

MODERNÍ PŘÍSTUP K INTRAVEZIKÁLNÍ LÉČBĚ CHRONICKÉ CYSTITIDY

OD Nikitin – Bogomolecká národní lékařská univerzita Kyjev

Obtížnost léčby pacientů s chronickou recidivující cystitidou je způsobena různými faktory, jako je virulence uropatogenní *Escherichia coli* a stav lokální rezistence sliznice močového měchýře a jejich interakce.

Instilanové instilace při léčbě pacientů s chronickou cystitidou vedly k výrazné pozitivní dynamice klinických 95% pacientů a také ke snížení počtu recidiv cystitidy více než 2krát, což výrazně zlepšilo kvalitu života pacientů. Výsledky nám umožňují doporučit použití intravezikálního hyaluronátu sodného k léčbě různých forem chronické cystitidy.

Klíčová slova: chronická cystitida, intravezikální terapie, hyaluronát sodný.

Cystitida je jedním z nejčastějších urologických onemocnění. Ročně jsou jen v USA spojeny s různými formami cystitidy asi 3 miliony návštěv pacientů u lékařů.

Bakteriální infekce je nejčastější příčinou chronické cystitidy. Asi 40–50 % žen prodělalo akutní cystitidu jednou za život, u 20–30 % žen dojde k recidivě během 3–4 měsíců po první epizodě infekce močových cest.

Asi 10–20 % z nich trpí po celý život opakovanou cystitidou. Diagnóza recidivující cystitidy zahrnuje 2 exacerbace během 6 měsíců nebo 3 exacerbace během roku, což významně ovlivňuje nejen kvalitu života pacientů, ale má velký společenský a ekonomický dopad na celou společnost [1].

V poslední době existují experimenty potvrzující tvorbu intracelulárních bakteriálních komunit v buňkách urotelu, která zajišťuje perzistenci *Escherichia coli* v močovém traktu [15].

Obtíže při léčbě pacientů s chronickou recidivující cystitidou jsou způsobeny různými faktory, jako je virulence uropatogenní *Escherichia coli* a také stav lokální rezistence sliznice močového měchýře a jejich interakce. Uropatogenní *Escherichia coli* je schopna simulovat imunitní odpověď makroorganismů. Jsou dobře známé imunomodulační role sexuálně přenosných intracelulárních patogenů, které vytvářejí předpoklady pro rozvoj bakteriální cystitidy u žen [2].

Atrofické procesy mají velký význam pro vznik a podporu chronické cystitidy u žen v období postmenopauzy. Mezi nejzávažnější stavy, které jsou zároveň projevem chronické cystitidy, patří cystalgie a intersticiální cystitida, které jsou odolné vůči standardní konzervativní léčbě [8].

V případě intersticiální cystitidy dochází ke změnám fází průběhu zánětlivých procesů, což vede k syndromu silné bolesti a snížení kapacity močového měchýře s narůstající dysurií. Tento klinický obraz a doprovodné morfologické projevy svědčí o cyklickém charakteru onemocnění s častými změnami v epizodách remisí a exacerbací [9].

Chronická cystitida je onemocnění charakterizované dlouhotrvající zánětlivou reakcí v tkáni močového měchýře. Příčinou zánětlivé infiltrace ve sliznici a submukózních vrstvách stěny močového měchýře je poškození intermediární hmoty vaziva z různých příčin – vrozených i získaných. Bez ohledu na tyto důvody je výsledkem narušení fyziologického procesu regenerace epitelu močového měchýře a bariérové funkce přechodného epitelu [12].

Tyto změny vedou k dysregeneračním procesům v urotelu a následně ke změně ve fyziologicky podmíněné distribuci subpopulací mononukleárních buněk. Výše uvedené změny lze interpretovat jako intersticiální zánět s projevem deficitu glykosaminoglykanu [3].

