

Syndróm chronickej primárnej bolesti močového mechúra – súčasná diagnostika a liečba

doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.

Bratislava

Syndróm chronickej primárnej bolesti močového mechúra (CPBPS – chronic primary bladder pain syndrome) je komplexný stav, ktorý je príčinou signifikantnej morbidita a zníženej kvality života. Bolesť je všeobecne dominantným príznakom CPBPS. Presnejšia klasifikácia jednotlivých fenotypov a špecifická, nová multimodálna terapia môžu viesť k výraznejšej efektívnosti manažmentu ochorenia. Multidisciplinárna spolupráca je zvyčajne nutnosťou. Článok sumarizuje najnovšie poznatky o terminológii, etiopatogenéze, diagnostike a manažmente CPBPS. Veľa otázok však zatiaľ zostáva nezodpovedaných.

Kľúčové slová: CPBPS, etiopatogenéza, diagnostika, liečba, nové poznatky.

Chronic primary bladder pain syndrome – current diagnosis and treatment

Chronic primary bladder pain syndrome (CPBPS) is a complex condition that causes significant morbidity and reduced quality of life. Pain is generally the dominant symptom of CPBPS. More accurate classification of individual phenotypes and specific, new multimodal therapy can lead to more effective disease management. Multidisciplinary cooperation is usually a necessity. The article summarizes the latest knowledge on the terminology, etiopathogenesis, diagnosis and management of CPBPS. However, many questions remain unanswered.

Key words: CPBPS, etiopathogenesis, diagnosis, treatment, new findings.

Úvod

Medzinárodná spoločnosť pre štúdium bolesti (IASP – International Association for Study of Pain) definuje bolesť ako nepríjemný senzorický a emocionálny zážitok spojený so skutočným/potenciálnym poškodením tkaniva alebo sa ako taký opisuje (1). Koncept syndrómov chronickej panvovej bolesti (CPPS – chronic pelvic pain syndrome), ktorý označuje „algii ako chorobný proces“ je síce známy už viac ako 2 dekády, ale diskusia v tejto oblasti nie je definitívne ukončená a stále pokračuje. **Syndróm chronickej primárnej bolesti močového mechúra** (PBPS – primary bladder pain syndrome) je výskyt pretrvávajúcej alebo opakujúcej sa bolesti vnímanej v oblasti močového mechúra, sprevádzaný aspoň jedným

ďalším príznakom (bolesť zhoršujúca sa pri plnení mechúra, zvýšená frekvencia močenia počas dňa a/alebo v noci) bez prítomnosti infekcie alebo inej zjavnej lokálnej patológie (2, 3, 4). PBPS predstavuje heterogénne spektrum porúch s nejednoznačnou patofyziológiou, komplikovanou diagnostikou a nie veľmi efektívnou liečbou.

Základná terminológia

Syndróm primárnej chronickej panvovej bolesti (CPPPS – chronic primary pelvic pain syndrome) je súčasťou chronickej panvovej bolesti (CPP – chronic pelvic pain) a znamená prítomnosť (> tri až šesť mesiacov) bolesti v štruktúrach malej panvy bez preukázania infekcie alebo inej zjavnej lokálnej patológie

(malígne ochorenie a pod.), ktoré by mohli prispievať k bolesti. Simultánne bývajú pridružené príznaky dolných močových ciest, dysfunkcie (sexuálne, gynekologické, črevné, neurologické) a negatívne dôsledky (kognitívne, behaviorálne, sexuálne, emocionálne). Pri bolestivých syndrómoch sa úloha nervového systému (NS) pri generovaní vzruchov považuje za rozhodujúcu, ale syndróm je pojem komplexný a do úvahy sa berú aj emocionálne, kognitívne, behaviorálne, sexuálne, funkčné a iné následky chronickej bolesti. V oblasti poškodeného nervu aj centrálného NS (CNS) môže zostať citlivé miesto, ktoré sa správa nezávisle/autonómne, akoby poškodenie stále trvalo, a výsledkom je nepríjemná bolesť (ostrá, rezavá, páľivá, vystreľujúca, alodýnia,



doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.
Bratislava
jozef.marencak@gmail.com

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(4):196-204

Článok prijat redakci: 14. 5. 2023

Článok prijat k publikaci: 2. 6. 2023

hyperalgézia, anestézia doloróza). Súčasťou CPPPS sú aj podskupiny: PBPS, syndróm primárnej bolesti prostaty (PPPS – primary prostate pain syndrome) a pod. Pri sekundárnom CPPS je bolesť v oblasti panvy spojená s dobre definovanou patológiou (infekcia, nádor) (schéma 1) (2, 3). Podľa nového konceptu chápania PBPS sa prítomnosť Hunnerovej lézie (HL) v močovom mechúre vníma ako samostatné ochorenie (obrázok 1) (2, 3).

Epidemiológia

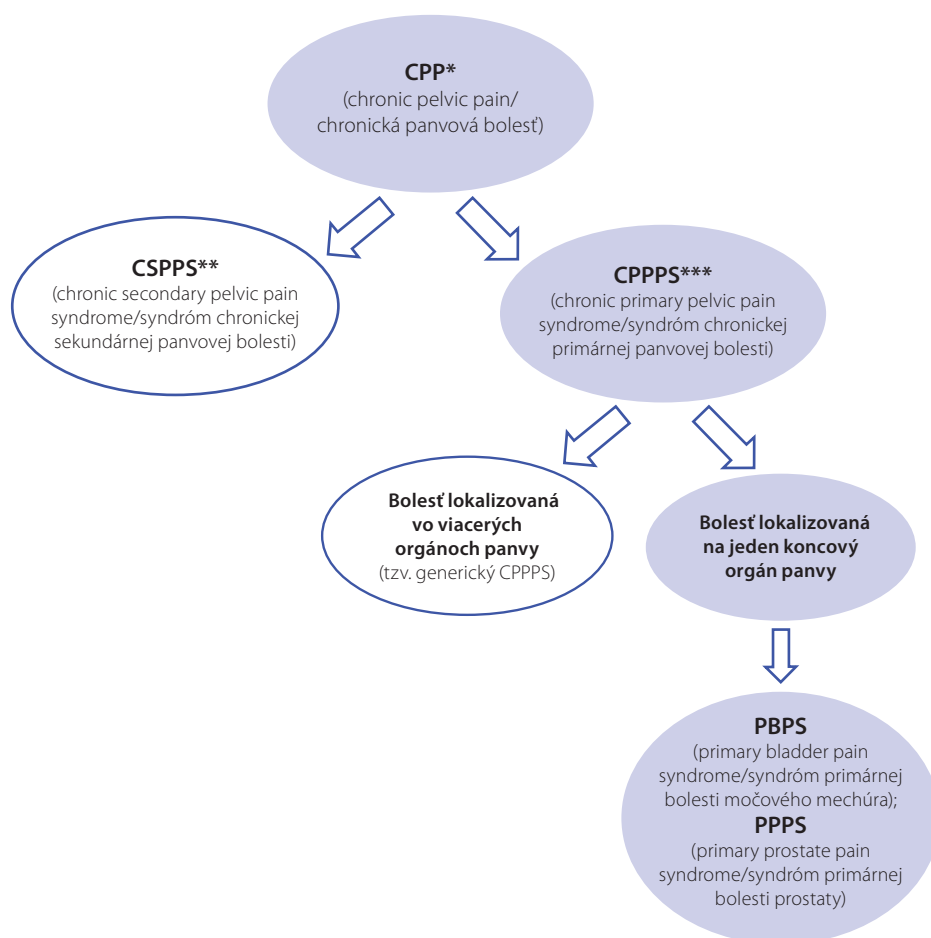
Správy o prevalencii PBPS sa výrazne líšia (0,06 – 30%) v dôsledku nie celkom jednotných diagnostických kritérií a študovaných populácií. Vyšší výskyt je u ženského pohlavia (pomer 5 – 10:1) v porovnaní s mužmi, ale nepreukázal sa žiadny rozdiel v rase alebo etnickej príslušnosti. Incidencia HL sa v klinickej praxi odhaduje v priemere na 20% (rozpätie 5–50%) a pacienti s HL sú zvyčajne starší ako jedinci bez HL. PBPS sa môže vyskytnúť aj u osôb < 18 rokov, hoci údajov o prevalencii v tejto vekovej skupine je málo (2, 3, 4).

