

Prevence recidivujících cystitid pomocí roztoku hyaluronátu sodného Flaveran®

Prevention of recurrent cystitis with intravesical instillation of hyaluronic acid Flaveran®

Jakub Horňák, Štěpán Veselý, Klára Havlová, Marek Babjuk

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Došlo: 23. 7. 2020

Přijato: 28. 8. 2020

Kontaktní adresa:

MUDr. Jakub Horňák

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

e-mail: jakub.hornak@fnmotol.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Nezávislý projekt.

Hlavní stanovisko práce: V rámci prospektivní studie byl u selektovaného souboru pacientek s prokázanými recidivujícími cystitidami intravezikálně aplikován roztok kyseliny hyaluronové (preparát Flaveran®). Efekt léčby byl vyhodnocen pomocí validovaných dotazníků i kontrolních kultivačních vyšetření moče a potvrzen při závěrečné statistické analýze.

The main objective: In our prospective study we administered a solution of hyaluronic acid (Flaveran®) intravesically to a selected group of patients with recurrent bacterial cystitis. Evaluation of the effect of the treatment was based on validated questionnaires, control urine cultures and was confirmed with final statistical analysis.

SOUHRN

Horňák J, Veselý Š, Havlová K, Babjuk M. Prevence recidivujících cystitid pomocí roztoku hyaluronátu sodného Flaveran®.

Cíl: Prokázat efekt preparátu Flaveran® při prevenci recidivujících cystitid a léčbě s tím spjatých příznaků dolních močových cest (LUTS).

Soubor pacientů (materiál) a metoda: V rámci prospektivní studie jsme v letech 2018 a 2019 zařadili celkem sedm pacientek ve věku 22 až 44 let, splňující kritéria pro recidivující cystitidy dle European Association of Urology (EAU), tedy tři kulturačně potvrzené epizody cystitidy za jeden rok nebo dvě symptomatické infekce za posledních šest měsíců. Zařazené pacientky absolvovaly během vstupního vyšetření cystoskopii se slizniční biopsií, ultrazvuk močového traktu se zaměřením na postmikční reziduum, kulturační vyšetření moče, uroflowmetrii a v případě přetrvávající urgentní symptomatologie i plnicí cystometrii. Samotná léčebná kúra znamenala deset intravezikálních aplikací v týdenních rozestupech. Efekt léčby byl průběžně vyhodnocován po šesti týdnech, třech měsících, šestiměsících a rok od první aplikace formou validovaných dotazníků Pelvic Pain, Urgency, and Frequency (PUF), OverActive Bladder syndrom questionnaire (OABq), Interstitial Cystitis Symptom Index (ICSI), Interstitial Cystitis Problem Index (ICPI) a kontrolními kulturačními vyšetřeními moče.

Výsledky: U čtyř pacientek byla vstupně prokázána asymptomatická bakteriurie, která byla před zahájením instilací přeléčena pomocí antibiotik. Z celkového počtu sedmi pacientek byla jedna účastnice ze studie vyřazena pro non-compliance po sedmi aplikacích. Během plánovaných kontrol byla asymptomatická bakteriurie prokázána pouze u dvou pacientek. Symptomatický uroinfekt byl za dobu sledování prokázán pouze u jedné z nich. V obou případech následovala standardní antibiotická terapie dle citlivosti bakteriálního agens. Data z kontrolních dotazníků prokázala jednoznačně pozitivní efekt léčby a zlepšení kvality života v porovnání se vstupními dotazníky. Statisticky signifikantní zlepšení tíže příznaků bylo zaznamenáno u všech validovaných dotazníků PUF ($p < 0,05$), OABq ($p < 0,05$), ICSI ($p < 0,05$) a ICPI ($p < 0,05$) při poslední kontrole, tedy po roce od zahájení instilací.

Závěr: Intravezikální terapie roztokem hyaluronátu sodného (Flaveran®) prokázala statisticky významný efekt při léčbě LUTS spjatých s recidivujícími uroinfekty. Z hlediska samotné prevence recidiv cystitidy byl rovněž zjištěn terapeutický efekt. Za souhrnnou dobu sledování tak byla prokázána pouze jediná symptomatická epizoda uroinfektu. Léčba byla dobře tolerována a za celou dobu jsme nezaznamenali jediný nežádoucí účinek.

