условием для диагностики БСМП. У пациентов с симптомами и отрицательными результатами посева мочи необходимо проведение исследования для выявления уреоплазм и хламидий. C

В тех случаях, когда присутствует подозрение на урологические злокачественные опухоли, необходимо провести цитологический анализ мочи. Цистоскопия и направление к урологу должны проводиться в соответствии с местными протоколами. C

Уровень доказательств 2-

Исследование с участием 92 пациентов с диагнозом БСМП [22] показало, что само состояние не было связано с наличием бактериальной или вирусной ДНК при биопсии мочевого пузыря, которые были отрицательными для аденовирусов, цитомегаловируса, вируса простого герпеса I и II типа, вируса папилломы человека (все подтипы) и Chlamydia trachomatis. Эти данные исключают хроническую инфекцию как этиологический фактор для этого состояния. Отдельное исследование [23], в котором анализировались клинические характеристики 87 женщин, страдающих этим заболеванием, показало, что 12% имели в анамнезе хламидиоз и, следовательно, важно исключить это состояние.

При наличии стойкой микроскопической гематурии необходимо цитологическое исследование мочи и рассмотрение вопроса о проведении цистоскопии. Ведение пациентов со стойкой микроскопической гематурией должно осуществляться в соответствии с местными протоколами. В исследовании с участием 148 пациентов с БСМП [24] по крайней мере один эпизод гематурии был зафиксирован в 41% случаев в течение предшествующих 18 месяцев. В этой группе среди тех, кто согласился на полное обследование, не было выявлено ни одного случая злокачественных новообразований. Не было обнаружено статистически значимых различий в возрасте, емкости мочевого пузыря, наличии поражений Ханнера или гломеруляций между пациентами с гематурией и без нее.

5. Диагностика БСМП

5.1 Дифференциальный диагноз?

БСМП является диагнозом исключения, поэтому другие состояния должны быть исключены. D

Уровень доказательств 4

ESSIC опубликовал список патологий для дифференциальной диагностики согласно консенсусу экспертов [1]. К ним относятся:

- злокачественные опухоли – рак/рак in situ, например мочевого пузыря, шейки матки, матки или яичников
- инфекция мочевых или половых путей

- гиперактивный мочевой пузырь
- радиационный цистит или цистит, вызванный медикаментами, например циклофосфамидом или кетаминном
- обструкции мочевого пузыря или неполное опорожнение мочевого пузыря
- конкременты мочевого пузыря или нижних отделов мочеточника
- уретральный дивертикул
- пролапс тазовых органов
- эндометриоз
- пуденд-нейропатия или мышечная боль тазового дна
- синдром раздраженного кишечника
- дивертикулит кишечника.

Кетамин используется в качестве рекреационного наркотика из-за его галлюциногенных эффектов. Злоупотребление приводит к возникновению цистита, при этом наблюдаются эрозии и фиброз мочевого пузыря с симптомами мочевых путей, таких, как учащение частоты позывов к мочеиспусканию и гематурия, наряду с нарушением функции почек.

5.2 Какие исследования используются при диагностике БСМП?

Биопсию мочевого пузыря и гидродистензию не рекомендуется проводить для диагностики БСМП. Цистоскопия не может подтвердить или опровергнуть диагноз БСМП, однако необходима для диагностики / исключения других состояний, которые имитируют БСМП. ✓

Тест на чувствительность к калию, уродинамическая оценка и биомаркеры в моче не должны использоваться для диагностики БСМП. Использование уродинамических тестов может быть рассмотрено, если помимо БСМП наблюдаются гиперактивный мочевой пузырь, и/или стрессовое недержание мочи, и/или дисфункция мочеиспускания, которые не реагируют на лечение. C

Уровень доказательств 2-

Характерные цистоскопические находки, которые приписывают БСМП, включают посттензионные гломеруляции, уменьшение емкости мочевого пузыря и кровотечение. Цистоскопия может использоваться для классификации БСМП (Приложение III). Однако результаты цистоскопии плохо коррелируют с симптомами. В исследовании базы данных по ИЦ [25] у 150 женщин были выполнены цистоскопия и гидродистензия и не выявлено корреляции между тяжестью симптомов и наличием гломеруляций или кровотечения после гидродистензии. Боль, позывы и снижение емкости мочевого пузыря были связаны с наличием поражений Ханнера у 11,7% женщин. Подобные результаты были зарегистрированы и в других исследованиях [26, 27] наряду с гломерулированием у женщин без симптомов.

У пациентов с БСМП были описаны патологические признаки, включая воспалительные инфильтраты, мастоцитоз детрузора, грануляции и фиброз, однако они неспецифичны. Диагноз БСМП не может быть установлен или исключен на основании какого-либо конкретного определения биопсии мочевого пузыря, и эти признаки не требуются для диагностики. В исследовании [28] у 108 человек с БСМП не было обнаружено корреляции между гистологическими и цистоскопическими данными. В более раннем исследовании с участием 50 пациентов [29] наблюдалась корреляция со снижением объема мочевого пузыря, воспалением и количеством тучных клеток. Однако цистоскопические и гистологические данные показали большие различия. Биопсию мочевого пузыря можно использовать для классификации БСМП (Приложение III) или для исключения других патологий, таких, как рак *in situ*, при подозрении на очаговое поражение или аномальную цитологию. Поражения Ханнера присутствуют при БСМП 3-го типа и могут быть связаны с уменьшением объема мочевого пузыря.

Уровень доказательств 3

Следует проявлять осторожность при проведении цистоскопии с гидродистензией, поскольку существует признанный риск перфорации и разрыва мочевого пузыря, связанных с этими процедурами [30].

Во время уродинамических исследований боль при наполнении мочевого пузыря, сниженный первичный позыв к мочеиспусканию и уменьшение емкости мочевого пузыря соответствуют БСМП. Однако нет никаких уродинамических критериев, которые являются диагностическими для БСМП. Наличие гиперактивности детрузора, которое наблюдается приблизительно у 14% пациентов с БСМП, не должно препятствовать установлению диагноза [31]. Исследование давления потока может быть рассмотрено у пациентов, где есть сопутствующие мочевые симптомы, но не рекомендуется для диагностики БСМП [32].

5.3 Как можно классифицировать тяжесть БСМП?

Клиницисты должны использовать проверенную шкалу для оценки симптомов при определении исходной тяжести БСМП и ответа на лечение. B

Следует рассмотреть возможность использования визуальных аналоговых шкал для оценки интенсивности боли при БСМП. D

Уровень доказательств 2++

Для оценки тяжести БСМП и оценки реакции на лечение можно использовать специальные шкалы. Существуют три опубликованных опросника симптомов для БСМП: шкала ИЦ University of Wisconsin, [33] индекс симптомов ИЦ O'Leary-Sant и индекс проблем ИЦ [34] и шкала тазовой боли, позывов и частоты мочеиспускания [17]. Все эти шкалы показали свою эффективность, однако их чувствительность меняется со временем [32].

