

Medical Guidelines



**Interdyscyplinarny konsensus odnośnie niezaspokojonych
potrzeb i możliwości leczenia pacjentów ze śródmiąższowym
zapaleniem pęcherza w Polsce**



prof. Piotr Chłosta

prof. Jan Dobrogowski

prof. Agnieszka
Mastalerz-Migas

prof. Piotr Radziszewski

prof. Tomasz Rechberger

Spis treści

- 2 **Wprowadzenie**
- 3 **Epidemiologia**
- 4 **Leczenie śródmiąższowego zapalenia pęcherza w Polsce**
- 7 **Niezaspokojone potrzeby pacjentów ze śródmiąższowym zapaleniem pęcherza**
- 8 **Modelowa opieka nad pacjentami ze śródmiąższowym zapaleniem pęcherza**
- 8 **Możliwe scenariusze wprowadzenia Elmironu do leczenia pacjentów z IC w Polsce**

Autorzy



Prof. dr hab. n. med.
PIOTR CHŁOSTA
Oddział Kliniczny Urologii
i Urologii Onkologicznej Szpitala
Uniwersyteckiego w Krakowie
ul. Jakubowskiego 2
30-688 Kraków



Prof. dr hab. n. med.
JAN DOBROGOWSKI
Zakład Badania i Leczenia Bólu
Szpitala Uniwersyteckiego
w Krakowie
ul. Śniadeckich 10
31-531 Kraków



Prof. dr hab. n. med.
PIOTR RADZISZEWSKI
Katedra i Klinika Urologii Ogólnej,
Onkologicznej i Czynnościowej
WUM
ul. Lindleya 4
02-005 Warszawa



Prof. dr hab. n. med.
AGNIESZKA MASTALERZ-MIGAS
Katedra i Zakład Medycyny
Rodzinnej Uniwersytetu
Medycznego we Wrocławiu
ul. Syrokomli 1
51-141 Wrocław



Prof. dr hab. n. med.
TOMASZ RECHBERGER
Oddział Ginekologii Operacyjnej
Samodzielnego Publicznego
Szpitala Klinicznego Nr 4 w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8
20-954 Lublin

WYDAWCA



Pharma Medical House Sp. z o.o.
www.pharmamedical.pl
ul. Bobrowiecka 3A
00-728 Warszawa
tel.: 48 602 767 735
e-mail: biuro@pharmamedical.pl

INFORMACJE DLA AUTORÓW

Redakcja zaprasza wszystkich chętnych autorów do nadsyłania publikacji. Redakcja zastrzega sobie prawo do redagowania nadsyłanych tekstów. Przesłanie materiałów do redakcji nie oznacza automatycznego jego zamówienia i wydrukowania. Redakcja nie zwraca niezamówionych materiałów.

Copyright 2020 Pharma Medical House Sp. z o.o.
Wszystkie prawa zastrzeżone.

Treść pisma nie może być kopiowana, rozpowszechniana lub archiwizowana w jakiegokolwiek formie mechanicznej lub elektronicznej bez zgody wydawcy. Cytowanie części artykułów lub ich omówienia w jakiegokolwiek formie drukowanej lub elektronicznej bez zgody wydawcy narusza prawa autorskie ER Medical.

Publikacja ta jest przeznaczona tylko dla osób uprawnionych do wystawiania recept oraz osób prowadzących obrót produktami leczniczymi w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. Nr 126, poz. 1381, z późn. zmianami i rozporządzeniami).

Interdyscyplinarny konsensus odnośnie niezaspokojonych potrzeb i możliwości leczenia pacjentów ze śródmiaższowym zapaleniem pęcherza w Polsce

1. Wprowadzenie

Zespół bolesnego pęcherza moczowego / śródmiaższowe zapalenie pęcherza moczowego (BPS – *bladder pain syndrome* / IC – *interstitial cystitis*) jest chorobą przewlekłą, objawiającą się dolegliwościami bólowymi, uciskiem lub dyskomfortem związanym z pęcherzem moczowym, z towarzyszącymi objawami z dolnych dróg moczowych (LUTS). Taka konstrukcja definicji powoduje, że rozpoznanie nie zawsze jest stawiane w sposób właściwy i z jednej strony mamy do czynienia z nadwykrywalnością, z drugiej zaś – chorzy z niepełną prezentacją objawów nie są właściwie diagnozowani. Definicje zresztą ulegały na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat ciągłym zmianom, co spowodowało trudności w porównywaniu nie tylko danych epidemiologicznych, lecz także wyników leczenia z uwagi na heterogenność ocenianych populacji. W naszej ocenie najdokładniejszą definicję zaproponowało Europejskie Towarzystwo Badań Nad Śródmiaższowym Zapaleniem Pęcherza Moczowego (ESSIC) 2008. **Zespół bolesnego pęcherza moczowego / śródmiaższowe zapalenie pęcherza moczowego (ZBP/IC lub BPS/IC)** to obecność przewlekłego (> 6 miesięcy) bólu, ucisku lub dyskomfortu miednicy, odczuwanego jako mający związek z pęcherzem moczowym, z co najmniej jednym towarzyszącym objawem związanym z dolnymi drogami moczowymi, takim jak uporczywe parcie na mocz lub częstomocz. Inne choroby

mogące być przyczyną objawów muszą zostać wykluczone. Definicja ta pozwala w sposób czytelny na wyróżnienie w grupie pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza pacjentów ze śródmiaższowym zapaleniem pęcherza. To właśnie grupa pacjentów ze śródmiaższowym zapaleniem pęcherza jest najbardziej wymagającą odnośnie leczenia. Co więcej, w tej grupie szybko dochodzi do progresji choroby.

Kryteria diagnostyczne zaproponowane przez ESSIC obejmują trzyletowy proces diagnostyczny.

Pierwszym krokiem jest identyfikacja pacjentów, czego podstawą jest występowanie charakterystycznych objawów. Aktywną diagnostykę rozpoczyna się wśród pacjentów z przewlekłym (utrzymującym się >6 miesięcy) bólem, dyskomfortem lub uciskiem umiejscowionym w miednicy i odczuwanym przez pacjentów jako związany z pęcherzem moczowym. Ponadto pacjenci powinni wykazywać przynajmniej jeden z objawów związanych z dolnymi drogami moczowymi (LUTS), taki jak częstomocz lub występowanie parć nagłych.

Drugim etapem diagnostyki jest wykluczenie innych możliwych przyczyn dolegliwości. Wymaga to wykonania badań dodatkowych, takich jak badania obrazowe, badanie ogólne moczu, posiew moczu i niekiedy badania zorientowane na specyficzne zaburzenia, mogące dawać podobne objawy (badanie urodynamiczne, cystografia

Tabela 1. Klasyfikacja BPS/IC według ESSIC z 2008 r.

Cystoskopia z hydrodystensją pęcherza moczowego					
Biopsja		Nie wykonano	Prawidłowa śluzówka	Obecność glomerulacji	Zmiana Hunnera
	Nie wykonano	XX	IX	2X	3X
	Obraz prawidłowy	XA	IA	2A	3B
	Obraz niespecyficzny	XB	IB	2B	3B
	Pozytywna	XC	IC	2C	3C

Źródło: Zaadaptowano z wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2019 roku.

i inne). Przy czym wykrycie którejkolwiek z innych możliwych przyczyn dolegliwości nie powinno automatycznie wykluczać BPS/IC, istnieje bowiem możliwość współwystępowania dwóch lub więcej patologii.

Trzecim etapem diagnostyki jest klasyfikacja choroby dokonywana na podstawie cystoskopii z hydrodystensją i selektywnym pobraniem wycinków z pęcherza moczowego (ponieważ z punktu widzenia klinicznego niecharakterystyczny obraz histologiczny nie ma znaczenia diagnostycznego ani terapeutycznego).

Według klasyfikacji przedstawionej w tab. 1 za śródmiąższowe zapalenie pęcherza (IC) uznaje się patologie od 2X do 3C włącznie. Odpowiada mu kod ICD-10 N30.1.

2. Epidemiologia

Główną przyczyną trudności w poznaniu prawdziwych wartości odnośnie epidemiologii zespołu bolesnego pęcherza i jego szczególnej postaci, jaką jest zapalenie śródmiąższowe pęcherza, jest rozdział definicyjny opisany powyżej i stosowanie różnych definicji przez różnych badaczy. Pierwsze próby określenia rozpowszechnienia choroby opierały się na rozpoznaniach potwierdzonych w badaniach histologicznych. Rygorystyczne wymagania były przyczyną określenia współczynnika chorobowości na poziomie 10–50/100 000 osób. Użycie bardziej liberalnych kryteriów umożliwiło oszacowanie rozpowszechnienia BPS/IC na 52–500/100 000 wśród kobiet i 8–41/100 000 wśród mężczyzn. Podobnie kształtowały się dane z badania NHIS przeprowadzonego w 1989 roku, w którym chorobowość oceniono na 510/100 000 w populacji kobiet i 60/100 000 w populacji mężczyzn. Niestety badania te nie uwzględniały pacjentów z najcięższą postacią choroby, czyli pacjentów z IC.

Badania przeprowadzone z wykorzystaniem bazy Kaiser Permanente, obejmującej 436 000 pacjentów, wykazały występowanie ZBP/IC na poziomie 158 przypadków na 100 000 kobiet i 28 przypadków na 100 000 mężczyzn w grupie pacjentów w wieku 25–80 lat. ZBP/IC zostało w tym opracowaniu rozpoznane w oparciu o kod ICD-9 przypisany dla IC (i zarejestrowany w bazie przez konsultującego urologa) oraz nieobecność kryteriów wykluczających ZBP/IC (np. nowotwory, infekcje dróg moczowych, uraz rdzenia). Po włączeniu wyniku cystoskopii jako badania diagnostycznego rozpoznającego ZBP/IC częstość występowania wyniosła odpowiednio 99/100 000 dla kobiet oraz 19/100 000 dla mężczyzn. Zapadalność została oszacowana na poziomie 21 nowych przypadków/100 000 dla kobiet oraz 4 nowych przypadków/100 000 dla mężczyzn. Stosunek kobiet do mężczyzn wyniósł 5:1. Zwraca uwagę znacznie wyższa niż w innych badaniach częstość występowania ZBP/IC. Badanie spotkało się jednak z zarzutem niskiej swoistości. Podobne badanie epidemiologiczne wykonano w hrabstwie Olmsted. Elektroniczna baza danych pacjentów była w nim przeszukiwana pod kątem kodów dla IC, wrzodu Hunnera i owrzodzenia błony podśluzowej pęcherza, a następnie rozpoznanie było weryfikowane z historią choroby pacjenta. Stwierdzona przez autorów zapadalność to 1,1 nowych przypadków ZBP/IC na 100 000 (całej populacji). Z powodu

stwierdzenia jedynie 16 pacjentów z rozpoznaniem ZBP/IC autorom tego opracowania nie udało się wykonać obliczeń częstości występowania. Może być ona dość wysoka z uwagi na przewlekły charakter trwania choroby, nawet przy niskiej zapadalności.