Etiopatogenéza a rizikové faktory

Mechanizmy vzniku bolesti sa dajú jednoznačne vysvetliť ako dôsledok stimulácie nociceptívnych nervových štruktúr pri somatickom ochorení (napr. trauma, zápal, nádor). V prípade, keď sa nezistí prítomnosť žiadnej konkrétnej príčiny bolestivého („idiopatického“) stavu, je to oveľa zložitejšie. Predpokladanú patofyziológiu podieľajúcu sa na vzniku a udržiavaní CPPPS (a teda aj PBPS) ukazuje schéma 2 (2, 3, 4, 5). Chronická bolesť u pacientov s PBPS je pravdepodobne spôsobená senzibilizáciou CNS a aktiváciou senzorických aferentných nervov. Dysfunkcia epitelu močového mechúra (zvýšená apoptóza/znížená proliferácia a diferenciácia buniek), defekty v urotelovej bariére, aktivácia žírnych buniek, neurogénny zápal, autoimunita a skrytá infekcia tiež prispievajú k symptomatológii. Na základe takto vnímanej patogenézy sa potom dá odvodiť aj logickejšia stratégia liečby PBPS (schéma 3) (5). Etiopatogenéza PBPS je temer vždy multifaktoriálna a mnohé otázky zatiaľ zostávajú nedostatočne zodpovedané.

Ako rizikové faktory CPPPS boli definované: genetická predispozícia, endokrinné zmeny,

Schéma 1. Terminológia chronickej panvovej bolesti v súlade s novou Medzinárodnou klasifikáciou chorôb (ICD-11 – International Classification of Diseases-11) (2, 3)



*chronická/pretrvávajúca (3 – 6 mesiacov) bolesť vnímaná v štruktúrach súvisiacich s panvou

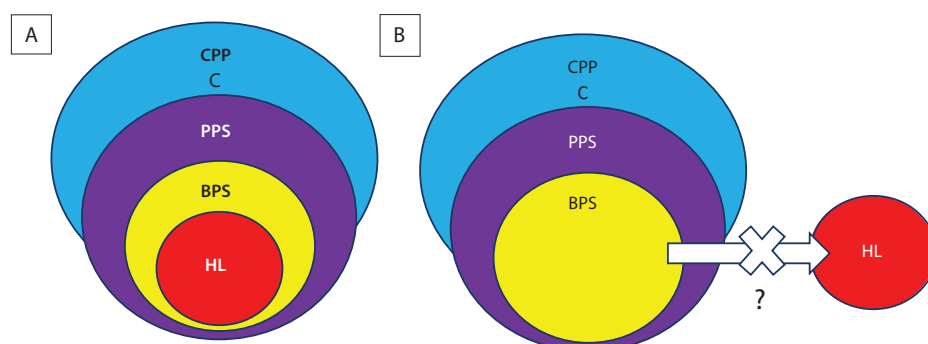
**bolesť panvy spojená s dobre definovanou patológiou (infekcia, nádor a pod.)

***bolesť panvy bez prítomnosti zjavnej patológie

Pojem „syndróm“ naznačuje, že aj keď môžu existovať periférne mechanizmy, dôležitejšiu úlohu zohráva neuromodulácia centrálného nervového systému (CNS), systémové postihnutie a asociácie s tzv. centrálnymi senzibilizačnými syndrómami, ako sú: syndróm chronickej únavy, fibromyalgia, Sjögrenov syndróm a pod.

Pri CPPPS sa uznáva, že koncový orgán, v ktorom je bolesť vnímaná, nemusí byť centrom vzniku bolesti; predpokladá sa, že bolesť sa pravdepodobne presunula do CNS (stav centralizovanej neuropatickej bolesti) a zvyčajne sa nepreukáže žiadne evidentné poškodenie tkaniva.

Obr. 1. Súčasný a nový koncept chápania syndrómu chronickej primárnej bolesti močového mechúra: Hunnerova lézia ako súčasť (fenotyp) syndrómu bolesti močového mechúra (A); Hunnerova lézia vnímaná ako samostatné ochorenie v porovnaní so syndrómom chronickej primárnej bolesti močového mechúra bez Hunnerovej lézie, pričom neexistuje žiadny dôkaz, ktorý by podporoval progresiu alebo remisiu medzi týmito dvomi formami choroby (B) (2, 3)



CPP – chronic pelvic pain/chronická panvová bolesť, PPS – pelvic pain syndrome/syndróm panvovej bolesti, BPS – bladder pain syndrome/syndróm bolesti močového mechúra, HL – Hunner lesion/Hunnerova lézia

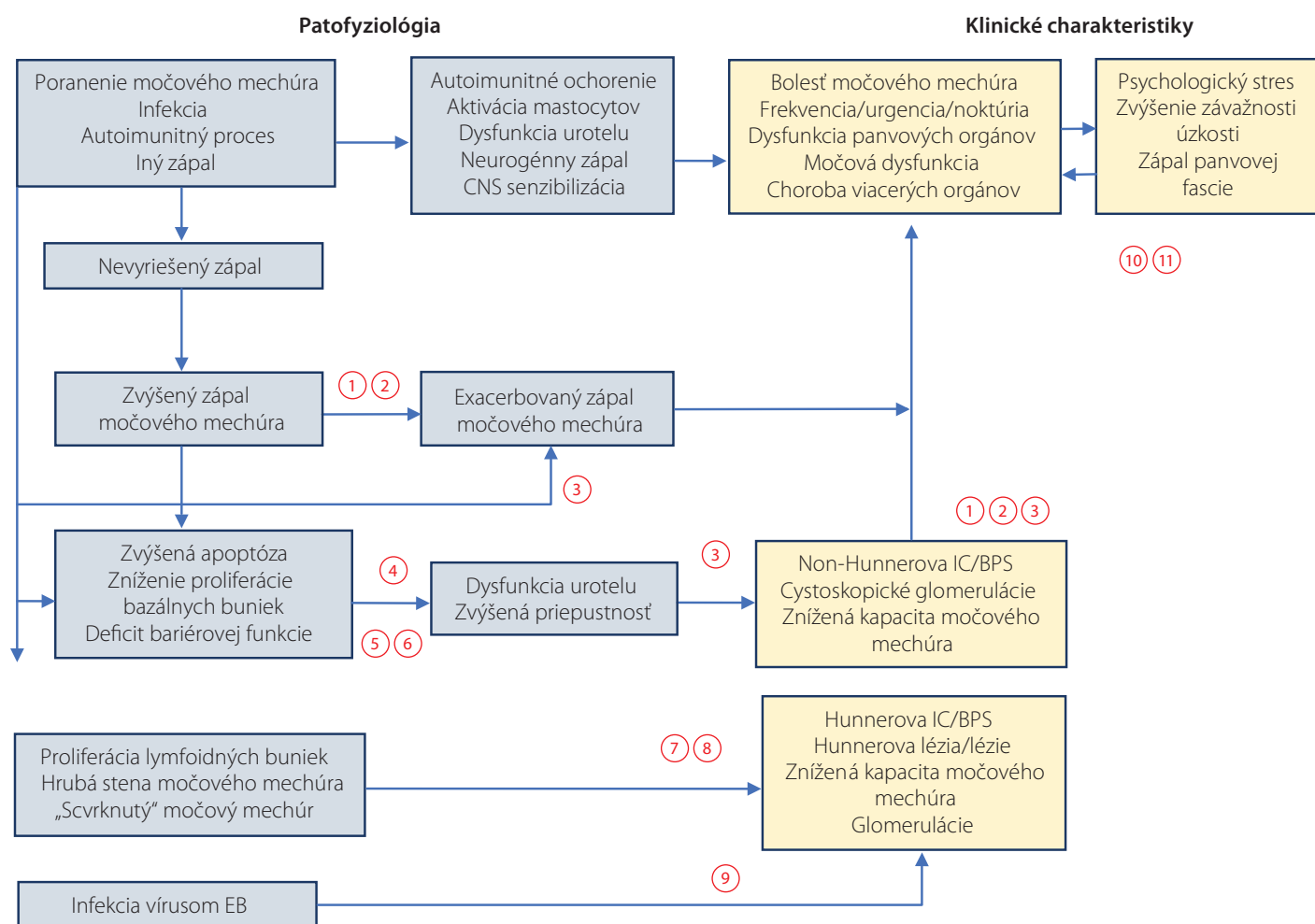
Schéma 2. Predpokladané patofyziologické mechanizmy podieľajúce sa na vzniku syndrómov chronickej primárnej panvovej bolesti v dôsledku viacerých aj ultraštruktúrnych zmien* (2, 3, 4, 5)

