

# İNTERSTİSYEL SİSTİT TEDAVİSİNDE LİDOKAİN VE AMİTRİPTİLİN'İN BİRLİKTE KULLANIMI

## TREATMENT OF INTERSTITIAL CSYTITIS WITH COMBINED USE OF AMITRIPTYLINE AND LIDOCAINE

ÇAL, Ç., KESKİN, D., ÖZYURT, C., AVCIER, V., GÜNAYDIN, G., NAZLI, O.

### ÖZET

Intravezikal lidokain ve oral amitriptilin'in birlikte kullanımının interstisyel sistit tedavisindeki etkinliğini belirlemek, Hastalar ve method: kronik, iritatif işeme yakınması olan 35 kadın olgu prospektif olarak irdelendi. Değerlendirme sonrasında başka ürolojik problemleri olduğu belirlenen 10 olgu çalışma grubundan çıkarıldı. 250 mg 510'luk lidokain ve serum fizyolojik karışımı 1. ve 8. günlerde mesaneye instile edildi. Oral amitriptilin de ilk instilasyonla beraber kullanılmaya başlandı. Amitriptilin ilk hafta, 10 mg sabah ve 25 mg akşam dozlarında verildi. Akşam dozu 2. ve 3. haftalarda 50 mg'a çıkarıldı. Üçüncü haftanın sonunda tedavi kesildi. Tedaviye yanıt NIDDK semptom skorlaması ile değerlendirildi. Bulgular: NIDDK semptom skorlamasına göre tedavi öncesi değerler, 3. haftada 3., 6. ve 9. Yukardaki değerlerle karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tedaviye bağlı ciddi bir yan etki gözlenmedi. Bu kombine tedavinin 9. ayın sonunda % 76 olguda başarılı olduğu saptandı. Az ve kabul edilebilir yan etkileri, kolay uygulanımı ve ucuz olması göz önüne alındığında bu kombinasyon interstisyel sistit tedavisinde önemli bir alternatif olabilir. Bu kombine tedavinin etkinliği randomize, plasebo kontrollu, daha geniş ve uzun izlem süreli serilerle değerlendirilmelidir.

### ABSTRACT

To determine the efficacy of combined use of intravesical lidocaine plus oral amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. Patients and Methods: 35 women with chronic, irritative voiding symptoms were evaluated prospectively. After thorough evaluation, 10 patients having other urological problems were excluded from the study. 250 mg 10%lidocaine with saline solution was instilled into the bladder at 1st and 8th days. Oral amitriptyline was started with first instillation. In the first week, amitriptyline, 10 mg in the morning and 25 mg in the evening was given. Evening dose was increased to 50 mg for the 2 nd and 3 rd weeks. The treatment was completed at the end of the 3 rd week. Response to treatment was evaluated with NIDDK symptom score. Results: According to NIDDK symptom score; difference between pretreatment values and values obtained at 3 rd week, 3 rd, 6th and 9 th months were statistically significant. There wasn't any severe side effect. There was 76 % success rate at the 9 th month follow-up with this combination. Due to fewer and tolerable side effects, ease of application and cost-effectiveness, this combination therapy may become an important alternative for the treatment of IC. Efficacy of this combined protocol should be evaluated with randomized and placebo controlled larger series and longer follow-up.

**ANAHTAR KELİMELEER:** İnterstisyel sistit, tedavi, amitriptilin, lidokain

**KEY WORDS:** Interstitial cystitis, treatment, amitriptyline, lidocaine

Dergiye geliş tarihi: 01.09.1997

Yayına kabul tarihi: 06.05.1998

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İzmir

## GİRİŞ

İnterstisyel sistit (İS) etiyolojisi bilinmeyen ve tanısı belirsiz olan bir hastalıktır. Tanı sıklıkla semptomlar ve genel anestezi altında yapılan sistoskopiyle koyulmaktadır. Genellikle orta yaşlı kadınlarda görülen mesanenin bu kronik, idiyopatik ve inflamatuvar hastalığında standart tedavi yöntemi yoktur.<sup>1</sup> Bilinen tüm tedavi yöntemleri ampirik ve semptomatiktir. Yıllardır kullanılan değişik tedavi yöntemlerinin etkinliği kesin olarak gösterilememiştir. Tanı ve izlemede objektif ve patognomonik kriterlerin yetersiz olması, tedavinin etkinliğinin yalnızca subjektif değerlendirmeler ve semptom skorları ile ortaya koyulmasına neden olmuştur.