KLÍČOVÁ SLOVA

Cystitida, intravezikální instilace, kyselina hyaluronová, recidivující infekce močových cest.

SUMMARY

Horňák J, Veselý Š, Havlová K, Babjuk M. Prevention of recurrent cystitis with intravesical instillation of hyaluronic acid Flaveran®.

Objectives: Our aim was to investigate the efficacy of Flaveran®, when treating recurrent urinary tract infections (UTIs) and concomitant lower urinary tract symptoms (LUTS).

Methods: In a prospective non-randomised study, from 2018–2019, we included 7 patients aged 22 to 44 years. All were diagnosed with recurrent UTIs according to European Association of Urology (EAU) criteria, meaning three confirmed UTIs per year or two symptomatic UTIs in a span of six months. During a baseline examination they

underwent a cystoscopy with a mucosal biopsy, ultrasound of urinary tract, urine culture, uroflowmetry and in case of persistent strong urinary urgencies cystometry. The treatment comprised of 10 intravesical instillations in one-week intervals. The efficacy was evaluated after 6 weeks, 3, 6, 12 months using the following validated questionnaires; Pelvic Pain, Urgency, and Frequency (PUF), OverActive Bladder syndrom questionnaire (OABq), Interstitial Cystitis Symptom Index (ICSI), Interstitial Cystitis Problem Index (ICPI) and urine cultures.

Results: Four patients had a positive baseline urine culture that was treated by a short course of antibiotic therapy. Out of 7 patients, one was excluded because of non-compliance. During the follow up we recorded two episodes of asymptomatic bacteriuria in two patients and one episode of symptomatic UTI in the third one. All cases were resolved by a course of antibiotics. Data from validated questionnaires demonstrated positive effect on LUTS and the general quality of life compared to the baseline information. Statistically significant differences were achieved during the last visit at 12th month, PUF ($p < 0,05$), OABq ($p < 0,05$), ICSI ($p < 0,05$) and ICPI ($p < 0,05$).

Conclusion: Intravesical instillation of hyaluronic acid (Flaveran®) proved to have a statistically significant effect when treating recurrent UTIs and concomitant LUTS. Over a 12-month follow-up period, we recorded only one episode of symptomatic UTI. The treatment was well tolerated and no side effects were recorded.

KEY WORDS

Cystitis, hyaluronic acid, intravesical instillation, recurrent urinary tract infections.

.....

ÚVOD

Infekce močových cest (UTI) jsou považovány za nejčastější bakteriální infekce, přičemž ženy jsou postiženy častěji než muži. Udává se, že každá třetí žena do věku 24 let prodělá alespoň jednu epizodu

uroinfektu vyžadující antibiotickou terapii. Za život je tímto onemocněním postižena více než polovina žen (1, 2). Typická je i vysoká míra rekurence, kdy až třetina UTI je následována reinfekcí v době mezi třetím a šestým měsícem (2, 3). Jedním z předpokládaných mechanismů patogeneze recidivujících UTI je poševní kolonizace uropatogeny a jejich následné ascendentní zanesení do močového měchýře přes močovou trubici. Tuto teorii podporuje skutečnost, že 68–77 % reinfekcí je způsobeno kmeny *Escherichia coli* geneticky nerozeznatelnými od kmene, který vyvolal předchozí epizodu UTI (4).

Standardní postupy léčby UTI a prevence jejich následné recidivy představují krom režimových opatření a imunobioterapie především antimikrobiální terapie v terapeutické a profylaktické dávce. Rostoucí rezistence na antibiotika spolu s potenciálními nežádoucími účinky této terapie však vytváří tlak na vznik nových léčebných strategií (5, 6).

Role glykosaminoglykanové (GAG) nebo též mukopolysacharidové vrstvy, jakožto složky ochranné bariéry na povrchu urotelu, byla prokázána na zvířecích modelech již v 70. letech (7). Jednou z prvních molekul z této skupiny, která byla léčebně použita s cílem obnovení popsané přirozené bariéry, byla kyselina hyaluronová (8). Její předpokládaný efekt na buněčné úrovni zahrnuje krom samotného snížení permeability urotelu i pokles sekrece prozánětlivých cytokinů v této buněčné vrstvě. V neposlední řadě pak zvyšuje produkci enzymů majících podíl na tvorbě GAG, a tím i zpětně napomáhá obnově této vrstvy (9). Ve výsledku tak byla vytvořena teorie dominového efektu. Na jeho počátku je narušení GAG vrstvy například vlivem bakteriálních toxinů (10). Následně dochází ke zvýšení bakteriální adheze k odkryté slizniční výstelce měchýře a současně i k jejímu vystavení toxickému působení moče. To vše spolu s nedostatečně se obnovující vrstvou GAG pak vede k postupné progresi zánětlivé reakce a z toho vyplývajícího rizika recidivujících UTI (11).