- **Iničiálne faktory** (infekčné, genetické, anatomické, neuromuskulárne, endokrinné, imunitné vrátane autoimunitných, psychologické** a pod.)
- **Samovoľné udržiavanie** imunologického, zápalového stavu a/alebo neurogénneho poškodenia => akútna a neskôr **chronická** bolesť
- **Senzibilizácia (zahŕňajúca neuroplasticitu) nervového systému (periférneho aj centrálneho)** vedie k stavu **CENTRALIZOVANEJ NEUROPATICKEJ BOLESTI**

*zmeny mastocytov; dysfunkcia glykozaminoglykánovej ochrannnej bariéry urotelu močového mechúra; vplyv: adenosín trifosfátu, kyslíčnika dusnatého, proteínu purínového receptora 3; zmeny purínových signálnych dráh; hypersenzitivita na tlak/ischémiu; narušenie centrálneho spracovania senzorických vnemov; vplyv psychologických faktorov (úzkosť, depresia, traumatizujúce zážitky v detstve – napr. sexuálne zneužitie); dôsledok neuroplasticity na základe zvýšenej tvorby neurotoxických faktorov, hypertónia a nedostatočná relaxácia panvového dna; hormonálne zmeny v hypotalamo-hypofýzo-adrenálnej osi; genetické faktory; vírusy (napr. Epstein-Barrovej a pod.)

**rôzne psychologické procesy ovplyvňujúce neuromoduláciu bolesti na vyššej úrovni (napr. stres môže modifikovať nervový systém tak, aby spôsoboval dlhodobé biologické zmeny)

Schéma 3. Patofyziológia syndrómu intersticiálnej cystitídy/bolesti močového mechúra a individuálne zameranej liečby – označené ① – ⑪ (5)



① NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs (nesteroidné protizápalové lieky), analgetiká

② Hydrodistenzia

③ Liečba kyselinou hyaluronovou

④ Injekcie botulotoxínu

⑤ Injekcie PRP (platelet rich plasma/plazma bohatá na krvné doštičky)

⑥ Liečba LESW (low energy extracorporeal shock wave/nízkoenergetická mimotelová rázová vlna) + injekcie botulotoxínu

⑦ Elektroauterizácia

⑧ Substitučná cystoplastika, derivácia moču ± cystektómia

⑨ Antivírusová liečba

⑩ Psychiatrická konzultácia

⑪ Fyzioterapia panvových svalov

IC/BPS – interstitial cystitis/bladder pain syndrome/syndróm intersticiálnej cystitídy/bolesti močového mechúra, CNS – centrálny nervový systém, EB – Epstein-Barrovej

opakujúca sa somatická trauma a psychický stav pacienta. Warren a spol. (6) preukázali 17-krát vyššiu prevalenciu PBPS u dospelých žien s pozitívnou rodinnou anamnézou v prvostupňovom príbuzenstve v porovnaní s bežnou populáciou.

Diagnostika a diferenciálna diagnostika

PBPS je heterogénny klinický syndróm, ktorý charakterizuje dlhšie (> tri až šesť mesiacov) trvajúca bolesť lokalizovaná suprapubicky, niekedy vyžarujúca do slabín/vagíny/rekta/krížovej oblasti. Bolesť úzko súvisí s náplňou močového mechúra – typicky sa zintenzívňuje so zvyšujúcim sa objemom močového mechúra a zoslabuje sa (až vymizne) pri a tesne po mikcii, znovu sa však vracia v pôvodnej intenzite a sprevádza ju najmenej jeden ďalší príznak (polakizúria, noktúria, urgencia). Samozrejme nie je prítomná žiadna aktuálne preukázaná infekcia alebo iná zjavná lokálna patológia. Príznaky majú tendenciu kolísať, pričom niektorí pacienti nemusia vykazovať žiadne dlhodobé zhoršenie. Symptómové vzplanutia sú bežné a najčastejšie trvajú niekoľko dní. Spúšťače vzplanutia sa medzi pacientmi výrazne líšia. Prodromálne príznaky súvisiace s panvovou bolesťou a dráždivým vyprázdňovaním sa často vyskytujú aj niekoľko rokov pred formálnou diagnózou. PBPS významne ovplyvňuje kvalitu života takmer vo všetkých doménach. Schopnosť efektívne alebo vôbec fungovať na pracovisku je do významnej miery ovplyvnená individuálnymi schopnosťami pacienta zvládať záťaž (2, 3, 4, 5, 7).

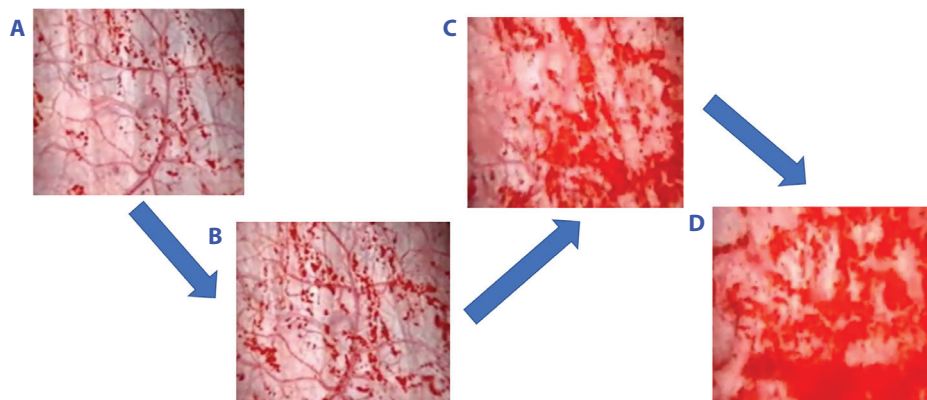
Základné vyšetrenie by malo zahŕňať starostlivú anamnézu (lokalizácia bolesti, súbežné príznaky a pod.), fyzikálne (všeobecné muskuloskeletálne, neurologické, digitálne rektálne, vaginálne, vonkajšie genitálie, panvové dno) a laboratórne vyšetrenie (moč: dipstik, bakteriologické a kultivačné zhodnotenie, cytológia; vaginálne výtery a iné) na zdokumentovanie symptómov a znakov, ktoré charakterizujú poruchu a vylučujú iné zameniteľné stavy. Kultivácia moču môže byť indikovaná aj u pacientov s negatívnou analýzou moču – na zistenie nižších koncentrácií baktérií, ktoré sú klinicky významné, ale nedajú sa ľahko identifikovať dipstikom alebo mikroskopickým vyšetrením. Zaznamenať by sa mal počet mikcií (denných, nočných), pocit nutkania na močenie a miesto,

charakter a závažnosť bolesti/tlaku alebo nepohodlia. Treba si všimnúť aj dyspareuniu, dyzúriu, bolesti pri ejakulácii u mužov a vzťah bolesti k menštruácii u žien. U všetkých pacientov by sa malo vykonať krátke neurologické vyšetrenie na vylúčenie okultného neurologického problému a vyhodnotenie (napr. ultrasonografické) neúplného vyprázdnenia močového mechúra, aby sa vylúčila skrytá retencia moču. Vyšetrenie prítomnosti hematurie u jedincov s expozíciou tabaku je potrebné vzhľadom na vysoké riziko karcinómu močového mechúra u fajčiarov. Stanovenie východiskových hodnôt mikčných príznakov (tzv. LUTS – lower urinary tract symptoms) a úrovne/charakteru bolesti dáva okrem iného aj možnosť vyhodnotiť odpovede na nasadenú liečbu. Mikčný denník (minimálne trojdňový záznam) dokladuje nielen frekvenciu močenia, ale aj pravdepodobnú funkčnú kapacitu močového mechúra. Pre PBPS sú charakteristické časté mikcie s nízkym objemom vyprázdneného moču. Bolesť by sa mala hodnotiť pomocou indexu urogenitálnej bolesti (GUPI – Genitourinary Pain Index), indexu symptómov intersticiálnej cystitídy (ICSI – Interstitial Cystitis Symptom Index) alebo jednoducho podľa vizuálnej analógovej stupnice (VAS – Visual Analogue Scale). U každého pacienta s PBPS je prospešné vyhodnotiť a porovnať závažnosť mikčných príznakov a úroveň bolesti (napr. bolesť > LUTS, bolesť < LUTS, bolesť = LUTS) a podľa toho iniciovať