İS tedavisinde intravezikal olarak çok sayıda ajan tek, kombine veya ardışık olarak kullanılmıştır.<sup>2</sup> Bununla beraber, tüm uygulamalardan sonra tedaviye cevap süresi uzun değildir ve tedavinin tamamlanmasından sonra semptomların nüks etme oranı yüksektir.

Çeşitli oral ilaçlar da İS tedavisinde (nalme-fen, nifedipin, hidrokizin gibi) kullanılmıştır. Bu ilaçlarla tedavide elde edilen yanıt oranı intravezikal ilaçlarla elde edilen sonuçlara çok yakın veya benzerdir ve nüks oranı yüksektir.<sup>3-5</sup>

Tek başlarına uygulandıklarında intravezikal ve sistemik tedaviler sonrası etkinliğin düşük olması ve kısa sürede ortaya çıkan nüksler bazı ilaçların birlikte kullanılmalarını gündeme getirmiştir. Bu çalışmada, İS tedavisinde intravezikal lidokain ve oral amitriptilinin birlikte kullanımının etkinliği araştırılmıştır.

## YÖNTEM VE GEREÇ

Kronik, irritatif işeme yakınması olan 35 kadın olgu prospektif olarak irdelendi. Tüm olgular detaylı anamnez, jinekolojik bakı, tekrarlanan idrar kültürleri ve radyolojik tetkiklerle değerlendirildi. İlk incelemeler sonucunda ürolojik problemler saptanan 7 olgu çalışma grubundan çıkarıldı. Geriye kalan 28 olguya sistometri, genel anestezi altında sistoskopi, mesane biopsisi ve idrar sitolojisi uygulandı. Mesane biopsileri maksimum mesane doluluğu sırasında ortaya çıkan telenjektik alanlardan alındı. Biopsi örnekleri histopatolojik ve immunofloresan yöntemlerle değerlendirildi. Bu ikinci değerlendirme sonrasında biopsi örneklerinde metaplazi saptanan ve idrar sitolojisinde atipik hücre görülen olgu daha çalışma

grubundan çıkarıldı. 40cc izotonik NaCl ile dilüe edilen 250 mg %10 lidokain mesaneye instile edildikten sonra spontan miksiyona kadar mesaneden 60 dakika bırakıldı. İnstilasyon 8.gün tekrarlandı. İlk instilasyonla beraber oral amitriptilin ilk hafta sabah 10mg akşam 25 mg olarak başlandı. İkinci ve üçüncü haftalardan akşam dozu 50mg'a çıkarıldı ve 3. Haftanın sonunda tedavi kesildi.

Tedaviye alınan yanıt National Institute of Diabetes Digestive and Kidney (NIDDK) Semptom Skorlaması (Tablo 1) kullanılarak tedavinin tamamlanmasından sonra 3.hafta , 3.ay, 6.ay ve 9.

Tablo 1. NIDDK Semptom Skorlaması

|                            | 0   | 1        | 2       |
|----------------------------|-----|----------|---------|
| Gündüz idrar sayısı        | <7  | 7-10     | >10     |
| Acil idrar hissi (Urgency) | Yok | Aralıklı | Devamlı |
| Disüri                     | Yok | Aralıklı | Devamlı |
| Suprapubik Ağrı            | Yok | Aralıklı | Devamlı |
| Noktüri                    | <2  | 2-4      | >4      |

ayda değerlendirildi.

Olgular semptomlardaki değişimlere göre dört gruba ayrıldılar (Tablo 2). Tedavi sonrası semptomlarda tam ve iyiye yakın düzelme olan olgular-

Tablo 2. Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi

| Tedavi Sonrası NIDDK Semptom Skorlar |      |
|--------------------------------------|------|
| Tam Yanıt                            | 0-2  |
| İyiye Yakın Yanıt                    | 3-5  |
| Yetersiz Yanıt                       | 6-8  |
| Yanıt Yok                            | 9-10 |

da tedavi başarılı olarak kabul edildi.

Sonuçlar değerlendirilmesinde Student t Testi kullanıldı.

## BULGULAR

Başlangıçta yapılan değerlendirmeler sonucunda; üriner infeksiyon, ürolitiasis, mesane mukozası biopsisinde metaplazi ve idrar sitolojisinde atipik hücre saptanan 10 olgu çalışma grubundan çıkarıldı. Olguların yaş ortalaması 41.76 (23-67 yaş) ve yakınmaların başlaması ile tanı arasında geçen süre ortalama 5.2 yıldır (1-12 yıl).

