

BEZPEČNOST A ÚČINNOST INTRAVEZIKÁLNÍHO PODÁNÍ PRO KONTROLU PŘÍZNAKŮ PŘI CHRONICKÉ CYSTOPATII

Juan Boronat Catalá, Ana Garcia Tello, Laura Gonzalez Montes, Sonia Ruiz Graña, Diego Torres Perez a Louis Llanes Gonzalez

Oddělení urologie. Univerzitní nemocnice Getafe. Madrid. Španělsko.

ÚVOD: Chronická cystopatie je rozšířená patologie. Intravezikální kyselina hyaluronová (instilace) je jednou z možností léčby cystopatií. Tato studie analyzovala bezpečnost a účinnost intravezikálních instilací kyseliny hyaluronové u pacientů s příznaky onemocnění močového měchýře.

MATERIÁLY A METODY: Populace zahrnující 32 pacientů dostávala intravezikální instilace kyseliny hyaluronové. Byly analyzovány demografické ukazatele, snášenlivost a nežádoucí účinky, srovnány symptomy před a po léčbě. Symptomatická úleva dosažená jako výsledek léčby byla hodnocena pomocí stupnice Patient Global Impression of Improvement (PGI-I).

VÝSLEDKY: Průměrný věk pacientů byl 74 let (IQR 60-78), přičemž 65,6 % byly ženy. Průměrná doba pozorování byla 10 měsíců (IQR 7-14). U 11 pacientů byla diagnostikována radiální cystitida, 17 pacientů – syndrom bolestivého močového měchýře/intersticiální cystitida (BPS/IC) a 4 pacienti – recidivující cystitida. Po léčbě se symptomy zlepšily u 81,8 % pacientů s radiální cystitidou, 82,3 % pacientů se syndromem bolestivého močového měchýře/intersticiální cystitidou (BPS/IC) a u 75 % pacientů s recidivující cystitidou.

Frekvence hematurie se snížila ze 46,9 % na 9,4 % ($p < 0,001$), symptomy střádání – z 62,5 % na 12,5 % ($p < 0,0001$) a pocit bolesti – ze 40,6 % na 12,5 % ($p = 0,004$). Léčba byla dobře tolerována u 100 % pacientů a byly zaznamenány pouze 2 nežádoucí účinky (infekce močových cest a akutní retence moči). Během pozorování 65,6 % prokázalo úplnou kontrolu symptomů a 15,6 % částečnou kontrolu symptomů; nejvyšší odpovědi bylo dosaženo ve skupině pacientů s hematurií (73,3 %). Podle stupnice Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) zaznamenalo 61,3 % pacientů symptomatickou úlevu po léčbě. Do konce sledovaného období byla symptomatická úleva zachována u 88,9 % pacientů.

ZÁVĚR: Intravezikální instilace kyseliny hyaluronové jsou bezpečným a účinným prostředkem léčby střádavých příznaků, hematurie a bolestivého syndromu u pacientů s chronickými cystopatiemi. Tato možnost léčby se zdá být nejpřínosnější pro pacienty s cystitidou vyvolanou zářením.

Klíčová slova: kyselina hyaluronová, cystitida, intravezikální léčba.

ÚVOD

Chronické cystopatie jsou na denním pořádku a představují terapeutickou výzvu pro urologa. Mezi nejrozšířenější stavy patří syndrom bolestivého močového měchýře/intersticiální cystitida (BPS/IC), recidivující cystitida a hemoragická cystitida vyvolaná zářením (nebo radiální cystitida). Syndrom bolestivého močového měchýře/intersticiální cystitida (BPS/IC) je doprovázen chronickou bolestí močového měchýře, pocitem tlaku nebo nepohodlí v pánevní oblasti, který trvá déle než 6 měsíců a je spojen s alespoň jedním dalším příznakem onemocnění močového měchýře, jako je časté nebo urgentní močení (1).

Odhadovaná prevalence je 10-530 případů na 100 000 obyvatel; významný rozdíl mezi výsledky studií je způsoben různými diagnostickými kritérii a studovanými populacemi (2). Rekurentní cystitida je definována jako 2 epizody nekomplikované infekce močových cest (UTI), které se objeví během 6 měsíců, nebo 3 epizody, které se objeví během jednoho roku. Přibližně 50 % žen během svého života prodělá infekci močových cest a u 35 % žen se infekce močových cest vrátí během 3–6 měsíců (3, 4). 5-10 % pacientů, kteří podstoupili radiační terapii, prodělá radiační cystitidu; případy onemocnění byly registrovány během 20 let po obdržené léčbě (5). Všechny tyto stavy tvoří významný podíl konzultací na urologickém oddělení, mají významný vliv na kvalitu života pacienta a mají za následek vysokou míru komorbidit.