alebo zmeniť liečbu. Samozrejme sa využívajú aj ďalšie schválené dotazníky: PUF (Pelvic Pain and Urgency/Frequency Scale), O'Leary Sant IC (ICSI – Interstitial Cystitis Symptom Index/CPI – Interstitial Cystitis Problem Index), IPSS (International Prostate Symptom Score s jednou otázkou na kvalitu života), PGI-I (Patient Global Impression of Improvement), BPIC-SS (Bladder Pain Interstitial Cystitis-Symptom Score) a pod. Z klinického hľadiska môže každý dotazník v rôznej miere poskytnúť lekárovi cenné a upresňujúce informácie o konkrétnom pacientovi v aktuálnom okamihu. Novšie nástroje (ako GUPI a BPIC-SS) preukázali zvýšenú schopnosť rozlíšiť PBPS od iných urologických stavov (7). Na zhodnotenie sexuálnych funkcií sú k dispozícii osvedčené dotazníky, ako IIEF (International Index of Erectile Function), FSFI (Female Sexual Function Index), PEDT (Premature Ejaculation Diagnostic Tool) a pod. Prevalencia sexuálnych dysfunkcií je u oboch pohlaví vysoká (49–71 %) – dyspareuniu pozoruje 29–42 % žien a erektilnú dysfunkciu (ED) 15–48 % mužov s PBPS (2, 3, 4, 5).

Cystoskopia zostáva jediným spoľahlivým spôsobom diagnostiky prítomnosti glomerulácií (submukózných petechiálnych krvácaní) a hlavne HL (začervenané slizničné oblasti s malými cievami vyžarujúcimi smerom k centrálnej jazy, niekedy pokrytými malou zrazeninou alebo fibrínovým depozitom), ktoré sú viac menej typické pre PBPS (Obrázok 2, Obrázok 3) (8).

Obr. 2. Vzhľad petechiálnych submukózných krvácaní (glomerulácií) a stupňovanie ich závažnosti pri cystoskopii s využitím hydrodistenzie u 35-ročnej ženy so syndrómom bolestivého močového mechúra: východiskový endoskopický stav (A), cystoskopický nálež po postupnom plnení (hydrodistenzii) močového mechúra (B, C, D) (8)

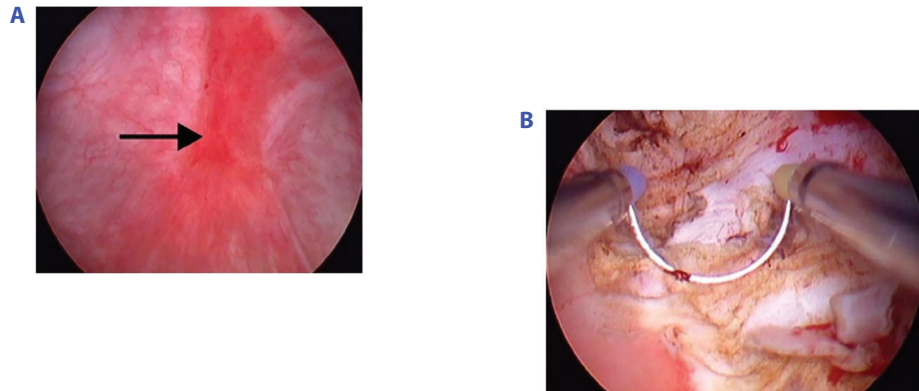


Výšetrenie glomerulácií sa má vykonať po roztiahnutí močového mechúra v anestézii na 80 – 100 cm H₂O na jednu až dve minúty; močový mechúr sa môže pred hodnotením roztiahnuť až dvakrát; opätovné vyšetrenie odhalí glomerulácie, ktoré sa vyvinú v celom močovom mechúre po distenzii a zvyčajne nie sú viditeľné počas vyšetrenia bez anestézie; glomerulácie musia byť difúzne – prítomné aspoň v troch kvadrantoch močového mechúra a v každom kvadrante musí byť aspoň 10 glomerulácií; glomerulácie nesmú byť pozdĺž dráhy cystoskopu (aby sa eliminoval artefakt z kontaktu prístroja so sliznicou).

Pravdepodobnosť identifikácie HL je vyššia u pacientov > 50 rokov. Cystoskopia sa často-krát realizuje v anestézii s využívaním techniky hydrodistenzie a môže sa kombinovať s odberom materiálu na histologické vyšetrenie – najmä na odlíšenie HL od karcinómu močového mechúra. So zvyšujúcou sa distenziou močového mechúra centrálna jazva HL praská (ale niekedy sa mení aj vzhľad glomerulácií) a môže prísť k tzv. vodopádovitému krvácaniu. Rozvoj glomerulácií po hydrodistenzii sa považuje za pozitívny diagnostický znak, hoci ich možno pozorovať aj za iných okolností (pri karcinóme močového mechúra, po rádioterapii malej panvy, u dialyzovaných pacientov, po aplikácii chemoterapie) (2, 3, 4, 5, 7, 9). Pacienti s významným znížením kapacity močového mechúra zvyčajne zle reagujú na štandardnú liečbu. Na základe rôznych kombinácií endoskopických a histologických nálezov bolo opísaných viacero fenotypov PBPS (Tabuľka 1) (10). Pacienti s HL sa líšia z hľadiska klinických charakteristík, patológie močového mechúra a profilov génovej expresie od jedincov bez HL PBPS, čo naznačuje odlišnú patogenézu a má potom dopad ako na manažment, tak aj na prognózu ochorenia (2, 3, 4, 5, 7, 11, 12). Prítomnosť HL preukazuje jednoznačný pôvod ťažkostí v močovom mechúre a tento fenotyp PBPS charakterizuje menej systémových príznakov a súbežných ochorení, vysoká efektívnosť priamej terapie intravezikálnych lézií, slabá odpoveď na konzervatívne alebo prvolíniové spôsoby liečby, postihnutie vekovo starších pacientov s menšou kapacitou močového mechúra a s oveľa závažnejšími lokálnymi príznakmi. Neprítomnosť HL naznačuje pôvod skôr mimo mechúra, s častejším výskytom systémových príznakov a frekventovanejšou asociáciou so súbežnými ochoreniami/syndrómami centrálnej senzibilizácie, myofasciálnou bolesťou s dobrou efektívnosťou terapie prednostne zameranej na dysfunkciu panvového dna (2, 3, 4, 5, 7). Na spresnenie diagnostiky HL sa využívajú aj nové optické technológie (napr. NBI – Narrow Band Imaging, „úzkopásmové“ zobrazenie a pod.) a pri hodnotení endoskopických nálezov sa začína čoraz viac uplatňovať umelá inteligencia (AI – artificial intelligence) (13).

Fenotypizácia na základe tzv. UPOINTs klasifikácie umožní lepší opis jednotlivých podskupín PBPS a tým presnejšiu diagnostiku a adresnejšiu individualizáciu manažmentu

Obr. 3. Typický vzhľad Hunnerovej lézie (čierna šípka) pred endoskopickou operáciou (A); transuretrálna resekcia Hunnerovho vredu (B) u 45-ročnej pacientky so syndrómom primárnej bolesti močového mechúra (3)



Tab. 1. Klasifikácia syndrómu primárnej bolesti močového mechúra do jednotlivých subtypov na základe cystoskopie (spojenej s hydrodistenziou) a histologického vyšetrenia tkanivovej vzorky odobratej z močového mechúra pri biopsii (10)

	Cystoskopia s hydrodistenziou*			
	nevykonaná	normálna	glomerulácie**	Hunnerova lézia***
Biopsia				
nevykonaná	XX	1X	2X	3X
normálna	XA	1A	2A	3A
nejednoznačný výsledok	XB	1B	2B	3B
pozitívna****	XC	1C	2C	3C

*klasifikácia cystoskopického nálezu: 0. stupeň: normálna sliznica mechúra, I. stupeň: petechie najmenej v dvoch kvadrantoch mechúra, II. stupeň: rozsiahle, ohraničené podslizničné krvácanie, III. stupeň: celkové, neohraničené podslizničné krvácanie, IV. stupeň: ruptúra sliznice s krvácaním/edémom alebo bez nich

**glomerulácie II. a III. stupňa

***s alebo bez glomerulácií

****histológia: zápalové infiltráty a/alebo mastocytóza detruzora (> 27 – 28 mastocytov/mm²) a/alebo granulačné tkanivo a/alebo intrafascikulárna fibróza

Typ 3C môže viesť k fibrotickému močovému mechúru s malou kapacitou s alebo bez obštrukcie močových ciest. PBPS-NHL (primary bladder pain syndrome-non Hunner's lesion/syndróm primárnej bolesti močového mechúra bez prítomnosti Hunnerovej lézie) označené v modrom rámečku: NHL fenotypy lézií zodpovedajú klinickému syndrómu bolesti močového mechúra v podstate s normálnym cystoskopickým obrazom a bez dôkazu jednoznačnej zápalovej patológie v histologickom zhodnotení biopstickej vzorky zo steny močového mechúra – pre tento fenotyp sa zvykne používať aj termín „hypersenzitívny močový mechúr“ (HSB – hypersensitive bladder).

