

Moderní trendy v profylaxi infekcí dolních cest močových

MUDr. Hana Musilová, MUDr. Roman Staněk

Urologické oddělení, Slezská nemocnice v Opavě

Infekce dolních cest močových řadíme mezi nejčastější bakteriální infekce. Vzhledem k rostoucí antibiotické rezistenci bakteriálních kmenů se moderní medicína čím dál více přiklání k hledání nových non-antimikrobiálních způsobů profylaxe IDMC se snížením četnosti užívání antibiotické terapie.

Klíčová slova: uroinfekce, vulvovaginální dyskomfort, brusinky, D-manóza, kyselina hyaluronová, probiotika, imunostimulace, enzymoterapie.

Modern trends in prophylaxis of lower urinary tract infections

Urinary tract infections are very frequent diagnose among bacterial infections. Illness mostly affect women than men (20:1). Prophylaxis lower urinary tract infections is provided by antimicrobial or non-antimicrobial ways. Regarding to increased antibiotics resistance of bacterial strains, modern medicine tend to looking for new non-antimicrobial ways of prophylaxis of lower urinary tract infections and decrease frequency of using antibiotic therapy.

Key words: uroinfection, vulvovaginal discomfort, cranberries, D-mannose, hyaluronic acid, probiotics, immunostimulation, enzymatic therapy.

Úvod

Infekce dolních cest močových (IDMC) patří k nejčastěji diagnostikovaným bakteriálním infekcím (1). Onemocnění častěji postihuje ženy než muže (20 : 1). Profylaxe IDMC se provádí antimikrobiálním nebo non-antimikrobiálním způsobem.

Četnost uroinfektu se zvyšuje s věkem. U dívek do jednoho roku života se incidence pohybuje kolem 1–2 %. Tyto infekce jsou často spojeny s abnormalitami urotraktu. Následně až do puberty je výskyt uroinfekcí nízký a nezvyšuje se ani v menaaktivním období. Incidence nepřesahuje 3 %. Výskyt uroinfekcí stoupá od 65. roku života na 20 %. Nad 80. rokem života až na 50 % (2).

Recidivující IDMC jsou častější u žen. Jsou definovány jako dvě a více epizod v období 6 měsíců a nebo tří a více epizod ve 12 měsících.

Více než 53 % žen dosahuje věku nad 55 let a 36 % mladších žen hlásí návrat uroinfektu do jednoho roku (3).

U mužů je recidiva IDMC často spojena se strukturálními či funkčními abnormalitami urotraktu. Vždy se snažíme pátrat po příčinách ovlivňujících tvorbu a transport moče s následnou chirurgickou či farmakologickou terapií (4).

Nejčastější původci infekce urotraktu jsou gramnegativní bakterie: *Escherichia coli* 80–85 %, *Proteus mirabilis* 10 %, dále *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Providencia*, *Serratia*, *Pseudomonas* (1).

Mezi grampozitivní patogeny řadíme *Enterococcus faecalis* či *Staphylococcus saprophiticus*. Mezi sexuálně přenosné patří *Chlamydia sp.*, *Mycoplasma sp.* nebo *Ureaplasma sp.* Imunosuprimovaní pacienti mohou trpět kva-

sinkovými infekcemi (*Candida sp.*, *Aspergillus sp.*), virovými (cytomegalovirus, adenoviry) či mykobakteriálními (5).

Vulvovaginální dyskomfort

V klinické praxi je důležité u žen rozlišit příznaky IDMC (dysurie, frekventurie, algiurie, strangurie, bolest podbřišku) a vulvovaginální dyskomfort (svědění, výtok, pálení při i mimo mikci či po dokončení mikce) (5, 6). Pro mnohé pacientky je obtížné tyto příznaky odlišit.

Dnes již překonaný názor o souvislosti vulvovaginitidy s uroinfektem souvisí s také překonaným dojmem, že vulvovaginitida je infekce. Vulvovaginitida je dysmikrobie. Gynekologické záněty související se záněty močových cest jsou jen sexuálně přenosné infekce (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamidia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*).