Curhana i wsp. badali populację pielęgniarek w Stanach Zjednoczonych. Metoda opierała się na rozsyłanych do pielęgniarek kwestionariuszach pytających o ZBP/IC, a w przypadku pozytywnej odpowiedzi wysyłany był dodatkowy kwestionariusz pozwalający na potwierdzenie bądź wykluczenie ZBP/IC. Kolejnym sposobem weryfikacji uzyskanych w kwestionariuszach odpowiedzi była analiza historii choroby pacjentek, u których stwierdzono na podstawie kwestionariusza wystąpienie ZBP/IC.

Ogółem badania objęły ponad 180 000 pielęgniarek w wieku 30–74 lat, co czyni je największymi tego typu badaniami w odniesieniu do ZBP/IC. Stwierdzone przez autorów występowanie ZBP/IC to 60 przypadków na 100 000 kobiet.

Kryteria zbliżone do podawanych przez ESSIC były stosowane w kilku badaniach, które brały pod uwagę najcięższą postać ZBP, czyli IC. Oravisto, opierając się na powyższych kryteriach, podaje występowanie IC w liczbie 18,1 przypadków/100 000 oraz zapadalność w liczbie 1,2/100 000 kobiet. Bade i wsp., opierając się na badaniach ankietowych urologów holenderskich, stwierdzili występowanie IC na poziomie 8–16 przypadków na 100 000 kobiet. Stosunek mężczyzn do kobiet wyniósł w tym badaniu mniej niż 1:10. IC rozpoznawano na podstawie objawów, badania ogólnego moczu, cytologii osadu moczu, badania urodynamicznego oraz cystoskopii z biopsją.

Historyczne dane epidemiologiczne z Finlandii, uzyskane w latach siedemdziesiątych XX wieku, oceniały występowanie IC na poziomie 10,6/100 000.

Temml w badaniach z modelowaniem matematycznym w Austrii wykazał występowanie na poziomie 9/100 000.

Jedynе badanie rejestrowe stosujące restrykcyjne kryteria cystoskopowe to badanie o akronimie ORPHA:37202, zaprezentowane przez Nasta w 2018 r., prezentujące wyniki rejestru włoskiego. W rejestrach regionalnych wykazano występowanie na poziomie 2,4–5,1 przypadków na 100 000, a w rejestrze krajowym 1,9/100 000, co dało całkowitą liczbę 1192 przypadków / 61 milionów mieszkańców Włoch.

Z uwagi na bardzo niskie występowanie IC w populacjach azjatyckich (prawdopodobnie w związku z dietą) oraz zawyżone występowanie (dane głównie kwestionariuszowe) w Stanach Zjednoczonych, dane europejskie, uzyskiwane na podstawie wyników medycznych, reprezentują najpewniej prawdziwą skalę problemu.

W Polsce badania epidemiologiczne nie były do tej pory prowadzone. Pewnych szacunków może dostarczyć liczba wniosków na import docelowy polisiiarczanu pentozanu. Z danych AOTMiT-u wynika, że w latach 2016–2017 takich zgód wydano 22. W naszej ocenie występowanie IC w Polsce nie powinno różnić się od innych krajów europejskich i może wynosić około 1/10 000 (0,9–1,6/10 000), przy czym należy zauważyć, że stosunek kobiet do mężczyzn według większości opracowań wynosi 10:1.

Po uwzględnieniu tych danych uważamy, że w Polsce na klasyczną postać IC może chorować maksymalnie 3800 pacjentów. Nie oznacza to jednak, że tyle osób ma rozpoznane: śródmiąższowe zapalenie pęcherza. Ekstrapolując dane rejestru włoskiego i uwzględniając współczynnik 1/10 000, można stwierdzić, że rozpoznaną chorobę mają w Polsce 742 osoby. Ta niska wartość znajduje swoje potwierdzenie w niewielkiej liczbie zgód na import docelowy polisarczanu pentozanu oraz w estymacji Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii. Oznacza to, że śródmiąższowe zapalenie pęcherza, potwierdzone w cystoskopii i spełniające kryteria ESSIC 2X–3C, wyczerpuje znamiona choroby rzadkiej. W Unii Europejskiej za chorobę rzadką uznaje się chorobę dotykającą mniej niż 5 osób na 10 000. Szacuje się, że 5 000–8 000 różnych chorób rzadkich dotyczy 6–8% populacji Unii Europejskiej (UE), co przekłada się na ok. 27–36 milionów osób. Spotyka się także określenie „choroba ultraradka”, odnoszące się do choroby występującej jeszcze rzadziej, tj. 1 przypadek na 50 000 osób. W przypadku osób ze zdiagnozowanym IC możemy więc mówić o chorobie ultraradkiej.

3. Leczenie śródmiąższowego zapalenia pęcherza w Polsce

Należy zauważyć, że w odróżnieniu od zespołu bolesnego pęcherza, który jest jednym z zespołów bólowych, niemających nawet swojej klasyfikacji w międzynarodowej klasyfikacji chorób, szczególna jego postać, jaką jest śródmiąższowe zapalenie pęcherza, jest jednostką chorobową posiadającą swój numer – N30.1. Mówiąc o leczeniu śródmiąższowego zapalenia pęcherza, w zasadzie sprowadzamy postępowanie do działań podobnych do postępowania w zespole bolesnego pęcherza, jednak z istotną różnicą wynikającą z przebiegu choroby. Zespół bolesnego pęcherza, z wyłączeniem śródmiąższowego zapalenia pęcherza, przebiega na ogół z licznymi remisjami, nie ma charakteru postępującego, a w jego przebiegu nie dochodzi do nieodwracalnego uszkodzenia ściany

pęcherza moczowego. Przeciwnie jest w śródmiąższowym zapaleniu pęcherza: dochodzi do postępującego wraz z czasem uszkodzenia ściany pęcherza moczowego i nieodwracalnych zmian, prowadzących do powstania małego, marskiego pęcherza.

Ocenia się, że średni okres od wystąpienia objawów IC do rozpoznania i wdrożenia leczenia to 3–10 lat. Bardzo rzadko zdarza się rozpoznanie w ciągu kilku miesięcy od wystąpienia objawów. W tym czasie dochodzi najprawdopodobniej do rozwoju zmian w pęcherzu na drodze „samonapędzającego się błędnego koła” i pacjent może mieć już znaczne zaawansowanie procesu chorobowego.

W badaniach nad morfologią ściany pęcherza moczowego w przebiegu IC zaobserwowano różnorodne zmiany we wszystkich warstwach histologicznych, prowadzące do progresji stanu zapalnego i uszkodzenia funkcji warstwy barierowej, co zwiększa przepuszczalność błony śluzowej pęcherza moczowego dla jonów potasu i umożliwia im przenikanie w głąb ściany. Powoduje to zmiany równowagi elektrochemicznej i aktywację zakończeń nerwowych, co wywołuje ból. Wywołane zaburzenie indukuje lokalny stan zapalny, stymuluje chemotaksję i aktywuje komórki tłuszczne. Pobudzone neurony mogą ponadto wydelać na drodze zstępującej substancje podtrzymujące zapalenie neurogenne.

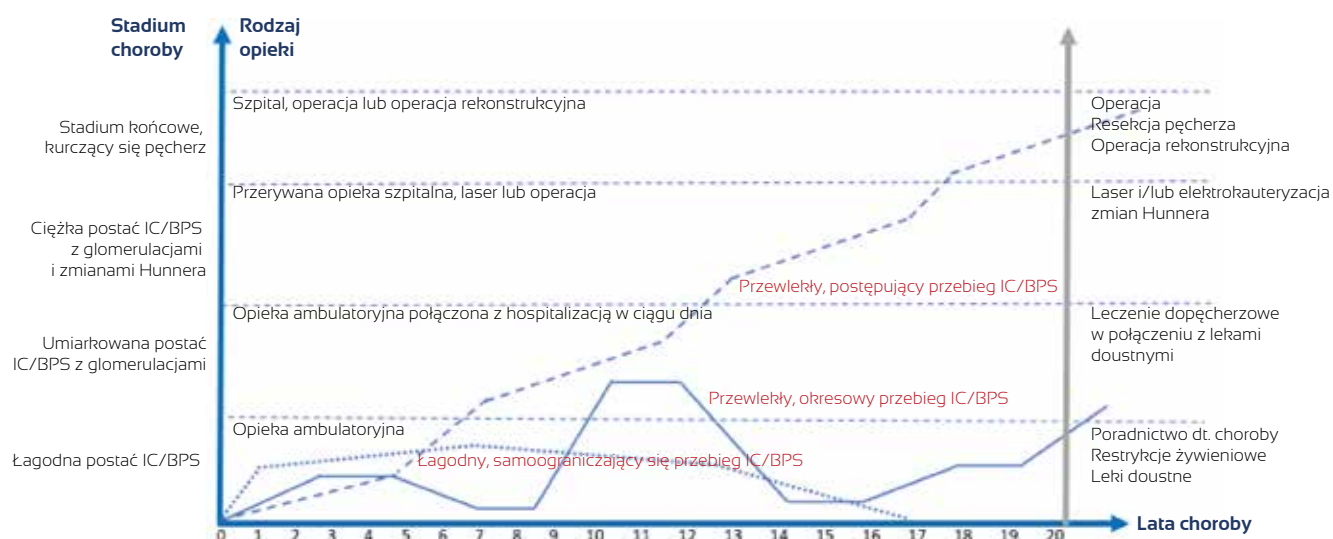
Dlatego celem leczenia przyczynowego zapalenia śródmiąższowego pęcherza jest:

- odtworzenie uszkodzonej warstwy GAG urotelium,
- zahamowanie aktywacji neuronalnej w pęcherzu moczowym,
- kontrola nad miejscową reakcją zapalną, do której dochodzi na skutek aktywacji komórek tłuszcznych.

