

# Brusinky a probiotika – prevence a adjuvantní léčba recidivujících uroinfekcí

Marta Nováčková, Roman Chmel

Gynekologicko-porodnická klinika UK, 2. LF a FN Motol, Praha

**Přehledový článek shrnující dosavadní znalosti o alternativních terapeutických metodách – podávání brusinek a probiotik v léčbě a prevenci infekcí dolních močových cest.**

**Pravidelné užívání brusinkových přípravků po dobu 6–12 měsíců snižuje počet recidiv infekcí dolních močových cest u žen mladšího a středního věku. Slibné výsledky jsou popisovány při podávání probiotik v prevenci a léčbě vaginálních infekcí, zejména bakteriální vaginózy. K validnímu zhodnocení vlivu probiotik na infekce močových cest je třeba dalšího výzkumu a rozsáhlejších studií.**

**Klíčová slova:** brusinky, probiotika, infekce močových cest.

## Cranberry and probiotics – prevention and adjuvant therapy of recurrent urinary tract infections

Cranberry and probiotics – prevention and adjuvant therapy of recurrent urinary tract infections.

Review article on current knowledges of alternative treatment methods – using of cranberry extract and probiotics – in the lower urinary tract infection therapy and prevention.

Regular using of cranberry products during 6–12 month reduces the number of recurrences of lower urinary tract infections in young and middle-aged women. Promising results are described in probiotics used for prevention and treatment of vaginal infections, especially bacterial vaginosis. Further research and larger studies evaluating the effect of probiotics in lower urinary tract infection are required.

**Key words:** cranberry, probiotics, urinary tract infection.

Prakt. Lékáren. 2012; 8(3): 110–112

## Úvod

Infekce dolních močových cest jsou častým onemocněním, které je charakterizováno typickými klinickými projevy (bolest v podbřišku, dysurie, strangurie, urgence, časté močení) a přítomností jednoho nebo více typů bakterií v moči. Akutní infekce jsou obvykle dobře léčitelné běžnými antibakteriálními přípravky v průběhu několika dnů. Odlišný přístup je však třeba volit u uroinfekcí recidivujících, kde je nutné kromě léčby akutní ataky připojit i dlouhodobou adjuvantní terapii, jejíž cílem je zejména prevence recidiv. Adjuvantní formu léčby často představuje dlouhodobé podávání malých dávek močových chemoterapeutik, s tím však může být spojeno velmi závažné epidemiologické riziko nárůstu bakteriální rezistence. Proto je vhodné hledat a využívat i další terapeutické a profylaktické postupy.

## Brusinky

Jednou z možných metod profylaxe a adjuvantní terapie recidivujících infekcí močových cest (IMC) je užívání extraktů z kanadské brusinky (klikva velkoplodá, *Oxycoccus macrocarpus*, synonymum *Vaccinium macrocarpon*). Z plodů těchto brusinek byly izolovány fenolické glykosidy (arbutin, metylarbutin), taniny (katechin, epikatechin), flavonoidy, triterpeny, organické kyseliny, barviva (proanthokyanidiny, anthokyanidiny) a vitaminy (A, C).

Již od dvacátých let minulého století byl opakovaně popisován vliv brusinek na pokles pH moči, nebyl však prokázán bakteriostatický efekt tohoto acidifikačního působení (1). Sobota (2) v roce 1984 jako první popsal schopnost brusinkové šťávy inhibovat adhezenci bakterií *E. coli* k buňkám urotelu. Antiadhezivní účinky byly zjištěny u anthokyanidinů a proanthokyanidinů obsažených v brusinkách. Tyto látky jsou přítomné i v jiných rostlinách, avšak s odlišnými typy vazeb, díky kterým antiadhezivní působení nemají. Dále se předpokládá také vliv kyseliny ellagikové. Účinkem těchto látek dochází k ireverzibilní inhibici adheze zejména uropatogenní *E. coli* s I a P-fimbriemi k uroepitelu (3, 4).

Důležitou složkou brusinek je arbutin (hydrochinon glykosid), který se po perorální aplikaci dostává ve střevě do kontaktu s  $\beta$  glukosidázami a je transformován na hydrochinon. Po resorpci dochází k detoxikaci aglykonů vazbou na kyselinu glukuronovou a sírovou, které jsou vylučovány močí. Alkalická moč, která je podmínkou pro tuto reakci, způsobuje parciální zmýdelnění konjugátů a následně uvolněný hydrochinon působí antibakteriálně inhibicí adheze P-fimbrií k buňkám urotelu (5).

Dalším popsáním účinkem brusinkového koncentráту je schopnost inhibice tvorby biofilmu. Tento efekt byl selektivně popsán v pří-

padě uropatogenní *E. coli* a orálních patogenů *S. mutans* a *P. gingivalis* (4, 6). Přímé antibakteriální působení brusinkových preparátů prokázáno nebylo (4).