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Hana Musilová, ms.hannah.musilova@gmail.com

Urologické oddělení, Slezská nemocnice v Opavě, Olomoucká 86, 746 01 Opava

Cit. zkr: Urol. praxi 2021; 22(2): 70–74

Článek přijat redakcí: 3. 5. 2021

Článek přijat k publikaci: 9. 5. 2021

Urologický význam u vulvovaginitid je minimální. Výjimkou je atrofická vaginitis, která je prezentovaná jako vaginální dyskomfort při nedostatku estrogenů, při kterém jsou postiženy i dolní močové cesty. Toto postihuje ženy v postmenopauzálním období a kojící ženy. Léčba zahrnuje antibakteriální terapii s následnou dlouhodobou vaginální estrogenní terapií (7).

Brusinka kanadská (*Vaccinium macrocarpon*)

V brusinkách je obsaženo několik skupin flavonoidů – proantokyanidin A, antokyanidin, flavonoidy, kyselina fenolová a benzoáty. Právě proantokyanidin A inhibuje P-fimbrie, které umožňují adhezenci k uroepitelu. Brusinkové flavonoidy mohou interagovat s extraintestinální *E. coli* s následným snížením střevní kolonizace. Tímto se snižuje i riziko uroinfekcí. Ve studiích se osvědčilo dávkování brusinkového prášku 30 g/den (8).

Limitované studie poukazují na účinek brusinek ve snížení počtu IDMC u žen. Avšak metaanalýza čítající 24 studií a celkem 4 473 účastníků ukázala, že nynější produkty signifikantně nesnížily výskyt symptomatické IDMC. Vzhledem k těmto protichůdným výsledkům nelze doporučit denní užívání brusinkových preparátů (9).

D-manóza

D-manóza je izomer monosacharidu glukózy (2-epimer D-glukózy). Předpokládá se schopnost D-manózy vázat se na P-fimbrii s následnou inhibicí adherence k buňce uroepitelu.

Otevřená randomizovaná studie se třemi větvemi zahrnula 308 žen s recidivujícími záněty močových cest. Studie ukázala, že denní užívání D-manózy v dávce 2 g po dobu šesti měsíců snížila incidenci IDMC o 15 % z poměru 62 % žen v souboru s běžnou péčí. Ve srovnání se souborem s antibiotickou pro-

fylaxí (Nitrofurantoin 50 g) zaznamenali snížení o poměr 11 % (10, 11). Nadále by D-manóza měla být předmětem studií (9). Na českém trhu jsou dostupné preparáty s 2 g D-manózy (Blokurima®, Uroval D-manosa®) či v kombinaci s extraktem s brusinek (UroPerfect Manóza®, PROLACTON URO Forte®, Brusinky Forte Akut®).

Kyselina hyaluronová

Kyselina hyaluronová je ochranná bariéra urotelu. Poškozená glykosaminoglykanová vrstva zvyšuje možnost bakteriální adherence a infekce. Toto poškození se ukazuje jako příčinný činitel vzniku intersticiální cystitidy, recidivy zánětů močových cest (12), hemoragické chemické či radiační cystitidy.

Intravezikální instalace přípravků s hyaluronátem sodným (Faveran®, Cystistat®) či přípravků kombinujících kyselinu hyaluronovou a chondroitin sulfát s vápenatými ionty (laluril®Prefill) mají za úkol obnovení glykosa-

minoglykanové vrstvy uroepitelu s následným snížením recidivy IDMC.

Randomizované kontrolované studie jsou dostupné pouze s použitím kyseliny hyaluronové a chondroitin sulfátu. Výsledky svědčí pro lepší efekt kombinačních preparátů než přípravků obsahujících pouze kyselinu hyaluronovou (13).

Probiotika

Probiotika obsahující *Lactobacili* jsou běžně dostupné preparáty s cílem obnovení fyziologické mikroflóry střeva. Při perorálním podávání dochází ke stimulaci GALT (*gut-associated lymphoreticular tissue*), což vede k produkci slizniční IgA pomocí T a B lymfocytů (14). Probiotika kompetitivně potlačují patogenní mikrobiální kmeny a viry. Dále snižují riziko translokace bakterií či jiných exogenních látek přes střevní bariéru.