Leczenie IC jest zazwyczaj etapowe i obejmuje:

- 1. Postępowanie pierwszego wyboru** – terapia behawioralna, trening pęcherza moczowego oraz modyfikacje żywieniowe;
- 2. Postępowanie drugiego wyboru** – farmakoterapia

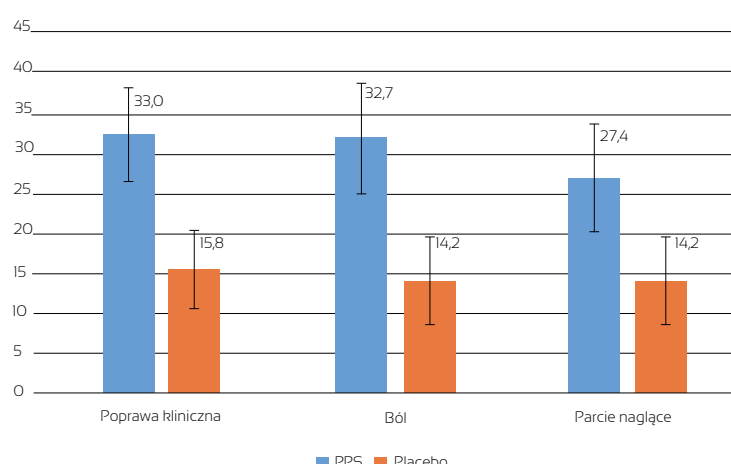
Ryc. 1. Przebieg i rodzaje leczenia różnych postaci śródmiąższowego zapalenia pęcherza.



Źródło: oprac. na podstawie Clinical Value Dossier elmiron®.

Ryc. 2. Łączne odsetki osób odpowiadających na ramię terapeutyczne (tylko pacjenci rozpoznani z wykorzystaniem cystoskopii).

	PPS (95% CI)	Placebo (95% CI)
Poprawa kliniczna	33,0% (27,6%–39,4%)	15,8% (11,6%–21,2%)
Ból	32,7% (26,0%–40,3%)	14,2% (9,6%–20,6%)
Parcie nagłące	27,4% (21,1%–34,8%)	14,2% (9,6%–20,6%)



Źródło: van Ophoven w modyfikacji własnej.

doustna: PPS (polisiiarzan pentozanu sodu), niekiedy w skojarzeniu z amitryptyliną i hydroksyzyną;

3. Postępowanie trzeciego wyboru – możliwość zastosowania duloksetyny lub gabapentyny, pregabaliny;

4. Postępowanie zabiegowe i wlewki dopęcherzowe: hydrodystensja terapeutyczna, koagulacja owrzodzenia Hunnera, neuromodulacja, toksyna botulinowa, wlewki dopęcherzowe chondroitynosiarczanu z kwasem hialuronowym, wlewki z lidokainą z heparyną;

5. Postępowanie chirurgiczne – cystektomia, ileocystoplastyka.

Postępowanie pierwszego wyboru jest zarezerwowane tylko dla najłagodniejszych, początkowych stadiów IC i w większości przypadków musi być skojarzone z leczeniem doustnym. Do dziś w Polsce nie są dostępne żadne preparaty doustne zarejestrowane we wskazaniu IC. Stosowane leki doustne nie mają zarejestrowanego wskazania: zespół bolesnego pęcherza lub śródmiaższowe zapalenie pęcherza, a ich ordynacja odbywa się zgodnie z wytycznymi na zasadzie „soft label”.

3.1. Polisiarzan pentozanu

Jedynym zarejestrowanym preparatem we wskazaniu „zespół bolesnego pęcherza charakteryzujący się glomerulacjami lub wrzodem Hunnera u dorosłych z nasileniem bólu od umiarkowanego do poważnego” jest polisiiarzan pentozanu sodu (PPS, nazwa handlowa Elmiron®). Skuteczność PPS została potwierdzona w randomizowanych, kontrolowanych przez placebo badaniach klinicznych. Powstało również kilka metaanaliz potwierdzających przewagę PPS nad placebo. Należy zwrócić uwagę na dużą heterogenność populacji w niektórych badaniach i różne parametry oceniane jako pierwszorzędowe punkty końcowe. Dlatego tak ważne było pojawienie się w 2019 roku metaanalizy van Ophovena i wsp., w której oceniono podstawowy parametr, jakim była całkowita ocena odpowiedzi przez pacjentów. Stwierdzono 12,4% różnicę w odsetku odpowiedzi klinicznej pomiędzy pacjentami leczonymi PPS i placebo (95% CI:

6,4%–18,3%). Różnica była istotna statystycznie ($p < 0,001$) i nie wykazano heterogeniczności pomiarów. Ponadto oceniono poprawę w zakresie bólu i parć nagłych, które wynosiły odpowiednio 12,1% (95% CI: 3,0–21,1%) oraz 9,9% (95% CI: 2,9–16,8%). W zakresie bólu została stwierdzona niewielka heterogeniczność. Co ciekawe, po wzięciu pod uwagę tylko 4 badań, które kwalifikowały pacjentów na podstawie cystoskopii, uzyskano jeszcze lepsze wyniki. Różnica w odpowiedzi klinicznej wyniosła bowiem 17% (95% CI: 9,3%–24,7%, $p < 0,001$), nie stwierdzono też heterogeniczności. Zagregowana analiza opracowana na podstawie grup (leczenie PPS i brak leczenia PPS) pozwoliła na oszacowanie wielkości odpowiedzi w zakresie poprawy klinicznej, bólu i parć nagłych w każdej z nich. Wyniki przedstawiono na ryc. 2.

Skuteczność PPS została również potwierdzona w retrospektywnych badaniach Al-Zahrani i Gajewskiego. To jedna z nielicznych publikacji, w której oceniany był długofalowy efekt PPS. Średni czas obserwacji wynosił 22 miesiące (3–131). Wszyscy pacjenci mieli potwierdzone rozpoznanie z wykorzystaniem cystoskopii (choroba o umiarkowanym i średnim nasileniu była stwierdzona u 79,7% pacjentów, a o poważnym – u 21,3% pacjentów). 54,2% pacjentów podało poprawę kliniczną większą niż 50%, przy czym stopień poprawy był wyższy u pacjentów przyjmujących PPS dłużej niż 12 miesięcy (60% vs 40%, $p = 0,09$).

Wytyczne brazylijskie, przedstawione w formie dobrze zaprojektowanej metaanalizy różnych opcji terapeutycznych IC, jednoznacznie wskazują na przewagę PPS nad innymi opcjami leczenia doustnego i podkreślają największą wiarygodność dowodów naukowych dla PPS.

Według rekomendacji EAU PPS posiada stopień rekomendacji Ia.

W naszej ocenie te dane są wystarczające, aby uznać PPS w dawce dobowej 300 mg za leczenie z wyboru śródmiaższowego zapalenia pęcherza z glomerulacjami lub wrzodem Hunnera w nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

3.2. Pozostałe leki doustne (bez zarejestrowanego wskazania)

Preparaty antyhistaminowe, blokujące receptory H1 i H2, są stosowane w leczeniu BPS z różnym skutkiem. Prospektywne kontrolowane placebo badanie kliniczne porównujące stosowanie hydroksyzyny oraz polisiarczanu pentozanu sodu nie wykazało istotnych różnic w aspekcie skuteczności. Według rekomendacji EAU hydroksyzyna posiada stopień rekomendacji Ib, a cymetydyna – 2b.

Amitriptylina wykazuje w badaniach klinicznych przewagę w porównaniu z placebo lub metodami behawioralnymi. Według rekomendacji EAU amitriptylina posiada stopień rekomendacji Ib.

Leki immunosupresyjne są niekiedy stosowane w leczeniu IC. Opcja ta nie jest według naszej wiedzy rozpowszechniona w Polsce. Zastosowanie azatiopryny zdecydowanie redukowało dolegliwości bólowe oraz zmniejszało częstość mikcji. Z kolei podawanie cyklosporyny A oraz metotreksatu wpływało pozytywnie na dolegliwości bólowe, ale nie wykazywało efektywności klinicznej w aspekcie redukcji parć nagłych i częstości mikcji. Według rekomendacji EAU cyklosporyna A posiada stopień rekomendacji 2b.

Duloksetyna jako lek antydepresyjny będący inhibitorem wchłaniania zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, zarejestrowany między innymi do leczenia bólu neuropatycznego oraz wysiłkowego i mieszanego nietrzymania moczu, nie poprawiała dokuczliwych objawów BPS/IC.

Gabapentyna i pregabalina dają dość dobre efekty w łagodzeniu przewlekłych objawów bólowych związanych z IC, ale ich działanie odnosi się jedynie do łagodzenia bólu przewlekłego.

3.3. Terapia dopęcherzowa

Terapie takie stosowane są celem bezpośredniego uzupełnienia warstwy glikozaminoglikanów w pęcherzu. Wymagają cewnikowania, co czyni je zabiegami inwazyjnymi. Istnieją doniesienia o skuteczności miejscowego dopęcherzowego zastosowania wlewów lidokainy. Dodatkowo alkalizacja lidokainy poprawia jej farmakokinetkę. Skojarzenie heparyny, lidokainy i wodorowęglanu sodu zdecydowanie zmniejszało dolegliwości u 94% leczonych, a efekt utrzymywał się przez 2 tygodnie u 80% leczonych. Dopęcherzowe podanie alkalizowanej lidokainy przez 5 kolejnych dni dawało istotny efekt kliniczny utrzymujący się przez okres 1 miesiąca. Stopień rekomendacji według EAU to Ib.

Skojarzenie kwasu hialuronowego i siarczanu chondroityny ma pozwalać na naprawę uszkodzonej w zespole BPS warstwy glikozaminoglikanów w urotelium. Musimy jednak pamiętać, że choć powyższe leczenie jest stosowane od około 20 lat, to większość doniesień dotyczących tej metody stanowią badania niekontrolowane z małą liczbą pacjentów. Ostatnie badanie randomizowane bez placebo potwierdza efektywność takiego postępowania. Metaanaliza dostępnych danych potwierdza efektywność zastosowania takiego skojarzenia wlewki dopęcherzowej, ale większość

badan ujętych w tym opracowaniu to niestety badania nierandomizowane z małą liczbą leczonych pacjentów. Stopień rekomendacji według EAU to 2b.