Glykosaminoglykany a zejména hyaluronát zinku jako biopolymery mukopolysacharidového typu jsou nejdůležitějšími složkami pojivových tkání, kůže a sliznic. Díky své vysoké hydrofilitě snadno tvoří disperzní matici s molekulami vody, což je důležité pro udržení ochranných mechanismů a také elasticity kůže a sliznic [4, 10]. Nejdůležitějším faktem je, že kyselina hyaluronová podporuje migraci fibroblastů. Lokální koncentrace kyseliny hyaluronové se zvyšuje v procesu regenerace tkání: to vytváří optimální podmínky pro aktivaci migrace a proliferace buněk zapojených do regenerace tkání. V důsledku těchto angiogenních vlastností se zlepšuje místní mikrocirkulace. V případech patologických procesů se v důsledku takové nerovnováhy koncentrace kyseliny hyaluronové v tkáních snižuje a proces obnovy se zpomaluje. V případě intersticiální cystitidy dochází ke snížení koncentrace kyseliny hyaluronové ve sliznici močového měchýře a tím ke snížení proliferace a regenerace epitelu, kterou lze ovlivnit lokální aplikací kyseliny hyaluronové. Kyselina hyaluronová se přirozeně vyskytuje ve formě sodných solí; jde o homopolymer M-acetyl-O-glukosaminu a kyseliny D-glukuronové, 1-3-beta-vázaný. Molekulová hmotnost se pohybuje od 1000 do několika milionů daltonů [13].

Studie provedené v posledních letech zjistily, že kyselina hyaluronová se váže na velké množství molekul ve vodných roztocích a vytváří husté molekulární „sítu“. Disperzní matrice tvoří kanálky pro selektivní difúzi ve vodě rozpustných molekul. Hydrofobní oblasti se na molekule pravidelně opakují, což usnadňuje interakci mezi buněčnými membránami a proteiny hydrofobního typu [11]. Je třeba poznamenat, že kyselina hyaluronová kontroluje obsah vody v extracelulární tekutině a působí proti pronikání bakterií. Navíc se váže na kationty a významně ovlivňuje buněčnou mobilitu a regeneraci tkání [4].

Léčba recidivujících infekcí dolních močových cest je velkou výzvou. Prodloužené kúry antimikrobiální terapie perorálními dávkami mají pozitivní efekt pouze během léčby, přičemž časté recidivy infekce jsou opět pozorovány po přerušení terapie [5].

Navíc taková taktika vede k rozvoji mikroorganismů, které jsou odolné vůči antimikrobiálním lékům [6, 14].

Vakcinační terapie zatím nespĺnila očekávání. Recidivující cystitidu je obtížné konzervativně léčit, což vede řadu výzkumníků k hledání nových terapií.

Intravezikální použití kyseliny hyaluronové je slibná metoda, vyžaduje však provedení několika randomizovaných studií.

Vše výše uvedené určuje relevanci tohoto tématu.

MATERIÁLY A METODY

Celkem bylo vyšetřeno 95 žen s předběžnou diagnózou chronická cystitida, cystalgie, intersticiální cystitida. Obecně pacienti uváděli stejné stížnosti na neustálou nebo periodickou dysurii, polakisurii, uretralgii, bolesti v podbřišku, těžkou váhu nad pubis, narůstající s plněním močového měchýře a dosahující největší intenzity na konci močení, pocit neúplného vyprázdnění močového měchýře, naléhavost, někdy hyperaktivní močový měchýř. Na základě kompletního fyzikálního vyšetření bylo z 95 pacientek vybráno 30 žen, mezi nimiž byly podle vypracované vyšetřovací karty rozlišeny 3 skupiny (vzala se v úvahu přítomnost či nepřítomnost známek infekce močových cest včetně pohlavně přenosných infekcí kromě potíže, anamnéza, fyzikální vyšetření, laboratorní údaje) takto:

- I. Pacienti s infekcí močových cest, tj. s recidivující bakteriální cystitidou a zejména se sexuálně přenosnými infekcemi – 10 (33,3 %) pacientů.