PBPS-HL (primary bladder pain syndrome-Hunner's lesion/syndróm primárnej bolesti močového mechúra s prítomnosťou Hunnerovej lézie) v červenom rámečku.

Tab. 2. Fenotypizácia syndrómu primárnej bolesti močového mechúra na základe tzv. UPOINTs klasifikácie (2)

FENOTYP	Základné/minimálne diagnostické zhodnotenie
Urologický	prúd moču, mikčný denník, cystoskopia, ultrasonografia, uroflowmetria...
Psychologický	obava (strach) z bolesti, depresie a strata funkcie, anamnéza negatívnych sexuálnych skúseností...
Orgánovo špecifický	pýtanie sa na ťažkosti: gynekologické, gastrointestinálne, anorektálne, sexuálne; gynekologické vyšetrenie, rektálne vyšetrenie...
Infekčný	kultivačné vyšetrenie: moču, spermy, stolice, výteru z vagíny...
Neurologický	pýtanie sa na: neurologické ťažkosti (strata citlivosti, dysestézia...); neurologické testy v priebehu fyzikálneho vyšetrenia: senzorické problémy, sakrálné reflexy, svalová funkcia...
Citlivý/bolestivý*	palpácia: svalstva panvového dna, abdominálnych a gluteálnych svalov, identifikácia bolestivých („spúšťač“) bodov...
Sexuologický	erektilná funkcia, ejakulačná funkcia, postorgazmická bolesť...

*týka sa kostrového svalstva

UPOINTs – urology/psychology/organ-specific/neurological/tender muscle/sexological

ochorenia (Tabuľka 2) (2). V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne laboratórne markery, ktoré by prispeli k diagnostike PBPS v bežnej klinickej praxi. Test s intravezikálnou aplikáciou KCl sa už neodporúča (2, 3).

PBPS je v prvom rade diagnóza per exclusionem, čiže je nutné (a častokrát i náročné) vylúčiť veľké množstvo iných aj organických príčin, ktoré môžu spôsobovať podobnú symptomatológiu (Tabuľka 3) (2, 3).

Tab. 3. Diferenciálna diagnostika syndrómu primárnej bolesti močového mechúra (2, 3)

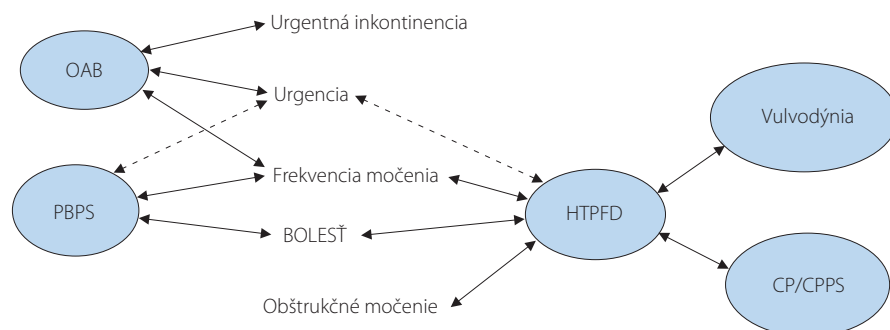
- **Urologické choroby** (OAB, UAB, cystolitíza, intravezikálne cudzie telesá, ureterolitíza najmä v distálnej časti močovodu, obštrukcia krčka močového mechúra, epididymitída, testikulárna neoplazma, uretritída, stenóza/divertikul močovej rúry, chronická prostatitída/syndróm chronickej prostatickej bolesti, karcinóm močového mechúra – najmä Cis, karcinóm prostaty...)
- **Gynekologické ochorenia** (malignity: krčka/tela maternice/vaječníkov, endometrióza, urogenitálny prolaps, vaginálna kandidóza...)
- **Infekcie** (bežné intestinálne baktérie, sexuálne prenosné ochorenia, tuberkulóza cystitída...)
- **Gastrointestinálne choroby** (divertikulitída, análne fisúry, hemoroidy, intestinálna metaplázia...)
- **Defekty/poruchy brušnej steny** (hernie, myofasciálne spúšťacie body...)
- **Muskuloskeletálne ochorenia** (hypertónia svalstva panvového dna, degeneratívne ochorenia bedrových kĺbov, sakroileitída...)
- **Neurologické choroby** (demyelinizačné ochorenia, neurogénna obštrukcia krčka močového mechúra, neuralgia, „uviaznutie“ nervus pudendus...)
- **Syndrómy centrálnej citlivosti** (funkčné somatické syndrómy, fibromyalgia...)
- **Postradiačná cystitída**
- **Stavy po operáciách v malej panve** (najmä s využitím sieťok pri korekcii inkontinencie moču alebo prolapsu panvových orgánov)
- **Iné**

Vzhľadom na klinický charakter PBPS vyžadujú pozornosť najmä autoimunitné ochorenia, alergické stavy a rôzne závažné intolerancie. Preukázalo sa, že 70 % žien s endometriózou má bolesti v oblasti malej panvy a 24–79 % vykazuje príznaky dysfunkcie dolného močového traktu, súbežná koexistencia PBPS + endometriózy bola potvrdená u 16–48 % pacientok (14). Súčasný výskyt PBPS + chronickej prostatitídy/CPPS sa odhaduje na 17 % (15). Regionálne bolestivé syndrómy, ako sú hypertonická dysfunkcia svalstva panvového dna (HTPFD – high tone pelvic floor dysfunction), vulvodýnia a syndróm dráždivého čreva (IBS – irritable bowel syndrome), môžu tiež komplikovať diagnostiku PBPS z dôvodu prekrývajúcich sa príznakov. Rôznorodá konštelácia symptómov spojených s dysfunkciou/spazmom panvového dna môže byť pozoruhodne podobná príznakom PBPS a hyperaktívneho močového mechúra (OAB – overactive bladder) (Obrázok 4) (3). Obavy z inkontinencie moču sú väčšie u pacientov s OAB, zatiaľ čo bolesť/tlak a nepohodlie naznačujú skôr PBPS (2, 3, 16).

Liečba

Terapia PBPS nie je jednoduchá, pretože klinický obraz býva rozmanitý, patofyziológia tohto bolestivého syndrómu nie je jednoznačne objasnená. Všeobecne akceptovateľnejšie pravidlá manažmentu (aj so začlenením nových liečebných modalít) sa v podstate len zavádzajú (Schéma 3) (5). Počiatočný typ a úroveň terapie by mali závisieť od závažnosti príznakov, sprievodných

ochorení a preferencií dobre informovaného pacienta. Podstatná je správna diagnostika PBPS, klinický úsudok a odborná zdatnosť zdravotníckeho (často multidisciplinárneho) tímu. Iniciálny postup býva vo väčšine prípadov konzervatívny. Pacienti s HL sú zatiaľ jedinou skupinou, ktorá by sa mala riešiť od začiatku invazívnejšie (endoskopicky) v porovnaní s jedincami bez HL (17). Multimodálny manažment je určite efektívnejší ako monoterapia. Väčšina liekov testovaných na pacientoch s PBPS vykazovala dobré krátkodobé výsledky, ale len pri niektorých sa potvrdili aj dlhodobé účinky. Neustále je potrebné vyhodnocovať účinnosť liečby (najmä bolesti), neefektívne terapie by sa mali zastaviť a pri každej neistote sa musí prehodnotiť správnosť diagnózy PBPS (2, 3, 4, 5).