V návaznosti na tento přepokládaný mechanismus byla v posledních letech publikována řada prací různé síly a designu naznačující efekt instilační terapie GAG při prevenci recidivujících UTI (12).

Cílem této studie bylo prokázat efekt preparátu Flaveran®. Flaveran® je roztok nízkomolekulární-

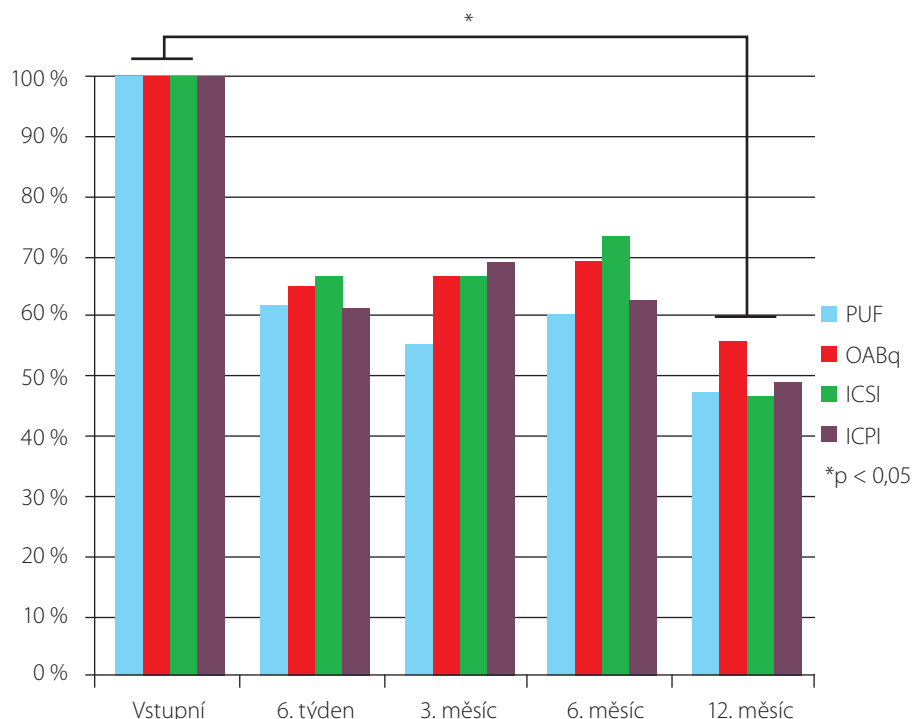
ho hyaluronátu sodného určený k ochraně sliznic močového měchýře a močové trubice. Naším záměrem bylo prokázat tento efekt v podobě prevence symptomatických uroinfektů a ve snížení tíže doprovázejících příznaků dolních močových cest (LUTS) i v ambulantních podmínkách našeho pracoviště.

SOUBOR PACIENTŮ (MATERIÁL) A METODA (METODIKA)

V rámci náboru do studie byly zařazeny pacientky s diagnózou recidivující cystitidy, která byla definována v souladu s doporučeními Evropské urologické asociace (EAU) jako tři kultivačně potvrzené epizody cystitidy za jeden rok nebo dvě symptomatické infekce za posledních šest měsíců. Dalšími kritérii pak bylo ženské pohlaví a premenopauzální věk. Kritéria vylučující zařazení do studie představovalo těhotenství, imunologem prokázaný imunodeficit, neurogenní měchýř (míšňní léze, demyelinizační onemocnění apod.) a předchozí intravezikální instilační léčba. Nábor probíhal od 01/2018 do 01/2019.

