

Farmakologická podpora obnovy urotelu

PharmDr. Bc. Hana Kotolová, Ph.D.
Ústav farmakologie a toxikologie,
Farmaceutická fakulta,
Masarykova univerzita Brno
kotolovah@pharm.muni.cz

Abstrakt:

Výskyt močových infekcí v klinické praxi je velmi častý. Infekce močových cest představují spolu s respiračními infekcemi nejčastější zánětlivé onemocnění. S ohledem na současnou situaci antibiotické rezistence jsou u nekomplikovaných recidivujících infekcí močových cest doporučovány i neantibiotické strategie léčby. Jednou z možností je využití komplexního působení kyseliny hyaluronové, chondroitin sulfátu, kvercetin a kurkuminu na obnovu funkce urotelu.

Klíčová slova: *kyselina hyaluronová, chondroitin sulfát, kvercetin, kurkumin*

Incidence of urinary tract infections in clinical practice is high. Urinary tract infections represent together with respiratory infections the most common inflammatory disease. In terms of current situation of antibiotic resistance also nonantibiotic strategies of treatment are recommended. One option is to use complex effect of hyaluronic acid, chondroitinsulfate, quercetin and curcumin.

Key words: *hyaluronic acid, chondroitinsulfate, quercetin, curcumin*

Úvod

Výskyt močových infekcí v klinické praxi je velmi častý. Infekce močových cest (IMC) představují spolu s respiračními infekcemi nejčastější zánětlivé onemocnění a postihují člověka od narození v průběhu celého života. S ohledem na současnou situaci antibiotické rezistence jsou u nekomplikovaných recidivujících IMC doporučovány i neantibiotické strategie léčby. Mezi neantibiotické postupy můžeme zahrnout režimová opatření a změnu životního stylu, dále využití imunomodulující léčby zahrnující použití bakteriálních lyzátů a probiotik, fytoterapii, lékopisné registrované čajové směsi, D-manózu a podporu obnovy glykosamino-glykanové vrstvy urotelu (1, 2).

Vnitřní stěna močového měchýře je vystlána specifickým typem epitelu, známým jako přechodný epitel, urotel (3). Povrch urotelu je lemován slizniční vrstvou složenou z vysoce negativně nabitých polysacharidů (glykosaminoglykanů a proteoglykanů) s pevně vázanou vrstvou vody na povrchu. Tato vrstva může působit jako jeden z obranných mechanismů hostitele proti IMC tím, že brání přilnutí bakterií. Pokud je tato vrstva experimentálně odstraněna, což dokumentuje např. studie *in vivo* u králíků, míra přilnutí bakterií se zvýší až 100krát, bez ohledu na studovaný patogen močového traktu. Předpokládá se, že ztráta glykosaminoglykanové vrstvy (GaG) je běžným počátečním krokem v patogenezi řady chronických zánětlivých stavů močového měchýře, včetně rekurentní bakteriální cystitidy, a může zvýšit bakteriální internalizaci do uroteliálních buněk (4,5).

Kyselina hyaluronová a chondroitin sulfát

Hlavními složkami této povrchové vrstvy jsou kyselina hyaluronová (HA) a chondroitin sulfát (ChS). ChS zvyšuje viskozitu HA a tím zlepšuje její mukoadhezivní vlastnosti a snižuje její biologickou degradaci. GaG vrstva není jen pasivní bariéra, ale je schopná vcházet do interakce s celou řadou patogenů. HA pozitivně ovlivňuje oxidační status urotelu, snižuje prozánětlivé cytokiny a zvyšuje produkci enzymů mající vliv na obnovu urotelu. Přibývá klinických studií hodnotící exogenní analogy GAG pro léčbu bakteriálních cystitid. Řada studií prokázala při intravezikálním podání kombinace HA+ChS významný příznivý účinek v prevenci recidivujících infekcí močových cest (1, 6). Tyto strategie mohou být využity i v léčbě a prevenci urologické toxicity při onkologické terapii (7). Intravezikální podání HA+ChS je účinná a bezpečná léčba, ale jejím limitem může být její invazivní podání omezující její aplikaci, proto by perorální podávání mohlo představovat novou terapeutickou možnost. Na

základě těchto poznatků jsou formulovány perorální přípravky kombinující v jedné dávce HA, CHS, kvercetin a kurkumin.

