

# Moderní trendy v profylaxi infekcí dolních cest močových

Hana Musilová, 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 diskomfort, 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 menopaузálním 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 tři a více epizod ve 12 měsí-

cích. 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 paci-

enti mohou trpět kvasinkovými infekcemi (*Candida sp.*, *Aspergillus sp.*), virovými (cytomegalovirus, adenoviry) či mykobakteriálními (5).

## Vulvovaginální diskomfort

V klinické praxi je důležité u žen rozlišit příznaky IDMC (dysurie, frekventurie, algiurie, strangurie, bolest podbříšku) a vulvovaginální diskomfort (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*).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

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

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

Převzato z: Urol. praxi. 2021;22(2):70-74

Článek přijat redakcí: 3. 5. 2021

Článek přijat k publikaci: 9. 5. 2021

Inzerce Rougier

Urologický význam u vulvovaginitid je minimální. Výjimkou je atrofická vaginitis, která je prezentovaná jako vaginální diskomfort 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 přípravků (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 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 snížilo incidenci IDMC o 15 % z poměru 62 % žen v souboru s běžnou péčí. Ve srovnání se souborem s antibiotickou profylaxií (Nitrofurantoin 50 g) zaznamenali snížení o poměr 11 % (10, 11). Nadále by D-manóza měla být předmětem studií (9). Na českém trhu jsou dostupné doplňky stravy s 2 g D-manózy (Blokurima®, Uroval D-manosa®) či v kombinaci s extraktem z 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 zdravotnických prostředků s hyaluronátem sodným (Flaveran®, Cystistat®) či kombinujících kyseliny hyaluronovou a chondroitin sulfát s vápenatými ionty (laluril®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 kombinovaných přípravků než přípravků obsahujících pouze kyseliny hyaluronovou (13).

### Probiotika

Probiotika obsahující laktobacily jsou běžně dostupné přípravky s cílem obnovení fyziologické mikroflóry střeva. Při perorálním podávání dochází ke stimulaci GALT (*gut-associated lymphoreticular tissue*), což vede k produkci slizničního 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 přípravky připravené z usmrčených 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).

Doplňky stravy 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 (10<sup>9</sup> bakterií v 1 ml suspenze, 1 tobolece či tablety). 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 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, bromelain, papain) s absorpcí v orální části tenkého střeva. V České republice jsou dostupné volně prodejné přípravky 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,

kteří 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, publikovaná 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, 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 jsou přeslička rolní, kopřiva žahavka, petržel zahradní, lichořeřišnice větší, heřmánek pravý, bez černý, růže šípková, medvědice léčivá, celík zlatobýl, vrbovka malokvětá (24), rozmarýn lékařský, libeček lékařský a zeměžluč.

V ČR je registrován rostlinný 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 přípravků Canephron®

a fosfomycinu trometamol v dávce 3 g denně. Výsledky byly velmi pozbuující. 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 želatínou. 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 (26, 27).

## Závěr

V rámci profylaxe IDMC nesmíme zapomínat na základní principy – dostatečný a pravidelný příjem tekutin, předcházet podchlazení, vyvarovat se předřzování mikce a principy zdravého

sexuálního chování včetně postkoitální mikce. Léčba recidivujících IDMC musí být dlouhodobá s dobrou spoluprací pacienta s lékařem. Pro dostatečný efekt je někdy nutno vystřídat více přípravků 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

- Beneš J, et al. Infekční lékařství. 1. vyd. Praha; Galén 2009; ISBN 978–80–7262–644–1; 480–483.
- Halaška M, et al. Urogynekologie, 1. vyd. Praha; Galén 2004; ISBN 90–7262–272–2; 63–68.
- 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/>.
- Poršová M, Kolombo I, Porš J, et al. Možnosti prevence recidivujících infekcí močových cest. Urol. praxi. 2006;5:204-209.
- Zámečník L, et al. Moderní farmakoterapie v urologii. 1. vyd. Praha; Maxdorf 2019; ISBN 978–80–7345–609–2; 11–20.
- 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.
- Čepický P. Vulvovaginitidy pro urogynekology. Urol. praxi 2018;19(3):111-11.
- 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/>.
- Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, et al. EAU Guidelines on Urological Infections, European Association of Urology 2021; <http://www.uroweb.org/>.
- 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/>.
- 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/>.
- 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/>.
- 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/>.
- Solař S. Prebiotika a probiotika v klinické praxi. Med. Pro Praxi 2010;7(1):14-18. [www.medicinapropraxi.cz](http://www.medicinapropraxi.cz).
- 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/>.
- 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/>.
- 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/>.
- 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.
- 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/>.
- Bystroň J. Bakteriální imunomodulátory – současné použití v klinické praxi. Remedia 2010; 20(5): 298–304.
- 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): 109–119. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7146757/>.
- Nouza K. Systémová enzymoterapie v urologické praxi; Urol. praxi 2012; 13(5): 214–217.
- Kuz'menko AV, Kuz'menko VV, Gyaurgiev 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/>.
- Kladenský J. Nekomplikované infekce dolních močových cest u žen – možnosti léčby a prevence. Urol. praxi 2018; 19(1): 10–15.
- 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/>.
- Fraille 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.
- 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.