Уровень доказательств 3

Было разработано несколько различных шкал для оценки боли, таких, как числовые оценки баллов или опросник по боли МакГилла [36]. Шкалы оценки основаны на субъективной оценке боли. Хотя визуальная аналоговая шкала – это легко управляемый инструмент, позволяющий фиксировать интенсивность боли, связанная с болью оценка качества жизни, такая, как краткое описание боли, дает гораздо лучшую оценку ощущения боли и реакции на лечение [37].

6. Каково влияние БСМП на качество жизни?

Пациенты с БСМП могут иметь низкую самооценку, сексуальную дисфункцию и снижение качества жизни. C

Пациенты с БСМП могут иметь сочетанную патологию, влияющую на их качество жизни. D

Уровень доказательств 2-

Пациенты часто очень беспокоятся насчет симптомов и могут иметь низкую самооценку и низкие показатели качества жизни [38]. Женщины с БСМП также могут иметь сексуальную дисфункцию [39]. Партнерская и семейная поддержка важны, а раннее направление к клиническому психологу, в группы поддержки пациентов и группы когнитивно-поведенческой терапии следует рассматривать у пациентов с устойчивым БСМП. Качество жизни можно оценить формально, используя опросники, такие, как King's Health Questionnaire, EuroQoL или Short Form-36 Health Survey.

Уровень доказательств 3

Сосуществование других хронических болевых состояний, таких, как эндометриоз и синдром раздраженного кишечника, может осложнить диагностику и также, в свою очередь, оказывать воздействие на качество жизни пациента [40, 41].

**7. Что такое первоначальный менеджмент?
(См. Приложение IV)**

7.1 Консервативное лечение

Изменение диеты может быть полезным, следует избегать употребления кофеина, алкоголя, а также кислой пищи и газированных напитков. **D**

Рекомендовано уменьшение стрессовых влияний, а также регулярные физические упражнения. **D**

Аналгезия рекомендуется при тазовой боли и боли в мочевом пузыре. **✓**

Есть ограниченные данные о позитивных эффектах акупунктуры. **D**

Уровень доказательств 3

Опрос 1982 пациентов с ИЦ [42] показал, что 87,6% из них сообщили о симптоматическом улучшении при элиминационной диете и 86,1% – при полном исключении продуктов, описанных в статье Shorter и соавторов [43], хотя продолжительность лечения не была указана. Некоторые продукты усиливают боль – алкоголь, цитрусовые, кофе, газированные напитки, чай, шоколад и помидоры. Если диетические модификации не помогают облегчить симптомы, эти продукты могут быть вновь введены в рацион.

В том же исследовании [42] 76,4% пациентов сообщили об уменьшении симптомов при использовании методов релаксации, 66,8% – медитации, 64,5% – при прослушивании музыки и 80,5% – при уменьшении стресса. Кроме того, 65,2% пациентов сообщили об уменьшении симптомов при регулярных занятиях физическими упражнениями.

Уровень доказательств 4

У 30–61% пациентов с хронической тазовой болью диагностируют БСМП, поэтому, хотя данных об эффективности различных форм аналгезии при лечении БСМП нет, простая аналгезия, такая, как парацетамол и ибупрофен, может быть полезна при этом состоянии [40, 44]. Однако опиоиды следует использовать с осторожностью, поскольку мало доказательств того, что они полезны при длительной хронической боли. Для пациентов с рефрактерными симптомами следует рассматривать возможность раннего направления в клинику боли.

Систематический обзор трех обсервационных исследований с участием 22 пациентов [46] показал, что акупунктура дает умеренное улучшение симптоматики; однако исследования очень маленькими, и для правильной оценки эффективности лечения необходимо провести большое рандомизированное исследование.

7.2 Фармакологическое лечение

Назначение перорального amitриптилина или циметидина может рассматриваться при неэффективной консервативной терапии первой линии. Циметидин не лицензирован для лечения БСМП и должен назначаться только клиницистом, специализирующимся на лечении этого состояния. **B**

Уровень доказательств 1-

Систематический обзор [47] двух рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [48, 49], включавших в общей сложности 281 пациента, которые получали более высокие титрованные дозы amitриптилина между 10 мг и 100 мг в течение четырехмесячного периода, показал тенденции в снижении частоты, неотложности мочеиспускания и болевых ощущений в обоих исследованиях по сравнению с пациентами, не принимавшими лечение. Однако данные были статистически значимы только в меньшем исследовании с участием 48 пациентов [49]. Комплаенс пациентов часто зависел от наличия неблагоприятных эффектов, которые включали сухость во рту, запоры, седативный эффект, увеличение массы тела и ухудшение зрения.

Уровень доказательств 1-

В одном РКИ [50] изучали результаты у 36 пациентов, получавших трехмесячный курс лечения 400 мг циметидина перорально в сравнении с получавшими плацебо два раза в день. У всех пациентов отмечалось уменьшение симптоматики, но оно было более выраженным в группе лечения, особенно в отношении боли и никтурии. Небольшой размер выборки и кратковременность последующего наблюдения являются ограничивающими факторами этого исследования. Циметидин в настоящее время не лицензирован для лечения БСМП.

7.3 Интравезикальные процедуры

Если консервативные и фармакологические методы лечения оказались неэффективными, при индивидуальном подходе могут быть использованы другие методы лечения. Это будет зависеть от опыта и компетенции привлеченной клинической команды. Также может быть целесообразным направление в специализированный центр с опытом в области лечения хронической боли и доступом к врачам других специальностей, чтобы обеспечить мультидисциплинарный подход.

Варианты лечения включают:

- Интравезикальное введение лидокаина **B**
- Интравезикальное введение гиалуроновой кислоты **B**
- Интравезикальные инъекции ботулинического токсина А (Ботокс) **B**
- Интравезикальное введение диметилсульфоксида (ДМСО) **C**
- Интравезикальное введение гепарина **D**
- Интравезикальное введение хондроитинсульфата **D**

Уровень доказательств 1-

Лидокаин является местным анестетиком, который действует, блокируя сенсорные нервные волокна в мочевом пузыре. В одном из РКИ [51] сообщалось о 102 пациентах, получавших 5-дневный курс интравезикально вводимого 200 мг лидокаина с подщелачивающей инстилляцией 8,4% бикарбоната натрия до конечного объема 10 мл по сравнению с плацебо. За 29-дневный период наблюдения у 30% пациентов, получавших лечение, отмечалось улучшение симптомов по сравнению с 9,6% контрольной группы [52].

