

MOŽNOSTI PREVENCE RECIDIVUJÍCÍCH INFEKČÍ MOČOVÝCH CEST

MUDr. Martina Poršová¹, MUDr. Ivan Kolombo², MUDr. Jaroslav Porš³, MUDr. Richard Pabišta¹

¹Urologické oddělení, Oblastní nemocnice Mladá Boleslav

²Centrum pro robotickou chirurgii a urologii, Nemocnice Na Homolce Praha

³Urologická ambulance, Městská nemocnice Turnov

Cystitida patří mezi častá onemocnění, se kterými se setkáváme v urologické praxi. S recidivujícími infekcemi má zkušenost 10–20 % žen (45). Příčinou reinfekcí u žen jsou zpravidla genetické nebo získané faktory, které zvyšují riziko kolonizace vaginální sliznice a tím též riziko ascendentní infekce močových cest.

U mužů jsou reinfekce podmíněny strukturálními nebo funkčními abnormalitami močového traktu. U pacientů s recidivujícími infekcemi vždy pátráme po možných příčinách, které ovlivňují tvorbu a transport moče v močových cestách. Odchytky by měly být korigovány ať už farmakologicky nebo chirurgicky. Právě zanedbání tohoto faktu vede často k reinfekcím a snižuje úspěšnost léčby (18).

V následujícím přehledném článku jsou uvedeny možné způsoby prevence recidivujících infekcí močových cest.

Klíčová slova: antimikrobiální terapie, probiotika, imunoterapie, extrakt z kanadských brusinek.

POSSIBILITIES OF PREVENTION OF RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS

Cystitis is a disease commonly encountered in our urological practice. Ten to twenty percent of women have experience with repeated urinary tract infections (UTI). The causes of the reinfections in women are genetic or acquired factors that increase the risk of colonization of the vagina and thus the risk of the ascendent UTI.

In men, reinfections are caused by structural or functional abnormalities of the urinary tract. We always search for possible causes that can change the formation or transport of urine in patients with repeated UTI. Abnormalities should be removed either surgically or pharmacologically. If neglected they fact, it usually leads to reinfections and reduce the success of our treatment (18).

The following article presents the possibilities of prevention of repeated UTIs.

Key words: antimicrobial treatment, probiotics, immunotherapy, cranberry-lingonberry juice.

Urolog. pro Praxi, 2006; 5: 204–209

Rizikové faktory recidivujících infekcí močových cest

Rizikové faktory zodpovědné za rekurentní infekce močových cest (IMC) u žen:

- sexuální styk (frekvence >4/měsíc) a nový sexuální partner v posledním roce
- užívání vaginální diafragmy/kondu + spermicidního gelu (nonoxynol-9)
- první IMC ve věku < 15 let
- rekurentní záněty dělohy s IMC
- anamnéza rekurentních IMC
- nedávná antibiotická léčba
- anatomické faktory (krátká vzdálenost mezi análním otvorem a uretrou)
- AB0 nesekreční krevní skupina (pouze postmenopauzálně)
- nízká hladina estrogenu
- močová inkontinence
- cystokéla
- postmikční reziduum
- (defektní funkce genu CXCR1)

*behaviorální faktory (způsob močení, typ spodního prádla, způsoby utírání, sprchování atd.), zřejmě nesouvisí s rekurencí IMC.

Tabulka 1. Přehled antimikrobiálních režimů k prevenci akutní IMC u žen (15)

Standardní režim	dávkování	
Trimetoprim/sulfametoxazol TMP/SMX	40/200 mg/den nebo 3x týdně	efekt prokázán i pro dlouhodobou PL v trvání 2–5 let
Trimetoprim TMP	100 mg/den	menší riziko NÚ, za které je zodpovědný zejména SMX u kombinovaných preparátů
Nitrofurantoin (FUR)	50 mg/den	riziko plicní fibrózy při dlouhodobém užívání
Makrokrysalický FUR	100 mg/den	aktuálně není dostupný preparát s FUR
Alternativní režim		
Cephalexin (CLX)	125–250 mg/den	aplikace možná po celou dobu gravidity
Norflofacin (NOR)	200 mg/den	větší náklady na léčbu u FQ ve srovnání s TMP či TMP/SMX
Ciprofloxacin (CIP)	125 mg/den	CIP na rozdíl od NOR více proniká do tkání

Možnosti prevence

1. Obecná opatření

Obvykle bývá pacientkám doporučován dostatečný a pravidelný přísun tekutin, vyvarování se prochlazení a předržování mikce a také dodržování zásad zdravého sexuálního chování včetně vymočení se po pohlavním styku (1).