Tyto cystopatie mají různorodou a komplexní patofyziologii. Tyto stavy však sdílejí jeden společný faktor: poškozenou vrstvu uroteliálního glykosaminoglykanu (GAG), která vystýlá stěny močového měchýře. Tato vada vede ke ztrátě fyziologické ochrany močového měchýře a mění jeho propustnost. Složky moči, jako jsou ionty, mikroorganismy a toxické molekuly, pronikají s urotelem a spouštějí zánětlivé procesy a stavy lokální přecitlivělosti (6-9).

Kyselina hyaluronová je přirozený *proteoglykan*, který je součástí extracelulární matrix mnoha tkání a tvoří významnou část glykosaminoglykanové (GAG) vrstvy na povrchu močového měchýře. Předpokládá se, že intravezikální použití této látky přispívá k obnově vrstvy GAG a zmírňuje příznaky způsobené poškozením vrstvy (10). Kyselina hyaluronová navíc inhibuje degranulaci labrocytů (žírných buněk), jejichž aktivace je kritickým krokem v patogenezi intersticiální cystitidy.

Kyselina hyaluronová je v klinické praxi používána urologem k symptomatické léčbě některých typů cystitid. Účelem této studie je posoudit bezpečnost a účinnost kyseliny hyaluronové při léčbě těchto cystopatií.

MATERIÁLY A METODY

Retrospektivní studie byla provedena za účasti 32 pacientů, kteří dostávali intravezikální instilace kyseliny hyaluronové v období od září 2018 do ledna 2020. Pacienti s rakovinou močového měchýře, gynekologickou rakovinou, močovou litiázou, aktivními infekcemi močových cest, prolapsem pánevních orgánů, endometriózou a vaginální kandidóza byla ze studie vyloučena. K vyloučení těchto patologií byla zkontrolována historie současného onemocnění, provedeno klinické vyšetření, kultivace moči, cystoskopie, ultrazvukové vyšetření, flowmetrie a urodynamická studie. Potřebné testy byly vybrány individuálně pro každého pacienta.

Všichni pacienti dostávali 4 instilace týdně během prvního měsíce a poté 3 až 6 instilací měsíčně podle potřeb každého pacienta. Byl použit 0,16% roztok hyaluronátu sodného (80 mg/50 ml), objem 50 ml, balený ve sterilním snadno použitelném obalu (Instylan[®], PreSurg España SL). Podávání bylo prováděno katetrizací močového traktu s použitím zavedeného katetru.

Údaje o věku, paritě, předchozích onemocněních a chirurgických zákrocích, pravidelně užívaných lécích, příznacích a známkách urologických onemocnění (frekvence denního a nočního močení, urgencye, inkontinence, dysurie, bolesti močového měchýře, pánevní bolesti, hematurie), kultivace moči, Z anamnézy současného onemocnění byly shromážděny příjmy na odděleních urgentní péče, krevní transfuze, výsledky diagnostické vizualizace a laboratorních testů před a po léčbě, jakož i nežádoucí příhody, které se vyskytly při instilacích, intolerance, nežádoucí reakce a komplikace po léčbě .

Absence bolesti, nepohodlí nebo jiných příznaků během instilací, které si vyžádaly okamžité přerušování nebo provedení dalších instilací, byla považována za dobrou snášenlivost. Plná kontrola byla definována jako vymizení všech studovaných symptomů a částečná kontrola – jako zachování méně než 50 % symptomů po léčbě. Pacienti hodnotili svůj stav podle škály Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) (11), která byla použita jako retrospektivní metoda pro hodnocení efektu léčby. Škála měla formát 1 otázky; pacienti hodnotili symptomatickou úlevu spojenou s přijatou léčbou podle 7bodové Likertovy škály (tabulka I).