Систематический обзор контролируемых и обсервационных исследований оценивал гиалуроновую кислоту, например «Cystistat» (Teva UK Limited, Castleford, Yorkshire), которую вводили в течение 4–10 недель с различными периодами наблюдения. По-видимому, это эффективное интравезикальное лечение [53].

Уровень доказательств 2++

Систематический обзор [54] по оценке интравезикальных инъекций ботокса у пациентов с БСМП выявил три РКИ [55–57] и семь проспективных когортных исследований [58–64] с участием 260 пациентов. Восемь из этих исследований сообщили об уменьшении симптомов [55, 56, 58–61, 63, 64], хотя 7% пациентов нуждались в самокатетеризации после лечения. По этой причине он должен выполняться консультантом, имеющим опыт в этой области.

Уровень доказательств 2+

Систематический обзор [65] фармакологических руководств, касающихся БСМП, выявил одно рандомизированное перекрестное исследование [66], которое оценивало 33 пациентов, получавших два сеанса в неделю в течение двух недель плацебо (физиологический раствор) или 50% ДМСО. Из группы лечения 53% имели выраженное уменьшение симптомов по сравнению с 18% в группе плацебо. Побочные эффекты включают чесночный вкус и запах при ды-

хании и от кожи, а также спазм мочевого пузыря. Перед началом лечения необходимо провести полное обследование глаз, и рекомендуется проводить 6-месячные анализы крови с изучением показателей функции почек и печени. Данный метод не применяется во всех больницах Великобритании, поскольку это нелегализованное лечение, которое может назначить консультант, обладающий специальными знаниями в этой области. По этой причине рекомендуется обратиться в специализированный центр.

Уровень доказательств 3

В одном обсервационном исследовании [67] обследовано 48 пациентов, получавших 10 000 единиц гепарина в 10 мл стерильной воды три раза в неделю в течение 3 месяцев. В исследовании сообщалось, что 56% пациентов достигли клинической ремиссии в течение 3 месяцев, а у 50% пациентов ремиссия наблюдалась и через 1 год.

Индивидуальный мета-анализ 213 пациентов [68] показал определенную пользу внутривезикулярного введения 2% хондроитинсульфата. Небольшие обсервационные исследования с участием 43 пациентов [69–71] показали уменьшение симптомов при использовании комбинации интравезикулярного введения гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата, причем данные свидетельствуют о постоянном эффекте в течение до 3 лет. Использование мультимодальных методов лечения необходимо начинать при участии специалистов-клиницистов с применением междисциплинарного подхода.

7.4 Дополнительные возможности лечения

Дальнейшие варианты лечения следует рассматривать только после направления в специализированную клинику и обсуждения на совещании междисциплинарной группы (МДГ). ✔

Цистоскопическая фульгурация и лечение с использованием лазера, а также трансуретральная резекция пораженных участков могут быть рассмотрены, если выявлены поражения Ханнера при цистоскопии. ✔

Нейромодуляция (стимуляция нервов) заднего большеберцового или сакрального нервов. Нейромодуляция может рассматриваться после того, как консервативные, фармакологические и/или интравезикулярные методы лечения потерпели неудачу. D

Пероральный циклоспорин А может рассматриваться после неэффективности консервативного лечения, других пероральных препаратов, интравезикулярных и нейромодуляционных процедур. D

Цистоскопия с или без гидрорастяжения может рассматриваться, если консервативные и фармакологические методы лечения не увенчались успехом. D

Обширные хирургические вмешательства могут рассматриваться как лечение последней линии. D

Уровень доказательств 3

Поражения Ханнера не реагируют на консервативную терапию и нуждаются в хирургическом лечении. Они обычно диагностируются с помощью цистоскопии с появлением хорошо демаркированного красноватого поражения слизистой оболочки, отсутствующего в нормальной капиллярной структуре, которое обычно кровоточит [72]. В двух экспериментальных исследованиях [73, 74] сообщалось об успешном применении Nd: YAG (neodymium:yttrium-aluminium-garnet) под цистоскопическим контролем у пациентов с БСМП и поражением Ханнера. 51 пациенту было проведено лечение, в результате чего в течение 2–3 дней лечения наблюдалось в 88% облегчение симптоматики; однако 45% нуждались в дополнительном лечении в течение 23 месяцев. Поскольку эти поражения обычно не реагируют на консервативное лечение, фульгурацию и резекцию следует рассматривать на ранней стадии.

Режим лечения при стимуляции большеберцового нерва (PTNS), как правило, предполагает проведение процедуры еженедельно в течение 10–12 недель [75]. Стимуляция сакрального нерва включает начальную фазу, тест с введением проводника, туннелированного под кожей, посредством чего на нервные корешки, выходящие из отверстия S3, оказывается стимуляция нервов таза и промежности. При успехе проводник заменяется на постоянный имплантат [76]. РКИ, оценивающие любую форму нейромодуляции, отсутствуют. Данные об эффективности получены на основе обсервационных исследований. В одном исследовании сообщалось об эффективности PTNS у 18 пациентов [77] и в пяти исследованиях [78–82] сообщалось о стимуляции сакрального нерва у 150 пациентов. Все исследования показали уменьшение симптомов и улучшение качества жизни. Обе формы нейромодуляции являются инвазивными процедурами и связаны с потенциальными рисками, хотя PTNS – это офисная (амбулаторная) процедура без разрезов. Это лечение должно проводиться в центрах с опытом ведения пациентов с хронической болью в условиях мультидисциплинарного ухода.

Одно обсервационное исследование [83] с участием 23 пациентов, получавших пероральный циклоспорин в низкой дозе, показало улучшение емкости мочевого пузыря, объема мочеиспускания, уменьшение боли и частоты мочеиспускания. Однако симптомы рецидивировали с прекращением лечения. Неблагоприятные эффекты включают гипертонию, гиперплазию десен и рост волос на лице.

Цистоскопия рекомендуется как лечение, а не только как диагностический инструмент. В трех обсервационных исследованиях [84–86] описано изменение симптоматики. Тем не менее, в течение 6 месяцев симптомы возникли вновь у большинства пациентов [84–86]. Разрыв мочевого пузыря является возможным осложнением длительного растяжения скомпрометированного мочевого пузыря; следовательно, рекомендуется поддерживать растяжение под низким давлением [30].

Полная цистэктомия в виде супратригональной цистэктомии или субтригональной цистэктомии и ортотопического формирования неомочевого пузыря, вероятно, потребуют периодической самокатетеризации, и пациенты должны быть осведомлены о вероятности стойкой боли в тазу после хирургического лечения [72]. Эта операция обычно проводится в специализированных центрах урологом. Ретроспективное обсервационное исследование [88] с участием 47 пациентов, которым были проведены реконструктивные операции, включая цистэктомию, илеоцистопластику и отведение мочи, показало, что 82% пациентов с повреждениями Ханнера имели облегчение симптомов после операции по сравнению с 23% при отсутствии язв после 89-месячного, в среднем, периода наблюдения.