Při vstupním vyšetření bylo krom získání důkladné osobní anamnézy provedeno celkové fyzikální vyšetření, kompletní ultrasonografické vyšetření urotraktu se zaměřením na postmikční reziduum, kultivační vyšetření moče, kalibrace uretry a diagnostická cystoskopie s odběrem slizniční biopsie. Před kalibrací uretry pacientky absolvovaly uroflowmetrické vyšetření. V případě, že udávaly urgentní symptomatologii i v období mimo akutní uroinfekt, byla vyšetření dále doplněna o invazivní urodynamické vyšetření v podobě plnicí cystometrie. V rámci vstupních vyšetření byla vyžadována i kontrola u registrujícího gynekologa s kultivačním vyšetřením vaginálních výtěrů.

Před zahájením léčby všechny zařazené pacientky vyplnily validované dotazníky Pelvic Pain, Urgency, and Frequency (PUF), OverActive Bladder syndrom questionnaire (OABq), Interstitial Cystitis Symptom Index (ICSI) a Interstitial Cystitis Problem Index (ICPI). Vůči získaným vstupním hodnotám pak byl porovnáván efekt terapie na LUTS. Samotná terapie pak probíhala



Graf 1. *Percentuálně vyjádřené průměrné hodnoty jednotlivých dotazníků vůči vstupním hodnotám, včetně výsledků statistické analýzy rozdílů mezi vstupními dotazníky a dotazníky 12. měsíc (Wilcoxon test)*

Chart 1. *Relative mean values of validated questionnaires compared to the baseline values. Monitoring happened at 6th week, 3rd, 6th and 12th month. Results of statistical analysis of difference between baseline questionnaires and final questionnaires are included (Wilcoxon test)*

Interstitial Cystitis Symptom Index (ICSI), Interstitial Cystitis Problem Index (ICPI), Pelvic Pain, Urgency, and Frequency (PUF), Overactive bladder syndrom questionnaire (OABq)

v podobě deseti ambulantních aplikací 100 mg hyaluronátu sodného v 50 ml roztoku Flaveran® (jedno balení) přes zavedený jednorázový močový katétr 12 Ch do vyprázdněného měchýře. Výrobce následně doporučuje udržet přípravek v měchýři po dobu minimálně 30 minut. Pacientky tak po aplikaci odcházely domů a při následné kontrole oznámily čas do první mikce po aplikaci. Ve všech případech byl interval delší než 60 minut. Mezi jednotlivými aplikacemi byly týdenní rozestupy a byly podány tak, aby neinterferovaly s menstruačním cyklem pacientek. Celková délka terapie tedy představovala deset týdnů.

Kontroly s opětovným vyplněním dotazníků, kontrolním kulturačním vyšetřením moče, fyzikálním vyšetřením a ultrasonografickou kontrolou postmikčního rezidua se odehrály 6. týden, 3., 6. a 12. měsíc od zahájení terapie. Změny v hodnocení dotazníků byly statisticky analyzovány pomocí Wilcoxonova neparametrického testu. Hladina významnosti byla definována jako $p < 0,05$.

VÝSLEDKY

V období 01/2018 až 01/2019 bylo zařazeno sedm pacientek ve věku 22 až 44 let. Medián doby, po kterou se léčily pro recidivující uroinfekty byl čtyři roky. Všechny zařazené pacientky byly již minimálně jednou léčeny dlouhodobou antibiotickou profylaxií a imunoprofylaxií, a to buď s žádným, nebo pouze krátkodobým efektem. V rámci základních vstupních vyšetření bylo u tří pacientek doplněno invazivní urodynamické vyšetření, z toho u jedné byl paradoxně zjištěn idiopatický hyposenzitivní vysokokapacitní měchýř bez poruchy kontraktility a s minimálními postmikčními rezidui do 20 ml. U čtyř pacientek byla vstupně zjištěna asymptomatická bakteriurie, která byla před zahájením instilací přeléčena antibiotiky. Samotné aplikace probíhaly zcela bez komplikací a za celou dobu nebyly zaznamenány komplikace související s touto léčbou. Kontrolní dotazníky a kulturační vyšetření moče byly

Tab. 1. Konkrétní hodnoty z jednotlivých validovaných dotazníků, rozdělené dle pacientek a času kontroly, pacientka číslo 4 byla ze závěrečné statistické analýzy vyřazena

Tab. 1. Actual values of validated questionnaires sorted by patient and visit. Monitoring happened pretreatment at 6th week, 3rd, 6th and 12th month; patient number 4 was excluded from the final statistical analysis