Toksyna botulinowa typu A wywiera efekt antynocycyptywny poprzez aferentne drogi pęcherzowe, co zwykle daje zmniejszenie nasilenia objawów BPS/IC, przekładające się na poprawę parametrów urodynamicznych. Porównywano efekty hydrodystensji oraz hydrodystensji w połączeniu z zastosowaniem toksyny botulinowej typu A. Stwierdzono klinicznie istotną poprawę u wszystkich pacjentek, z tym że wśród kobiet poddanych jedynie hydrodystensji u 70% leczonych nawrót wystąpił już po miesiącu, podczas gdy u leczonych dodatkowo iniekcją toksyny botulinowej A istotna poprawa w skali VAS oraz zwiększenie pojemności cystometrycznej utrzymywały się przez okres 3 miesięcy. Z kolei podanie toksyny botulinowej typu A w okolicę trójkąta pęcherza moczowego powodowało istotną klinicznie poprawę dolegliwości u 87% pacjentek z BPS, utrzymującą się przez okres 3 miesięcy. Dodatkowo u 50% leczonych efekt kliniczny utrzymał się przez okres 9 miesięcy. Powtórna iniekcja toksyny botulinowej dawała takie same pozytywne efekty, co pozwoliło autorom na wysnucie wniosku, że takie leczenie jest bezpieczne i dobrze tolerowane i co ważne, może być skutecznie powtarzane. Co ciekawe, u pacjentek z BPS/IC odsetek kobiet z istotnym klinicznie zaleganiem moczu po mikcji po zastosowaniu toksyny botulinowej typu A był istotnie mniejszy w porównaniu z pacjentkami poddanymi takiemu leczeniu z powodu OAB. Ostatnie badania randomizowane potwierdziły bezpieczeństwo i efektywność zastosowania toksyny botulinowej typu A w leczeniu zespołu BPS/IC. Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego (AUA) pozycjonują aktualnie toksynę botulinową jako czwartą linię leczenia zespołu BPS/IC. Stopień rekomendacji według EAU to Ib. Brak jest rejestracji toksyny botulinowej w tym wskazaniu.

3.4. Zabiegi przezcewkowe i neuromodulacja

Leczenie zabiegowe jest przedmiotem wielu dyskusji i wątpliwości. Pierwszą metodą leczenia zabiegowego, stosowaną do dziś, jest rozciągnięcie pęcherza płynem podanym podczas cystoskopii pod ciśnieniem 80 cmH₂O, trwające 8 minut. Jeśli w trakcie hydrodystensji (diagnostycznej lub terapeutycznej) zostanie stwierdzone owrzodzenie Hunnera, powinno się wykonać jego koagulację.

Do zwalczania bólu towarzyszącego śródmiaższowemu zapaleniu pęcherza wykorzystuje się też neuromodulację nerwów na poziomie korzeni nerwów krzyżowych z zastosowaniem stymulatora InterStim, aczkolwiek wyniki nie są w oczywisty sposób pozytywne.

3.5. Leczenie operacyjne

W zaawansowanych przypadkach, gdy proces chorobowy doprowadza do zwłóknienia ściany i znacznego zmniejszenia objętości pęcherza, stosowano cystektomię z pozostawieniem trójkąta pęcherza i ileocystoplastyką, a nawet cystourektomię. Cystektomia z pozostawieniem trójkąta i ileocystoplastyką wydaje się w chwili obecnej

postępowaniem z wyboru w przypadku IC opornego na leczenie zachowawcze. Pozostawienie trójkąta rodzi wątpliwości, czy nie dojdzie do nawrotu IC w tak powiększonym pęcherzu. Nurse i wsp. sugerują, aby zawsze przed decyzją o pozostawieniu trójkąta pobierać z niego wycinki celem stwierdzenia, czy zmiany o charakterze IC nie występują też w trójkącie. Jeżeli tak jest, to postępowaniem powinna być całkowita cystourektomia z odprowadzeniem moczu do wstawki Brickera.

3.6. Podsumowanie leczenia w Polsce

Obecnie brak jest systematyzacji w leczeniu BPS/IC w Polsce. Stosowane są różne metody leczenia, często zależne od tego, do jakiego lekarza zgłosi się pacjent. Dodatkowo, ponieważ żadna z opcji terapeutycznych nie podlega jakiegokolwiek refundacji (z wyjątkiem leczenia zabiegowego pod postacią hydrodystensji czy elektrokoagulacji), mamy do czynienia z sytuacją, gdzie wyznacznikiem zastosowania leczenia jest sytuacja finansowa pacjenta. Brak wiedzy o możliwościach leczenia obrazuje też choćby fakt, że w ciągu 2 lat wydano zaledwie 22 zgody na import docelowy PPS, który jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu IC w postaci wrzodzącej i/lub z glomerulacjami. W naszej ocenie w najbliższej przyszłości powinien powstać program terapeutyczny ściśle określony dla tej rzadkiej choroby, uwzględniający kolejne etapy postępowania diagnostycznego i terapeutycznego.

4. Niezaspokojone potrzeby pacjentów ze śródmiaższowym zapaleniem pęcherza

Objawy śródmiaższowego zapalenia pęcherza wywierają istotny wpływ na wiele aspektów życia. Ich obecność powoduje zaburzenia emocjonalne, seksualne, zakłóca rytm dobowy, a także upośledza mobilność i zmniejsza aktywność zawodową. Ma to bezpośrednie odzwierciedlenie w jakości życia pacjentów (QoL), która w przypadku zaawansowanych stadiów choroby osiąga niższe wartości niż wśród pacjentów z niewydolnością nerek wymagającą dializoterapii.

Pierwotne szacunki zostały potwierdzone w badaniu Michael i wsp., którzy wykazali, że pacjenci z rozpoznaniem BPS/IC osiągają niższe wyniki w 5 z 8 wymiarów jakości życia w kwestionariuszu SF-36. Zburzone obszary dotyczyły funkcjonowania fizycznego, dolegliwości bólowych, witalności, funkcjonowania społecznego i poczucia zdrowia psychicznego. Negatywny wpływ BPS/IC na jakość życia pozostawał istotny statystycznie także po normalizacji wyników względem chorób towarzyszących.

Poza dolegliwościami bólowymi objawy LUTS występujące w obrazie choroby są uznanym czynnikiem wpływającym na jakość życia. Stanowią one istotną przyczynę zaburzenia QoL, ocenianą za pomocą kwestionariusza Interstitial Cystitis Symptom Index (ICSI) u nawet 54% pacjentów.

Pacjenci cierpiący na BPS/IC często prezentują objawy depresyjne, które cechują się większym nasileniem niż w innych chorobach przewlekłych. Kliniczna depresja może dotyczyć nawet 37–50% pacjentów, a występowanie zaburzeń lękowych i adaptacyjnych sięga 73%. Nawet 23% pacjentów z BPS/IC deklaruje występowanie myśli samobójczych, szczególnie w okresach zwiększonego nasilenia bólu. 42%

pacjentów wskazuje zaburzenia snu jako istotną przyczynę obniżenia QoL. Wyniki ankiety zostały potwierdzone w badaniach, w których rozpoznano kliniczną bezsenność u 49% chorych. Przyczyny zaburzeń snu i w konsekwencji przewlekłego zmęczenia są wieloczynnikowe, jednak kluczowe znaczenie wydaje się mieć występowanie nykturii (>3 epizodów/noc) oraz zaburzeń depresyjnych.

Kumulacja opisanych czynników stanowi przyczynę stopniowej izolacji społecznej. Pacjenci ze względu na uporczywe objawy ze strony dolnych dróg moczowych (częstomocz i parcia naglące) są zmuszeni do zmiany własnych przyzwyczajeń. W wyniku dolegliwości chorzy zaczynają unikać opuszczania domu lub planują wyjście zgodnie ze znanym umiejscowieniem toalet. Zjawisko utraty mobilności i upośledzenia realizacji społecznego aspektu życia zostało opisane przez Quagherbeura i Wyndaele'a. Badacze udowodnili istotne oddziaływanie choroby na możliwość przemieszczania się, co jest przyczyną obniżenia QoL w zakresie funkcjonowania społecznego.

Opisane zjawiska w bezpośredni sposób rzutują na aktywność zawodową pacjentów i osiągane przez nich dochody. Analiza danych z badania RICE (RAND Interstitial Cystitis Epidemiology Study) ujawniła, że 42% pacjentek pozostaje bez pracy, a co czwarta z nich jako bezpośrednią przyczynę utraty zatrudnienia podaje objawy BPS/IC. Choroba jest również związana z większą ilością absencji, szczególnie w okresach zaostrzeń. Dolegliwości są przyczyną zahamowania wzrostu wynagrodzeń, a nawet zwolnienia. Opisane trudności na rynku pracy stanowią częstą przyczynę zubożenia osób dotkniętych BPS/IC. Jednocześnie powodują znaczące koszty dla całego społeczeństwa.

Badanie wykonane w Wielkiej Brytanii pokazało, że jakość życia pacjentów z BPS jest niska, co wiąże się z ich zdrowiem. Ich leczenie wymaga dużych nakładów finansowych. 252 pacjentów włączonych do tego badania miało średni wynik ICSI 12,637 [SD 4,61], wynik ICPI 10,964 [SD 3,713] i wynik PUF 21,204 [6,804], co wskazywało na zły stan zdrowia i dużą liczbę objawów oraz problemów związanych z BPS. Oprócz wysokiego obciążenia problemami ogólnymi związanymi z funkcjonowaniem w społeczeństwie, BPS wiąże się ze znacznym obciążeniem ekonomicznym. Średni całkowity koszt leczenia pacjentów z BPS, z wyłączeniem leków i kosztów leczenia, wyniósł 860,36 £ [SD 1516,81].