7.5 Нерекомендуемые методы лечения

Пероральный гидроксизин не показал себя эффективным средством для лечения БСМП. D

Пероральный пентозанполисульфат (ПФС) не показал себя эффективным средством для лечения БСМП. D

Долгосрочные антибиотикотерапия, интравезикулярное введение резинифератоксина, бациллы Кальметта–Герена (БЦЖ), длительное гидрорастяжение под высоким давлением и долгосрочный прием пероральных глюкокортикоидов не рекомендуются для лечения БСМП. ✔

Уровень доказательств 1+

В одном из РКИ [89] с участием 31 пациента получавших пероральный гидроксизин 10–50 мг в день в титрационных дозах в течение 3 недель, затем принимавших максимально эффективные дозы в течение 21 недели сравнивали с группой плацебо. Не было отмечено достоверного ответа на

терапию в группе лечения (31%) по сравнению с контрольной группой (20%).

Считается, что пероральный пентозанполисульфат восстанавливает поврежденный слой гликозаминогликанов, который действует как защитный механизм для слизистой оболочки мочевого пузыря [72]. В РКИ с участием 368 пациентов не было найдено статистически значимой разницы между пероральным ПФС и плацебо [90]. ПФС оказывает неблагоприятные эффекты, такие, как диарея, рвота, ректальное кровотечение и аллопеция. Учитывая эти данные и профиль неблагоприятных эффектов, ПФС больше не рекомендуется в качестве лечения БСМП.

Уровень доказательств 1-

Долгосрочная антибиотикотерапия не должна использоваться в качестве варианта лечения. В одном из РКИ [91] сообщено о 50 пациентах, рандомизированных для приема 18-недельного курса антибиотиков (рифампицин плюс в последующем доксициклин, эритромицина метронидазол, клиндамицин, амоксициллин и ципрофлоксацин, в течение 3 недель каждый) или плацебо. В 48% случаев наблюдалось уменьшение симптомов в группе лечения и в 24% – в группе плацебо, однако это не было существенным. Из-за высокого уровня побочных эффектов в группе лечения (80%) данный метод не рекомендуется.

Интравезикальное введение резинифератоксина, которое оценивалось в систематическом обзоре [92] из восьми РКИ, не показало уменьшения симптомов, вызывало болевые ощущения, что снижало комплаенс пациентов.

Интравезикальное введение бациллы Кальметта–Герена изучалось в двух РКИ [93, 94] у 282 пациентов в сравнении с плацебо. Хотя метод может быть эффективным, существует большое количество побочных эффектов, в том числе артралгии, головная боль и инфекции.

Уровень доказательств 3

Длительная гидродистензия при высоком давлении более 80–100 см воды в течение более 10 минут может вызвать сепсис или разрыв мочевого пузыря. Два обсервационных исследования [95, 96] установили широкий диапазон показателей эффективности между 22% и 67%, однако, по крайней мере, один случай разрыва мочевого пузыря наблюдался в каждом исследовании. Риск такого лечения намного превышает преимущества.

Уровень доказательств 4

Долговременный пероральный прием глюкокортикоидов не рекомендуется из-за долговременных неблагоприятных эффектов [97, 98].

8. Дальнейший менеджмент (см. Приложение IV)

8.1 Кто должен осуществлять менеджмент БСМП?

Анамнез, анализ мочи и физикальное обследование должны проводиться в первичном звене оказания медицинской помощи.

Уровень доказательств 4

Врачам первичного звена оказания медицинской помощи необходимо тщательно изучить вопрос о типе, продолжительности и локализации боли, мочевых симптомах и качестве жизни. Врачи первичного звена также должны применить все методы консервативной терапии. Для исключения ИМП рекомендуется проводить анализ мочи. Абдоминальное и вагинальное исследования могут проводиться для оценки чувстви-

тельности, наличия абдоминальных масс и задержки мочеиспускания. Лечение пациентов следует начинать с консервативных методов первой линии, таких, как аналгезия, снятие стресса, диета, физические упражнения и физиотерапия, и если они не в состоянии купировать или уменьшить симптомы, следует рассмотреть направление в специализированные клиники. Консервативная терапия может потребовать от 3 до 6 месяцев для уменьшения симптомов. Направление к урогинекологу или урологу, который специализируется на лечении БСМП, было бы предпочтительным по сравнению с направлением к общим гинекологам, когда основными симптомами являются боль в области таза и наличие мочевых симптомов.

8.2 Кто должен быть направлен в специализированные клиники?

Пациентов, которые не реагируют на консервативное лечение, следует направлять в специализированные клиники.

8.3 Какова роль мультидисциплинарной команды (МДК) – физиотерапевта, команды по изучению боли, клинического психолога?

Направление к физиотерапевту следует рассматривать, поскольку симптомы БСМП могут быть уменьшены с помощью физиотерапии.

Пациенты с рефрактерным БСМП могут быть направлены на психологическую поддержку или консультирование, если это влияет на их качество жизни или если они сами просят об этом.

Менеджмент пациентов с рефрактерным БСМП должна осуществлять междисциплинарная команда.

Уровень доказательств 1

Электронный опросник [42] показал, что у 74,2% пациентов наблюдалось симптоматическое улучшение после массажа, у 61,5% – после физиотерапии и у 66,1% – после физиотерапии и внутреннего массажа. Внутренний массаж облегчает тазовую боль в болезненных триггерных точках и областях миофасциальной напряженности. Рандомизированное исследование [99] 10 запланированных курсов миофасциальной физиотерапии по сравнению с общим терапевтическим массажем у 81 женщины показало уменьшение боли, частоты и неотложности мочеиспускания в обеих группах без существенных различий.

8.4 Какова роль групп поддержки?

Пациентам следует предоставить письменную информацию о группах поддержки пациентов.

9. Долгосрочное лечение и прогноз

9.1 Какова должна быть продолжительность последующего наблюдения?

Пациентам следует периодически проходить обследование в специализированных отделениях у МДК до тех пор, пока симптомы не станут контролируемыми, и тогда, если потребуется, их можно будет наблюдать в условиях первичной медико-санитарной помощи.

9.2 БСМП и беременность

Женщине нужно сообщить, что влияние беременности на тяжесть симптомов БСМП может быть различным.

Варианты лечения БСМП, считающиеся безопасными при беременности, включают amitриптилин и интравезикальное введение гепарина.

Хотя один курс диметилсульфоксида может быть проведен до наступления беременности для достижения ремиссии с хорошими исходами беременности (роды в срок, нормальная масса тела при рождении и хороший послеродовой контроль симптомов), однако известно, что диметилсульфоксид показал тератогенное влияние в исследованиях на животных.