	Vstupně				6. týden				3. měsíc				6. měsíc				12. měsíc			
	PUF	OABq	ICSI	ICPI	PUF	OABq	ICSI	ICPI	PUF	OABq	ICSI	ICPI	PUF	OABq	ICSI	ICPI	PUF	OABq	ICSI	ICPI
1.	16	41	2	6	8	45	1	1	9	48	4	6	7	33	1	1	7	33	2	2
2.	30	158	15	13	15	52	7	6	10	44	4	4	19	88	10	8	11	33	7	5
3.	16	77	4	5	7	75	2	3	7	74	3	4	8	67	3	4	0	37	0	0
4.	21	154	16	16	4	38	2	2	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
5.	15	102	5	7	12	83	4	5	9	68	3	5	6	50	3	4	7	60	3	2
6.	15	101	4	8	11	50	4	5	11	83	4	5	11	80	4	4	12	80	2	5
7.	10	95	4	10	10	70	5	10	11	67	5	10	11	80	4	10	12	80	2	10

odebírány v předem stanovených intervalech 6. týden, 3., 6. a 12. měsíc od zahájení instilací. Jedna z účastnic byla po sedmé aplikaci z dalšího sledování vyřazena z důvodu non-compliance.

Pokles tíže příznaků byl zřetelný již při první kontrole (graf 1, tab. 1). Celkové bodové rozmezí přitom představovalo 0–34 bodů pro PUF, 33–197 bodů pro OABq, 0–17 bodů pro ICSI a 0–16 bodů pro ICPI. K signifikantnímu poklesu průměrných hodnot dotazníků došlo při poslední kontrole 12. měsíc, PUF (o 52 %, $p < 0,05$), OABq (o 44 %, $p < 0,05$), ICSI (o 53 %, $p < 0,05$), ICPI (o 51 %, $p < 0,05$).

Efekt léčby na snížení frekvence recidiv symptomatického uroinfektu byl zřejmý průkazem pouze jediné epizody UTI za celou dobu sledování. Asymptomatická bakteriurie byla prokázána u dvou pacientek. Všechny tři epizody se odehrály s odstupem minimálně tří měsíců po aplikacích přípravku Flaveran® a neinterferovaly tak s námi stanoveným léčebným schématem. Ve všech případech byla situace vyřešena krátkodobou antibiotickou kúrou s dobrým efektem a negativním kontrolním kultivačním vyšetřením moče.

DISKUZE

Infekce močových cest představují nejčastější bakteriální infekce, přičemž ženy jsou postiženy častěji než muži. Každá epizoda uroinfektu u premenopauzální ženy představuje v průměru 2,4 dne omezení fyzické aktivity, 1,2 dne mimo práci a 0,4 dne klidu na lůžku (2). V USA dosáhl počet hospitalizací

pro uroinfekt zhruba 400 000 za rok 2011, s předpokládanými náklady 2,8 miliardy dolarů. Ženy tvořily 71,4 %. Mezi roky 1998 a 2011 to pak představuje 52% nárůst incidence hospitalizací z této indikace. Simmering et al. vidí, jako možnou příčinu tohoto nárůstu zvyšující se bakteriální rezistence vůči perorálním antibiotickým preparátům. Pacienty s jinak mírným průběhem není možné léčit jinak než za hospitalizace parenterálními antibiotiky (13).

Standardní léčba UTI a prevence jejich recidiv je primárně postavena na antibiotické terapii, která s sebou přináší nejen výše zmíněné riziko rostoucí rezistence mezi uropatogeny, ale i riziko nežádoucích účinků léčby samotné. Albert X et al. ve své metaanalýze udává efektivitu profylaktického podávání antibiotika po dobu jednoho roku na prevenci recidiv UTI v podobě relativního rizika $RR = 0,15$. Tato terapie má však relativní riziko $RR = 1,58$ vzniku závažných nežádoucích účinků, převážně v podobě gastrointestinálních příznaků a slizničních kandidóz, vedoucích k přerušení léčby (14). Tyto údaje dále zesilují potřebu nových terapeutických přístupů.