W Polsce na ten obraz nakłada się dodatkowo brak w zasadzie jakiegokolwiek usystematyzowanej opieki nad pacjentami ze śródmiaższowym zapaleniem pęcherza. O ile stosowanie leczenia przeciwbólowego i drabiny analgetycznej oraz korzystanie z poradni leczenia bólu przynosi poprawę u większości pacjentów z szeroko pojmowanym zespołem bolesnego pęcherza, o tyle leczenie jego szczególnej postaci, jaką jest śródmiaższowe zapalenie pęcherza, nadal pozostaje wypadkową szybkości rozpoznania i wdrożenia właściwego postępowania terapeutycznego. Właściwe postępowanie terapeutyczne jest z kolei uzależnione niemal wyłącznie od możliwości finansowych pacjenta, ponieważ żadna technologia, z wyjątkiem zabiegowych, nie jest refundowana. Patrząc

na liczebność populacji pacjentów ze śródmiąższowym zapaleniem pęcherza, która w naszej ocenie może wynosić maksymalnie 3800 pacjentów (przy czym rozpoznana choroba ma mniej niż 1000 osób), należy zauważyć, że schorzenie to wypełnia znamiona definicji choroby sieroczej, a leki stosowane do jego leczenia powinny zyskać status leku sierociego. W Unii Europejskiej nadanie statusu leku sierociego związane jest z ustalonymi przywilejami. Jednym z nich jest możliwość zwrócenia się do EMA z prośbą o doradztwo w zakresie przeprowadzenia różnorodnych testów i prób niezbędnych do wykazania jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego przed przedłożeniem wniosku o dopuszczenie do obrotu. Produkt leczniczy po dopuszczeniu do obrotu posiada wyłączność rynkową na okres 10 lat (Rozporządzenie 141/2000 UE). We wspomnianym rozporządzeniu mowa jest także o ulgach w opłatach rejestracyjnych oraz uproszczonej procedurze rejestracyjnej. Dla porównania amerykański akt prawny *The Orphan Drugs Act* z 1983 r. gwarantuje m.in. siedmioletnią wyłączność rynkową oraz możliwość odliczenia od podatku 50% kosztów poniesionych na badania kliniczne przez producenta leku sierociego. Aktualnie najbardziej pilną potrzebą polskich pacjentów z IC jest umożliwienie im dostępu do w tej chwili jedynej rekomendowanej technologii mającej oparcie w wiarygodnych badaniach naukowych, jaką jest PPS.

5. Modelowa opieka nad pacjentami ze śródmiąższowym zapaleniem pęcherza

Z uwagi na niewielką liczbę pacjentów ze śródmiąższowym zapaleniem pęcherza opieka nad nimi może być realizowana w kilkunastu specjalnie do tego przystosowanych ośrodkach w Polsce, umożliwiających wdrożenie postępowania interdyscyplinarnego. Kluczowe są tutaj następujące punkty:

- szczegółowa diagnostyka umożliwiająca postawienie poprawnego rozpoznania;
- stopniowe, zgodne z zaleceniami stosowanie kolejnych metod leczenia;
- regularne monitorowanie pacjenta.

Rozpoznanie/podejrzanie zespołu bolesnego pęcherza jest stawiane zawsze na podstawie wywiadu. Aby skrócić czas od pojawienia się objawów do rozpoznania (wynoszący niekiedy nawet 10 lat), wskazana jest aktywna współpraca ośrodków zajmujących się diagnostyką i leczeniem tego schorzenia nie tylko z urologami i ginekologami, lecz także z lekarzami rodzinnymi.

Modelowy schemat postępowania diagnostycznego powinien obejmować:

1. zgłoszenie objawów sugerujących zespół bolesnego pęcherza przez pacjenta,
2. pogłębiony wywiad lekarski i wykonanie podstawowych badań wykluczających inne schorzenia (badanie moczu, posiew moczu, badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej),
3. pogłębioną diagnostykę wykonaną przez urologa/ginekologa, we współpracy ze specjalistą ds. leczenia bólu, obejmującą zastosowanie dedykowanych kwestionariuszy (np. O'Leary Saint) oraz wykonanie cystoskopii w znieczuleniu ogólnym z hydrodystensją (tylko u pacjentów

z dolegliwościami o średnim i znacznym nasileniu, chyba że wykluczenie innych schorzeń mogących dawać podobne objawy wymaga wykonania cystoskopii).

Powyższe postępowanie umożliwi podział pacjentów na tych z postacią zespołu bolesnego pęcherza o umiarkowanym nasileniu oraz na pacjentów z nasileniem średnim i znacznym, którzy zostaną poddani dalszej diagnostyce w kierunku obecności wrzodu Hunnera i/lub glomerulacji (podgrupa pacjentów ze śródmiąższowym zapaleniem pęcherza). Po uzyskaniu oceny fenotypowej pacjenta i zakwalifikowaniu do stosownej grupy schorzeń (zespół bolesnego pęcherza lub śródmiąższowe zapalenie pęcherza) należy rozpocząć leczenie stopniowane w zależności od nasilenia dolegliwości od jak najmniej inwazyjnego, jakim jest zazwyczaj terapia behawioralna uzupełniona farmakoterapią doustną, przez terapie dopęcherzowe, zabiegi przezcewkowe i neuromodulację krzyżową, po najbardziej inwazyjne leczenie chirurgiczne. Przy czym w przypadku zespołu bolesnego pęcherza o umiarkowanym nasileniu leczenie powinno być prowadzone przez urologa lub ginekologa we współpracy ze specjalistą w zakresie leczenia bólu, a w przypadku śródmiąższowego zapalenia pęcherza leczenie powinno być prowadzone w zespole wielodyscyplinarnym. Bardzo ważne jest odpowiednie monitorowanie leczenia, tak aby w przypadku braku skuteczności terapii przejść do kolejnego rzutu. W naszej ocenie taki monitoring powinien odbywać się raz na 3 miesiące. Brak poprawy lub pogorszenie dolegliwości podczas dwóch kolejnych wizyt powinny skutkować zastosowaniem leczenia kolejnego stopnia. Tabela na następnej stronie obrazuje sugerowany sposób postępowania u pacjentów z BPS/IC. W obrębie każdego etapu postępowania terapeutycznego możliwe jest łączenie jednego lub więcej sposobu postępowania.

6. Możliwe scenariusze wprowadzenia Elmironu do leczenia pacjentów z IC w Polsce

Polisarczan pentozanu sodu (nazwa handlowa Elmiron®) jest w chwili obecnej jedynym lekiem zarejestrowanym we wskazaniu zespołu bolesnego pęcherza w postaci wrzodziejącej lub z glomerulacjami o nasileniu od średniego do poważnego. To wskazanie wyczerpuje znamiona definicji podgrupy zespołu bolesnego pęcherza, jaką jest śródmiąższowe zapalenie pęcherza. W odróżnieniu od zespołu bolesnego pęcherza, który podobnie jak inne zespoły bólowe jest nie do końca określoną grupą schorzeń manifestujących się przewlekłym bólem, śródmiąższowe zapalenie pęcherza jest ściśle określoną jednostką chorobową z doprecyzowanymi kryteriami diagnostycznymi. Według naszych szacunków śródmiąższowe zapalenie pęcherza w postaci wrzodziejącej lub z glomerulacjami dotyczy maksymalnie 3800 pacjentów w Polsce, z czego rozpoznanie choroby może mieć postawione około 742 pacjentów. Wobec tego choroba ta spełnia unijne kryteria choroby rzadkiej lub nawet ultraradkiej.

Śródmiąższowe zapalenie pęcherza jest schorzeniem postępującym, prowadzącym do wykluczenia społecznego i ekonomicznego osób nim dotkniętych. Przy braku

Tab. 2. Modelowa opieka nad pacjentem z ZBP/IC.

Postępowanie pierwszego wyboru	Postępowanie drugiego wyboru	Postępowanie trzeciego wyboru	Postępowanie czwartego wyboru
Eliminacja z diety: • kawy • alkoholu • cytrusów • czekolady • ostrych pokarmów	Farmakoterapia doustna: Polisiarczan pentosanu sodu (PPS)* • TCA, SSRI*** • hydroksyzyna*** • leki przeciwbólowe	Wlewki dopęcherzowe: • kwas hialuronowy • siarczan chondroityny • lidokaina + heparyna***	Leczenie operacyjne: • ileocystoplastyka • nadpęcherzowe odprowadzanie moczu cystektomią lub bez niej
Terapia fizykalna: • terapia manualna Fizjoterapia: • akupunktura • TENS	Koagulacja zmian w pęcherzu**	Leki przeciwbólowe zgodnie z drabiną analgetyczną, w tym opioidy	
Psychoterapia: • edukacja chorego • terapia poznawczo-behawioralna • kontrola redukcji stresu • analgetyki bez recepty (po konsultacji z lekarzem) • biofeedback		Zabiegi przecewkowe: • hydrodystensja terapeutyczna • toksyna botulinowa***	
		Neuromodulacja***	

TCA - Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne,

SSRI - Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny

* tylko dla postaci wrzodzącej i z glomerulacjami (IC) o średnim i silnym nasileniu

** tylko gdy podczas cystoskopii w znieczuleniu stwierdzono wrzód Hunnera

*** postępowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi

Źródło: oprac. własne.

jakiegokolwiek refundowanej lekowej technologii medycznej, umiarkowanej skuteczności leczenia zabiegowego (przy kosztach przekraczających technologie doustne), braku zarejestrowanych wskazań dla leków doustnych z wyjątkiem PPS, polscy pacjenci z tą rzadką chorobą sierocą są w zasadzie pozbawieni dostępu do leczenia.

W naszej ocenie najlepszym, a jednocześnie najbardziej efektywnym kosztowo sposobem postępowania, powinno być wprowadzenie programu lekowego umożliwiającego stosowanie polisiarczanu pentozanu u pacjentów z postacią zapalenia śródmięzszowego pęcherza wrzodzącą lub z glomerulacjami, o nasileniu od średniego do ciężkiego.

Proponowane kryteria programu:

1. rozpoznanie na podstawie wywiadu, badań obrazowych, 3-dniowego dzienniczka mikcji, cystoskopii z hydrodystensją;
2. ustalenie nasilenia na podstawie kwestionariusza O'Leary Saint;
3. decyzja o włączeniu do programu na podstawie konsylium wielodyscyplinarnego (minimum lekarz urolog lub ginekolog oraz specjalista ds. leczenia bólu);
4. wizyty kontrolne i monitorowanie leczenia oraz objawów niepożądanych w odstępach 3-miesięcznych;
5. wyłączenie z programu w przypadku braku poprawy lub pogorszenia zarejestrowanego na 2 kolejnych wizytach.

Wykaz tabel:

Tabela 1. Klasyfikacja BPS/IC według ESSIC z 2008 r., s. 2.