Obr. 4. Diferenciálna diagnostika rôznych chorobných stavov na základe bolesti a niektorých mikčných príznakov (plné čiary znázorňujú silný vzájomný súvis; prerušované čiary znamenajú len slabý súvis) (3)

OAB – overactive bladder/hyperaktívny močový mechúr, PBPS – primary bladder pain syndrome/primárny syndróm bolestivého močového mechúra, HTPFD – high tone pelvic floor dysfunction/hypertonická dysfunkcia panvového dna, CP/CPPS – chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome/chronická prostatitída/syndróm chronickej panvovej bolesti HTPFD je prítomná u väčšiny pacientov s PBPS v porovnaní s relatívne zriedkavým nálezom u jedincov s OAB; vždy má význam fyzikálne vyšetriť stav svalstva panvového dna pri podozrení na PBPS, pretože táto funkčná porucha predstavuje diagnostickú výzvu nielen preto, že mikčné príznaky a panvová bolesť sa prekrývajú ako pri HTPFD, tak aj u jedincov s PBPS; dysfunkcia panvového dna priamo ovplyvňuje funkciu panvových orgánov a naopak; stres sa považuje za iniciálny a udržiavací faktor panvovej myalgie

Behaviorálne stratégie a zásahy do životasprávy dokážu zlepšiť symptomatológiu u niektorých pacientov s PBPS. Osvedčili sa viaceré postupy: optimalizácia pitného režimu, využitie eliminačnej diéty (určenie potravín/tekutín zhoršujúcich zdravotný stav), aplikácia tepla/chladu na spúšťacie body/oblasti zvýšenej citlivosti (napr. močový mechúr, perineum), stratégie zvládania vzplanutí PBPS (antistresové techniky – napr. meditácia), tréning močového mechúra s potlačením urgencie, autorelaxácia svalov panvového dna, ale aj identifikácia ďalších stavov vyvolávajúcich/zhoršujúcich príznaky (určité typy cvičenia/fyzickej aktivity, pohlavný styk, nosenie priľhavého oblečenia, obštipácia) (2, 3, 4, 5). Psychologické intervencie sa môžu zameriavať na bolesť samotnú alebo na prispôbenie sa bolesti z hľadiska funkcie a nálady pacienta. Špeciálne viaczožkové programy sú v pilotných fázach štandardizácie. Psychiatrická konzultácia by mala byť začlenená do multimodálneho liečebného plánu pre pacientov s PBPS (Schéma 3) (5).

Vhodné techniky manuálnej fyzikálnej terapie zahŕňajú manévry, ktoré vyriešia panvové, brušné a/alebo bedrové spúšťacie body, predlžujú svalové kontraktúry, uvoľňujú bolestivé jazvy a iné obmedzenia spojivového tkaniva a bývajú veľmi efektívne v rukách kvalifikovaného fyzioterapeuta. Klasické cviky (napr. Kegelove) na posilnenie svalstva panvového dna sa však všeobecne neodporúčajú, pretože môžu situáciu ešte viac zhoršiť (2).

Aplikácia mimotelových rázových vln nízkej intenzity (LESW – low energy extracorporeal shock wave) má protizápalové účinky a redukuje bolesť (u > 50 % pacientov) zlepšením regenerácie/opravy urotelu v močovom mechúre (inhibíciou apoptózy a zvýšením bunkovej proliferácie) a podporou lokálneho prekrvenia v postihnutej oblasti (2, 18, 19).

Perorálna farmakoterapia PBPS je dosť neprehľadná, zahŕňa viacero typov liečiv z rôznych skupín (analgetiká, antiflogistiká, antihistaminiká, antidepresíva, imunosupresíva, antivirotiká, opioidy) s nie jednoznačne potvrdenou efektivitou a bezpečnosťou. Amitriptylín (tricyklické antidepresívum) preukázal účinnosť v porovnaní s placebom, ale je treba rátať aj s vedľajšími účinkami (sedácia, ospalosť, nauzea). Alternatívou je nortriptylín. Hydroxyzín (antihistaminikum) môže viesť k významnému klinickému zlepšeniu hlavne u osôb so systémovými alergiami. Pentosan polysulfát (PPS) je najviac študovaným liečivom PBPS a je jediným liekom schváleným Úradom pre potraviny a liečivá (FDA – Food and Drug Administration) v USA pre túto indikáciu. PPS subjektívne redukuje bolesť, zlepšuje urgenciu/frekvenciu (ale nie noktúriu) močenia a má najpriaznivejší účinok pri PBPS typu 3C (Tabuľka 1) (10). Jeho dlhodobá aplikácia však býva spojená s pigmentárnou makulopatiou sietnice (problémy s čítaním, rozmazané videnie, pomalá akomodácia v šere). Imunosupresíva (azatioprin, cyklosporín A, metotrexát) preukázali určitú efektivitu (vymiznutie bolesti a redukcia častého močenia). Cyklosporín A sa niekedy aplikuje pri zlyhaní endoskopickej liečby HL, ale treba počítať aj s vážnejšími vedľajšími prejavmi (nefrotoxicita, hypertenzia a pod.). Všetky vyššie spomenuté farmaká sa podľa aktuálnych smerníc Európskej urologickej spoločnosti (EAU – European Association of Urology) považujú za uznávaniejšiu perorálnu terapiu PBPS, na rozdiel od nižšie uvedených perorálnych preparátov (2). Cimetidín krátkodobo zlepšuje noktúriu a znižuje bolesť s minimom vedľajších účinkov. Misoprostol (prostaglandín) reguluje rôzne imunologické kaskády, ale výskyt nežiaducich efektov bol vysoký

(u 64 %). L-arginín a oxybutynín (anticholinergikum) preukázali len sporadické, krátkodobé výsledky. Duloxetín (antidepresívum na zvládanie neuropatickej bolesti) významne nezlepšil najmä mikčné príznaky PBPS a vzhľadom na závažné vedľajšie účinky je treba jeho použitie pri PBPS zvážiť (2, 3, 4, 5). Krátkodobá perorálna aplikácia glukokortikoidov môže pomôcť zvládnuť akútne vzplanutia symptómov, avšak dlhodobé užívanie je kontraindikované (hypertenzia, riziko iniciácie/zhoršenia diabetes mellitus, pneumónia so septickým šokom) (2, 3). Protrahovaná antibiotická liečba nemá zmysel u pacientov, ktorým sa už tieto lieky bez efektu podávali a ktorí majú negatívnu kultiváciu moču. U vybraných osôb by sa skôr mala zvážiť neantibiotická profylaxia (napr. perorálna imunoterapia s OM-89), pretože jedinci s PBPS majú vyššiu frekvenciu recidivujúcich infekcií močových ciest (4, 5).

Ak aplikácia jednoduchých analgetík neprináša očakávaný účinok, je potrebné použiť neuropatické látky, a ak nedôjde k zlepšeniu, treba do riešenia problému zapojiť špecializované centrum pre tlmenie panvovej bolesti. Vždy sa podporuje a akcentuje snaha o nájdenie najnižšej účinnej dávky (jej titráciou). Zlepšenie kvality života sa väčšinou dosiahne vhodnou kombináciou liečebných modalít (2, 3, 4). Paracetamol (acetaminofén) je dobre tolerované antipyretické analgetikum s centrálnym mechanizmom účinku. Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID – non-steroidal anti-inflammatory drugs) sú účinnejšie ako paracetamol, ale majú aj viac nežiaducich účinkov (zažívacie ťažkosti, ospalosť, cefalea). Neuromodulátory (antidepresíva, antikonvulzíva a ďalšie) nie sú jednoduchými analgetikami, ale používajú sa na moduláciu neuropatickej alebo centrálne sprostredkovanej bolesti. Užívajú sa pravidelne a všetky majú vedľajšie efekty. Včasná identifikácia neuropatickej bolesti pomocou jednoduchého dotazníka (napr. NPSI – Neuropatic Pain Symptom Inventory) môže uľahčiť cieľnú liečbu neuromodulátormi (20). Použitie už spomínaných tricyklických antidepresív (amitriptylín, nortriptylín, imipramín) s viacerými mechanizmami účinku a ďalšieho antidepresíva duloxetí-

nu je limitované ich možnými vedľajšími efektami. Antikonvulzíva (karbamazepín, gabapentín, pregabalín a pod.) môžu poskytnúť úľavu bolesti v monoterapii alebo v kombinácii amitriptylínom (2, 3, 4, 5). Opioidy sa v posledných rokoch vo veľkej miere používajú aj na zvládanie chronickej nenádorovej bolesti, ale bývajú prospešné len pre malý počet pacientov. Preskripciu by mal nastaviť, usmerňovať a kontrolovať skúsený odborník. Riziko poškodenia, návyku a hyperalgie vyvolanej opioidmi sa podstatne zvyšuje pri dávkach > 120 mg/deň ekvivalentu morfinu (2, 21). Rastie záujem o používanie kanabinoidov, ale potrebné sú ďalšie skúsenosti a kvalitné randomizované štúdie (2, 22, 23).