Уровень доказательств 3

Существует мало опубликованной информации об изменениях в симптоматике, которые могут произойти во время беременности [100]. Ассоциация ИЦ провела опрос пациентов о симптомах и беременности в 1989 году: пациенты, которые описывали свои симптомы как «мягкие», испытывали утяжеление симптомов во время беременности, что сохранялось до 6 месяцев после родов. Напротив, пациенты, которые описали свои симптомы как «тяжелые», имели значительное облегчение симптомов во втором триместре, которое продолжалось до 6 месяцев после родов или в течение всего периода грудного вскармливания. Способ родоразрешения не влияет на БСМП. Другое исследование [101] показало, что только 7% пациентов отмечали, что симптомы БСМП у них уменьшились во время беременности.

Уровень доказательств 4

Из общепринятых фармакологических методов лечение амитриптилином имеет самые низкие риски при беременности [100]. Гепарин является самым безопасным интравезикальным лечением, потому что он вряд ли будет всасываться из мочевого пузыря или проходить через плаценту и не выводится с грудным молоком. Лидокаин проходит через плаценту, и нет информации о безопасности хронического воздействия на плод. Известно, что системные кортикостероиды не оказывают тератогенного действия [102,103], но нельзя исключить возможности долгосрочного воздействия на гипоталамо-гипофизарно-овариальную систему. Стимуляторы сакрального нерва не следует применять во время бере-

менности и, если они уже используются, должны быть исключены на время беременности, так как эффект на плод неизвестен [104].

Иногда несколько членов одной семьи имеют БСМП, что может свидетельствовать о наличии у некоторых пациентов генетической предрасположенности, однако документально подтвержденных доказательств этому нет. Если беременная не принадлежит к семье, в которой есть несколько членов с этим заболеванием, ее можно успокоить, что риск его передачи ребенку невысок [100].

Уровень доказательств 3

Проспективное исследование [105] включало 12 пациентов, которые проходили курс лечения диметилсульфоксидом (каждые 2 недели в течение 12 недель), и у всех наблюдалась ремиссия симптомов. Беременность наступала в срок от 6 месяцев до 5 лет после лечения диметилсульфоксидом. У девяти пациентов наблюдалась ремиссия симптомов на протяжении всей беременности. У остальных трех пациентов наблюдалось ухудшение симптомов, а у двух пациенток было проведено прерывание беременности из-за тяжести симптомов. Известно, что диметилсульфоксид является тератогенным в исследованиях на животных и относится к классу C по классификации FDA (не существует адекватных исследований на людях, однако исследования на животных показывают повышенный риск или не были выполнены) [100]. Ввиду этого применения диметилсульфоксида следует избегать во время беременности.

Классификация уровней доказательств	Класс рекомендаций
1++ Высококачественные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированных контролируемых исследований с очень низким риском систематической ошибки	[A] По крайней мере, один мета-анализ, систематический обзор или рандомизированное контролируемое исследование, которое оценивается как 1++, и непосредственно применимое к целевой популяции. Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований или совокупность доказательств, состоящая главным образом из исследований, оцениваемых как 1+, непосредственно применимых к целевой группе населения и демонстрирующих общую согласованность результатов
1+ Хорошо проведенные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематической ошибки	[B] Совокупность доказательств, в том числе исследования, оцененные как 2++, непосредственно применимых к целевой популяции и демонстрирующих однородность результатов; или Экстраполированные данные исследований, оцененных как 1++ или 1+
1- Мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с высоким риском систематической ошибки	[C] Совокупность доказательств, в том числе исследований, оцененных как 2+, непосредственно применимых к целевой группе населения и демонстрирующих общую согласованность результатов; или Экстраполированные данные исследований, оцененных как 2 ++
2++ Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований, или исследования случай-контроль, или когортные исследования высокого качества с очень низким риском ошибочных выводов, предвзятости или случайности и высокой вероятностью причинно-следственных отношений	[D] Уровень доказательности 3 или 4; или Экстраполированные данные исследований, оцениваемых как 2+
2+ Правильно проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования с низким риском ошибочных выводов или случайности и средней вероятностью причинно-следственных отношений	Рекомендации по улучшению клинической практики, основаны на клиническом опыте группы разработчиков руководства
2- Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском влияния случайности и значительным риском отсутствия причинно-следственных отношений	
3 Неаналитические исследования, например сообщения о случае, серии случаев	
4 Мнение эксперта	

Приложение III: Классификация синдрома боли мочевого пузыря [1] в соответствии с результатами цистоскопии и биопсии

Биопсия	Цистоскопия с гидродистензией			
	Не выполнено	Нормальный	Гломеруляции	Поражения Ханнера
Не выполнено	XX	1X	2X	3X
Нормальная	XA	1A	2A	3A
Безрезультативно	XB	1B	2B	3B
Положительная	XC	1C	2C	3C

Приложение IV: Предлагаемый алгоритм лечения БСМП

Первоначальная оценка • Анамнез: оценка симптомов мочеиспускания, боли, качества жизни • Анализ мочи • Физикальное обследование • Частота / объем мочеиспускания	Если выявлены инфекции мочевых путей: лечить и повторить обследование
	Рассмотрим другие причины: Злокачественные новообразования, инфекции, гиперактивный мочевой пузырь, камни мочевого пузыря, обструкция выходного отверстия мочевого пузыря, пролапс, эндометриоз, лучевой/связанный с медикаментами цистит
Лечение первой линии: Консервативное: обезболивание, снятие стресса, диета, физические упражнения, физиотерапия, группы поддержки	
Лечение второй линии: Пероральный amitriptилин, циметидин. Если лечение неэффективно - направление к мультидисциплинарной команде	
Лечение третьей линии: Внутрипузырный диметилсульфоксид, гепарин, ботулинический токсин А, лидокаин, хондроитинсульфат, гиалуроновая кислота	
Лечение четвертой линии: Нейромодуляция - тиббиальный нерв или стимуляция крестцового нерва. Пероральный циклоспорин А	
Лечение пятой линии: Цистоскопия и гидродистензия. Если отмечается поражение Ханнера или если рассматривается возможность крупной операции - обратитесь к третичному центру медицинской помощи	
Нерекомендуемые методы лечения: долгосрочная антибиотикотерапия, интравезикальное введение резинифератоксина, интравезикальное введение БЦЖ, интравезикальное введение пентозанполисульфата, длительная гидродистензия при высоком давлении и длительный прием глюкокортикоидов	