Tabela 2. Modelowa opieka nad pacjentem z ZBP/IC, s. 8.

Wykaz rycin:

Ryc. 1. Przebieg i rodzaje leczenia różnych postaci śródmieższowego zapalenia pęcherza, s. 4.

Ryc. 2. Łączne odsetki osób odpowiadających na ramię terapeutyczne (tylko pacjenci rozpoznani z wykorzystaniem cystoskopii), s. 5.

Piśmiennictwo

1. Al-Zahrani, A. A. and J. B. Gajewski. „Long-term efficacy and tolerability of pentosan polysulphate sodium in the treatment of bladder pain syndrome.” *Can.Urol.Assoc.J.* 5.2 (2011): 113-18.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation subcommittee of the International Continence Society, Urology. 2003 Jan;61(1):37-49.
3. Ahiyama, Y., et al. Botulinum toxin type A injection for refractory interstitial cystitis: A randomized comparative study and predictors of treatment response. *Int J Urol*, 2015. 22: 835.
4. Anderson, V. R. and C. M. Perry. „Pentosan polysulfate: a review of its use in the relief of bladder pain or discomfort in interstitial cystitis.” *Drugs* 66.6 (2006): 821-35.
5. Anger, J. T., et al. „Treatment choice, duration, and cost in patients with interstitial cystitis and painful bladder syndrome.” *Int.Urogynecol.J.* 22.4 (2011): 395-400.
6. Asklín, B., et al. Intravesical lidocaine in severe interstitial cystitis. Case report. *Scand J Urol Nephrol*, 1989. 23: 311.
7. Azevedo, K. and C.K. Payne, The psychosocial economic impact of invisible chronic disease: examining the experience of patients with interstitial cystitis. *Urology*, 2001. 57(6 Suppl 1): p. 118.
8. Bade, J.J., B. Rijken, and H.J. Mensink, Interstitial cystitis in The Netherlands: prevalence, diagnostic criteria and therapeutic preferences. *J Urol*, 1995. 154(6): p. 2035-7; discussion 2037-8.
9. Baldwin, C.M., Interstitial cystitis and self-care: bearing the burden. *Urol Nurs*, 2004. 24(2): p. 111-3.
10. Barbaliás, G.A., et al. Interstitial cystitis: bladder training with intravesical oxybutynin. *J Urol*, 2000. 163: 1818.
11. Barrington, J. W. and T. P. Stephenson. „Pentosanpolysulphate for interstitial cystitis.” *Int. Urogynecol.J.Pelvic.Floor.Dysfunct.* 8.5 (1997): 293-95.
12. Barua, J. M., et al. „A systematic review and meta-analysis on the efficacy of intravesical therapy for bladder pain syndrome/interstitial cystitis.” *Int.Urogynecol.J.* 27.8 (2016): 1137-47.
13. Barua, J.M., et al. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of intravesical therapy for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J*, 2016. 27: 1137.
14. Baykal, K., et al. Intravesical heparin and peripheral neuromodulation on interstitial cystitis. *Urol Int*, 2005. 74: 36.
15. Beckett MK, Elliott MN, Clemens JQ, Ewing B, Berry SH. Consequences of interstitial cystitis/bladder pain symptoms on women's work participation and income: results from a national household sample. *The Journal of urology*. 2014;191(1):83-8.
16. Berry, S.H., et al., Prevalence of symptoms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis among adult females in the United States. *J Urol*, 2011. 186(2): p. 540-4.
17. Cartledge, J.J., et al. A randomized double-blind placebo-controlled crossover trial of the efficacy of L-arginine in the treatment of interstitial cystitis. *BJU Int*, 2000. 85: 421.
18. Cervigni, M., et al. A randomized, open-label, multicenter study of the efficacy and safety of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate versus dimethyl sulfoxide in women with bladder pain syndrome/ interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn*, 2017. 36: 1.
19. Chung, S.D., et al., Health care service utilization among patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis in a single payer healthcare system. *PLoS One*, 2014. 9(1): p. e87522.
20. Clemens JQ, Brown SO, Calhoun EA. Mental health diagnoses in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a case/control study. *The Journal of urology*. 2008;180(4):1378-82.
21. Clemens JQ, Meenan RT, Rosetti MC, Gao SY, Calhoun EA. Prevalence and incidence of interstitial cystitis in a managed care population. *J Urol*. 2005; 173(1):98-102.
22. Clemens, J.Q., et al., Costs of interstitial cystitis in a managed care population. *Urology*, 2008. 71(5): p. 776-80; discussion 780-1.
23. Clemens, J.Q., et al., Prevalence and incidence of interstitial cystitis in a managed care population. *J Urol*, 2005. 173(1): p. 98-102; discussion 102.
24. Clemens, J.Q., et al., Prevalence of painful bladder symptoms and effect on quality of life in black, Hispanic and white men and women. *J Urol*, 2007. 177(4): p. 1390-4.
25. Clemens, J.Q., T. Markossian, and E.A. Calhoun, Comparison of economic impact of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*, 2009. 73(4): p. 743-6.
26. Curhan, G.C., et al., Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study. *J Urol*, 1999. 161(2): p. 549-52.
27. Dell, J. R. and C. L. Parsons. „Multimodal therapy for interstitial cystitis.” *J.Reprod.Med.* 49.3 Suppl (2004): 243-52.
28. Dellis, A. E., N. Kostakopoulos, and A. G. Papatsoris. „Is there an effective therapy of interstitial cystitis/bladder pain syndrome?” *Expert.Opin.Pharmacother.* 20.12 (2019): 1417-19.
29. Dimitrakov, J., et al. „Pharmacologic management of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a systematic review.” *Arch.Intern.Med.* 167.18 (2007): 1922-29.
30. Drummond, M.F. and A. McGuire, Economic evaluation in health care : merging theory with practice. 2001, Oxford: Oxford University Press. 286 p.

31. EAU Guidelines CHRONIC PELVIC PAIN - LIMITED UPDATE MARCH 2020.

32. Ehren, I., et al. Effects of L-arginine treatment on symptoms and bladder nitric oxide levels in patients with interstitial cystitis. *Urology*, 1998. 52: 1026.
33. El Khoudary, S.R., et al., Severity of interstitial cystitis symptoms and quality of life in female patients. *J Womens Health (Larchmt)*, 2009. 18(9): p. 1361-8.
34. Engeler, D., et al. Guidelines on Chronic Pelvic Pain. 2018; Available from: <http://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/>, 08.06.2020.
35. EUA Guidelines UPDATE MARCH 2020.
36. European Medicines Agency, Assessment report. Elmiron. EMA/287422/2017. 2017.
37. Fall, M., F. Oberpenning, and R. Peeker. „Treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis 2008: can we make evidence-based decisions?” *Eur.Urol.* 54.1 (2008): 65-75.
38. Forrest, J.B., Economics of interstitial cystitis in clinical practice. *Rev Urol*, 2002. 4 Suppl 1: p. S44-8.
39. Forsell, T., et al. Cyclosporine in severe interstitial cystitis. *J Urol*, 1996. 155: 1591 Moran, P.A., et al. Oral methotrexate in the management of refractory interstitial cystitis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1999. 39: 468.
40. Foster, H.E., Jr., et al. Effect of amitriptyline on symptoms in treatment naive patients with interstitial cystitis/ painful bladder syndrome. *J Urol*, 2010. 183: 1853.
41. Fritjofsson, A., et al. Treatment of ulcer and nonulcer interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate: a multicenter trial. *J Urol*, 1987. 138: 508.
42. Giannakopoulos, X., et al. Chronic interstitial cystitis. Successful treatment with intravesical lidocaine. *Arch Ital Urol Nefrol Androl*, 1992. 64: 337.
43. Giannantonio, A., et al., Botulinum A toxin intravesical injections for painful bladder syndrome: impact upon pain, psychological functioning and Quality of Life. *Curr Drug Deliv*, 2010. 7(5): p. 442-6.
44. 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 (1):203-206.
45. Giusto, L. L., P. M. Zahner, and D. A. Shoskes. „An evaluation of the pharmacotherapy for interstitial cystitis.” *Expert.Opin.Pharmacother.* 19.10 (2018): 1097-108.
46. Hakim, Z., et al., The Burden of Bladder Pain in Five European Countries: A Cross-sectional Study. *Urology*, 2017. 99: p. 84-91.
47. Hall, S.A., et al., The relationship of common medical conditions and medication use with symptoms of painful bladder syndrome: results from the Boston area community health survey. *J Urol*, 2008. 180(2): p. 593-8.
48. Hanno PM, Landis JR, Matthews-Cook Y, Kusek J, Nyberg L Jr. The diagnosis of interstitial cystitis revisited: lessons learned from the National Institutes of Health Interstitial Cystitis Database study. *J Urol*. 1999;161(2):553-557.
49. Hanno, P., et al., Bladder Pain Syndrome Committee of the International Consultation on Incontinence. *Neurourol Urodyn*, 2010. 29(1): p. 191-8.
50. Hanno, P.M., Analysis of long-term Elmiron therapy for interstitial cystitis. *Urology*, 1997. 49(5A Suppl): p. 93-9.
51. Hanno, P.M., et al. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *J Urol*, 2015. 193: 1545.
52. Hanno, P.M., et al. Use of amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. *J Urol*, 1989. 141: 846.
53. Henry, R., et al. Absorption of alkalized intravesical lidocaine in normal and inflamed bladders: a simple method for improving bladder anesthesia. *J Urol*, 2001. 165: 1900.
54. Herrmann, E. and Ophoven A. van. „Re: Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial.” *E. L. Davis, S. R. El Khoudary, E. O. Talbot, J. Davis and L. R. Regan J Urol* 2008; 179: 177-185.” *J.Urol.* 180.6 (2008): 2718-19.
55. Holm-Bentzen, M., et al., A prospective double-blind clinically controlled multicenter trial of sodium pentosanpolysulfate in the treatment of interstitial cystitis and related painful bladder disease. *J Urol*, 1987. 138(3): p. 503-7.
56. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5391-24-2018-zlc>, 08.06.2020.
57. <https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?c=ecfr&SID=51cf70689d51f0ea4147c0a-8ac649321&rgn=div5&view=text&nnode=215.0.11.6&idno=21>, 08.06.2020
58. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation/legal-framework-orphan-designation>, 08.06.2020.
59. Hunner GL. A rare type of bladder ulcer in women: report of cases. *Boston Med Surg J*. 1915; 172:660-664.
60. Hwang, P., et al. Efficacy of pentosan polysulfate in the treatment of interstitial cystitis: a meta-analysis. *Urology*, 1997. 50: 39.
61. Jhang, J.F. and H.C. Kuo, Pathomechanism of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome and Mapping the Heterogeneity of Disease. *Int Neurourol J*, 2016. 20(Suppl 2): p. 595-104.
62. Jocham, D., et al., [The care situation of patients with interstitial cystitis in Germany: results of a survey of 270 patients]. *Urologe A*, 2013. 52(5): p. 691-702.
63. Kallestrup, E.B., et al., Treatment of interstitial cystitis with Cystistat: a hyaluronic acid product. *Scand J Urol Nephrol*, 2005. 39(2): p. 143-7.
64. Kamal, A.M., et al., Ambulant flexible cystoscopy for follow-up of Ta-T1 urothelial carcinoma of the urinary bladder: pain perception and cost effective. *J Egypt Soc Parasitol*, 2015. 45(2): p. 429-33.
65. Kanter, G., et al., Important role of physicians in addressing psychological aspects of interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS): a qualitative analysis. *Int Urogynecol J*, 2017. 28(2): p. 249-256.
66. Keller, J.J., Y.K. Chen, and H.C. Lin, Comorbidities of bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a population-based study. *BJU Int*, 2012. 110(1 Pt C): p. E903-9.
67. Kelly, J.D., et al. Clinical response to an oral prostaglandin analogue in patients with interstitial cystitis. *Eur Urol*, 1998. 34: 53.
68. Kim, H.J., Update on the Pathology and Diagnosis of Interstitial Cystitis/Bladder Pain