U pacientek s recidivující vulvovaginální infekcí mají pozitivní vliv probiotika obsahující *Lactobacillus acidophilus* (15). Data z nedávných metaanalýz neprokázala přesvědčivý benefit probiotik z pohledu IDMC (9, 16).

Imunostimulace

Bakteriální imunomodulátory jsou preparáty připravené z usmrcených bakteriálních těl či některých jejich částí se vznikem lyzátu. Přípravek s lyzátem OM 89 – Uro-Vaxom® obsahuje lyofilizovaný mix membránových proteinů 18 různých kmenů *E. coli*. Stimulací makrofágů, lymfocytů zvyšuje humorální a celulární imunitní odpověď s následnou produkcí cirkulujících endogenních IgA a IgG (17). Efekt Uro-Vaxomu je evidentní po 3–6 měsících a má přechodný efekt, který se postupně snižuje. Vedlejší účinky terapie Uro-Vaxomem jsou minimální (18).

V několika randomizovaných studiích prokázal efekt ve srovnání s placebem. Může být doporučen pro imunoprofylaxi u žen s IDMC (9, 17, 18, 19, 20).

Jako potravinové preparáty obsahující lyzát z šesti bakterií jsou Urivac® či Nefrovaxin HP®. Dále jsou dostupné na trhu kombinace lyzátu s D-manózou (Blokurima URO+®), eventuálně v kombinaci s brusinkovým extraktem (Uroval MANOSA AKUT Plus®).

Autovakcinace je další způsob imunostimulace. Autovakcíny se připravují v akre-

ditovaných mikrobiologických laboratořích. Přípravují se ze získaných ložisek infekce v individuálním složení a koncentraci. Autovakcína se může podávat injekčně či perorálně. Při injekčním podání se připravuje v poměru 1 : 100, 1 : 10, 1 : 1. Pro perorální použití se připravují v 10× vyšších koncentracích (10⁹ bakterií v 1 ml suspenze, 1 tobolce či tabletě). K léčbě se také může použít hyposenzibilizační schéma s ředěním v poměru 1 : 100, 1 : 10 a 1 : 1. Autovakcína v kapkách se užívá ráno na lačno s postupně se zvyšujícími dávkováním a přechodem do vyšších koncentrací (20).

Ve studii z roku 1982 bylo zahrnuto 162 pacientů s IDMC způsobenou gramnegativní bakterií. Po podání autovakcíny se u 87 pacientů (53,7 %) následně kultivačně neprokázala bakteriální kolonizace v moči (21). Vzhledem k tomu, že autovakcinace jsou individuálně vyráběné přípravky, nelze jejich účinnost hodnotit za pomoci kontrolovaných studií s placebem.

Enzymoterapie

Systémová enzymoterapie spočívá v perorálně aplikovaných proteázách (trypsin, chymotrypsin, bromelin, papain) s absorpcí v orální části tenkého střeva. V České republice jsou dostupné volně prodejné preparáty Wobenzym® a Phlogenzym®.

Po absorpci exogenních proteáz dochází ke zvýšení proteolytické aktivity krve. Podílí se na specifické aktivaci, regulaci a degradaci faktorů zánětlivé reakce. Vazbou proteázy na alfa-2 makroglobulin vzniká komplex, který umožňuje pevnou vazbu cytokinu na alfa-2 makroglobulin s následnou eliminací fagocytů. Díky této vazbě dochází k urychlení eliminace patologicky zvýšené hladiny některých cytokinů. Proteázy také přispívají k redukci edémů vazbou na proteázami aktivovatelné receptory (PAR), které se nacházejí na všech buňkách. Vazba proteázy na PAR reguluje onkotický tlak a zlepšuje mikrocirkulaci (22).