Kvercetin

Kvercetin patří do skupiny bioaktivních flavonoidů nacházející se hojně v ovoci, zelenině a řadě léčivých rostlin. V přírodě existuje v mnoha formách a lze jej nalézt jako aglykon bez cukerné složky, nebo je vázán k molekule cukru za tvorby různých glykosidů. Jeho biologická dostupnost je dána typem jeho derivátu, glykosidy jsou mnohem rozpustnější než aglykony. V těle se metabolizuje převážně v játrech, dále i v tenkém a tlustém střevě, metabolity se dostávají do krevního oběhu, kde jsou asi z 80 % vázány na albumin. V ledvinách procházejí metabolity z plazmy procesem glomerulární filtrace, metabolity jsou částečně reabsorbovány, zbytek odchází do moče. Proces metabolizace tedy probíhá v játrech, střevech a ledvinách, kde kvercetin se má tendenci akumulovat (8). Kvercetinu jsou přičítány zajímavé farmakologické vlastnosti primárně vycházející z tradiční lidové medicíny. Pro zajímavost – podle tradiční čínské medicíny léčivé rostliny obsahující velké množství quercetinu jsou využívány také k harmonizaci tepla mající vliv na činnost ledvin, a močových cest (9).

V experimentálních studiích na laboratorních zvířatech byl kvercetin testován na řadě modelech onemocnění ledvin. Kvercetin vykazoval příznivý efekt u polékové nefrotoxicity, snížením zánětlivé reakce inhiboval rozvoj renální fibrózy, v modelu diabetické nefropatie zmírňoval poškození ledvin a působil hypolipidemicky. Na modelu stárnutí ledvin indukoval apoptózu senescentních buněk (10). Na základě provedených studií lze říci, že kvercetin vykazuje antioxidační aktivitu, protizánětlivou aktivitu potlačením cyklooxygenázy a lipoxygenázy, má antivirové a antibakteriální efekty.

Při použití kvercetinu v klinické praxi je nutné myslet i na potenciální možnost lékových interakcí. Kvercetin se kompetitivně váže na bakteriální DNA gyrázu, proto je jeho podávání současně s fluorochinolonovými ATB kontraindikováno. Kvercetin je účinným kompetitivním inhibítorem cytochromu P450 (3A4) – proto můžeme teoreticky předpokládat zvýšení plazmatické koncentrace léčiv, které jsou tímto enzymem metabolizovány. Kvercetin v kombinaci s kurkuminem zvyšoval jeho biologickou dostupnost (11).

Kurkumin

Kurkumin je hlavní biologicky aktivní složkou indického koření kurkuma. Extrahuje se z mletých oddenků rostliny *Curcuma longa*. Kurkuma se pěstuje hlavně v tropických a subtropických oblastech a vyrábí se hlavně v Indii. Použití kurkumy má v potravinách dlouhou historii jako koření, hlavně jako složka několika druhů kari a omáček, kde je kurkumin hlavní barvivo (12). Potravinářská aditiva používané a prodávané v Evropské unii jsou značeny systémem E-kódů, kurkumin je označen E 100. Kurkumin se využívá také ve farmaceutické technologii jako přírodní nezávadné barvivo (13). Jako droga je kurkumin uváděn již ve spisech z doby před více než 2000 lety, byl široce používán v indické ájurvédě a tradiční čínské medicíně (12). Molekula kurkuminu se podobá ubiquinolům a jiným fenolům známým tím, že mají silné antioxidační aktivity. Kurkumin se váže na albumin hydrofobními vazbami a může tedy být transportován do vhodných cílových buněk, kde vyvolává své terapeutické účinky. Je také známo, že tvoří intracelulární konjugáty s glutationem. Využití kurkuminu organismem brání nedostatečná rozpustnost ve vodě a nízká biologická dostupnost, tento problém výrobci přípravků řeší i přidáním různých látek, které působí s kurkuminem synergicky – např. kvercetin.