- II. Pacientky s dysurií v postmenopauze, bez laboratorního potvrzení infekce močových cest – 11 (36,7 %) pacientek.
- III. Pacienti s intersticiální cystitidou – 9 (30 %) pacientů.

Pro vyšetření pacientů byla vypracována individuální registrační karta, která obsahovala: věk, pohlaví, nozologickou jednotku onemocnění, závažnost průběhu onemocnění, anamnestické údaje, kompletní krevní obraz a rozbor moči, bakteriální rozbor moči na flóry a citlivosti k antimikrobiálním lékům, mikroskopie nátěrů z močové trubice, pochvy a děložního čípku, diagnostika sexuálně přenosných infekcí na bázi PCR. Byla provedena vyšetření na gynekologickém vyšetřovacím křesle (dle indikace – konzultováno gynekologem), ultrasonografie ledvin a močového měchýře, urodynamické vyšetření a vylučovací urografie (dle indikace). K posouzení závažnosti dysurie a bolestivého syndromu byly použity deníky moči a vizuální analogová stupnice bolesti (VAS).

Srovnávací analýzy kvantitativních změn, které charakterizují klinický a laboratorní i funkční stav močového systému, byly provedeny prostřednictvím deskriptivní statistiky s použitím neparametrického Wilcoxonova testu. Při analýze kvalitativních charakteristik byla použita statistická metoda kritéria chí-kvadrát (χ^2). Při popisu kvalitativních znaků rozdělení dat byla ve výpočtech použita směrodatná chyba podílu (m) a pro posouzení kvantitativních charakteristik byla použita směrodatná odchylka (σ). Zpracování a grafické znázornění dat bylo provedeno pomocí statistických počítačových programů „Statistica 6.0“ a „Excel 2003“.

VÝSLEDKY STUDIE A DISKUSE

Během kompletního fyzikálního vyšetření 30 pacientů s chronickou recidivující cystitidou byly identifikovány různé stavy. Pacienti jsou rozděleni do tří nosologických skupin:

- Skupina I – pacienti s chronickou recidivující bakteriální cystitidou.
- Skupina II – pacientky s postmenopauzální chronickou cystitidou.
- Skupina III – pacienti s nebakteriálními formami chronické cystitidy.

Přes rozdílný věk pacientů ve 3 studijních skupinách spojený s přítomností nebo nepřítomností bakteriální infekce močových cest a sexuálně přenosných intracelulárních patogenů měli všichni pacienti dosti podobnou výraznou klinickou symptomatologii s častými recidivami onemocnění a nízkou kvalitou život. Všichni pacienti měli poměrně dlouhou zkušenost s léčbou jejich onemocnění bez uspokojivého účinku. Léčba spočívala v podávání antimikrobiálních, nesteroidních antiflogistik, sedativ, antidepressiv, antihistaminik aj. Kromě systémové farmakoterapie jim byly podávány intravezikální instilace různých látek, např. collargol, protargol, rakytníkový olej, antibiotika a lokální anestetika. Kromě toho byly při léčbě našich pacientů využívány různé fyzioterapeutické metody. To vše jistě na určitou dobu snížilo recidivy onemocnění, snížilo závažnost klinických příznaků a nějakým způsobem zlepšilo kvalitu života pacientů.

Při analýze možných mechanismů etiologie a patogeneze onemocnění ve třech nozologických skupinách po důkladném studiu klinických, cystoskopických a morfoloogických charakteristik jsme zjistili řadu rysů stavu stěny močového měchýře a jeho epitelu. Pacienti všech skupin měli cystoskopické známky urotelové léze.