Antivírusová terapia (napr. perorálny valaciclovir) môže potlačiť replikáciu Epsteinov-Barrovej vírusu, ktorý sa podieľa na viacerých autoimunitných ochoreniach vrátane PBPS. Výrazný analgetický efekt znamená hlavne u pacientov s HL (s malou kapacitou mechúra a glomeruláciami vysokého stupňa) refraktérnymi na konvenčnú liečbu je potrebné potvrdiť ďalším výskumom (5, 24).

Intravezikálne instilačné terapie (dimetylsulfoxid – DMSO, kyselina hyalurónová, chondroitín sulfát, heparín, pentosan polysulfát sodný – PPS, lokálne anestetiká, kombinácie) majú svoje výhody (vysoká koncentrácia liečiva v močovom mechúre, malé systémové vedľajšie účinky atď.) aj nevýhody (potreba bolestivej katetrizácie, riziko infekcie, vyššie náklady). DMSO potenciálne zvyšuje absorpciu iných látok, čím vzniká možnosť toxicity z liekov (napr. lidokaín). Kombinácia heparínu, lidokaínu a hydrogén uhličitanu sodného poskytla okamžitú úľavu od príznakov u 94 % pacientov a trvalejšiu redukciu symptómov po dvoch týždňoch u 80 % (2, 3, 25). Štyri týždenné instilácie kyseliny hyalurónovej (HA – hyaluronic acid) nasledované piatimi mesačnými (alebo deviatimi dvojtýždňovými) liečbami výrazne zlepšili príznaky a kvalitu života pacientov s PBPS (26). Osvedčila sa aj kombinácia intravezikálneho heparínu + peririférnej neuromodulácie (27).

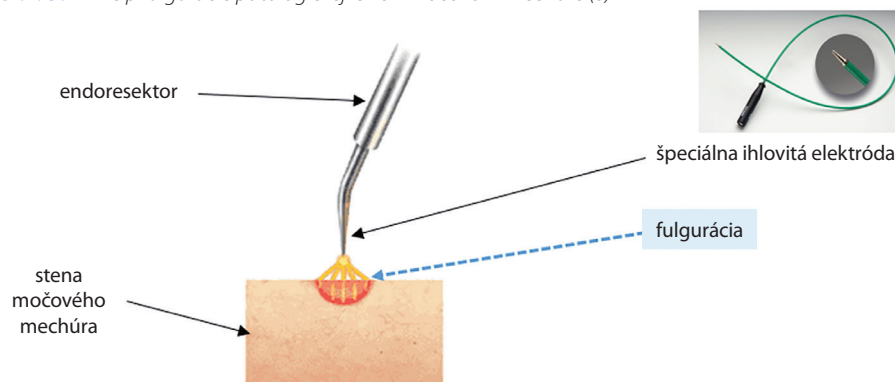
Hydrodistenzia močového mechúra slúži hlavne na diagnostické účely, ale môže mať aj obmedzený (aj keď nedostatočne vedecky

odôvodnený) terapeutický efekt. Jedna alebo dve expozície krátkodobej (1 – 3 minúty) nízkotlakovej (60 – 80 cm H₂O) distenzie v anestézii môžu viesť ku klinicky významnej úľave od bolesti, najmä v kombinácii s intravezikálnou aplikáciou napr. lidokaínu. Pre vysoké riziko ruptúry močového mechúra, sepsy a pod. sa rozhodne neodporúča dlhotrvajúca vysokotlaková hydrodistanzia (2, 3, 4).

Intradetrúzorové injekcie liečivých látok (botulotoxín A – BTX-A, plazma bohatá na krvné doštičky/platelet rich plasma – PRP atď.) sa tiež indikujú u pacientov s PBPS. BTX-A má antinocceptívny účinok na aferentné dráhy močového mechúra a spôsobuje symptomatické a aj urodynamické zlepšenie. Pri aplikácii do trigónu močového mechúra bola zaznamenaná výrazná/dlhotrvajúca efektívnosť u 87 % pacientov po troch mesiacoch a u viac ako 50 % po 9 mesiacoch sledovania (28). Dávkovanie a injekčné techniky sú stále diskutované. Rôzne fenotypy PBPS môžu vykazovať rôzne výsledky terapie – vyššia východisková maximálna kapacita močového mechúra (nie závažnosť/stupeň glomerulácií alebo urodynamické parametre) predpovedá lepšiu efektívnosť BTX-A. Liečba je bezpečná a možno ju opakovať. Vedľajšie účinky: dyzúria, zvýšenie postmikčného rezídua, niekedy s potrebou autokatetrizácie (2, 3, 4, 5, 29). V súčasnosti sa skúšajú menej invazívne aplikácie BTX-A, napr. zapuzdreného v lipozómoch alebo formou špeciálneho gélu. PRP je bohatá na rastové faktory a cytokíny, ktoré môžu modulovať zápalový proces a uľahčiť hojenie rán/regeneráciu urotelu na zníženie neuropatickej bolesti a frekvencie močenia. Nedávna prospektívna štúdia preukázala mieru úspešnosti 70,6 %, resp. 76,7 % jeden mesiac, resp. tri mesiace po štvrtej vnútromechúrovej injekcii PRP. Významný bol pokles ako bolesti, tak aj polakizúrie a noktúrie (30).

Endourologická deštrukcia tkaniva močového mechúra má za cieľ eliminovať urotelové, väčšinou HL. Transuretrálna resekcia a fulgurácia umožňujú zmiernenie príznakov na dlhší čas (niekedy až tri roky) (Obrázok 3, Obrázok 5) (2, 3, 8, 31). Predĺžené zmiernenie bolesti a urgencie bolo opísané aj pri využití laserovej energie. Fulgurácia sa zdá byť relatívne bezpečnejšou technikou

Obr. 5. Princíp fulgurácie patologickej lézie v močovom mechúre (8)



Fulgurácia je využitie elektrického prúdu vysokej frekvencie aplikovaného ihlovitou elektródou s cieľom ablácie a kauterizácie lézie močového mechúra; k „spáleniu“ patologickeho miesta dochádza bez kontaktu elektródy s tkanivom; rýchly rozvoj okolitej hyperémie a edému je charakteristickým nálezhom pozorovaným počas fulgurácie Hunnerovej lézie (tieto účinky sú pravdepodobne sekundárne v dôsledku uvoľnenia vazoaktívnych látok zo zapáleného tkaniva); fulgurácia sa dá vykonať aj s využitím laseru, ale riziko perforácie steny močového mechúra a poranenia okolitých orgánov je vyššie

(Obrázok 5) (8). Pred alebo po endoskopической sanácii HL je možné lokálne aplikovať injekciu steroidu (napr. triamcinolón) s teoreticky predpokladanou výhodou liečby fokálneho zápalu, prevenciou rozvoja fibrózy steny močového mechúra a zníženia jeho kapacity. Endoskopická liečba HL predstavuje jednu z mála terapií PBPS, ktorá vedie k dlhodobému zlepšeniu iba po jedinej expozícii tomuto postupu, ktorý sa však v prípade potreby dá použiť opakovane (2, 3, 4, 5).

Viaceré formy neuromodulácie dokážu zlepšiť príznaky PBPS. Transkutánná elektrická nervová stimulácia (TENS) je jednoduchá a bezpečná kožná metóda na úľavu od bolesti pri rôznych bolestivých stavoch. Aj keď môže slúžiť tiež ako konzervatívna autoterapia, nie je zatiaľ dostatočne využívaná. Sakrálna neuromodulácia (SNM) je účinná u starostlivo vybraných pacientov, zlepšuje symptómy frekvencie/urgencie, ale je oveľa menej efektívna pri redukcii bolesti. SNM môže byť uprednostnená pred BTX-A hlavne u osôb s príznakmi obštrukčného vyprázdňovania a preukázanou hypertonicitou svalstva panvového dna. Vedľajšie účinky: bolesť, zlyhanie prístroja, infekcia rany, potreba opakovania výkonu a pod. (2, 3, 4, 5, 32).