Olgularda ortalama günlük miksiyon sayısı 14...4 (8-30)/gün ve ortalama noktüri sayısı 4.6

**Tablo III.** NIDDK Semptom skorlamasına göre tedavi sonuçları

| Olgu     | Tedavi Öncesi | 3.Hafta | 3. Ay | 6. Ay | 9. Ay |
|----------|---------------|---------|-------|-------|-------|
| 1        | 6             | 0       | 0     | 0     | 0     |
| 2        | 7             | 0       | 2     | 0     | 1     |
| 3        | 8             | 0       | 2     | 2     | 2     |
| 4        | 10            | 2       | 1     | 2     | 1     |
| 5        | 9             | 2       | 1     | 2     | 1     |
| 6        | 6             | 2       | 1     | 1     | 0     |
| 7        | 9             | 1       | 0     | 1     | 0     |
| 8        | 7             | 1       | 2     | 2     | 0     |
| 9        | 10            | 1       | 2     | 1     | 2     |
| 10       | 8             | 1       | 1     | 0     | 2     |
| 11       | 8             | 0       | 1     | 0     | 3     |
| 12       | 6             | 1       | 0     | 1     | 3     |
| 13       | 7             | 2       | 1     | 1     | 3     |
| 14       | 7             | 1       | 2     | 4     | 4     |
| 15       | 7             | 2       | 3     | 3     | 4     |
| 16       | 8             | 3       | 3     | 3     | 4     |
| 17       | 6             | 5       | 4     | 5     | 5     |
| 18       | 8             | 4       | 4     | 3     | 5     |
| 19       | 9             | 4       | 5     | 3     | 5     |
| 20       | 9             | 5       | 5     | 7     | 6     |
| 21       | 10            | 5       | 6     | 8     | 7     |
| 22       | 10            | 6       | 7     | 7     | 8     |
| 23       | 8             | 8       | 8     | 7     | 7     |
| 24       | 9             | 7       | 7     | 6     | 6     |
| 25       | 10            | 9       | 10    | 9     | 10    |
| Toplam   | 202           | 72      | 78    | 78    | 89    |
| Ortalama | 8.08          | 2.88    | 3.12  | 3.12  | 3.56  |
| p        |               | <0.05   | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

**Tablo IV.** Tedavi sonuçları

|                   | 3.Hafta<br>n(%) | 3. Ay<br>n(%) | 6. Ay<br>n(%) | 9. Ay<br>n(%) |
|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|
| Tam yanıt         | 15(60)          | 14(56)        | 13(52)        | 10(40)        |
| İyiye yakın yanıt | 6(24)           | 6(24)         | 6(24)         | 9(36)         |
| Yetersiz yanıt    | 3(12)           | 4(16)         | 5(20)         | 5(20)         |
| Yanıt yok         | 1(4)            | 1(4)          | 1(4)          | 1(4)          |
| Başarı            | 21(84)          | 20(80)        | 19(76)        | 19(76)        |

4 olguda (%16) IgG birikimi saptandı.

Tedavi öncesi ve 3.hafta, 3.ay, 6.ay ve 9.ayda belirlenen NIDDK semptom skoru diğerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermektedir. 3.hafta, 3.ay, 6.ay ve 9. Ayda elde edilen başarı değerleri sırasıyla %84, %80, %76 ve %76'dır. Tedavi sonuçları tablo 3 ve 4'de gösterilmiştir.

10 olguda (%40) ilk instilasyon sonrasında ilk miksiyon sırasında terminal hematüri görüldü ve bu bulgu 8 olguda (%32) birkaç gün devam ettikten sonra spontan olarak ortadan kalktı. Tedaviyi kesmeyi gerektirmeyecek düzeyde olmakla beraber tedavi süresince 5 olguda (%20) sedasyon ve somnolans görüldü. Bunların dışında tedaviye bağlı başka yan etki saptanmadı.

Noktüri, uygulanan tedaviye en dirençli semptomdur. Cinsel ilişki sırasında ağrıdan yakınan 14 olgunun 11'inde düzelme ya da yakınmada iyileşme saptandı. Dizüri olan 16 olgunun 13'ünde ise semptom ortadan kalktı veya azaldı. Gündüz miksiyonları arasındaki zaman 3 saate kadar uzadı.