Endoskopickým vyšetřením 30 pacientů byla zjištěna hyperémie sliznice různého stupně v oblasti vesikálního trojúhelníku, hrdla močového měchýře a vnitřního otvoru uretry u 14 (46,7 %) z nich. V těchto případech byl tento symptom vyjádřen ve větší míře u skupiny I. a III. Glomeruli byly při cystoskopii zjištěny u 8 pacientů, což tvořilo 26,7 % všech pacientů. Při analýze tohoto kritéria v závislosti na nozologické skupině bylo zjištěno, že tento symptom byl významně častější ve skupině

III než u pacientů z jiných skupin. Hunnerův vřed jsme detekovali pouze u dvou pacientů (6,7 %), kteří všichni patřili do třetí nozologické skupiny. Cévní injekce sliznice močového měchýře byla provedena u 10 pacientů, což bylo 33,3 % pacientů všech skupin. V menší míře byl tento symptom vyjádřen u druhé skupiny pacientů. V malém procentu případů (6,7 %) jsme našli pseudopolypózu v krčku močového měchýře. Tento symptom byl distribuován téměř rovnoměrně mezi pacienty všech skupin. Nebylo možné zjistit statisticky významné rozdíly. Znamky atrofie sliznice močového měchýře jsme našli u 6 (20 %) pacientů. Tento symptom převládá u pacientek druhé nozologické skupiny, tj. u pacientek v postmenopauzálním věku; v této skupině dosáhl 87 %, zatímco v ostatních skupinách tento ukazatel nepřesáhl 7,3 %. Rozdíly pozorované u tohoto kritéria byly statisticky významné ($p < 0,05$). Také atonie vnitřního svěrače močového měchýře byla hlášena ve druhé nozologické skupině s vysokou statistickou významností ($p < 0,05$).

V průběhu studie jsme zjišťovali účinnost, bezpečnost a snášenlivost intravezikálních destilací hyaluronátu sodného (Instylan 80 mg/50 ml, Yuria-Pharm, Ukrajina) při léčbě pacientů s chronickou recidivující bakteriální cystitidou, chronickou postmenopauzální cystitidou a u pacientů s nebakteriálními formami chronické cystitidy, tj. u pacientů s potvrzeným deficitem glukosaminoglykanové vrstvy močového měchýře.

Kritéria pro zařazení do studijní skupiny kromě výsledků morfologické studie zahrnují také požadavek neúčasti na jiných studiích a nepřijímání léčby intravezikálními instilacemi po dobu 6 měsíců před zařazením do studijní skupiny.

Všem 30 pacientům bylo předepsáno 10 intravezikálních instilací 50 ml (80 mg) roztoku hyaluronátu sodného jednou týdně. Po individuálním vyprázdnění močového měchýře a preparaci zevního genitálu 0,2% roztokem chlorhexidin bi-glukonátu byla provedena katetrizace močového měchýře sterilním uretrálním katétre. Po podání přípravku Instylan bylo pacientům doporučeno, aby nevyprazdňovali močový měchýř po dobu jedné nebo více hodin, aby se zvýšila expozice.

Do jednoho roku po ukončení léčby se ukazatel počtu recidiv cystitidy výrazně snížil u všech skupin pacientů více než 2krát, což zlepšilo kvalitu života našich pacientů.

Počet exacerbací se snížil 6,4krát ve všech třech skupinách: ve skupině I – o 5,8; ve skupině II – o 4,5 a ve skupině III – o 6,4 exacerbací za rok (tab. 1).

Tabulka 2. Stížnosti pacientů tří nozologických skupin s chronickou cystitidou před a po léčbě ($p < 0,05$)

Stížnosti pacientů před a po léčbě	Všechny skupiny, n=30		Skupina I, n=10	Skupina II, n=10	Skupina III, n=10
	Absolutní číslo	%	Absolutní číslo	Absolutní číslo	Absolutní číslo
Polakisurie					
Před léčbou	27	90	8	10	9
Po léčbě	7*	23,3	2*	2*	3*
Noční polakisurie					
Před léčbou	22	73,3	8	6	8