Syndrome: A Review. *Int Neurourol J*, 2016. 20(1): p. 13-7.

69. Kontle, K.S., 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(2): p. 508-12.
70. Korting, G.E., et al. A randomized double-blind trial of oral L-arginine for treatment of interstitial cystitis. *J Urol*, 1999. 161: 558.
71. Kuo, H.C. Urodynamic results of intravesical heparin therapy for women with frequency urgency syndrome and interstitial cystitis. *J Formos Med Assoc*, 2001. 100: 309.
72. Kuo, H.C., et al. 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.
73. Kuo, H.C., et al. Intravesical botulinum toxin-A injections reduce bladder pain of interstitial cystitis/bladder pain syndrome refractory to conventional treatment - A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *Neurourol Urodyn*, 2015. 24: 24.
74. Kuo, Y.C., et al. Adverse Events of Intravesical Onabotulinum Toxin A Injection between Patients with Overactive Bladder and Interstitial Cystitis-Different Mechanisms of Action of Botox on Bladder Dysfunction? *Toxins*, 2016.
75. Lai, H.H., et al. Painful Bladder Filling and Painful Urgency are Distinct Characteristics in Men and Women with Urological Chronic Pelvic Pain Syndromes: A MAPP Research Network Study. *J Urol*, 2015. 194(6): p. 1634-41.
76. Lee, C.L., et al. Long-term efficacy and safety of repeated intravesical onabotulinum-toxinA injections plus hydrodistention in the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Toxins*, 2015. 7: 4283.
77. Leppilahti M, Sairanen J, Tammela TL, Aaltonen S, Lehtoranta K, Auvinen A. Prevalence of clinically confirmed interstitial cystitis in women: a population based study in Finland. *J Urol*. 2005; 174(2):581-583.
78. Leppilahti M, Tammela TL, Huhtala H, Kiihola P, Leppilahti K, Auvinen A. Interstitial cystitis-like urinary symptoms among patients with Sjogren's syndrome: a population-based study in Finland. *Am J Med*. 2003;115(1):62-65.
79. Leppilahti, M., et al., Prevalence of symptoms related to interstitial cystitis in women: a population based study in Finland. *J Urol*, 2002. 168(1): p. 139-43.
80. Lundberg, J.O., et al. Elevated nitric oxide in the urinary bladder in infectious and non-infectious cystitis. *Urology*, 1996. 48: 700.
81. Mansour, A., et al., Efficient and cost-effective alternative treatment for recurrent urinary tract infections and interstitial cystitis in women: a two-case report. *Case Rep Med*, 2014. 2014: p. 698758.
82. Meng, E., Y. C. Hsu, and Y. C. Chuang, "Advances in intravesical therapy for bladder pain syndrome (BPS)/interstitial cystitis (IC)," *Low Urin.Tract.Symptoms*. 10.1 (2018): 3-11.
83. Messing EM, Stamey TA. Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology, and treatment.
84. Meunier A, Flint I. Health-related utility and resource use of patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS). 2018 (niepublikowane dane).
85. Michael, Y.L., et al., Quality of life among women with interstitial cystitis. *J Urol*, 2000. 164(2): p. 423-7.
86. Miller JL, Bavendam TG, Berger RE. Interstitial cystitis in men. In: Sant GR, ed. *Interstitial Cystitis*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 1997:165-16.
87. Mulholland, S.G., et al. Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. A double-blind placebo-controlled clinical study. *Urology*, 1990. 35: 552.
88. Mulholland, S.G., et al. Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. A double-blind placebo-controlled clinical study. *Urology*, 1990. 35(6): p. 552-8.
89. Nickel JC, Payne CK, Forrest J, Parsons CL, Wan GJ, Xiao X. The relationship among symptoms, sleep disturbances and quality of life in patients with interstitial cystitis. *The Journal of urology*. 2009;181(6):2555-61.
90. Nickel J. C., et al., "Pentosan polysulfate sodium for treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: insights from a randomized, double-blind, placebo controlled study." *J.Urol*. 193.3 (2015): 857-62.
91. Nickel, J. C., et al., "Randomized, double-blind, dose-ranging study of pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis." *Urology* 65.4 (2005): 654-58.
92. Nickel, J. C., et al., "Time to initiation of pentosan polysulfate sodium treatment after interstitial cystitis diagnosis: effect on symptom improvement." *Urology* 71.1 (2008): 57-61.
93. Nickel, J.C., et al. Intravesical alkalized lidocaine (PSD597) offers sustained relief from symptoms of interstitial cystitis and painful bladder syndrome. *BJU Int*, 2009. 103: 910.
94. Nickel, J.C., et al., Sexual function is a determinant of poor quality of life for women with treatment refractory interstitial cystitis. *J Urol*, 2007. 177(5): p. 1832-6.
95. Oravisto, K.J., Epidemiology of interstitial cystitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn*, 1975. 64(2): p. 75-7.
96. Oravisto, K.J., et al. Treatment of interstitial cystitis with immunosuppression and chloroquine derivatives. *Eur Urol*, 1976. 2: 82.
97. Parsons, C. L., et al., "Effect of pentosan polysulfate therapy on intravesical potassium sensitivity." *Urology* 59.3 (2002): 329-33.
98. Parsons, C. L., J. D. Schmidt, and J. J. Pollen, "Successful treatment of interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate." *J.Urol*. 130.1 (1983): 51-53.
99. Parsons, C.L. Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalized lidocaine in patients with interstitial cystitis. *Urology*, 2005. 65: 45.
100. Parsons, C.L., et al. Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. *Br J Urol*, 1994. 73: 504.
101. Parsons, C.L., et al., A quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosanpolysulfate. *J Urol*, 1993. 150(3): p. 845-8.
102. Parsons, C.L., J.D. Lilly, and P. Stein, Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis (interstitial cystitis). *J Urol*, 1991. 145(4): p. 732-5.
103. Parsons, C.L., Sodium pentosanpolysulfate treatment of interstitial cystitis: an update. *Urology*, 1987. 29(4 Suppl): p. 14-6.
104. Payne, C.K., et al., Interstitial cystitis and painful bladder syndrome. *J Urol*, 2007. 177(6): p. 2042-9.
105. Pazin, C., et al., "Treatment of bladder pain syndrome and interstitial cystitis: a systematic review." *Int.Urogynecol.J*. 27.5 (2016): 697-708.
106. Peeker, R., F. Aldenborg, and M. Fall, Complete transurethral resection of ulcers in classic interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2000. 11(5): p. 290-5.
107. Phillips, B., et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009.
108. Pinto, R., et al. Persistent therapeutic effect of repeated injections of onabotulinum toxin A in refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *J Urol*, 2013. 189: 548.
109. Pinto, R., et al. Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/ interstitial cystitis. *Eur Urol*, 2010. 58: 360.
110. Pinto, R., et al., Intra-Trigonal Onabotulinum Toxin A improves bladder symptoms and quality of life in Bladder Pain Syndrome /Interstitial Cystitis patients - a pilot, single centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Urol*, 2017.
111. Pinto, R.A., et al. Intratrigonal OnabotulinumtoxinA Improves Bladder Symptoms and Quality of Life in Patients with Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis: A Pilot, Single Center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial. *J Urol*, 2018. 199: 998.
112. Propper, K.J., et al., A prospective study of interstitial cystitis: results of longitudinal follow-up of the interstitial cystitis data base cohort. The Interstitial Cystitis Data Base Study Group. *J Urol*, 2000. 163(5): p. 1434-9.
113. Pyo, J.S., et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Intravesical Hyaluronic Acid and Hyaluronic Acid/Chondroitin Sulfate Instillation for Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *Cell Physiol Biochem*, 2016. 39: 1618.
114. Quaghebeur J, Wyndaele JJ. Prevalence of lower urinary tract symptoms and level of quality of life in men and women with chronic pelvic pain. *Scandinavian journal of urology*. 2015;49(3):242-9.
115. Richter, B., et al., Bladder pain syndrome/interstitial cystitis in a Danish population: a study using the 2008 criteria of the European Society for the Study of Interstitial Cystitis. *BJU Int*, 2010. 105(5): p. 660-7.
116. Riedl, C., P. Engelhardt, and B. Schwarz, Treatment costs of bladder pain syndrome/interstitial cystitis in Austria: a pharmaco-economic approach following current guidelines. *Clin Drug Invest*, 2013. 33(10): p. 737-42.
117. Riedl, C., P. Engelhardt, and B. Schwarz, "Treatment costs of bladder pain syndrome/interstitial cystitis in Austria: a pharmaco-economic approach following current guidelines." *Clin.Drug Invest*. 33.10 (2013): 737-42.
118. Roberts RO, Bergstralh EJ, Bass SE, Lightner DJ, Lieber MM, Jacobsen SJ. Incidence of physician diagnosed interstitial cystitis in Olmsted County: a community-based study. *BJU Int*. 2003;91(3): 181-185.
119. Roefim, O., et al., Use of the neodymium: YAG laser for interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol*, 2001. 166(1): p. 134-6.
120. Romao AP, Gorayeb R, Romao GS, Poli-Neto OB, dos Reis FJ, Rosa-e-Silva JC, et al. High levels of anxiety and depression have a negative effect on quality of life of women with chronic pelvic pain. *International journal of clinical practice*. 2009;63(5):707-11.
121. Rosenberg, M.T. and M. Hazzard, Prevalence of interstitial cystitis symptoms in women: a population based study in the primary care office. *J Urol*, 2005. 174(6): p. 2231-4.
122. Rothrock, N.E., et al., Depressive symptoms and quality of life in patients with interstitial cystitis. *J Urol*, 2002. 167(4): p. 1763-7.
123. Rovner E, Propper KJ, Brensinger C, et al. Treatments used in women with interstitial cystitis: the interstitial cystitis data base (ICDB) study experience: the Interstitial.
124. Sacco, E., et al., Bladder pain syndrome associated with highest impact on sexual function among women with lower urinary tract symptoms. *Int J Gynaecol Obstet*, 2012. 117(2): p. 168-72.
125. Sairanen, J., et al., Evaluation of health-related quality of life in patients with painful bladder syndrome/interstitial cystitis and the impact of four treatments on it. *Scand J Urol Nephrol*, 2009. 43(3): p. 212-9.
126. Sant, G.R., et al., A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol*, 2003. 170(3): p. 810-5.
127. Santos, T. G. D., et al., "Systematic Review of Oral Therapy for the Treatment of Symptoms of Bladder Pain Syndrome: The Brazilian Guidelines." *Rev.Bras.Ginecol.Obstet*. 40.2 (2018): 96-102.
128. Schmid, C., et al., Painful bladder syndrome: management and effect on sexual function and quality of life. *Ginek Pol*, 2011. 82(2): p. 96-101.
129. Seshadri, P., et al. Cimetidine in the treatment of interstitial cystitis. *Urology*, 1994. 44: 614.
130. Smith, C.P., et al. Botulinum toxin A has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology*, 2004. 64: 871.
131. Smith, S.D., et al. Improvement in interstitial cystitis symptom scores during treatment with oral L-arginine. *J Urol*, 1997. 158: 703.
132. Socialstyrelsen, Läkemedelsregistret. 2018.
133. Stanford, E.J., et al., Treatment modalities, health care resource utilization, and costs in patients diagnosed with interstitial cystitis. *Am J Obstet Gynecol*, 2008. 199(1): p. 71e1-10.
134. Sushind, A.M., et al., Health-related quality of life in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome and frequently associated comorbidities. *Qual Life Res*, 2013. 22(7): p. 1537-41.
135. Temml, C., et al., Prevalence and correlates for interstitial cystitis symptoms in women participating in a health screening project. *Eur Urol*, 2007. 51(3): p. 803-8; discussion 809.
136. Theoharides, T.C. Hydroxyzine in the treatment of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am*, 1994. 21: 113.
137. Thilagarajah, R., et al. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int*, 2001. 87: 207.
138. Tincello, D. G. and A. C. Walker, "Interstitial cystitis in the UK: results of a questionnaire