## TARTIŞMA

İS üzerinde yapılan çalışmalarda en önemli sorunlar; tanısal kriterlerin yetersizliği, tedaviye yanıtı belirleyecek objektif parametrelerin olmaması ve hastalığın spontan olarak gerilemesidir. İS için özgün tedavi bilinmemekle beraber, semptomlar aralıklı ve subjektif olduğu için plasebo uygulamalarında da yüksek oranda cevap alınabilmektedir.<sup>6</sup> Uygulanan tüm tedavi yöntemlerinden sonra sık nöks görülmesi de diğer bir sorundur.

İntravezikal uygulamalar, İS tedavisinde en yaygın kabul gören metodlardır. İntravezikal tedavide amaç; ağrıyı ve mesane mukozası ve/veya duvarındaki inflamasyonu ortadan kaldırmak, sık idrar yapma ve acil idrar hissini (urgency) azaltmaktır. İntravezikal tedavide en yaygın kullanılan ilaçlar dimetil sülfoksit (DMSO) ve gümüş nitratıdır. Bu ilaçlara yanıt alınmadığı durumlarda sod-

(2-12)/gece'dir. Sistometrik incelemede ilk idrar hissi ortalama 120.5 (44-148) mL, mesane kapasitesi 385.6 (315-440)mL olarak belirlendi. Olguların hiçbirinde uninhibe mesane kontraksiyonu saptanmadı, ancak mesane kompliyansı tüm olgularda artmıştı.

Genel anestezi altında yapılan sistoskopik bakıda mesane kapasitesi ortalama 586(300-800)mL olarak saptandı. Hiçbir olguda mesane mukozasında Hunner ülseri görülmemekle beraber mesanenin maksimum distansiyonu sırasında tüm olgularda belirgin telenjektazik görünüm 11 olguda mesanenin tümünü kaplıyordu.

Mesane mukozasından alınan biyopsilerin histopatolojik incelemede, 16 olguda (%64) aktif hücreleri, 3 olguda (%12) fibrosis, 13 olguda (%52) endotel dökülmesi ve tüm olgularda ödemle beraber mukozal ve submukozal inflamatuvar hücreler saptandı. İmmunofloresan incelemede ise

yum oksikloresen alternatif olarak kullanılabilir.

İS tedavisinde kullanılan oral ilaçların etkinliği idealden uzaktır. Bu tip ilaçların çoğunluğu idrarla değişmeden ya da inaktif metabolitler olarak atılırlar. Antihistaminikler, trisiklik antidepresanlar veya steroidlerin tedavi amacıyla uzun süreli kullanımları beraberinde sıklıkla yan etkileri de getirmektedir.

Oral tedaviyle karşılaştırıldığında intravezikal tedavinin en önemli avantajları; mesanede yüksek yoğunlukta ilacın bulunmasına karşın minimal ilaç emilimi ve buna bağlı sistemik yan etkinin bulunmamasıdır.

İntravezikal DMSO kullanımıyla elde edilen yanıt oranı klasik İS olgularında (ülserli ve mesane kapasitesinde azalma bulunan olgular) %58-70, ülsersiz olgularda %50-90'dır.<sup>7,8</sup> Bu olgularda 4-8 hafta içerisinde %35-40 oranında nüks gelişmekle beraber yenilenen DMSO tedavisinde %60-80 tekrar yanıt alınmaktadır.<sup>8,9</sup> Sodyum oksikloresen tedavisi uygulanan olguların %79'unda ise tedaviye alınan cevap 6 aydan daha uzun süreli olmaktadır.<sup>10,11</sup>

Lokal anestetik ilaçların çeşitli evrelerde anti-inflamatuar süreyi etkileyerek uzun süreli anti-inflamatuar etki oluşturdukları bilinmektedir. Lidokainin lökosit migrasyonu ve metabolizmasını etkilediği, lizozomlardan enzim salınışını önlediği, inflamasyon sahasında kapiller geçirgenliği azalttığı gösterilmiştir.<sup>12</sup> Bunun yanı sıra lokal anestetikler, prostaglandin inhibitörü gibi etki göstererek ve DMSO'nun etkisine benzer şekilde lökositlerde anyon yapımını inhibe ederler. Lidokainin mast hücrelerinden histamin salınımını da inhibe etmesi mesane mukozası ve detrusordaki yoğun mast hücre infiltrasyonunun yarattığı etkileri de ortadan kaldıracaktır.