Po léčbě	6*	20	2*	1*	3*
Naléhavost					
Před léčbou	20	66,7	7	8	5
Po léčbě	4*	13,3	1*	1*	2*
Bolest nad pubis					
Před léčbou	28	93,3	9	10	9
Po léčbě	9*	30	3*	2*	4*
Bolest při plnění močového měchýře					
Před léčbou	22	73,3	6	7	9
Po léčbě	8*	26,7	2*	2*	4*
Nepohodlí a pocit pálení při močení					
Před léčbou	21	70	6	8	7
Po léčbě	6*	20	1*	3*	2*
Dyspareurie					
Před léčbou	19	63,3	6	6	7
Po léčbě	7*	23,3	2*	2*	3*
Emocionální úzkost					
Před léčbou	19	63,3	6	7	6
Po léčbě	7*	23,3	2*	3*	2*
<i>Poznámka.</i> * – Rozdíl je statisticky významný před a po ošetření.					

Tabulka 1. Míra recidivy cystitidy před a po léčbě (p < 0,01)				
Výsledky (M±a)	Všichni pacienti, n=30	Skupina I, n=10	Skupina II, n=11	Skupina III, n=9
Průměrný počet cystitických recidiv (za rok) před léčbou, počet případů	10,96±7,3	11,1±6,5	9,3±4,7	12,5±5,9
Po léčbě, počet případů	4,56±5,6 *	5,3±4,1 *	4,8±3,8 *	6,1±4,6 *
<i>Poznámka.</i> * Rozdíl je statisticky významný před a po ošetření.				

Analýza charakteru stížností pacientů v nozologických skupinách s ohledem na jejich dynamiku před a po léčbě odhalila následující: frekvence polakisurie ve sledovaných skupinách klesla 3,8krát (o 63,7 %); zatímco ve skupině I se ukazatel snížil 4krát, ve skupině II – 5krát a ve skupině III – 3krát. Četnost noční polakisurie se snížila 3,1krát (tj. o 50 %): ve skupině I – 4krát, ve skupině II – 6krát a ve skupině III se četnost noční polakisurie snížila 2,7krát. Frekvence nutkání k močení se po léčbě ve třech skupinách snížila 5krát (o 53,4 %). Tento ukazatel se snížil 7krát u skupiny I, 8krát – u skupiny II a 2,5krát – u nozologických pacientů skupiny III. Všichni pacienti ze tří nozologických skupin si před zahájením léčby stěžovali na bolest nad pubis. Tento ukazatel se po léčbě snížil 3,1krát (o 63,3 %). Epizody bolesti nad pubis se ve skupině I snížily 3,3krát, ve skupině II 5krát a ve skupině III 2,5krát.

Před zahájením léčby bolestí při plnění močového měchýře postihlo 22 (73,3 %) pacientů, na konci léčby se tento ukazatel snížil 2,7krát (o 46,6 %). Tento ukazatel se ve skupině I snížil 3,3krát, ve skupině II 3,5krát a ve skupině III 2,5krát. Frekvence diskomfortu a pálení při močení se u všech tří skupin po zahájení léčby snížila 3,5krát (o 50 %). Tento ukazatel se ve skupině I snížil 6krát, ve skupině II 2,7krát a ve skupině III 3,5krát. Frekvence dyspareunie po léčbě klesla ve všech třech skupinách a to 2,7krát (o 40 %) u skupiny I a II, frekvence bolesti při pohlavním styku se snížila 3krát a ve skupině III o 2,3krát. Délka a intenzita výše uvedených potíží způsobila u pacientů s chronickou cystitidou v 60 % případů emoční tíseň. Nejčastěji na začátku nevěřili v úspěšnost navržené léčby s nepříznivou dlouhodobou zkušeností z předchozí terapie. Emoční distres byl jasně vyjádřen ve všech třech skupinách, ačkoli nebyly nalezeny žádné statisticky významné rozdíly. Četnost tohoto ukazatele se však po zahájení léčby u všech tří skupin snížila 2,7krát (o 40 %). Tento ukazatel se ve skupině I snížil 3krát, ve skupině II 2,3krát a ve skupině III 3krát (tabulka 2).