Dosavadní studie, provedené na preklinické i klinické úrovni, prokázaly dobrou účinnost, snášenlivost a bezpečnost kurkuminu (14,15). Kurkuminu jsou přisuzovány převážně antioxidačních a protizánětlivé vlastnosti, má potenciál mírnit poškození způsobené některými přírodními a environmentálními toxiny (např. aflatoxin B1, kadmium, olovo). Nadějně je i testování jeho antibakteriálních vlastností. Jako mechanismus účinku se uvádí narušení integrity bakteriální stěny. Jsou dokumentovány studie, které uvádí inhibiční efekt proti širokému spektru bakterií, a to i bakterií rezistentních k některým antibiotikům (16).

Při použití kurkuminu v klinické praxi je nutné myslet i na potenciální možnost lékových interakcí. Kurkumin blokuje enzymatický systém cytochromu P450, to může zvyšovat biologickou dostupnost řady léků metabolizovaných tímto systémem. Kurkumin je dále chelátorem železa, to může potenciálně ovlivnit systémový metabolismus železa hlavně u pacientů se suboptimálním stavem tohoto prvku. Kurkumin může potenciálně vyvolat i zvýšené riziko krvácení u pacientů léčených antikoagulancii. Kurkumin není vhodný pro děti, těhotné a kojící (14,15,16).

Kombinovaný přípravek s kyselinou hyaluronovou, chondroitin sulfátem, kvercetinem a kurkuminem – možné klinické využití

Recidivující infekce močových cest

Kombinovaný přípravek byl testován u žen v reprodukčním věku jako prevence recidivujících močových infekcí. Retrospektivní studie sledovala 98 pacientek v reprodukčním věku (18-45 let) s dokumentovanou nekomplikovanou recidivující močovou infekcí (3 epizody v předcházejících 12 měsících, nebo 2 epizody v 6 předcházejících měsících), bez současné antibiotické léčby (nejméně 1 měsíc). Pacientky dostaly 1 měsíc 2 tablety přípravku, následujících 5 měsíců užívaly 1 tabletu (složení přípravku: 200mg kvercetinu, 200mg kurkuminu, 200mg ChS, 20 mg HA). Primárním cílem sledování bylo zjistit počet recidivujících močových infekcí za půl roku, sledování kvality života a vliv frekvence pohlavních styků na počty epizod recidivujících IMC. Po 6 měsících užívání kombinovaného přípravku autoři konstatují statisticky významně nižší počet epizod IMC oproti stavu před léčbou, snížení množství klinických příznaků močové infekce a zlepšení kvality života. Frekvence pohlavního styku neměla na výsledky vliv. Terapie byla dobře tolerována (17).

Další studie hodnotila kombinovaný přípravek s obsahem HA, ChS, kvercetinu a kurkuminu u žen po menopauze. Studie probíhala prospektivně, sledovala 145 postmenopauzálních žen s věkovým průměrem 57 let, s mírnou až střední urogenitální atrofií a s dokumentovanou nekomplikovanou recidivující močovou infekcí (3 epizody v předcházejících 12 měsících, nebo 2 epizody v 6 předcházejících měsících), bez současné antibiotické léčby (nejméně 1 měsíc). Soubor pacientek byl rozdělen na 3 skupiny: 1 skupina byla medikována lokální estrogenovou terapií – estriolový vaginální gel, denně po dobu 3 týdnů následně 2x týdně 12 týdnů, s opakováním každé 3 měsíce. 2 skupina užívala perorální léčbu kombinovaným přípravkem obsahující HA, ChS, kvercetin a kurkumin ve schématu – 2 tablety denně 15 dní, následně 1 tableta denně 3 měsíce, posléze 1 tableta 15 dní v měsíci po dobu 9 měsíců. 3 skupina pacientek kombinovala obě léčebná schémata z předcházejících skupin. Cílem studie bylo hodnotit počet recidivujících močových infekcí za půl roku a za rok, sledování snížení symptomů IMC a kvality života. Po 6 měsících byl signifikantně snížen výskyt IMC u skupiny 3 kombinující obě terapie, po 12 měsících vykazovali signifikantní výsledky všechny sledované skupiny. Autoři konstatují, že perorální podávání HA+ChS, kvercetinu a kurkuminu bylo účinné v prevenci recidivujících močových infekcí a to jak samotné, tak v kombinaci s lokální léčbou estriolem, současné použití těchto dvou léčebných postupů může být zvláště užitečné pro ženy, u kterých