İS tedavisinde intravezikal lidokain daha yalnızca Asklin tarafından bir olguda kullanılmıştır.<sup>13</sup> İki yıldır İS'e bağlı şiddetli yakınmaları olan bu olguda tekrarlayan intravezikal lidokain uygulamalarının 4. haftada detrusorda histolojik olarak mast hücrelerini belirgin azalttığı gösterildi. Bununla beraber, tedavinin tamamlanmasını izleyen üçüncü ayda yapılan değerlendirmede mukozal ödem ve detrusordaki mast hücrelerinin belirgin olarak arttığı, ülserasyonların yenilediği belirlendi. Bu nedenle tek başına intravezikal lidokain kullanımı İS tedavisi için yeterli değildir.

Trisiklik antidepresanlar uzun süredir miksiyon bozukluklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçlar çeşitli derecelerde en az 3 temel mekanizmayla etkilerini gösterirler.<sup>14</sup> Bazı bölgelerde santral ya da periferik antikolinergik etki, amin nörotransmitterler serotonin ve noradrenalinin geri emiliminden sorumlu aktif taşıma mekanizmasının bloke edilmesi, olası antihistaminik etkiye bağlı olarak santral esaslı sedatif etki.

Amitriptilin, H-1 antihistaminik reseptörler bloke etkisini gösteren güçlü bir trisiklik antidepresandır.<sup>15</sup> Santral noradrenergik nöronlarda  $\alpha$ -2 reseptörleri bloke ettiğini gösteren bulgular da vardır. Çelişkili olarak, amitriptilinin  $\alpha$ -adrenergik ve serotoninergik kasında belirgin olarak  $\alpha$ -adrenergik reseptörleri bloke ederler ve detrusor ekstitabilitesini azaltırlar, sonuçta mesanenin depolama fonksiyonu kolaylaştırılır.

Amitriptilin, İS tedavisinde en etkin sistemik ilaçlardan biri olmakla beraber kullanımı yaygın değildir. 75mg/gün dozunda amitriptilin kullanan 25 olgunun 16.4 ay süreyle Hanno ve arkadaşlarının çalışmasında ağrının şiddetinin ve miksiyon sıklığının belirgin olarak azaldığı gösterildi.<sup>16</sup> Acil idrar hissi ve cinsel ilişki sırasında ağrı da belirgin düzelme ortaya çıkarken noktüride anlamlı bir değişme saptanmadı. Bu çalışmada semptomlar tek tek ele alınarak amitriptilin kullanımının İS tedavisinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Semptomlarda benzer düzelmeler bizim çalışmamızda da ortaya konulmakla beraber tedaviye alınan cevabı belirlemek için NIDDK semptom skorlamasını kullanılması tedaviye alınan yanıtı göreceli olarak daha objektif ve bir bütün olarak değerlendirmeyi sağlamaktadır.

25-75mg/gün dozunda amitriptilin alan İS yakınmalı 30 olgunun irdelendiği Kirkemo ve arkadaşlarının çalışmasında ise tedavinin 8.haftasında alınan subjektif yanıt oranı %90 olarak belirlendi.<sup>17</sup> 450cc üzerinde mesane kapasitesi olan olgularda noktüride 550 azalma görülürken bu değişim mesane kapasitesinin 450cc'den az olduğu olgularda saptanmadı. Bu çalışmada elde edilen tedaviye subjektif yanıt oranı oldukça yüksek olmakla beraber uzun izlem süreli sonuçları belirtilmediği için uygulanan tedavinin geç dönemlerdeki etkinliğini saptamak olası değildir.

Tedavinin etkinliğini arttırmak için tek başlarına kullanıldıklarında İS tedavisinde etkili oldukla-

rı bilinen intravezikal lidokain ve oral amitriptilin kombine edilerek olgulara eş zamanlı uygulandı. Ulaşılabildiğimiz literatürde bu kombinasyon kullanılarak yapılmış başka çalışma bulunmamaktadır. Bu uygulama şemasıyla 9 aylık izlemde %76 olguda NIDDK semptom skorlamasına göre başarı sağlandı. Semptomlar tek tek ele alındığında noktüri dışındaki yakınmalardaki (cinsel ilişki sırasında ağrı, dizüri, gündüz miksiyon sayısında azalma) düzelme de dikkat çekicidir. Kabul edilebilir yan etkileriyle beraber bu cevap oranı İS tedavisi için kullanılan farklı tedavi yöntemlerinin bir çoğuna yakın ya da üzerindedir.<sup>7,8,10,11</sup> Ayrıca %20 olguda ortaya çıkan sedasyon ve uykuya eğilim gibi yan etkiler, tedavi öncesi olgularda bulunan irritabilite ve uyku bozukluklarının ortadan kaldırılmasına ek katkı getirmektedir.