Při analýze stížností, které pacienti s chronickou cystitidou všech tří nozologických skupin vykazovali před a po ukončení léčby, byla upozorněna na skutečnost, že průměrný objem močení (v ml) se obecně zvýšil o 45,4 ml; ve skupině I o 34,2 ml, ve skupině II o 60,3 ml, ve skupině III o 61,2 ml.

Frekvence močení za den se obecně snížila 2,6krát: ve skupině I 2,6krát, ve skupině II 2,6krát a ve skupině III 2,1krát.

Frekvence nočního pomočování se obecně snížila 2,35krát; 2,45krát ve skupině I, 2,2krát ve skupině II a 2,3krát ve skupině III (tabulka 3).

<i>Tabulka 3. Dynamika údajů z deníku močení u pacientů před a po léčbě (p <0,05)</i>				
Index	Výstupní data (M ± a)			
	Všechny skupiny, n=30	Skupina I, n=10	Skupina II, n=11	Skupina III, n=9
Průměrný objem moči, ml				
Před léčbou	137,3±39,6	154,9±73,1	138±51,4	108,3±54,3
Po léčbě	182,7±71,2*	189,1±86,7*	198,3±64,1*	169,5±48,2*
Frekvence močení za den				
Před léčbou	15,1±2,1	14,0±3,9	13,5 ± 4,0	18,9 ± 9,3

Po léčbě	5,8±2,0*	5,3±1,9*	5,2±2,0*	8,9±3,1*
Počet nočních pomočování	4,7±0,8	5,4 ± 2,9	3,3 ±1,5	6,4±1,9
Po léčbě	2,0±0,3*	2,2±0,6*	1,5±0,4*	2,8±1,1*
<i>Poznámka.</i> * Rozdíl je statisticky významný.				

Během plnění močového měchýře, vizuální analogové škály bolesti (VAS) a analýzou získaných dat bylo zjištěno, že bolest ruší více či méně pacienty ze všech tří nozologických skupin. Po léčbě došlo k výrazné pozitivní dynamice: u některých pacientů bolest zcela vymizela, zatímco u jiných pacientů bylo zaznamenáno významné snížení bolestivého syndromu (tabulka 4).

Tabulka 4. Závažnost syndromu bolesti v nozologických skupinách před a po léčbě, skóre (p < 0,05)

Závažnost bolesti	Skupina I, n=10		Skupina II, n=11		Skupina III, n=9	
	Před ošetřením t	Po léčbě	Před léčbou	Po léčbě	Před ošetřením t	Po léčbě
Bezvýznamné	10	60*	30	70*	20	80*
Průměrný	30	20*	40	20*	40	10*
Intenzivní	30	10*	20	0*	30	10*
Těžký	30	10*	10	0*	10	0*

Poznámka. * – Rozdíl je statisticky významný.

Ve fázi doléčovacího vyšetření bylo upozorněno na snížení počtu vzorků s bacilurií relevantní pro léčbu, tj. 4krát (o 20 %) na základě všech tří nozologických skupin. Leukocyturie se ve všech třech skupinách snížila 3,5krát (o 33,4 %). Nejvýznamnější změny byly v parametrech pacientů nozologické skupiny I. V první skupině pacientů s bakteriální cystitidou byla nejčastějším patogenem *Escherichia coli* (88,5 %), zatímco *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *K. Pneumoniae*, *P aeruginosa* byly detekovány v malém procentu případů (1,9 %). Pacienti této skupiny podstoupili antimikrobiální terapii podle údajů o citlivosti patogenů. 25 (83,33 %) pacientů zaznamenalo výrazné zlepšení zdravotního stavu, snížení obtíží; snížení frekvence urgency a také prodloužení intervalů mezi exacerbacemi cystitidy. U 5 pacientů (16,97 %) nedošlo ke zlepšení klinického stavu.