Účinek brusinkového koncentráту stoupá s podanou dávkou. Opakovaně byl popsán nižší efekt podávání brusinkových preparátů na prevenci vzniku močových infekcí u starších osob. To může souviset s tím, že účinek je závislý na dostatečné glomerulární filtraci ledvin. Pokud dojde k jejímu snížení, jak se častěji stává ve vyšším věku, k zajištění dostatečné koncentrace v moči je nezbytné podání vyšších dávek brusinkových preparátů (7).

Brusinkové extrakty lze užívat preventivně dlouhodobě, závažné nežádoucí účinky této terapie nebyly popsány (4). Z tohoto důvodu lze brusinkové preparáty použít v prevenci recidivujících infekcí i u predisponovaných gravidních a kojících žen (8).

Z publikovaných studií není zřejmý signifikantní rozdíl v incidenci močových infekcí při podání brusinkového koncentráту ve formě džusu, tablet nebo kapslí.

Již stovky let jsou používány k léčbě infekcí močových cest také listy brusnice brusinky (*Vaccinium vitis-idaea*). Za jejich dezinfekční účinek jsou odpovědné fenolické glykosidy, zejména arbutin. List brusinky se používá jako složka čajových směsí.

## Brusinky a uroinfekce

V odborné literatuře nacházíme publikace prokazující preventivní efekt 6–12měsíčního podávání brusinkových preparátů z plodů klivky velkoplodé u mladých žen s recidivujícími močovými infekcemi. Při tomto dlouhodobém užívání došlo k poklesu recidiv až o 35 %. Efektivita profylaxe ve vyšších věkových kategoriích, stejně jako optimální doporučená dávka a způsob podání (džus, tablety, kapsle) jsou zatím předmětem dalších výzkumů (4, 9).

V multicentrické studii probíhající v České republice, do které bylo zařazeno 215 pacientů (91 % tvořily ženy v průměrném věku 41,6 roku, mužů bylo v souboru 9 %) s recidivujícími IMC, kteří prodělali tři a více recidiv během posledních 12 měsíců, byl podáván extrakt z kanadských brusinek ve formě tablet odpovídající 7 500 mg čerstvých plodů *Vaccinium macrocarpon*. Přípravek byl užíván 1x denně po dobu jednoho roku v tříměsíčních cyklech s měsíční pauzou po každém cyklu. Průměrný počet klinických manifestací IMC klesl z 4,6 (3–7) zaznamenaných během posledních 12 měsíců na 0,76 (0–3) při užívání brusinkových tablet (3). Naopak při pouze krátkodobém podávání brusinkových kapslí jeho pozitivní účinky proti vzniku močových infekcí prokázány nebyly. U 132 žen byly 4 dny před a 5 dní po gynekologické vaginální operaci podávány dvakrát denně kapsle s brusinkovým extraktem odpovídající 17 000 mg čerstvých plodů *Vaccinium macrocarpon*. Při porovnání s kontrolním souborem 154 žen, které neužívaly brusinkový preparát, nebyl zaznamenán nižší výskyt pooperačních infekcí dolních močových cest (10).

Kontiokari a kolektiv (11) sledovali 50 mladých premenopauzálních žen, které po dobu 6 měsíců užívaly denně koncentrát 7,5 g klivky velkoplodé (*Oxycoccus macrocarpus*) a 1,7 g brusnice brusinky (*Vaccinium vitis-idaea*) ve formě džusu. V porovnání s kontrolní skupinou došlo u těchto žen k 20 % poklesu výskytu IMC během doby užívání koncentráту (16 % IDMC vs. 36 %,  $P = 0,023$ ).

Ve studii 150 žen s anamnézou předchozí IMC byly pacientky rozděleny do tří skupin: první skupina užívala džus a tablety s placebem, druhá skupina brusinkový džus a tablety s placebem a třetí skupina džus s placebem a tablety s brusinkovým extraktem. Během 12 měsíců trvání studie došlo k výskytu močové infekce u 32 % žen ze skupiny užívající placebo v porovnání s 20 % ve skupině s brusinkovým džusem a 18 % s brusinkovými tabletami (12).

V roce 2009 byla publikována komparativní studie 137 postmenopauzálních žen srovnávající preventivní vliv šestiměsíčního užívání 500 mg extraktu z brusinek *Vaccinium macrocarpon* a 100 mg trimetoprimu na recidivy uroinfekcí. Výsledky prokázaly pouze mírně lepší efekt trimetoprimu při významně vyšším výskytu nežádoucích účinků oproti užívání brusinkových preparátů (13).

Užívání brusinkových preparátů v prevenci i adjuvantní terapii recidivujících močových infekcí by mělo být k zajištění dostatečného efektu dlouhodobé, ideálně po dobu 12 měsíců a déle. V případě probíhající močové infekce lze tyto preparáty nasadit současně s antibiotickou terapií a poté v jejich podávání pokračovat.