survey of members of the Interstitial Cystitis Support Group." *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod. Biol.* 118.1 (2005): 91-95.

139. Tincello, D.G. and A.C. Walker, 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(1): p. 91-5.

140. Tomaszewski JE, Landis JR, Russack V, et al. Biopsy features are associated with primary symptoms in interstitial cystitis: results from the interstitial cystitis database study. *Urology.* 2001; 57(6)(suppl 1):67-81.

141. Tripp DA, Nickel JC, Krsmanovic A, Pontari M, Moldwin R, Mayer R, et al. Depression and catastrophizing predict suicidal ideation in tertiary care patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Canadian Urological Association Journal.* 2016;10(11-12):383-8.

142. Tripp, D.A., et al., Sexual functioning, catastrophizing, depression, and pain, as predictors of quality of life in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*, 2009. 73(5): p. 987-92.

143. Troxel, W.M., et al., Sleep disturbances and nocturnal symptoms: relationships with quality of life in a population-based sample of women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Clin Sleep Med*, 2014. 10(12): p. 1331-7.

144. Tseng, C. S., et al., "The efficacy of pentosan polysulfate monotherapy for preventing recurrent urinary tract infections in women: A multicenter open-label randomized controlled trial." *J.Formos.Med.Assoc.* (2019).

145. Tung, A., et al., Characterizing Health Care Utilization, Direct Costs, and Comorbidities Associated with Interstitial Cystitis: A Retrospective Claims Analysis. *J Manag Care Spec Pharm*, 2017. 23(4): p. 474-482.

146. van de Merwe, J.P., et al., Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol*, 2008. 53(1): p. 60-7.

147. van Ophoven, A., et al. Safety and efficacy of concurrent application of oral pentosan polysulfate and subcutaneous low-dose heparin for patients with interstitial cystitis. *Urology*, 2005. 66: 707.

148. van Ophoven, A., et al. The dual serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor duloxetine for the treatment of interstitial cystitis: results of an observational study. *J Urol*, 2007. 177: 552.

149. Vasudevan V, Moldwin R. Addressing quality of life in the patient with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Asian Journal of Urology.* 2017;4(1):50-4.

150. Vaughan E, Wilt T, Hanno P, Curhan GC. Interstitial Cystitis Epidemiology Task Force Meeting: Executive Committee summary. National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Web site. http://www.niddk.nih.gov/fund/reports/ic/executive_summary_08.06.2020.htm. Accessed February 26, 2007.

151. Waxman JA, Sulak PJ, Kuehl TJ. Cystoscopic findings consistent with interstitial cystitis in normal women undergoing tubal ligation. *J Urol.* 1998; 160(5):1663-1667.

152. Wheeler, M.A., et al. Effect of long-term oral L-arginine on the nitric oxide synthase pathway in the urine from patients with interstitial cystitis. *J Urol*, 1997. 158: 2045.

153. Wu, E.Q., et al., Interstitial Cystitis: Cost, treatment and co-morbidities in an employed population. *Pharmacoeconomics*, 2006. 24(1): p. 55-65.

154. Zhang, W., et al., "Intravesical treatment for interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a network meta-analysis." *Int.Urogynecol.J.* 28.4 (2017): 515-25.

Już dostępny
w Polsce



elmiron®

bene

elmiron® 100 mg kapsułki twarde. **Substancja czynna:** polisiarczan pentożanu sodu (PPS). **Skład:** Jedna twarda kapsułka zawiera 100 mg PPS. **Substancje pomocnicze:** celuloza mikrokrystaliczna, stearynian magnezu, żelatyna, dwutlenek tytanu (E171). **Wskazania:** Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu. **Przeciwwskazania:** Pacjentki z czynnym krwawieniem (miesiączka nie jest przeciwwskazaniem), nadwrażliwością na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. **Ostrzeżenia i środki ostrożności:** Odpowiedź na leczenie PPS należy ponownie oceniać co 6 miesięcy. Jeśli po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia nie nastąpi poprawa, leczenie PPS należy przerwać. Należy wykluczyć rozpoznanie innych zaburzeń urologicznych. PPS jest słabym antykoagulantem. Ocenic pacjentów pod kątem zdarzeń krwotocznych, jeśli są poddawani zabiegom inwazyjnym lub mają objawy przedmiotowe / podmiotowe współistniejącej koagulopatii lub zwiększone ryzyko krwawienia. Monitorować pacjentów z małopłytkowością wywołaną heparyną lub PPS w wywładzie; lub niewydolność wątroby lub nerek. Zgłaszano rzadkie przypadki makulopatii barwnikowej, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu. Objawy wzrokowe mogą obejmować trudności w czytaniu, zniekształcenie obrazu, zmienione widzenie kolorów i / lub wolne przystosowywanie się do oświetlenia o niewielkim lub zmniejszonym natężeniu. Wszyscy pacjenci powinni mieć badanie okulistyczne po 6 miesiącach, a jeśli nie ma zmian patologicznych, regularnie po 5 latach (lub wcześniej w przypadku dolegliwości wzrokowych). Jednak w przypadku istotnych zmian okulistycznych należy przeprowadzać coroczne badania. W takich sytuacjach należy rozważyć zaprzestanie leczenia. **Ciąża:** Nie zaleca się podawania. **Karmienie piersią:** nie należy stosować. **Działania niepożądane:** **Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$):** Zakażenia, grypa, bóle głowy, zawroty głowy, nudności, biegunka, niestrawność, ból brzucha, powiększenie brzucha, krwotok z odbytu, obrzęki obwodowe, wysypka, ból pleców, częste oddawanie moczu, astenia, ból miednicy. **Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$):** niedokrwistość, wybroczyny, krwotoki, leukopenia, trombocytopenia, nadwrażliwość na światło, anoreksja, przyrost masy ciała, utrata masy ciała, ciężka chwiejność emocjonalna / depresja, zwiększone pocenie się, bezsenność, hiperkineza, parestezja, łzawienie, niedowidzenie, szum w uszach, duszność, niestrawność, wymioty, owrzodzenie jamy ustnej, wzdęcia, zaparcia, wysypka, zwiększony rozmiar znamion, bóle mięśni, bóle stawów. **Częstość nieznana:** reakcje alergiczne, zaburzenia czynności wątroby. Lek na receptę. **Podmiot odpowiedzialny:** bene-Arzneimittel GmbH, Monachium. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/17/1189/001. **Kategoria dostępności:** Wydawane z przepisu lekarza Rp. **Adres dystrybutora w Polsce:** Norameda Polska Sp. z o.o., ul. Kilińskiego 20, 05-500 Piaseczno

Tylko mocne ściany mogą chronić.

Już dostępny
w Polsce



elmiron®

Jedyna skuteczna, rekomendowana¹ terapia doustna zarejestrowana w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego (BPS)^{1,2} / śródmiażdżowego zapalenia pęcherza moczowego (IC)^{1,2}

¹ S2K Guideline Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis (IC/BPS), 2018.

² Elmiron Charakterystyka Produktu Leczniczego