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol* 2008;53:60-7.
- American Urological Association. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. Linthicum, MD: AUA; 2014.
- Persu C, Cauni V, Gutue S, Blaj I, Jinga V, Geavlete P. From interstitial cystitis to chronic pelvic pain. *J Med Life* 2010;3:167-74.
- Gillenwater JY, Wein AJ. Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, August 28-29, 1987. *J Urol* 1988;140:203-6.
- Abrams PH, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al.; Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *NeuroUrol Urodyn* 2002;21:167-78.
- Konkle KS, Berry SH, Elliott MN, Hilton L, Suttrop MJ, Clauw DJ, et al. Comparison of an interstitial cystitis/bladder pain syndrome clinical cohort with symptomatic community women from the RAND Interstitial Cystitis Epidemiology study. *J Urol* 2012;187:508-12.
- Clemens JQ, Link CL, Eggers PW, Kusek JW, Nyberg LM Jr, McKinlay JB; BACH Survey Investigators. Prevalence of painful bladder symptoms and effect on quality of life in black, Hispanic and white men and women. *J Urol* 2007;177:1390-4.
- Berry SH, Stoto MA, Elliott M, Suttrop M, Bogart L, Eggers PW, et al. Prevalence of interstitial cystitis/painful bladder syndrome in the United States. *J Urol* 2009;181 Suppl 4:20-1.
- Clemens JQ, Meenan RT, O'Keefe Rosetti MC, Brown SO, Gao SY, Calhoun EA. Prevalence of interstitial cystitis symptoms in a managed care population. *J Urol* 2005;174:576-80.
- Bogart LM, Berry SH, Clemens JQ. Symptoms of interstitial cystitis, painful bladder syndrome and similar diseases in women: a systematic review. *J Urol* 2007;177:450-6.
- Fall M, Baranowski AP, Fowler CJ, Lepinard V, Malone-Lee JG, Messelink EJ, et al.; European Association of Urology. EAU guidelines on chronic pelvic pain. *Eur Urol* 2004;46:681-9.
- Hanno P, Lin A, Nordling J, Nyberg L, van Ophoven A, Ueda T, et al.; Bladder Pain Syndrome Committee of the International Consultation on Incontinence. Bladder Pain Syndrome Committee of the International Consultation on Incontinence. *NeuroUrol Urodyn* 2010;29:191-8.
- Tirlapur SA, Khan KS. An assessment of clinicians' and patients' experiences in the management of bladder pain syndrome. *J Obstet Gynaecol* 2016;36:241-5.
- Selfe SA, Matthews Z, Stones RW. Factors influencing outcome in consultations for chronic pelvic pain. *J Womens Health* 1998;7:1041-8.
- McGowan L, Luker K, Creed F, Chew-Graham CA. How do you explain a pain that can't be seen?: the narratives of women with chronic pelvic pain and their disengagement with the diagnostic cycle. *Br J Health Psychol* 2007;12:261-74.
- Price J, Farmer G, Harris J, Hope T, Kennedy S, Mayou R. Attitudes of women with chronic pelvic pain to the gynaecological consultation: a qualitative study. *BJOG* 2006;113:446-52.
- Parsons CL, Dell J, Stanford EJ, Bullen M, Kahn BS, Waxell T, et al. Increased prevalence of interstitial cystitis: previously unrecognized urologic and gynecologic cases identified using a new symptom questionnaire and intravesical potassium sensitivity. *Urology* 2002;60:573-8.
- Warren JW, Brown J, Tracy JK, Langenberg P, Wessellmann U, Greenberg P. Evidence-based criteria for pain of interstitial cystitis/ painful bladder syndrome in women. *Urology* 2008;71:444-8.
- Tincello DG, Walker AC. Interstitial cystitis in the UK: results of a questionnaire survey of members of the Interstitial Cystitis Support Group. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;118:91-5.
- Latthe P, Mignini L, Gray R, Hills R, Khan K. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. *BMJ* 2006;332:749-55.
- Champaneria R, D'Andrea RM,

