

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 saprophyticus*. 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 takéž překonaným dojmem, že vulvovaginitida je infekce. Vulvovaginitida je dysmikrobie. Gynekologické záněty související se záněty močových cest jsou jen sexuálně přenosné infekce (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*).



MUDr. Hana Musilová
Urologické oddělení, Slezská nemocnice v Opavě
ms.hannah.musilova@gmail.com

Převzato z: Urol. praxi 2021;22(2):70-74
Článek přijat redakcí: 3. 5. 2021
Článek přijat k publikaci: 9. 5. 2021
Aktualizováno: 18. 3. 2023

INZERCE

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 estrogení 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-fimbrie s následnou inhibicí adhezence 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 profylaxí (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 adhezence 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 (Ialuril®Prefill) mají za úkol obnovení glykosaminoglykanové 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 kombináčních preparátů než přípravků obsahujících pouze kyselinu hyaluronovou (13).

Probiotika

Probiotika obsahující *Lactobacilli* 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). Účinek přípravku Uro-Vaxom na imunitní systém již vzniká po 10 dnech a při správném dávkování, tedy 1 tobolka po dobu 90 dnů, přetrvává až

6 měsíců a lze po této době znovu preventivní podání ordinovat (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 akreditovaných mikrobiologických laboratořích. Připravují 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 zvyšujícím dávkováním a přechodem do vyšších koncentrací (20).

Ve studiích 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 je jen dostupný volně prodejný preparát Wobenzym®.

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 elimi-

INZERCE

nace patologicky zvýšené hladiny některých cytokinů. Proteázy také přispívají k redukci edémů vazbou na proteázy 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, zahrnuje 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 frekvence, urgency, nykturie, zánětlivé 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 relapsů u pacientek s chronickou rekurentní bakteriální cystitidou (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 relapsů IDMC se používají přeslička rolní, kopřiva žahavka, petržel zahradní, lichořeřišnice větší, heřmánek pravý, bez černý, růže šípková, medvědice léčivá, celík zlatobýl, vrbovka málokvětá (24), rozmarýn 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 povzbuzující. 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 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. Tento preparát je vhodný i pro léčbu IDMC těhotných žen (26, 27).

Závěr

V rámci profylaxe IDMC nesmíme zapomínat na základní principy – dostatečný a pravidelný příjem tekutin, předcházení podchlazení, vyvarovat se předřezování mikce a principy zdravého sexuálního chování včetně postkoitální mikce. Léčba relapsů IDMC musí být dlouhodobá s dobrou spoluprací pacienta 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.

LITERATURA

1. Beneš J, et al. Infekční lékařství. 1. vyd. Praha: Galén; 2009. ISBN 978-80-7262-644-1.
2. Halaška M, et al. Urogynekologie. 1. vyd. Praha: Galén; 2004. ISBN 90-7262-272-2.
3. Aydin A, Ahmed K, Zaman I, et al. Recurrent urinary tract infections in women. Int Urogynecol J. 2015 Jun;26(6):795-804. doi: 10.1007/s00192-014-2569-5. Epub 2014 Nov 20. PMID: 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.
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.
7. Čepický P. Vulvovaginitidy pro urogynekology. Urol. praxi. 2018;19(3):111-11.
8. González de Llano D, Moreno-Arribas MV, Bartolomé B. Cranberry Polyphenols and Prevention against Urinary Tract Infections: Relevant Considerations. Molecules. 2020 Aug 1;25(15):3523. doi: 10.3390/molecules25153523. PMID: 32752183; PMCID: PMC7436188.
9. [Internet] Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, et al. EAU Guidelines on Urological Infections, European Association of Urology 2021. Available from: <http://www.uroweb.org/>.
10. Franssen M, Cook J, Robinson J, et al. D-Mannose to prevent Recurrent urinary tract Infections (MERIT): protocol for a randomised controlled trial. BMJ Open. 2021 Jan 13;11(1):e037128. doi: 10.1136/bmjopen-2020-037128.

- PMID: 33441350; PMCID: PMC7812098.
11. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. World J Urol. 2014 Feb;32(1):79-84. doi: 10.1007/s00345-013-1091-6. Epub 2013 Apr 30. PMID: 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 Jun;51(6):1534-40; discussion 1540-1. doi: 10.1016/j.eururo.2007.03.020. Epub 2007 Mar 20. PMID: 17383810.
13. Goddard JC, Janssen DAW. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. Int Urogynecol J. 2018 Jul;29(7):933-942. doi: 10.1007/s00192-017-3508-z. Epub 2017 Nov 27. PMID: 29181550; PMCID: PMC6004275.
14. Solář S. Probiotika a probiotika v klinické praxi. Med. praxi. 2010;7(1):14-18.
15. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 23;2015(12):CD008772. doi: 10.1002/14651858.CD008772. pub2. PMID: 26695595; PMCID: PMC8720415.
16. Brodie A, El-Taji O, Jour I, et al. A Retrospective Study of Immunotherapy Treatment with Uro-Vaxom (OM-89®) for Prophylaxis of Recurrent Urinary Tract Infections. Curr Urol. 2020 Oct;14(3):130-134. doi: 10.1159/000499248. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33224005; PMCID: 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 Jun;19(6):451-6. doi: 10.1016/s0924-8579(02)00106-1. PMID: 12135831.
18. Azimnia N, Hadjipavlou M, Philippou Y, et al. Vaccines for the prevention of recurrent urinary tract infections: a systematic review. BJU Int. 2019 May;123(5):753-768. doi: 10.1111/bju.14606. Epub 2018 Dec 19. PMID: 30378242.
19. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haast EP, et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Urol. 2013 Dec;190(6):1981-9. doi: 10.1016/j.juro.2013.04.142. Epub 2013 Jul 15. PMID: 23867306.
20. Bystron J. Bakteriální imunomodulátory – současné použití v klinické praxi. Remedica. 2010;20(5):298-304.
21. Georgescu C, Boboc F, Iancu L, et al. Imunoterapia cu autovaccinuri în infecțiile urinare cu germeni gramnegativi [Immunotherapy with autovaccines in urinary tract infections caused by gram-negative bacteria]. Rev Ig Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol Pneumoftiziol Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol. 1982 Apr-Jun;27(2):109-19. Romanian. PMID: 7146757.
22. Nouza K. Systémová enzymoterapie v urologické praxi. Urol. praxi. 2012;13(5):214-217.
23. Kuz'menko AV, Kuz'menko VV, Gyaurgiev TA. [Systemic enzyme therapy for treatment of women with chronic recurrent bacterial cystitis]. Urologia. 2020 Apr;(2):35-40. Russian. PMID: 32351061.
24. Kladenský J. Nekomplikované infekce dolních močo-

INZERCE

vých 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 systemic review. Arch Gynecol Obstet. 2019

Oct;300(4):821-828. doi: 10.1007/s00404-019-05256-z. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31350663; PMCID: PMC6759629.

26. Fraile B, Alcover J, Royuela M, et al. Xyloglucan, hibiscus and propolis for the prevention of urinary tract infections: results of in vitro studies. Future Microbiol. 2017 Jun;12:721-731. doi: 10.2217/fmb-2017-0015. Epub 2017 Mar 27. PMID:

28345957.

27. de Servi B, Ranzini F, Piqué N. Effect of Utipro® (containing gelatin-xyloglucan) against Escherichia coli invasion of intestinal epithelial cells: results of an in vitro study. Future Microbiol. 2016 May;11:651-8. doi: 10.2217/fmb-2016-0022. Epub 2016 Mar 29. PMID: 27022857.