Veľký chirurgický výkon (substitučná cystoplastika, derivácia moču s cystektómiou alebo bez nej) sa u osôb s PBPS realizuje zriedka a po prísnom výbere, pretože ho sprevádzajú mnohé aj život ohrožujúce komplikácie a nikdy nie je istota, že pacienta zbaví napr. bolesti. Absolútnou podmienkou indikácie je vyčerpanie všetkých terapeutických

modalít a súhlas dostatočne informovanej operovanej osoby. Najväčšiu nádej na úspech majú jedinci s prítomnosťou HL a s malou kapacitou močového mechúra v anestézii, ale publikované dôkazy sú obmedzené malým počtom pacientov, heterogenitou chirurgických metód a správ o výsledkoch. Veľké operačné výkony by sa mali vykonávať v centrách s dostatočnými skúsenosťami v panvovej chirurgii a v komplexnej starostlivosti o jedincov s PBPS (2, 3, 4).

Záver

PBPS je heterogénny komplexný stav, ktorý je príčinou signifikantnej morbidity a zníženej kvality života. Komplikovaná terminológia, nie celkom objasnená etiopatogenéza, potreba diferenciálnej diagnostického vylúčenia mnohých iných ochorení vnáša zmätok a rezultuje do nedostatočnej efektivity veľkého množstva terapeutických použitých modalít. Napriek všetkému začíname rozlišovať rôzne fenotypy PBPS. Vieme už, že patogenéza HL je síce podobná ako pri non-HL, ale závažnosť ochorenia a stratégia liečby sa líšia. Objavujú sa aj nové možnosti najmä kombinovanej terapie. Multidisciplinárna spolupráca, najlepšie v špecializovaných centrách, je väčšinou nutnosťou. Aj keď ešte veľa otázok zostáva nezodpovedaných, dá sa konštatovať, že sa už formujú jednoznačnejšie pravidlá manažmentu pacientov s PBPS.

Autor prehlasuje, že spracovanie článku nebolo podporené žiadnou spoločnosťou.

LITERATÚRA

1. Merskey H. Pain terms: a list with definition and notes on usage. IASP subcommittee on taxonomy. *Pain*. 1979;6(3):249-252.
2. Engeler D, Baranowski A, Berghmans B, et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain. [cited 2023 April 10]. Available from: <https://uroweb.org/guidelines>.
3. Moldwin R, Hanno P. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome and related disorders. In: Partin A, Dmochowski R, Kavoussi L, et al. *Campbell-Walsh Urology*. 12th ed. Saunders Elsevier; 2021; p. 1224-1250.
4. Hanno P, Cervigni M, Myun-Soo Ch, et al. In: Cardozo L, Rovner E, Waag A, et al. *Interstitial cystitis/bladder pain syndrome*. 7th ed. ICUD/ICS; 2023. p. 1850-1940.
5. Jhang J, Jiang I, Kuo H, et al. Current understanding of the pathophysiology and novel treatments of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Biomedicine*. 2022;10(10):2380. <https://doi.org/10.3390/biomedicine10102380>.
6. Warren J, Jackson T, Langenberg P, et al. Prevalence of interstitial cystitis in first-degree relatives of patients with interstitial cystitis. *Urology*. 2004;63(1):17-21.
7. Clemens J, Erickson D, Varela N, et al. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol*. 2022;208(1):34-42.
8. Marenčák J. Syndróm bolestivého močového mechúra/intersticiálna cystitída. *Medical practice*. 2017;12(2):6-12.
9. Goeschen K, Gold D, Liedl B, et al. Non-Hunner's interstitial cystitis is different from Hunner's interstitial cystitis and may be curable by uterosacral ligament. *Urol Int*. 2022;106(7):649-657.
10. Van de Merwe J, Nordling J, Bouchelouche P, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/ interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol*. 2008;53(1):60-67.
11. Taneja R, Pandey S, Priyadarshi S, et al. Diagnostic and therapeutic cystoscopy in bladder pain syndrome/ interstitial cystitis: systematic review of literature and consensus on methodology. *Int Urogynecol J*. 2023. <https://doi.org/10.1007/s00192-023-05449-w>.
12. Ronstrom C, Lai H. Presenting an atlas of Hunner lesions in interstitial cystitis with can be identified with office cystoscopy. *Neurourol Urodyn*. 2020;39(8):2394-2400.
13. Iwaki T, Akiyama Y, Nosato H, et al. Deep learning models for cystoscopic recognition of Hunner lesion in interstitial cystitis. *Eur Urol Open Sci*. 2023;49:44-50. doi: 10.1016/j.euro.2022.12.012. eCollection 2023 Mar.
14. Maggiore U, Ferrero S, Candiani M, et al. Bladder endometriosis: a systematic review of pathogenesis, diagnosis, treatment, impact on fertility, and risk of malignant transformation. *Eur Urol*. 2017;71(5):790-807.
15. Bryk D, Shoskes D. Using the UPOINT system to manage men with chronic pelvic pain syndrome. *Arab J Urol*. 2021;19(3):387-393.
16. Gousse A, Vetter J, Lai H. Assessment of bladder pressure and discomfort symptoms: how do overactive bladder differ from interstitial cystitis/ bladder pain syndrome patients? *BMC Urol*. 2023;23:53. <https://doi.org/10.1186/s12894-022-01164-8>.
17. Li J, Xianyanling Y, Jianzhong A. Broaden horizons: the advancement of interstitial cystitis/ bladder pain syndrome. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):14594. <https://doi.org/10.3390/ijms232314594>.
18. Abreu-Mendes P, Baranowski A, Berghmans B, et al. Myofascial pelvic pain: best orientation and clinical practice. Position of the European Association of Urology guidelines panel on chronic pelvic pain. *Eur Urol Focus*. 2023;9(1):172-177.
19. Chuang Y, Meng E, Chancellor M, et al. Pain reduction realized with extracorporeal shock wave therapy for the treatment of symptoms associated with interstitial cystitis/bladder pain syndrome – a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurourol Urodyn*. 2020;39(5):1505-1514.
20. Whitaker L, Reid J, Choa A, et al. An exploratory study into objective and reported characteristic of neuropathic pain in women with chronic pelvic pain. *PLoS One*. 2016;11(4):e0151950. doi: 10.1371/journal.pone.0151950. eCollection 2016.
21. Sandhu H, Underwood M, Furlan A, et al. What interventions are effective to taper opioids in patients with chronic pain? *BMJ*. 2018; Sep 27;362:k2990. doi: 10.1136/bmj.k2990.
22. Moore R, Fisher E, Finn D, et al. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicines for pain management: an overview of systematic reviews. *Pain*. 2021;162(Suppl 1):S67-S79.
23. Marenčák J. Medicínska marihuana ako liek na chronickú panvovú bolesť? *Urol Praxi*. 2019;20(4):166-170.
24. Jhang J, Hsu Y, Peng C, et al. Epstein-Barr virus as a potential etiology of persistent bladder inflammation in human interstitial cystitis/ bladder pain syndrome. *J Urol*. 2018;200(3):590-596.
25. Barua J, Arance I, Angulo J. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of intravesical therapy for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J*. 2016;27(8):1137-1147.
26. Cervigni M, Sommariva M, Tenaglia R, 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(4):1178-1186.
27. Baykal K, Senkul T, Sen B, et al. Intravesical heparin and peripheral neuromodulation on interstitial cystitis. *Urol Int*. 2005;74(4):361-364.
28. Pinto R, Lopes T, Frias B, et al. Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/ interstitial cystitis. *Eur Urol*. 2010;58(3):360-365.
29. Parsons B, Goonewardene S, Dabestani S, et al. The benefit and harms of botulinum toxin-A in the treatment of chronic pelvic pain syndromes: a systematic review by the European Association of Urology chronic pelvic pain panel. *Eur Urol Focus*. 2022;8(1):320-338.
30. Jiang Y, Kuo Y, Jhang J, et al. Repeated intravesical injection of platelet-rich plasma improve symptoms and alter urinary functional proteins in patients with refractory interstitial cystitis. *Sci Rep*. 2020;10(1):15218. doi: 10.1038/s41598-020-72292-0.
31. Ko K, Cho W, Lee Y, et al. Comparison of the efficacy between transurethral coagulation and transurethral resection of Hunner lesion in interstitial cystitis/bladder pain syndrome patients: a prospective randomized controlled trial. *Eur Urol*. 2020;77(5):644-651.
32. Mahran A, Baaklini G, Hassani D, et al. Sacral neuromodulation treating chronic pelvic pain: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Int Urogynecol J*. 2019;30(7):1023-1035.