je urogenitální atrofie primárním faktorem náchylnosti k bakteriální kontaminaci močového traktu (18).

Chemoterapií indukovaná cystitida a syndrom dolních cest močových

Randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie sledovala 34 pacientů s neinvazivním nádorem močového měchýře podstupující intravezikální chemoterapii. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin – placebo a intervence. Pacienti podstupovali intravezikální chemoterapii dle protokolů – 1 instalace týdně po dobu prvního měsíce, následně 1 instalace za měsíc po dobu následujících 12 měsíců. Perorální přípravek (HA+ChS, kvercetin a kurkumin nebo placebo) byl podáván dle následujícího schématu: 2 tbl denně týden před intravezikální chemoterapií a 30 dní po ní, následně 2 tbl denně týden před instalací a 14 dní po ní, po dobu 1 roku. Pacienti byli hodnoceni po 1, 4, 7 a 12 měsících, byly sledovány symptomy močové infekce, symptomy syndromu dolních cest močových a kvalita života. Signifikantní výsledky u intervenční skupiny byly zaznamenány nejdříve po 4 měsíční terapii, a následně v 7 a 12 měsíci terapie. V závěru studie autoři konstatují, že navržená strategie by mohla být účinnou a bezpečnou podpůrnou terapií proti chemické cystitidě a syndromu dolních močových cest, limitem studie je menší počet pacientů (19).

Závěr

Zvyšující se antibiotická rezistence dává prostor jiným strategiím v léčbě recidivujících nekomplikovaných močových infekcí. Studovány jsou např. funkce mikrobiomu, imunomodulancie a využití fytofarmak. Ve světle současných poznatků a narůstajících znalostí o funkci urotelu, lze obnovu glykosamino-glykanové vrstvy využít, jako možnou podpůrnou alternativu k neantibiotickým léčebným postupům. Vzhledem k nekonzistenci dostupných klinických studií s přípravkem obsahující kombinaci HA+ChS, kvercetin a kurkumin je potřeba dalšího sledování pro jednoznačné potvrzení pozitivního přínosu v léčbě IMC.

Literatura:

1. Sihra N, Goodman A, Zakri R, Sahai A, Malde S. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nat Rev Urol.* 2018 Dec;15(12):750-776. doi: 10.1038/s41585-018-0106-x. PMID: 30361493.
2. Kotolová H. Probiotika a bakteriální lyzáty v podpůrné léčbě nekomplikovaných urologických infekcí, *Urol. praxi* 2020; 21(2): 67-71 | DOI: 10.36290/uro.2020.025
3. Slíva J. Fixní kombinace hyaluronátu s chondroitin sulfátem u recidivujících cystitid, *Urol. praxi* 2017; 18(5): 223-226 | DOI: 10.36290/uro.2017.052
4. Parsons, C. L., Boychuk, D., Jones, S., Hurst, R. & Callahan, H. Bladder surface glycosaminoglycans: an epithelial permeability barrier. *J. Urol.* 143, 139–142 (1990).
5. Parsons, C. L., Pollen, J. J., Anwar, H., Stauffer, C. & Schmidt, J. D. Antibacterial activity of bladder surface mucin duplicated in the rabbit bladder by exogenous glycosaminoglycan (sodium pentosanpolysulfate). *Infect. Immun.* 27, 876–881 (1980).
6. Musilová H., Staněk R. Moderní trendy v profylaxi infekcí dolních cest močových, *Urol. praxi* 2021; 22(2): 70-74 | DOI: 10.36290/uro.2021.022
7. Klečka J. Hyaluronát sodný - prevence a léčba urologické toxicity při onkologické terapii, *Urol. praxi* 2021; 22(4): 181-184 | DOI: 10.36290/uro.2021.037
8. Soukop J., Večeřa R. Vybrané polyfenolické látky a jejich použití jako podpůrná terapie metabolického syndromu, *Čes. slov. Farm.*, 2022; 71, 137-141
9. Arky Jane Langstieh, J. B. W., Jane Lyngdoh, C., Jaba, I., Sarkar, C., and Brahma, D. K. (2021). Estimation of quercetin and rutin content in hyouttunia cordata and Centella asiatica plant extracts using UV-spectrophotometer. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 71 (2), 130–132. doi:10.47583/ijpsrr.2021.v71i02.021
10. Chen YQ, Chen HY, Tang QQ, Li YF, Liu XS, Lu FH, Gu YY. Protective effect of quercetin on kidney diseases: From chemistry to herbal medicines. *Front Pharmacol.* 2022 Sep 2;13:968226. doi: 10.3389/fphar.2022.968226. PMID: 36120321; PMCID: PMC9478191.
11. Batiha GE-S, Beshbishy AM, Ikram M, Mulla ZS, El-Hack MEA, Taha AE, Algammal AM, Elewa YHA. The Pharmacological Activity, Biochemical Properties, and Pharmacokinetics of the Major Natural Polyphenolic Flavonoid: Quercetin. *Foods.* 2020; 9(3):374. doi.org/10.3390/foods9030374

12. Cosentino V, Fratter A, Cosentino M. Anti-inflammatory effects exerted by Killox®, an innovative formulation of food supplement with curcumin, in urology. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016 Apr;20(7):1390-8. PMID: 27097964.
13. Kučerová J., Kotolová H. Toxicita barviv používaných v léčivých přípravcích, *Klin Farmakol Farm* 2013; 27(1): 41-47
14. Tůmová L., Zatloukalová L. Kurkuma - terapeutické účinky a možné interakce, *Prakt. Lékáren.* 2010; 6(4): 209-211
15. Nejezchlebová H., Švechotová T., Ševelová S. Kurkumin - co už víme a co je nadějně, *Prakt. Lékáren.* 2021; 17(3): e44-e52 | DOI: 10.36290/lek.2021.044
16. Teow SY, Liew K, Ali SA, et al. Antibacterial Action of Curcumin against *Staphylococcus aureus*: A Brief Review. *J Trop Med.* 2016;2016:2853045. doi: 10.1155/2016/2853045. Epub 2016 Nov 13. PMID: 27956904; PMCID: PMC5124450.
17. Schiavi MC, Porpora MG, Vena F, et al. Orally Administered Combination of Hyaluronic Acid, Chondroitin Sulfate, Curcumin, and Quercetin in the Prevention of Postcoital Recurrent Urinary Tract Infections: Analysis of 98 Women in Reproductive Age After 6 Months of Treatment. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2019 Jul/Aug;25(4):309-312. doi: 10.1097/SPV.0000000000000560. PMID: 29389678.
18. Torella M, Del Deo F, Grimaldi A, et al. Efficacy of an orally administered combination of hyaluronic acid, chondroitin sulfate, curcumin and quercetin for the prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Dec;207:125-128. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.10.018. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27838537.
19. Manfredi C, Spirito L, Calace FP, et al. Oral Preparation of Hyaluronic Acid, Chondroitin Sulfate, Curcumin, and Quercetin (Ialuril® Soft Gels) for the Prevention of LUTS after Intravesical Chemotherapy. *Pathophysiology.* 2022 Jul 13;29(3):365-373. doi: 10.3390/pathophysiology29030028. PMID: 35893598; PMCID: PMC9326532.