- Latthe PM. Hormonal contraception and pelvic floor function: a systematic review. *Int Urogynecol J* 2016;27:709–22.
22. Al-Hadithi HN, Williams H, Hart CA, Frazer M, Adams EJ, Richmond DH, et al. Absence of bacterial and viral DNA in bladder biopsies from patients with interstitial cystitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2005;174:151–4.
23. Peters KM, Carrico DJ, Diokno AC. Characterization of a clinical cohort of 87 women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology* 2008;71:634–40.
24. GomesCM, Sanchez-OrtizRF, HarrisC, WeinAJ, RovnerES. Significance of hematuria in patients with interstitial cystitis: review of radiographic and endoscopic findings. *Urology* 2001;57:262–5.
25. Messing E, Pauk D, Schaeffer A, Niewegowski M, Nyberg LM Jr, Landis JR, et al. Associations among cystoscopic findings and symptoms and physical examination findings in women enrolled in the Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) Study. *Urology* 1997;49 Suppl 5A:81–5.
26. Cole EE, Scarpero HM, Dmochowski RR. Are patient symptoms predictive of the diagnostic and/or therapeutic value of hydrodistention? *Neurourol Urodyn* 2005;24:638–42.
27. Waxman JA, Sulak PJ, Kuehl TJ. Cystoscopic findings consistent with interstitial cystitis in normal women undergoing tubal ligation. *J Urol* 1998;160:1663–7.
28. Van Dyck J, Geurts N, Wyndaele JJ. Painful bladder syndrome: do the different histopathological features correlate International Continence Society/International Urogynecological Association (ICS/IUGA) 2010, 23–27 August 2010, Toronto, Canada. Abstract 239. [www.ics.org/Abstracts/Publish/105/000239.pdf]. Accessed 2015 Jun 26.
29. Wyndaele JJ, Van Dyck J, Toussaint N. Cystoscopy and bladder biopsies in patients with bladder pain syndrome carried out following ESSIC guidelines. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43:471–5.
30. Higson RH, Smith JC, Whelan P. Bladder rupture: an acceptable complication of distension therapy? *Br J Urol* 1978;50:529–34.
31. Al-Zahrani AA, Gajewski JB. Long-term efficacy and tolerability of pentosan polysulphate sodium in the treatment of bladder pain syndrome. *Can Urol Assoc J* 2011;5:113–8.
32. Carr LK, Corcos J, Nickel JC, Teichman J. Diagnosis of interstitial cystitis June 2007. *Can Urol Assoc J* 2009;3:81–6.
33. Goin JE, Olaleye D, Peters KM, Steinert B, Habicht K, Wynant G. Psychometric analysis of the University of Wisconsin Interstitial Cystitis Scale: implications for use in randomized clinical trials. *J Urol* 1998;159:1085–90.
34. O’Leary MP, Sant GR, Fowler FJ Jr, Whitmore KE, Spolarich-Kroll J. The interstitial cystitis symptom index and problem index. *Urology* 1997;49 Suppl 5A:58–63.
35. Quaghebeur J, Wyndaele JJ. Comparison of questionnaires used for the evaluation of patients with chronic pelvic pain. *Neurourol Urodyn* 2013;32:1074–9.
36. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short-Form 36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63 Suppl 11:S240–52.
37. Brief Pain Inventory (Short Form) [http://www.npcrc.org/files/news/briefpain_short.pdf] Accessed 2015 May 04.
38. Rapariz-Gonzalez M, Castro-Díaz D, Mejía-Rendoñ D; EURCIS. 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* 2014;38:224–31.
39. Bogart LM, Suttorp MJ, Elliott MN, Clemens JQ, Berry SH. Prevalence and correlates of sexual dysfunction among women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Urology* 2011;77:576–80.
40. Tirlapur SA, Kuhrt K, Chaliha C, Ball E, Meads C, Khan KS. The ‘evil twin syndrome’ in chronic pelvic pain: a systematic review of prevalence studies of bladder pain syndrome and endometriosis. *Int J Surg* 2013;11:233–7.
41. Suskind AM, Berry SH, Suttorp MJ, Elliott MN, Hays RD, Ewing BA, et al. Health-related quality of life in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome and frequently associated comorbidities. *Qual Life Res* 2013;22:1537–41.
42. O’Hare PG 3rd, Hoffmann AR, Allen P, Gordon B, Salin L, Whitmore K. Interstitial cystitis patients’ use and rating of complementary and alternative medicine therapies. *Int Urogynecol J* 2013;24:977–82.
43. Shorter B, Lesser M, Moldwin RM, Kushner L. Effect of comestibles on symptoms of interstitial cystitis. *J Urol* 2007;178:145–52.
44. Cervigni M, Natale F. Gynecological disorders in bladder pain syndrome/interstitial cystitis patients. *Int J Urol* 2014;21 Suppl 1:85–8.
45. Faculty of Pain Medicine. Opioids Aware: A resource for patients and healthcare professionals to support prescribing of opioid medicines for pain. London: The Royal College of Anaesthetists; 2016 [http://www.rcoa.ac.uk/faculty-of-pain-medicine/opioids-aware] Accessed 2015 May 04.
46. Verghese TS, Riordain RN, Champaneria R, Latthe PM. Complementary therapies for bladder pain syndrome: a systematic review. *Int Urogynecol J* 2016;27:1127–36.
47. Giannantoni A, Bini V, Dmochowski R, Hanno P, Nickel JC, Proietti S, et al. Contemporary management of the painful bladder: a systematic review. *Eur Urol* 2012;61:29–53.
48. Foster HE Jr, Hanno PM, Nickel JC, Payne CK, Mayer RD, Burks DA, et al.; Interstitial Cystitis Collaborative Research Network. Effect of amitriptyline on symptoms in treatment naïve patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol* 2010;183:1853–8.
49. van Ophoven A, Pokupic S, Heinecke A, Hertle L. A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 2004; 172:533–6.
50. Thilagarajah R, Witherow RO, Walker MM. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int* 2001;87:207–12.
51. Matsuoka PK, Haddad JM, Pacetta AM, Baracat EC. Intravesical treatment of painful bladder syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J* 2012;23:1147–53.
52. Nickel JC, Moldwin R, Lee S, Davis EL, Henry RA, Wyllie MG. Intravesical alkalized lidocaine (PSD597) offers sustained relief from symptoms of interstitial cystitis and painful bladder syndrome. *BJU Int* 2009;103:910–8.
53. Barua JM, Arance I, Angulo JC, Riedl CR. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of intravesical therapy for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J* 2016;27:1137–47.
54. Tirumuru S, Al-Kurdi D, Latthe P. Intravesical botulinum toxin A injections in the treatment of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a systematic review. *Int Urogynecol J* 2010;21:1285–300.
55. Kuo HC, Chancellor MB. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *BJU Int* 2009;104:657–61.
56. El-Bahnasy AE, Farahat YA, El-Bendary M, Taha MR, El-Damhogy M, Mourad S. A randomized controlled trial of bacillus Calmette–Guerin and botulinum toxin-A for the treatment of refractory interstitial cystitis. *UroToday Int J* 2009;2(1).
57. Manning JA, Dwyer P, Rosamilia A, Murray C, Thomas E, Beattie K. Prospective randomised double blind study of the effectiveness of botulinum A toxin for treatment of refractory painful bladder syndrome. *Int Urogynecol J* 2009;20 Suppl 2:87–8.
58. Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, Somogyi GT, Boone TB, Chancellor MB. Botulinum toxin A has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology* 2004;64:871–5; discussion 875.
59. Kuo HC. Preliminary results of suburothelial injection of botulinum A toxin in the treatment of chronic interstitial cystitis. *Urol Int* 2005;75:170–4.
60. Carl S, Grosse J, Laschke S. Treatment of interstitial cystitis with botulinum toxin type A. *Eur Urol* 2007;6:248.
61. Pinto RA, Silva A, Lopes T, Silva JF, Silva CM, Cruz FR, et al. Intra-trigonal injection of botulinum toxin A in patients with bladder pain syndrome - results at 9-months follow-up. *J Urol* 2009;181:20.
62. Davies AM, Chahal R, Inman R, Urwin G. Intravesical botulinum A toxin (Botox™) – does it have a role in the management of interstitial cystitis? *Eur Urol Suppl* 2006;5:222.
63. Ramsay AK, Small DR, Conn IG. Intravesical botulinum toxin type A in chronic interstitial cystitis: results of a pilot study. *Surgeon* 2007;5:331–3.
64. Giannantoni A, Porena M, Costantini E, Zucchi A, Mearini L, Mearini E. Botulinum A toxin intravesical injection in patients with painful bladder syndrome: 1-year followup. *J Urol* 2008;179:1031–4.
65. Dimitrakov J, Kroenke K, Steers WD, Berde C, Zurakowski D, Freeman MR, et al. Pharmacologic management of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167:1922–9.
66. Perez-Marrero R, Emerson LE, Feltis JT. A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. *J Urol* 1988;140:36–9.
67. Parsons CL, Housley T, Schmidt JD, Lebow D. Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. *Br J Urol* 1994;73:504–7.
68. Thakkinian A, Nickel JC. Efficacy of intravesical chondroitin sulphate in treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS): Individual patient data (IPD) meta-analytical