Naše pracoviště postupuje v souladu s obecnými doporučeními. U pacientek s recidivujícími UTI po vyloučení organické příčiny onemocnění zahajujeme dlouhodobou profylaktickou terapii perorálními a intravaginálními antibiotickými preparáty spolu s imunomodulační léčbou. Zkušenosti s instilační terapií GAG s cílem obnovit tuto narušenou vrstvu byly omezeny na jejich použití u pacientů s mírnými lézemi. Rejchrt et al. prokázali na omezeném souboru pacientů efekt nejen na pokles frekvence symptomatických uroinfektů, ale i na pokles frekvence

asymptomatické bakteriurie. Vedlejším nálezem pak byla regrese multirezistence patogenů (15).

V rámci naší studie bylo snahou zdokumentovat zkušenosti s použitím roztoku GAG u pacientek s recidivujícími UTI. Byly tak zařazeny ženy primárně splňující definici recidivujících uroinfektů dle EAU. Zařazeny byly pouze premenopauzální pacientky k vyloučení možného vlivu snížené hladiny estrogenů. V budoucnu by jistě přicházely v úvahu studie kombinující efekt jak instilační GAG terapie, tak estrogen substituční terapie, která sama o sobě nabízí slibné výsledky (16, 17). Ačkoliv se nejednalo o zařazující kritérium, snahou bylo podat léčbu pouze dobře motivovaným pacientkám na základě vstupního pohovoru. Všechny měly za sebou již minimálně jednu dlouhodobou kúru antibiotiky v profylaktické dávce spolu s imunomodulační léčbou bakteriálními lyzáty. Z tohoto pohledu nelze zcela vyloučit podíl pozitivního zkreslení ze strany pacientek při vyplňování validovaných dotazníků. Dal by se tak částečně vysvětlit i výrazný pokles hodnot tíže LUTS při první kontrole šestý týden od zahájení terapie (Tab. 1). Během následných kontrol k takovému poklesu již nedocházelo. Nicméně obdobný vývoj stran tíže příznaků byl viditelný i u zahraničních prací, z nichž některé byly placebem kontrolované (11, 18).

Hodnocení efektu léčby tedy nebylo opřeno pouze o sledování četnosti epizod UTI či intervalů mezi nimi, ale bylo rozšířeno o sledování tíže LUTS pomocí validovaných dotazníků. Vycházelo se z práce Arya et al., která prokázala přítomnost iritační mikční symptomatologie u pacientek s recidivujícími UTI i v období mimo symptomatické uroinfekce (19).

Během studie jsme nezaznamenali žádný nežádoucí účinek. Částečně tak může jít o vliv malého

souboru pacientů, nicméně v dostupné literatuře nejsou nežádoucí účinky vyplývající ze samotné invazivity výkonu nějak časté. Goddard a Janssen ve své metaanalýze zdokumentovali, že z celkového počtu 800 pacientů byla mírná až střední iritační symptomatologie popsána u 116 pacientů. Léčba pomocí nesteroidních antiflogistik pak byla nezbytná pouze u 29 z nich (12).

Většina prací řešících tuto problematiku využívala preparáty kombinující více molekul. Nejčastěji se jednalo o kyselinu hyaluronovou (HA) s chondroitin sulfátem (CS). Toto bylo zohledněno i ve výše zmíněné metaanalýze, jejíž doporučení se týká primárně kombinovaných preparátů. Gülpinar et al. však ve své studii porovnávaly efekt preparátu HA vs. HA+CS při léčbě intersticiální cystitidy neshledal statisticky významný rozdíl (20).

Limitací této studie tak zůstává omezený soubor pacientek a absence kontrolní skupiny. Nicméně i s ohledem na v poslední době rostoucí počet dobře designovaných studií zabírajících se touto problematikou představuje instalační léčba pomocí GAG resp. přípravkem Flaveran® terapeutickou možnost (18, 21).

ZÁVĚR

Terapie recidivujících uroinfektů a s tím spjatých příznaků dolních močových cest pomocí intra-vezikálních aplikací GAG prokázala efekt v obou námi sledovaných kritériích. Byla tak na našem pracovišti zařazena do spektra léčebných modalit u pacientek, kde byly vyloučeny organické příčiny onemocnění a standardní léčebné modalit měly žádný anebo pouze minimální účinek.