Lék vykazoval dobrou bezpečnost a snášenlivost. Pouze jeden pacient (3,33 %) odmítl podat lék z důvodu pálení. Nežádoucí účinky, alergické reakce během období studie nebyly hlášeny.

ZÁVĚRY

1. Použití instilací Instylan v komplexní terapii pacientů s chronickou cystitidou vykazovalo výraznou pozitivní klinickou dynamiku u 95 % pacientů.

2. Užívání Instylanu prokázalo snížení počtu recidiv cystitidy více než 2x, což významně zlepšilo kvalitu života pacientů.
3. Získané výsledky umožňují doporučit podání intravezikálního hyaluronátu sodného v terapeutickém plánu pro různé formy chronické cystitidy provázené deficitem glukosaminoglykanové vrstvy.

SEZNAM DOPORUČENÍ

1. Moldwin RM, Sant GR. Intersticiální cystitida: aktualizace patofyziologie a léčby. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45: 259.
2. Oravisto KJ. Epidemiologie intersticiální cystitidy. *Ann Chir Gynaecol Fenn* 1975; 64:75.
3. Jones CA, Nyberg L. Epidemiologie intersticiální cystitidy. *Urologie* 1997; 49 (5A dodatek):2.
4. Parsons CL, Stein PC, Bidair M, Lebow D. Abnormální citlivost na intravezikální draslík u intersticiální cystitidy a radiční cystitidy. *Neurourol Urodyn* 1994;13:515.
5. Parsons CL. Chronická cystitida: epidemiologie a klinický obraz. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45:242.
6. Parsons CL, Lilly JD, Stein P. Epiteliální dysfunkce u nebakteriální cystitidy (intersticiální cystitida). *J Urol* 1991;145: 732.
7. Daha LK, Riedl ČR, Hohlbrugger G, Knoll M, Engelhardt PF, Pfluger H. Srovnávací hodnocení maximální kapacity močového měchýře, 0,9) NaCl versus 0,2 M KCl, pro diagnostiku intersticiální cystitidy: prospektivní kontrolovaná studie. *J Urol* 2003;170: 807.
8. Ruggieri MR, Chelsky MJ, Rosen SI, Shickley TJ, Hanno PM. Současné poznatky a budoucí směry výzkumu ve studiu intersticiální cystitidy. *Urol Clin North Am* 1994; 21: 163.
9. Ratliff TL, Klutke CG, McDougall EM. Etiologie intersticiální cystitidy. *Urol Clin North Am* 1994; 21:21.
10. Parsons CL, Housley T, Schmidt JD, Lebow D. Léčba intersticiální cystitidy intravezikálním heparinem. *Br J Urol* 1994; 73:504.
11. Hanno PM. Analýza dlouhodobé léčby intersticiální cystitidou Elmironem. *Urologie* 1997; 49 (5A Suppl):93.
12. Morales A, Emerson L, Nickel JC. Intravezikální kyselina hyaluronová v léčbě refrakterní cystitidy. *Urology* 1997;49 (5A Suppl):111.
13. Wein AJ, Hanno P, Gillenwater JY. Úvod do problému. In: Hanno P, Staskin DR, Krane RJ, Wein AJ, redakce. *Cystitida*. Londýn: Springer Verlag; 1990. str. 3.
14. Fall M, Johansson SL, Aldenborg F. Chronická cystitida: heterogenní syndrom. *J Urol* 1987;137:35.
15. Peeker R, Haghsheno MA, Holmang S, Fall M. Intravezikální bacil Calmette Guerin a dimethylsulfoxid pro léčbu klasické a neulcerózní intersticiální cystitidy: prospektivní, randomizovaná dvojitě zaslepená studie. *J Urol* 2000; 164:1912.