Nevhodná je nejen nedostatečná, ale i nadměrná hygiena. Někteří autoři považují za vhodné ženským vysvětlit správnou techniku očišťování genitálu po stolici směrem zepředu do zadu, jiní nepovažují běžnou hygienu za rozhodující pro rozvoj IMC (12).

Vhodný typ antikoncepce

V tomto bodě je důležitá spolupráce urologa s gynekologem a někdy i nutná změna typu antikoncepce. Nedoporučujeme kondom, který působí dráždivě, ani spermicidní krémy a lubrikační gely, které mění pH vaginálního prostředí a mohou tak usnadnit přerůstání patogenní flóry (3). Spermicidní krém obsahuje nonoxidyl-9. Tato látka zvyšuje adhezenci patogenních bakterií a potlačuje endogenní vaginální flóru (*Lactobacillus*). Nitroděložní tělísko vede mechanickým drážděním ke vzniku chronické cervicitidy a tedy chronického ložiska uroinfekce (4).

2. Antimikrobiální profylaxe

Antimikrobiální kontinuální profylaxi doporučujeme ženám s více než třemi atakami infekcí močových cest (IMC) ročně. Jejím cílem je eradikovat patogenní bakterie z pochvy a ze střeva a zároveň zabránit vzniku rezistence při podávání nízkých dávek antibiotik. Příslušný lék se podává v malých dávkách (1/4 obvyklé dávky antibiotika) na noc po dobu šesti až dvanácti měsíců (17). Vznikne-li během profylaxe symptomatický zánět močových cest, po jeho vyléčení se v profylaktickém podávání antimikrobiálního léku pokračuje (18). Bylo prokázáno, že profylaxe může snížit průměrný počet reinfekcí na pacienta a rok z 2,0 až 3,0 na 0,1 až 0,4. K antimikrobiální profylaxi se hodí subinhibič-

ní dávky následujících antibiotik: trimetoprim, kotrimoxazol, nitrofurantoin, fluorochinolony a cefalexin (v minimální dávce). Kotrimoxazol lze bez ztráty účinnosti souvisle podávat po dobu dvou (7) až pěti let. Pokud vzplane symptomatická infekce ihned po ukončení profylaktického podávání antimikrobiální látky, je vhodným řešením opětovné obnovení noční profylaxe (7). Pokud zvolíme k profylaxi nitrofurantoin, měli bychom vědět o jeho vedlejších nežádoucích účincích. Kromě GIT obtíží (nauzea, zvracení) a alergické reakce může nitrofurantoin vyvolat poškození krvevotvorby, poškození jater, poškození plic a periferní polyneuropatii. Vedle každodenního podávání existují také **intermitentní režimy**, kdy danou antimikrobiální látku užívá žena například každé pondělí, středu a pátek.

Podle některých údajů dochází po ukončení dlouhotrvající profylaxe k reinfekci během 3–4 měsíců až u 60 % žen.

Část žen nemá dostatečnou compliance k dlouhodobějšímu podávání antimikrobiální profylaktické léčby (12). U těchto žen je ale třeba možné počítat s tím, že samy zahájí léčbu nové symptomatické infekce (self-start therapy). Tento přístup je prosazován především v USA a západní Evropě. Pacientka dostane domů soupravu ke kultivaci moči a dávku antibakteriálního léku na tři dny. Při prvních příznacích zánětu si odebere vzorek moči do kultivační nádoby a začne užívat doporučené antibiotikum; kultivační nádobku pak přinese k potvrzení diagnózy do ordinace. Po ukončení léčby následuje další návštěva lékaře; prokáže-li kontrolní kultivace moči vyléčení, dostane pacientka novou diagnostickou soupravu i dávku léku pro případ další recidivy zánětu.

3. Postkoitální profylaxe

Důležitým rizikovým faktorem v etiopatogenezi infekcí močových cest je pohlavní styk. Podle anamnézy můžeme u některých žen usuzovat na vznik cystitidy bezprostředně po styku. U těchto pacientek je vhodnou alternativou tzv. postkoitální

profylaxe (14, 19, 20). Žena se po pohlavním styku vymočí, čímž dojde k oplachu močových cest a vyprázdnění infikované moče z močového měchýře. Dále užije jednorázově dávku vhodného antibiotika (nitrofurantoin 50–100 mg, kotrimoxazol 480–960 mg nebo cefalexin). Postkoitální profylaxe prokazatelně snižuje incidenci reinfekcí močových cest (2, 19).