Studie, publikována v dubnu 2020, zahrnovala 60 žen ve věku 19–45 let s diagnózou IDMC. Soubor byl rozdělen na dvě skupiny po 30 sledovaných pacientkách. První skupina byla léčena standardní antibiotickou terapií, druhá skupina k antibiotické terapii

obdržela Phlogenzym®. V obou skupinách došlo k normalizaci 14. den terapie, avšak 2. skupina zaznamenala rychlejší ústup následujících symptomů již 7. den terapie: snížení frekvencie, urgency, nykturie, závažné parametry v odběrech krve a moči. V průběhu následných šesti měsíců relaps u 1. skupiny byl zaznamenán v 30 %, ve 2. skupině byl 13,3 %.

Studie prokázala vysokou efektivitu systémové enzymatické léčby. Komplexní terapie s aplikací systémové enzymoterapie poskytla rychlou úlevu od bolesti a symptomů dolních močových cest. Také snížila počet recidiv u pacientek s chronickou rekurentní bakteriální cystitis (23).

Další možnosti profylaxe IDMC

Mezi další způsoby profylaxe IDMC můžeme zařadit fytopreparáty s obsahem bylinných extraktů či bylinné čaje. Tradičně využívané byliny v léčbě a prevenci recidiv IDMC se používají přeslička rolní, kopřiva žahavka, petržel zahradní, lichořeřišnice větší, heřmánek pravý, bez černý, růže šépková, medvědice léčivá, celík zlatobýl, vrbovka málokvětá (24), rozmarým lékařský, libeček lékařský a zeměžluč.

V ČR je registrován přípravek Canephron® s obsahem nati zeměžluče, kořene libečku a listů rozmarýnu. Studie provedená prof. Dr. F. Wagenlehnerem z roku 2018 zkoumala efekt terapie u nekomplikované IDMC pomocí Canephron® a fosfomycinu trometamol v dávce 3 g denně. Výsledky byly velmi pobuzující. Pouze 16,5 % pacientek léčených přípravkem Canephron® vyžadovalo další antibiotickou léčbu ve srovnání s 10 % ve skupině užívající fosfomycin trometamol. Avšak ve skupině užívající fytofarmakum zaznamenali devět případů rozvoje pyelonefritidy na rozdíl od skupiny s antibiotickou terapií, kde zaznamenali jeden případ pyelonefritidy (25).

V neposlední řadě ještě musíme zmínit zdravotnický prostředek Utipro® plus, který kombinuje výtažek z ibišku, propolisu a xyloglukanu s želatinou. Kombinací těchto složek dochází ke zvýšení protektivní funkce buněk, inhibice adherence a invazivní schopnosti *E. coli* na intestinální

INZERCE

buňky a buňky urotelu. Xyloglukan vytváří ochranný biofilm na střevní sliznici, kde působí především mechanicky a brání osídlení sliznice, množení a následné migraci uropatogenních bakterií do močových cest. Druhá složka Utipro® plus je extrakt z květu ibišku a propolisu, díky kterým dochází hlavně k ovlivnění pH moči (26, 27).

Závěr

V rámci profylaxe IDMC nesmíme zapomenout na základní principy – dostatečný a pravidelný příjem tekutin, předcházet podchlazení, vyvarovat se předržování mikce a principy zdravého sexuálního chování včetně postkoitální mikce. Léčba recidivujících IDMC musí být dlouhodobá s dobrou spoluprací pacien-

ta s lékařem. Pro dostatečný efekt je někdy nutno vystřídat více preparátů či vyzkoušet různé kombinace.

Vzhledem k vzrůstající antibiotické rezistenci bakterií má non-antimikrobiální léčba infekcí v budoucnosti své místo.