LITERATURA

1. **Foxman B.** Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002; 113 Suppl 1 A: 5S–13S. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01054-9.
2. **Ronald A.** The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med* 2002; 113 Suppl 1 A: 14S–19S. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01055-0.
3. **Foxman B, Gillespie B, Koopman J, et al.** Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol* 2000; 151(12): 1194–1205. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010170.
4. **Gupta K, Trautner BW.** Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *BMJ* 2013; 346: f3140. Published 2013 May 29. doi: 10.1136/bmj.f3140.

5. **Poršová M, Kolombo I, Porš J, Pabišta R.** Možnosti prevence recidivujících infekcí močových cest. *Urolog. praxi* 2006; 5: 204–209.
6. **Ciani O, Arendsen E, Romancik M, et al.** Intravesical administration of combined hyaluronic acid (HA) and chondroitin sulfate (CS) for the treatment of female recurrent urinary tract infections: a European multicentre nested case – control study. *BMJ Open* 2016; 6: e009669. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009669.
7. **Parsons CL, Greenspans C, Mulholland S.** The primary antibacterial defense mechanism of the bladder. *Invest Urol* 1975; 13: 72–76.
8. **Morales A, Emerson L, Nickel JC, Lundie M.** Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol* 1996; 156(1): 45–48.
9. **Rooney P, Srivastava A, Watson L, Quinlan LR, Pandit A.** Hyaluronic acid decreases IL-6 and IL-8 secretion and permeability in an inflammatory model of interstitial cystitis. *Acta Biomater* 2015; 19: 66–75. doi: 10.1016/j.actbio.2015. 02. 030.
10. **Tay H, Parsons CL, Stein PC.** Electrophysiologic monitoring of the effects of soluble virulence factors produced by *Escherichia coli* infection in urine. *Urology* 1996; 48(3): 389–392. doi: 10.1016/s0090-4295(96)00209-9.
11. **Cicione A, Cantiello F, Ucciero G, et al.** Intravesical treatment with highly-concentrated hyaluronic acid and chondroitin sulphate in patients with recurrent urinary tract infections: results from a multicentre survey. *Can Urol Assoc J* 2014; 8(9–10): E721–E727. doi: 10.5489/cuaj.1989.
12. **Goddard JC, Janssen DAW.** Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J* 2018; 29(7): 933–942. doi: 10.1007/s00192-017-3508-z.
13. **Simmering JE, Tang F, Cavanaugh JE, Polgreen LA, Polgreen PM.** The Increase in Hospitalizations for Urinary Tract Infections and the Associated Costs in the United States, 1998–2011. *Open Forum Infect, DiS.* 2017; 4(1): ofw281. Published 2017 Feb 24. doi: 10.1093/ofid/ofw281.
14. **Albert X, Huertas I, Pereiró II, et al.** Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2004(3): CD001209. doi: 10.1002/14651858.CD001209.pub2.
15. **Rejchrt M, Havlová K, Kříž J.** Prevence recidivujících uroinfekcí intravezikální instilací kyseliny hyaluronové a chondroitinsulfátu u pacientů po míšním poranění. *Urol. praxi* 2015; 16: 43.
16. **Erikse BA.** Randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(5): 1072–1079. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70597-1.
17. **Raz R, Stamm WE.** A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993; 329(11): 753–756. doi: 10.1056/NEJM199309093291102.
18. **Damiano R, Quarto G, Bava I, et al.** Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial [published correction appears in *Eur Urol*. 2011 Jul; 60(1): 193]. *Eur Urol* 2011; 59(4): 645–651. doi: 10.1016/j.eururo.2010.12.039.
19. **Arya LA, Northington GM, Asfaw T, Harvie H, Malykhina A.** Evidence of bladder oversensitivity in the absence of an infection in premenopausal women with a history of recurrent urinary tract infections. *BJU Int.* 2012; 110(2): 247–251. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10766.x.
20. **Gülpınar O, Kayış A, Süer E, et al.** Clinical comparison of intravesical hyaluronic acid and hyaluronic acid-chondroitin sulphate therapy for patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Can Urol Assoc J* 2014; 8(9–10): E610–E614. doi: 10.5489/cuaj.2036.
21. **De Vita D, Giordano S.** Effectiveness of intravesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in recurrent bacterial cystitis: a randomized study. *Int Urogynecol J* 2012; 23(12): 1707–1713. doi: 10.1007/s00192-012-1794-z.