Alternativní léčba

Obecně je alternativní léčba v profylaxi IMC bez použití ATB považována za méně účinnou (12, 15). Vzhledem k narůstajícímu počtu alergií k ATB, zhoršené GIT toleranci ATB u části nemocných a také nižší compliance k ATB léčbě obecně (10), se však u některých žen vytváří předpoklady pro užití alternativních metod profylaxe. Do této skupiny opatření se řadí acidifikace moče při užívání brusinkové šťávy a extraktu z *uvaes ursi* či lokální instalační terapií, ovlivnění vulvovaginálního prostředí topickými estrogeny, antiseptickými krémy (povidonum iodatum) nebo aplikací preparátů s *Lactobacilli* (11). Zatím jsou největší naděje vkládány do imunostimulačních režimů, ke kterým v současnosti řadíme probiotickou léčbu a různé typy vakcín (12).

Hormonální léčba u postmenopauzálních žen s lokální aplikací estrogenů

S opakovanými uroinfekcemi se často setkáváme u žen v postmenopauze (16). Jejich příčinou může být chronické postmikční reziduum při poklesu gynekologických orgánů, ke kterému dochází v důsledku atrofie tkání podpůrného a závěsného aparátu dělohy a pochvy při snížení hladin cirkulujících estrogenů. Navíc v důsledku deplece estrogenů dochází k atrofii vaginální sliznice. Menší obsah glykogenu v epitelových buňkách souvisí s menší produkcí kyseliny mléčné Doderleinovými laktobacily a s vzestupem vaginálního pH (9). Výsledkem tohoto procesu jsou pak změny ve složení vaginální mikroflóry s úbytkem *Lactobacillus*

acidophilus a přerůstáním *Escherichia coli* (16). Substituce estrogeny napomáhá obnovit atrofickou sliznici a fyziologickou kolonizaci pochvy laktobacily a eliminuje tak uropatogenní kolonizaci. U žen v perimenopauze se spíše volí systémová hormonální substituce, která existuje v perorální, subkutánní nebo transdermální formě. Systémová terapie může vlivem proliferace děložní sliznice způsobit i nežádoucí děložní krvácení. Proto dáváme u starších postmenopauzálních žen spíše přednost lokálním aplikačním formám (krém, vaginální globule). Estriol v lokálním podání má pozitivní vliv na trofiku epitelu pochvy, uretry a trigona močového měchýře a přitom je dávka nedostačující k vyvolání proliferace endometria dělohy a nepůsobuje tak děložní krvácení (9). Podle některých studií se prokázalo, že estrogení substituce vede ke snížení incidence IMC u postmenopauzálních žen (16). Přestože jedna multicentrická studie s postmenopauzálními ženami ve věku 44–79 let ochranný účinek perorálně podávané hormonální substituční terapie na výskyt recidivujících IMC neprokázala (6), je intravaginální léčba estriolem u postmenopauzálních žen s recidivujícími IMC součástí guidelines EAU.

Acidifikace moče a obnovení glykosaminoglykanové vrstvy (GAG)

Následující metody profylaxe vychází z poznatků, že intaktní GAG vrstva chrání urotel před toxickými komponentami v moči a spolu s kyselým pH moče patří mezi základní faktory obranné schopnosti močového traktu. Narušení GAG vrstvy je spojeno s rizikem vzniku onemocnění, ke kterým patří běžné IMC, intersticiální cystitida a v neposlední řadě také možnost vzniku karcinomu (TCC) močového měchýře. Obnovení GAG intravezikální aplikací kyseliny hyaluronové (HA) vede ke zmírnění obtíží u nemocných s intersticiální cystitidou. Ze stejného předpokladu se vychází také při intravezikální aplikaci HA (40 mg HA v 50 ml roztoku pufovaného fosfátu, čtyřikrát jednou týdně a následně ještě čtyři aplikace v měsíčních intervalech) v prevenci recidiv IMC. Předběžné výsledky s touto metodou publikované v roce 2004 v *British Journal of Urology* jsou velmi slibné, ale budou vyžadovat ověření v placebem kontrolované studii.