Statistická analýza

Shromážděná data byla analyzována pomocí softwaru IBM® Statistics® SPSS 20. Kategoriální proměnné jsou uvedeny v absolutních hodnotách a procentech a byly porovnány pomocí McNemarova testu. Spojité proměnné jsou prezentovány jako průměrné hodnoty, mediány, standardní odchylka (SD) a rozsah. Normalita byla kontrolována pomocí Kolmogorova-Smirnovova testu. Práh statistické významnosti byl stanoven na $p < 0,05$.

VÝSLEDEK

Demografické charakteristiky vzorku shrnuje tabulka II. 65,6 % pacientů zařazených do studie byly ženy s průměrným věkem 74 let (IQR 60-78). Průměrná doba pozorování byla 10 měsíců (IQR 7-14). U 11 pacientů (34,4 %) byla diagnostikována radiální cystitida, 17 pacientů (53,1 %) – syndrom bolestivého močového měchýře/intersticiální cystitida (BPS/IC) a 4 pacienti (12,5 %) – recidivující cystitida.

Na začátku mělo 20 pacientů (62 %) symptomy střádání. 37,5 % všech pacientů mělo časté močení, 43,8 % – nykturii, 40,6 % – urgentní močení, 21,9 % – inkontinenci moči a 43,8 % – dysurii. 13 pacientů (40,6 %) prokázalo bolest břicha pánevní, uretrální. Po léčbě se frekvence střádavých příznaků snížila z 62,5 % na 12,5 % ($p < 0,001$) a symptomy bolesti – ze 40,6 % na 12,5 % ($p = 0,004$). Pouze jeden pacient s recidivující cystitidou měl během sledovaného období nové epizody UTI (3 epizody). Tabulka III porovnává přítomnost nebo nepřítomnost studovaných symptomů před a po léčbě.

Tabulka I. Pacientský celkový dojem zlepšení (škála PGI I)

Patient global impression of improvement as a result of received treatment according to a 7-point Likert scale:	
Enormously better	1
Significantly better	2
Slightly better	3
No changes	4
Slightly worse	5
Significantly worse	6
Enormously worse	7

Tabulka II. Demografické charakteristiky vzorku

	Sample (n = 32)
Age (median, IQR)	74 (60-78)
Sex (n, %)	
Men	11 (34.4%)
Women	21 (65.6%)
BWI (median, IQR)	25.9 (24-30.6)
Parity (median, IQR)	2 (1-4)
Menopause (n, %)	17 (53.1%)
Diagnosis (n, %)	
Painful bladder syndrome/interstitial cystitis (BPS/IC)	17 (53.1%)
Radiation cystitis	11 (34.4%)
Recurrent cystitis	4 (12.5%)

Na začátku mělo 15 pacientů (46,9 %) hematurii. Z těchto 15 pacientů s hematurií bylo 10 pacientů (66,7 %) mužů, 3 pacienti (20 %) podstoupili léčbu antikoagulancii a 3 pacienti (20 %) podstoupili protidestičkovou léčbu. Z těchto 15 pacientů s hematurií podstoupilo 10 pacientů (66,7 %) radiační terapii (RT) orgánů malé pánve (9 v důsledku karcinomu prostaty a 1 v důsledku karcinomu děložního hrdla); průměrná doba od radioterapie do manifestace symptomů byla 83 měsíců.

Dva pacienti měli mikroskopickou hematurii, 5 pacientů – mírný stupeň makroskopické hematurie, 5 pacientů – makroskopickou hematurii s krevními sraženinami a 3 pacienti – makroskopickou hematurii s anémií, kteří vyžadovali hemostatickou transuretrální resekcii (TUR) močového měchýře. Všichni pacienti s radiačně indukovanou hematurií se pro tuto příčinu uchýlili k neodkladné péči 1 až 9krát (celkem 35 přijetí na pohotovost). Z toho 5 pacientů bylo hospitalizováno jednou nebo vícekrát a 4 pacienti podstoupili krevní transfuzi z důvodu anémie.

Po léčbě se frekvence hematurie snížila ze 46,9 % na 9,4 % ($p < 0,001$). Pouze 3 pacienti se znovu uchýlili k nouzové pomoci, celkem 4krát, a žádný z těchto pacientů nevyžadoval hospitalizaci ani krevní transfuzi.