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Beneš J, et al. Infekční lékařství. 1. vyd. Praha; Galén 2009; ISBN 978-80-7262-644-1; 480-483.
2. Halaška M, et al. Urogynéologie, 1. vyd. Praha; Galén 2004; ISBN 90-7262-272-2; 63-68.
3. Abdullatif A, Kamran A, Iftikhar Z, et al. Recurrent urinary tract infections in women, Int Urogynecol J 2015; 26(6): 795-804. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25410372/>.
4. Poršová M, Kolombo I, Porš J, et al. Možnosti prevence recidivujících infekcí močových cest. Urol. praxi 2006; 5: 204-209.
5. Zámečník L, et al. Moderní farmakoterapie v urologii. 1. vyd. Praha; Maxdorf 2019; ISBN 978-80-7345-609-2; 11-20.
6. Špaček J, Buchta V, Jílek P, et al. Vulvovaginální dyskomfort a poruchy poševního prostředí. 1. vyd. Praha; Grada 2013. ISBN 978-80-247-4554-1; 93-97.
7. Čepický P. Vulvovaginitidy pro urogynéologie. Urol. praxi 2018; 19(3): 111-11.
8. González de Llano D, Victoria Moreno-Arribas M, Bartolomé B. Cranberry Polyphenols and Prevention against Urinary Tract Infections: Relevant Considerations; Molecules. 2020; 25(15): 3523. Published online 2020 Aug 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7436188/>.
9. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, et al. EAU Guidelines on Urological Infections, European Association of Urology 2021; <http://www.uroweb.org/>.
10. Franssen M, et al. D-Mannose to prevent Recurrent urinary tract Infections (MERIT): protocol for a randomised controlled trial; BMJ Open 2021; 11: e037128; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7812098/>.
11. Kranjčec B, et al. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. World J Urol 2014; 32: 7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23633128/>.
12. Iavazzo C, Athanasiou S, Pitsouni E, et al. Hyaluronic acid: an effective alternative treatment of interstitial cystitis, recurrent urinary tract infections, and hemorrhagic cystitis? Eur Urol. 2007; 51: 1534-41. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17383810/>.
13. Goddard JC, Janssen D. AW. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29181550/>.
14. Solář S. Prebiotika a probiotika v klinické praxi. Med. Pro Praxi 2010; 7(1): 14-18. www.medicinapropraxi.cz.
15. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2015; (12). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26695595/>.
16. Brodie A, El-Taji O, Jour J, et al. A Retrospective Study of Immunotherapy Treatment with Uro-Vaxom (OM-89®) for Prophylaxis of Recurrent Urinary Tract Infections; Curr Urol 2020; 14(3): 130-134. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7659410/>.
17. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, et al. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E. coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies; Int J Antimicrob Agents 2002; 19(6): 451-456. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12135831/>.
18. Aziminia N, Hadjipavlou M, Philippou Y, et al. Vaccines for the prevention of recurrent urinary tract infections: a systematic review; BJU Int 2018; 754-758.
19. Beerepoot MAJ, Geerlings SE, van Haarst EP, et al. Non-antibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Urol. 2013; 190(6): 1981-1989. doi: 10.1016/j.juro.2013.04.142. Epub 2013 Jul 15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23867306/>.
20. Bystron J. Bakteriální imunomodulátory – současné použití v klinické praxi. Remedia 2010; 20(5): 298-304.
21. Georgescu C, Boboc F, Iancu L, et al. Immunotherapy with autovaccines in urinary tract infections caused by gram-negative bacteria; Rev Ig Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol Pneumoftiziol Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol; Apr-Jun 1982; 27(2): 109-19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7146757/>.
22. Nouza K. Systémová enzymoterapie v urologické praxi; Urol. praxi 2012; 13(5): 214-217.
23. Kuz'menko AV, Kuz'menko VV, Gyaugiev TA. Systemic enzyme therapy for treatment of women with chronic recurrent bacterial cystitis. Urologia 2020; (2): 35-40. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32351061/>.
24. Kladenský J. Nekomplikované infekce dolních močových cest u žen – možnosti léčby a prevence. Urol. praxi 2018; 19(1): 10-15.
25. Wawrysiuk S, Naber K, Rechberger T, et al. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance – non-antibiotic approaches: a systematic review. Arch Gynecol Obstet. 2019; 300(4): 821-828. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6759629/>.
26. Fraile B, Alcover J, Royuela M, Rodríguez D, et al. Xyloglucan, hibiscus and propolis for the prevention of urinary tract infections: results of in vitro studies. Future Microbiol. 10.2217/fmb-2017-0015.
27. Servi B, Ranzini F, Piqué N. Effect of Utipro® (containing gelatinxyloglucan) against Escherichia coli invasion of intestinal epithelial cells: results of an in vitro study. Future Microbiol. 10.2217/fmb-2016-0022.