Kanadské či horské brusinky

Jednou z možných metod profylaxe recidivujících infekcí močových cest jsou extrakty a šťávy z brusnice a plodů horské brusinky (cranberry-linonberry juice). Mechanismus účinku brusinkového extraktu není přesně znám. Předpokládá se, že vlivem kyselin quinicové, malicové a především el-

lagikové dochází ke snížení schopnosti bakterií adherovat k buněčné membráně urotelu. Extrakt také působí jako silný antioxidant. V Kanadě proběhla randomizovaná klinická studie, která prokázala, že u 150 sexuálně aktivních žen ve věku 21–70 let s recidivující nekomplikovanou cystitidou došlo k významnému snížení frekvence symptomatických atak IMC i snížení spotřeby antibiotik, pokud tyto ženy pravidelně užívaly brusinkovou šťávu nebo tablety s brusinkovým extraktem po dobu jednoho roku. Příznivý efekt byl také pozorován v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii publikované v roce 1994 v *JAMA*. Při denním pití 300 ml brusinkové šťávy zde došlo během 6 měsíčního období k redukci bakteriurie a pyurie (1). Na druhé straně podle řady autorů nepřineslo denní užívání brusinkové šťávy statisticky významné snížení výskytu symptomatických IMC a zatím není považováno za léčbu založenou na důkazech (12). I tak je tento přírodní přípravek velmi oblíbený jak mezi pacientkami, tak i mezi lékaři, a to především díky dobré toleranci bez významných vedlejších účinků. Z tohoto důvodu jej lze také s výhodou použít v prevenci infekcí močových cest u predisponovaných gravidních a kojících žen. Nemůžeme ho však použít v kauzální léčbě symptomatické infekce močových cest namísto antibiotické terapie.

Imunobioterapie

Imunoterapie recidivujících IMC představuje modalitu, do které jsou vkládány největší naděje. Uro-Vaxom® je bakteriální extrakt, který obsahuje imunostimulační komponenty získané z 18 kmenů *Escherichia coli* a nespecifický leukocytární aktivátor. Jeho užívání vede ke zvýšení nespecifické obranné schopnosti sliznic zvýšenou tvorbou protilátek třídy IgA. Uro-Vaxom® je velmi dobře tolerovaný lék, má minimum nežádoucích vedlejších účinků. S podáváním můžeme začít souběžně s antibiotickou léčbou a pokračujeme dávkou jedna kapsle denně na lačno po dobu tří měsíců. S odstupem pěti až šesti měsíců pak můžeme ordinovat posilující (booster) dávku, což představuje jednu tabletu denně po dobu 30 dnů (8).

Nedávno publikovaná metaanalýza hodnotící desetileté zkušenosti s tímto preparátem potvrdila efektivitu a přínos této léčby. Obdobný efekt mají i individuálně připravované autovakcíny (2) z pacientova vlastního bakteriálního kmene, které mohou být připraveny také ve formě nazálních kapek a injekcí.

Jednou ze studovaných hypotéz je také metoda takzvané bakteriální interference přímo v močových cestách, kdy asymptomatická bakteriurie či kolonizace nepatogenními kmeny může naopak

bránit bakteriální superinfekci uropatogeny a následnému rozvoji symptomatické infekce. Takzvané „hodné“ bakterie brání „zlým“ bakteriím v rozvoji symptomatické IMC (12). Tuto teorii podporuje řada zjištění. Například randomizovaná studie porovnáující výskyt symptomatické IMC mezi čistou intermitentní katetrizací (ČIK) a sterilní intermitentní katetrizací (SIK) neprokázala přínos SIK ve snížení počtu symptomatických IMC, ale pouze výrazně zvýšila náklady u SIK. Obdobně provokativní zjištění bylo poskytnuto při aktivní kolonizaci dolních močových cest u nemocných s míšní lezí. Nemocným byly do močového měchýře vstříkovány nepatogenní kmeny *E. coli* 83972. Tam, kde se kolonizace podařila, neměli nemocní symptomatickou IMC v průběhu dalšího roku sledování. Naopak všichni nemocní, u kterých se infikování nepodařilo, prodělali další IMC.