Léčba byla dobře tolerována u 100 % pacientů. Pouze u 2 pacientů se projevil nežádoucí účinky: infekce močových cest, která vyžadovala antibiotickou léčbu, a akutní retence moči, která vyžadovala katetrizaci močového měchýře a odezněla do 7 dnů po odstranění katétru.

Během sledovaného období prokázalo objektivní zlepšení symptomů 81,8 % pacientů s radiační cystitidou, 82,3 % pacientů se syndromem bolestivého močového měchýře/intersticiální cystitidou (BPS/IC) a 75 % pacientů s recidivující cystitidou. Patient Global Impression of Improvement (PGI – I scale) ukázal, že u 61,3 % pacientů došlo po léčbě k symptomatické úlevě, u 35,5 % nedošlo k symptomatické úlevě a stav 3,2 % pacientů se zhoršil.

Analýza odpovědí na tento dotazník s rozdělením podle patologií odhalila, že 90,9 % pacientů s radiační cystitidou, 47,1 % pacientů se syndromem bolestivého močového měchýře/intersticiální cystitidou (BPS/IC) a 25 % pacientů s recidivující cystitidou zaznamenalo symptomatickou úlevu. .

65,6 % pacientů prokázalo plnou kontrolu symptomů a 15,6 % částečnou kontrolu symptomů. Úplné kontroly symptomů bylo dosaženo u 81,8 % pacientů s radiační cystitidou, u 64,7 % pacientů se syndromem bolestivého močového měchýře/intersticiální cystitidou (BPS/IC) a u 25 % pacientů s recidivující cystitidou.

Odpověď na léčbu byla u různých symptomů různá: plné kontroly symptomů hematurie bylo dosaženo u 73,3 % pacientů, symptomů střádání – u 65 % pacientů a symptomů bolesti – u 53,8 % pacientů. 88,9 % pacientů, u kterých došlo ke zlepšení symptomů na pozadí léčby, si udrželo zlepšení beze změn až do konce sledovaného období a 11,9 % mělo pouze dočasné zlepšení, některé symptomy se během sledovaného období znovu objevily.

Tabulka III. Symptomy pacientů před a po instilacích

Variable	Before	After	p-value
Frequency	12 (37.5%)	1 (3.1%)	0.001
Nocturia	14 (43.8%)	3 (9.4%)	0.001
Urgent urination	13 (40.6%)	1 (3.1%)	<0.001
Incontinence	7 (21.9%)	1 (3.1%)	0.031
Dysuria	14 (43.8%)	2 (6.3%)	<0.001
Pain	13 (40.6%)	4 (12.5%)	0.004
Hematuria	15 (46.9%)	3 (9.4%)	<0.001

DISKUSE

Diagnostické hodnocení a léčba chronických cystopatií i nadále představuje výzvu pro praktického urologa. Byla navržena celá řada léčebných metod, většina z nich byla orální a intravezikální, ale důkazy o prokázané účinnosti takové léčby jsou nevýznamné. Naše studie potvrdila, že po intravezikálních instilacích s kyselinou hyaluronovou je pozorováno výrazné zlepšení, a to jak ve vztahu k příznakům střádání, tak ve vztahu k bolesti a hematurii.

Hematurie byla symptomem s nejlepší odpovědí na léčbu. V naší sérii testů byla u většiny pacientů s hematurií (66,7 %) diagnostikována radiční cystitida po vyloučení jiných možných příčin. Několik studií již prokázalo účinnost této terapie u radiční hemoragické cystitidy. V roce 2011 Shao a kol. v randomizované studii, která zahrnovala 36 pacientů, prokázala, že intravezikální kyselina hyaluronová byla stejně účinná jako hyperbarická komora.

Kompletní odpovědi na léčbu bylo dosaženo u 87,5 % pacientů, kteří dostávali kyselinu hyaluronovou (12). Téhož roku Sommariva a spol. pozorovali významné snížení bolesti ve studii 69 pacientů s radiční cystitidou (průměrné snížení o 7,7 bodu podle vizuální analogové škály (VAS) pro hodnocení bolesti po instilacích) (13). Nedávno Martinez Rodriguez a spol. dosáhli kontroly hematurie po dobu nejméně 6 měsíců u 55 % pacientů v sérii studií, které zahrnovaly 20 pacientů s radiční cystitidou (14).