İS için uzun süreli ve etkin tedavi henüz tanımlanmamıştır ve tedaviye alınan yanıtı belirlemek çoğu zaman subjektif değerlendirmelerin dışına çıkamamaktadır. Literatürde yer alan çalışmalarda sıklıkla farklı değerlendirme kriterlerinin kullanılması da uygulanan aynı ya da farklı yapıdaki tedavilerle elde edilen sonuçların karşılaştırılmasına engel olmaktadır. Bu nedenlerle, yeterli boyutlarda olmamakla beraber belirli düzeyde etkinliğinin olduğu gösterilmiş farklı tedavi yöntemlerinin birlikte kullanılması ve sonuçların göreceli olarak daha objektif kriterlerle değerlendirilmesi en akılcı çıkış yolu olacaktır. Lokal kullanılan ilaçlara kısa sürede alınan cevabın sistemik uygulamalarla sürdürülmesi de ideal tedaviye yaklaşılmasını sağlayabilir.

## SONUÇ

İlimli yan etkileriyle beraber etkin, kolay uygulanabilir ve ucuz bir tedavi protokolu olması bu kombinasyonun İS tedavisinde önemli bir yer almasını sağlayabilir. Tedavinin etkinliğini belirlemek için randomize, plasebo kontrollü, daha geniş ve uzun izlem süreli çalışmalara gereksinim vardır. Tüm tedavi metodları ampirik ve semptomatik olduğu için gerçek etkinliğe sahip tedavi yöntemlerinin ortaya konulması ancak hastalığı etiyo-

nin ve patofizyolojinin tam olarak belirlenmesiyle mümkün olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Ochs, R.L., Stein, T.W., Peebles, C.L., Gittes, R.F., Tan, E.M.: Autoantibodies in interstitial cystitis J Urol, 151:587, 1994.
2. Sant, G.R., LaRock, D.R.: Standart intravesical therapies for interstitial cystitis urol North Am, 21:73, 1994.
3. Stone, N.N.: nalmefene in the treatment of interstitial cystitis. Urol Clin North Am, 21:101, 1994.
4. Fleischman, J.: Calcium channel antagonists in the treatment of interstitial cystitis. Urol Clin North Am, 21:107, 1994.
5. Simmons, J.L.: Interstitial cystitis: An explanation for beneficial effect of an antihistamine J Urol, 85:149, 1961.
6. Messing, E.M.: The diagnosis of interstitial cystitis Urology, 29:4, 1987.
7. Barker, S.B., Matthews, P.N., Philip, P.F., Williams, G.: prospective study of intravesical dimethyl sulfoxide in the treatment of chronic inflammatory bladder disease Br J Urol, 59:142, 1987.
8. Sant, G.R.: Intravesical 50% dimethyl sulfoxide (RIMSO-50) in treatment of interstitial cystitis urology, 29:17, 1987.
9. Hanno, P.M., Wein, A.J.: Medical treatment of interstitial cystitis (other than Rimso-50 / Elmiron) urology, 29:22, 1987.
10. Messing, E.M., Stamey, T.A.: Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology and treatment Urology, 12:381, 1978.
11. Messing, E.M., Freiha, F.S.: Complication of cloropactin WCS90 therapy for interstitial cystitis urology, 13: 389, 1979.
12. Rimback, G., Cassuto, J., Wallin, G., Westlander, G.: Inhibition of peritonitis by amide local anesthetics Anesthesiology, 69: 881, 1988.
13. Asklin, B., cassuto, J.: Intravesical lidocaine in severe interstitial cystitis Scad J Urol nephrol, 23: 311, 1989.
14. Barret, D.M., Wein, A.J.: Voiding dysfunction: Diagnosis, classification, and management in: Adult and Pediatric Urology, Edited by J.Y. Gillenwater, J.T. Grayhack, S.S. Howards, J.W.Duckett. ed 2nd St. Louis: Mosby-Year Book Inc., pp 1001-1099, 1991.
15. Baldessarini, R.J.: During and the treatment of psychiatric disorders in: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Edited by A.G. Giman, L.S.Goddman, T.W. Rall, F.Murad. ed 7th new York, Macmillan, pp 387-445, 1985.
16. Hanno, P.M., Buehler, J., Wein, A.J.: use of amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis J Urol, 141:846, 1989.
17. Kirkemo, A.K., Milles, B.J., Peters, J.M.: Use of amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis J Urol, 143:279A, 1990