- approach. *Can Urol Assoc J* 2013;7:195–200.
69. Cervigni M, Natale F, Nasta L, Mako A. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulphate for bladder pain syndrome/ interstitial cystitis: long-term treatment results. *Int Urogynecol J* 2012;23:1187–92.
70. Porru D, Cervigni M, Nasta L, Natale F, Gardella B, Voi RL, et al. Effects of endovesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in the treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Eur Urol Suppl* 2008;7:286.
71. Giberti C, Gallo F, Cortese P, Schenone M. Combined intravesical sodium hyaluronate/chondroitin sulfate therapy for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a prospective study. *Ther Adv Urol* 2013;5:175–9.
72. Homma Y, Ueda T, Ito T, Takei M, Tomoe H. Japanese guideline for diagnosis and treatment of interstitial cystitis. *Int J Urol* 2009;16:4–16.
73. Malloy TR, Shanberg AM. Laser therapy for interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994;21:141–4.
74. Rofeim O, Hom D, Freid RM, Moldwin RM. Use of the neodymium: YAG laser for interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol* 2001;166:134–6.
75. Bosch JL. Electrical neuromodulatory therapy in female voiding dysfunction. *BJU Int* 2006;98 Suppl 1:43–8; discussion 49.
76. Hassouna MM, Siegel SW, N`yeholt AA, Elhilali MM, van Kerrebroeck PE, Das AK, et al. Sacral neuromodulation in the treatment of urgency-frequency symptoms: a multicenter study on efficacy and safety. *J Urol* 2000;163:1849–54.
77. Zhao J, Bai J, Zhou Y, Qi G, Du L. Posterior tibial nerve stimulation twice a week in patients with interstitial cystitis. *Urology* 2008;71:1080–4.
78. Whitmore KE, Payne CK, Diokno AC, Lukban JC. Sacral neuromodulation in patients with interstitial cystitis: a multicenter clinical trial. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003;14:305–8; discussion 308–9.
79. Maher CF, Carey MP, Dwyer PL, Schluter PL. Percutaneous sacral nerve root neuromodulation for intractable interstitial cystitis. *J Urol* 2001;165:884–6.
80. Comiter CV. Sacral neuromodulation for the symptomatic treatment of refractory interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol* 2003;169:1369–73.
81. Steinberg AC, Oyama IA, Whitmore KE. Bilateral S3 stimulator in patients with interstitial cystitis. *Urology* 2007;69:441–3.
82. Powell CR, Kreder KJ. Long-term outcomes of urgency-frequency syndrome due to painful bladder syndrome treated with sacral neuromodulation and analysis of failures. *J Urol* 2010;183:173–6.
83. Sairanen J, Forsell T, Ruutu M. Long-term outcome of patients with interstitial cystitis treated with low dose cyclosporine A. *J Urol* 2004;171:2138–41.
84. Erickson DR, Xie SX, Bhavanandan VP, Wheeler MA, Hurst RE, Demers LM, et al. A comparison of multiple urine markers for interstitial cystitis. *J Urol* 2002;167:2461–9.
85. Erickson DR, Kunselman AR, Bentley CM, Peters KM, Rovner ES, Demers LM, et al. Changes in urine markers and symptoms after bladder distention for interstitial cystitis. *J Urol* 2007;177:556–60.
86. Ottem DP, Teichman JM. What is the value of cystoscopy with hydrodistension for interstitial cystitis? *Urology* 2005;66:494–9.
87. Kim HJ, Lee JS, Cho WJ, Lee HS, Lee HN, You HW, et al. Efficacy and safety of augmentation ileocystoplasty combined with supratrigonal cystectomy for the treatment of refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis with Hunner's lesion. *Int J Urol* 2014;21 Suppl 1:69–73.
88. Ro'ssberger J, Fall M, Jonsson O, Peeker R. Long-term results of reconstructive surgery in patients with bladder pain syndrome/ interstitial cystitis: subtyping is imperative. *Urology* 2007;70:638–42.
89. Sant GR, Propert KJ, Hanno PM, Burks D, Culkun D, Diokno AC, et al.; Interstitial Cystitis Clinical Trials Group. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2003;170:810–5.
90. Nickel JC, Herschorn S, Whitmore KE, Forrest JB, Hu P, Friedman AJ, et al. Pentosan polysulfate sodium for treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: insights from a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Urol* 2015;193:857–62.
91. Warren JW, Horne LM, Hebel JR, Marvel RP, Keay SK, Chai TC. Pilot study of sequential oral antibiotics for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 2000;163:1685–8.
92. Dawson TE, Jamison J. Intravesical treatments for painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4): CD006113.
93. Mayer R, Propert KJ, Peters KM, Payne CK, Zhang Y, Burks D, et al.; Interstitial Cystitis Clinical Trials Group. A randomized controlled trial of intravesical bacillus calmette-guerin for treatment refractory interstitial cystitis. *J Urol* 2005;173:1186–91.
94. Peters K, Diokno A, Steinert B, Yuhico M, Mitchell B, Krohta S, et al. The efficacy of intravesical Tice strain bacillus Calmette- Guerin in the treatment of interstitial cystitis: a double-blind, prospective, placebo controlled trial. *J Urol* 1997;157:2090–4.
95. McCahy PJ, Styles RA. Prolonged bladder distension: experience in the treatment of detrusor overactivity and interstitial cystitis. *Eur Urol* 1995;28:325–7.
96. Glemain P, Rivi ere C, Lenormand L, Karam G, Bouchot O, Buzelin JM. Prolonged hydrodistention of the bladder for symptomatic treatment of interstitial cystitis: efficacy at 6 months and 1 year. *Eur Urol* 2002;41:79–84.
97. Hosseini A, Ehr en I, Wiklund NP. Nitric oxide as an objective marker for evaluation of treatment response in patients with classic interstitial cystitis. *J Urol* 2004;172:2261–5.
98. Soucy F, Gr egoire M. Efficacy of prednisone for severe refractory ulcerative interstitial cystitis. *J Urol* 2005;173:841–3; discussion 843.
99. FitzGerald MP, Payne CK, Lukacz ES, Yang CC, Peters KM, Chai TC, et al.; Interstitial Cystitis Collaborative Research Network. Randomized multicenter clinical trial of myofascial physical therapy in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and pelvic floor tenderness. *J Urol* 2012;187:2113–8.
100. Erickson DR, Propert KJ. Pregnancy and interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urol Clin North Am* 2007;34:61–9.
101. Simon LJ, Landis JR, Erickson DR, Nyberg LM. The Interstitial Cystitis Data Base Study: concepts and preliminary baseline descriptive statistics. *Urology* 1997;49 Suppl 5A:64–75.
102. Bjørn AM, Ehrenstein V, Nohr EA, Nørgaard M. Use of inhaled and oral corticosteroids in pregnancy and the risk of malformations or miscarriage. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;116:308–14.
103. Skuladottir H, Wilcox AJ, Ma C, Lammer EJ, Rasmussen SA, Werler MM, et al. Corticosteroid use and risk of orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2014;100:499–506.
104. El-Khawand D, Montgomery OC, Wehbe SA, Whitmore KE. Sacral nerve stimulation during pregnancy: case report and review of the literature. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2012;18:127–9.
105. Onwude JL, Selo-Ojeme DO. Pregnancy outcomes following the diagnosis of interstitial cystitis. *Gynecol Obstet Invest* 2003;56:160–2.