Pozorovali jsme také významné zlepšení symptomů spojených s intersticiální cystitidou. Účinnost intravezikální kyseliny hyaluronové v léčbě intersticiální cystitidy byla rozsáhle studována po mnoho let (2, 10, 15-22). Naše zjištění jsou velmi podobná výsledkům Daha et al., kteří popsali 80% úlevu od symptomů u skupiny 48 pacientů po 10 týdnech instilací kyseliny hyaluronové (15).

Figueiredo a kol. studovali 18 pacientů se syndromem bolestivého močového měchýře a dosáhli po léčbě 50% zmírnění symptomů a významného zlepšení urodynamických parametrů (16). Nedávno Akbay et al. ve studii s účastí 54 pacientů s intersticiální cystitidou prokázali 55% snížení bolesti podle Visual Analogue Scale (VAS) (20). Liang a kol. porovnávali symptomy podle Visual Analogue Scale (VAS) pro hodnocení bolesti, výsledky hodnocení s použitím Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) před a po léčbě kyselinou hyaluronovou u skupiny 30 pacientů s intersticiální cystitidou oproti kontrole skupina 30 zdravých dobrovolníků.

Symptomatická úleva u symptomů močových cest (frekvence, nykturie, urgentní močení a bolest) byla pozorována u 73 % pacientů během 6 měsíců po léčbě, což je podobné výsledkům získaným v naší studii (21). Literární zdroje o účinnosti kyseliny hyaluronové v léčbě recidivujících UTI jsou vzácné, ačkoli někteří autoři již popsali snížení epizod UTI u pacientů léčených touto látkou (2, 8). Naše studie měla během sledovaného období nižší frekvenci cystitidy; počet pacientů s touto diagnózou byl však velmi nevýznamný.

Konečně, snášenlivost léčby byla vynikající (100 %) jako v jiných studiích (2, 10, 15, 16) a pouze 2 pacienti měli vedlejší účinky. Výsledky škály PGI-I ukázaly, že u 61,3 % pacientů došlo během léčby k symptomatické úlevě, zatímco 48,4 % odpovědělo, že jejich stav byl významně lepší nebo enormně lepší.

Limitací naší studie je její retrospektivní charakter a malý objem vzorku, což implikuje riziko nízké statistické síly a nedostatek srovnání s jinými intravezikálními látkami.

ZÁVĚRY

Intravezikální léčba kyselinou hyaluronovou významně zmírňuje příznaky u pacientů s intersticiální cystitidou a radiačně indukovanou cystitidou, je velmi dobře tolerována a má velmi nízkou míru nežádoucích účinků. V naší studii pacienti s radiačně indukovanou cystitidou vykazovali velmi významnou odpověď na léčbu, proto by tato léčebná metoda měla být považována za alternativu k jiným léčebným metodám této patologie. Studovaný vzorek neumožňuje určit význam této léčebné metody v léčbě recidivující cystitidy. K získání vyšší úrovně důkazů je zapotřebí více studií, zejména prospektivních a randomizovaných klinických studií.

SEZNAM DOPORUČENÍ

1. * Van de Merwe JP, Nordling J., Bouchelouche P., Bushelush K., Cervigni M., Daha LK et al. Diagnostická kritéria, klasifikace a nomenklatura syndromu bolestivého močového měchýře/intersticiální cystitidy: návrh ESSIC. EUR UROL 2008; 53:60-7.
2. * Raymond I., Vasdev N., Ferguson J., Haskin M., Davis L., Hasan TS Klinická účinnost intravezikálního hyaluronátu sodného (Cystistat[®]) u pacientů s intersticiální cystitidou/syndromem bolestivého močového měchýře a recidivujícími infekcemi močových cest. Curr Urol. 2012; 6 (2): 93-8.
3. Foxman B. Epidemiologie infekcí močových cest: incidence, morbidita a ekonomické náklady. Am j MED 2002; 113 (Suppl 1A): 5S-13S.
4. Foxman B., Gillespie B., Koopman J., Zhang L., Palin K., Tallman P. et al. Rizikové faktory pro infekci druhých močových cest u vysokoškolských žen. Am j Epidemiol 2000; 151: 1194-1205.
5. Dautruche A., Delouya G. Současný přehled léčby hemoragické cystitidy vyvolané zářením. Curr Opin Support Palliat Care 2018; 12:344-350.
6. Moldwin RM, Sant G. Intersticiální cystitida: aktualizace patofyziologie a léčby. Clin Obstet Gynecol 2002; 45: 259-72.
7. Bassi P., Kostantini E, Foli S., Palea S. Glykosaminoglykanová terapie pro onemocnění močového měchýře: vznikající nové léčby. EUR UROL SUPPL 2011; 10: 451-9.
8. Costantinides K., Manousakas T., Nikolopoulos P., Stanitsas A., Haritopoulos K., Giannopoulos A. Prevence rekurentní bakteriální cystitidy intravezikálním podáním kyseliny hyaluronové: pilotní studie. BJU INT 2004; 93: 1262-1266.
9. Payne H., Adamson A., Bahl A., Borwell J., Dodds D., Heath C. et al. Chemicky a radiačně indukovaná hemoragická cystitida: současná léčba a výzvy. BJU INT. 2013; 112 (7): 885-97.