Probiotika

Koncepce probiotické léčby vychází ze snahy perorálním či intravaginálním podáním obnovit fyziologickou mikroflóru (11). Situace je paradoxní v tom, že tradičně je kolonizace laktobacilem považována za jeden z faktorů obranné schopnosti organismu. Na druhé straně se objevují informace, že právě některé laktobacilární kmeny mohou být zodpovědné za obtíže charakteru uretrálního syndromu či bakteriální cystitidy. Je pravděpodobné, že dysbalance ve vaginálním prostředí může být navozena řadou kmenů a jejich rozdílnou koncentrací (5). Byla zkoušena řada režimů s použitím jogurtů i čistých bakteriálních kultur v perorální i topické, intravaginální aplikaci. Kromě obnovení fyziologického mikrobiálního prostředí vaginy se předpokládá také imunomodulační efekt probiotik. Při perorální aplikaci například dochází k aktivaci GALT (lymfatická tkáň asociovaná se střevním systémem), což vede k aktivaci T a B lymfocytů a následně k produkci slizničních IgA. Zlepšená obranná schopnost sliznic takovouto imunomodulací může být provedena podáváním probiotik včetně mléčných kultur. Kromě příznivého efektu v oblasti urogenitální se snížením recidiv IMC lze u části nemocných očekávat také příznivý efekt na případné GIT obtíže (13). V současné době je význam a přínos probiotické léčby chápán hlavně v prevenci fungální vaginitidy (5).

MUDr. Martina Poršová

Urologické oddělení, Oblastní nemocnice
V. Klementa 147, 293 50 Mladá Boleslav
e-mail: martinaporSch@seznam.cz

Literatura

1. Bailey RR. Management of lower urinary tract infections. *Drugs* 1993; 45(Suppl 3): 134–139.
2. Bartoničková K. Infekce močových cest u urologických nemocných. In: Teplan V, Horáčková M, Běbrová E, Janda J a kol. Infekce ledvin a močových cest v dospělém a dětském věku. Praha: Grada Publishing, 2004: 127–151.
3. Bartoničková K. Nespecifické močové infekce. In: Dvořáček J a kol.: Urologie, díl II, Praha ISV, 1998: 683–738.
4. Bartoničková K. Uroinfekce. Praha: Galén 2000.
5. Bishop MC. Uncomplicated urinary tract infection. *EAU Update Series* 2004; 2: 143–150.
6. Brown JS, Vittinghoff E, Kanaya AM et al. Urinary tract infection on postmenopausal women: effect of hormone therapy and risk factors. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 1045–1052.
7. Harding GKM, Donald AR, Nicolle LE, Thomson MJ, Gray GJ. Long-term antimicrobial prophylaxis for recurrent UTI in women. *Rev Infect Dis* 1982; 4: 438–443.
8. Horáčková M. Infekce močového traktu u dospělých. In: Teplan V, Horáčková M, Běbrová E, Janda J a kol. Infekce ledvin a močových cest v dospělém a dětském věku. Praha: Grada Publishing 2004: 63–91.
9. Chmel R. Močová infekce a inkontinence u žen v postmenopauze. *Lék listy* 2003; 38: 19–22.
10. Kolombo I, Berndt D, Pabišta R, Smetana L, Porš J a kol. Problémy současných STD v naší urologické praxi. *Urolog pro praxi* 2004; 5: 29–30.
11. Kolombo I. Nekomplikované uroinfekce-co je nového a co se změnilo. *Urol List* 2005; 2: 13–29.
12. Krieger JN. Urinary tract infections: What's new? *J Urol* 2002; 168: 2351–2358.
13. Matoušková M, Rollová M. Imunomodulace probiotiky v léčbě recidivujících zánětů dolních močových cest. *Čes urol* 2001; 4: 39 (Abstrakt 52).
14. Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E, Naber KG. Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent UTIs in premenopausal women. *J Urol* 1997; 157: 935.
15. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund Johansen TE, Botto H, Lobel B, Jimenez Cruz F, Selvaggi FP. Guidelines of Urinary and Male Genital Tract Infections. European Association of Urology (Update March 2004)(<http://www.uroweb.org/>).
16. Nicolle LE, Bjornson J, Harding GKM et al. Bacteriuria in elderly institutionalized men. *N Engl J Med* 1983; 309: 1420.
16. Raz R, Stamm WE. A controlled trial in intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. *New Engl J Med* 1993; 329: 753–756.
17. Safir MH, Schaeffer AJ. Urinary tract infections: Simple and complicated. *AUA Update Series* 1997; Volume 16, Lesson 10.
18. Schaeffer AJ. Infections of the urinary tract. In: Campbell's Urology CD-Rom, Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Volume 1, Section 4, Chapter 14, Copyright 2002, Elsevier Science (USA).
19. Stapleton A, Latham RH, Johnson C et al Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA* 1990;264:703–706.
20. Vosti KL. Recurrent UTI's: prevention by prophylactic antibiotics after sexual intercourse. *JAMA* 1990; 264: 703–706.