10. ** Iavazzo C., Athanasiou S., Pitsouni E., Falagas ME Kyselina hyaluronová: účinná alternativní léčba intersticiální cystitidy, recidivujících infekcí močových cest a hemoragické cystitidy? *EUR UROL*. 2007; 51 (6): 1534-41.
11. Yalcin I., Bump RS Validace dvou globálních dojemových dotazníků pro inkontinenci. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189: 98-101.
12. * Shao Yu., Lu GL, Shen ZJ Srovnání intravezikální instilace kyseliny hyaluronové a hyperbarického kyslíku při léčbě hemoragické cystitidy vyvolané zářením. *BJU INT* 2012; 109: 691-4.
13. Sommariva ML, Sandri SD, Ceriani V. Účinnost hyaluronátu sodného v léčbě chemické a radiační cystitidy. *Minerva Urol Nefrol* 2010; 62: 145-50.
14. ** Martinez Rodriguez RH, Bayona Arenas S., Ibars Servio L. Instilace kyseliny hyaluronové jako léčba hematurie v důsledku cystopatie vyvolané zářením. *Med Clin (BARC)*. 2014; 143 (5): 230-1.
15. Daha LK, Riedl ČR, Lazar D., Hohlbrugger G., Pflüger H. Předpovídají cystometrické nálezy výsledky intravezikální aplikace kyseliny hyaluronové u žen s intersticiální cystitidou? *EUR UROL*. 2005; 47 (3): 393-7.
16. ** Figueiredo AB, Palma P., Riccetto C., Herrmann V., Dambros M., Capmarthin R. Klinické a urodynamické zkušenosti s intravezikální kyselinou hyaluronovou u syndromu bolestivého močového měchýře spojeného s intersticiální cystitidou. *ACTAS UROL ESP*. 2011; 35 (3): 184-7.
17. Morales A., Emerson L., Nickel JC, Landi M. Intravezikální kyselina hyaluronová v léčbě refrakterní intersticiální cystitidy. *J Urol*. 1996; 156: 45-8.
18. Nordling J., Jorgensen S., Kallestrup E. Cystistat pro léčbu intersticiální cystitidy: 3letá následná studie. *Urologie*. 2001; 57.(6. dodatek 1): 123.
19. Kallestrup EB, Jorgensen SS, Nordling J., Hald T. Léčba intersticiální cystitidy pomocí Cystistat®: produkt kyseliny hyaluronové. *Scand J Urol Nephrol*. 2004; 38 (6): 490-4.
20. Akbay E, Çayan S, Kılınç C, Bozlu M, Tek M, Efesoy O. Krátkodobá účinnost intravezikální instilace léčby kyselinou hyaluronovou u bolestivého syndromu močového měchýře/intersticiální cystitidy. *turecký j urol*. 2019; 45 (2): 129-34.
21. * Liang SS, Lin YH, Hsieh VK, Huang L. Močové a psychologické výsledky u žen s intersticiální cystitidou/syndromem bolestivého močového měchýře po léčbě kyselinou hyaluronovou. *Taiwan J Obstet Gynecol [Internet]*. 2018; 57 (3): 360-3.
22. * Sherif H, Sebay A, Kandeel W, Othman T, Fathi A, Mohey A et al. Bezpečnost a účinnost intravezikální kyseliny hyaluronové/chondroitin sulfátu při léčbě refrakterního bolestivého syndromu močového měchýře. *turecký j urol*. 2019; 45 (4): 296-301.

* Zajímavé materiály, ** základní materiály