## Probiotika

Probiotika jsou živé mikroorganismy, které při podání v adekvátním množství příznivě ovlivňují zdraví konzumenta (hostitele). Nejčastěji se jedná o laktobacily a bifidobakterie, dále také streptokoky, enterokoky a sacharomycety. Forma, ve které je probiotikum do organismu aplikováno, má obsahovat dostatečné množství životaschopných bakterií, které musí zůstat metabolicky aktivní. Z tohoto důvodu jsou perorální preparáty ve formě potahovaných tablet nebo kapslí. Probiotika produkují substance, které mohou působit inhibičně na grampozitivní a gramnegativní bakterie. K takovým látkám patří organické kyseliny, peroxid vodíku a bakteriociny. Snižují nejen počet živých buněk, ale také ovlivňují metabolismus bakterií a produkci toxinů. Kolonizace probiotiky obecně trvá po dobu suplementace (14).

Při použití probiotik v prevenci a léčbě některých onemocnění jsou diagnózy, u nichž je jejich účinek považován za prokázaný, např. průjemová onemocnění. Pozitivních výsledků bylo dosaženo opakovaně i v léčbě bakteriální vaginózy při vaginální aplikaci laktobacilů (15). Při perorálním podání laktobacilů je popsána normalizace množství vaginálních laktobacilů během 28–60 dní (16). V jiných oblastech pozitivní efekt probiotik prokázán není a považuje se za možný. To platí zatím i pro infekce dolních močových cest. Existuje velké množství studií, ne však dostatečně kvalitních a často pouze s malým počtem pacientů.

## Probiotika a recidivující uroinfekce

U pacientů s recidivujícími infekcemi močových cest bylo testováno podávání laktobacilů ve formě perorálních nebo vaginálních preparátů.

Pouze jedna studie zaměřující se na efekt podání laktobacilů na prevenci uroinfekcí vykazuje statisticky signifikantní redukci recidiv. Jednalo se o randomizovanou zaslepenou studii 55 premenopauzálních žen, které měly v anamnéze čtyři a více infekcí dolních močových cest za rok. Po dobu 12 měsíců si 1x týdně aplikovaly vaginální čípky obsahující *Lactobacillus casei* v. *rhamnosus* GR1 a *Lactobacillus Fermentum* B-54  $1 \times 10^9$ . Došlo k signifikantnímu poklesu recidivujících IMC z 6 na 1,3 infekce u pacientky za rok ( $P = 0,001$ ) (17).

Slibné výsledky popisuje i experimentální pilotní studie Uehara, a kol. (18), kde ženy ve věku 37–80 let užívaly vaginální čípky s *Lactobacillus crispatus* GAI 98332  $1 \times 10^8$  ob den po dobu jednoho roku a došlo u nich k poklesu IMC z průměrných 5 epizod za rok před zařazením do studie na 1,3. Limitací této studie je nízký počet pacientů, pouze 9 zařazených žen. Mechanismus působení laktobacilů v této studii byl vysvětlen produkcí vysoké hladiny peroxidu vodíku, který je v této dávce toxický pro mnoho patogenních mikroorganismů přítomných v pochvě.

Naopak randomizovaná dvojitě zaslepená studie, ve které 47 premenopauzálních žen s anamnézou recidivujících močových infekcí užívalo dvakrát týdně po dobu 26 týdnů vaginální čípky obsahující *Lactobacillus rhamnosus* v množství  $7,5 \times 10^8$  nebo placebo, neprokázala rozdíl v incidenci močových infekcí (19).

Ani perorální užívání 100 ml nápoje obsahujícího  $4 \times 10^{10}$  *Lactobacillus* GG 5 dní v týdnu po dobu jednoho roku nesnížilo výskyt močových infekcí u 50 žen v porovnání se stejnou velkou kontrolní skupinou (11).

Rizikovým faktorem pro vznik uroinfekce je osídlení pochvy, hráze a močové trubice uropatogeny. Z tohoto důvodu je terapie vaginálních zánětů prevencí vzniku močových infekcí, zejména recidivujících (20). Probiotika pomáhají při obnově fyziologické vaginální flóry, podporují léčbu vaginálních infekcí a zabráňují jejím recidivám. Z klinických studií zabývajících se schopností laktobacilů přilnout k vaginální sliznici vyplývá jako optimální kombinace *Lactobacillus rhamnosus* a *Lactobacillus fermentum*. Pro léčbu vaginálních infekcí se používají také *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus brevis* a *Lactobacillus acidophilus*. Při léčbě je třeba dodržet denní dávku více než  $10^9$  kolonyformních jednotek (CFU) (21).

## Závěr

U brusinkových preparátů byl opakovanými studiemi prokázán jejich vliv na prevenci vzniku recidiv infekcí dolních močových cest při dlouhodobém užívání zejména u premenopauzálních

žen. Ve vyšších věkových kategoriích je třeba ještě dalších studií k verifikaci jejich účinku. Dosud chybí dostatečné informace, které by mohly podpořit rutinní využití probiotik v léčbě recidivujících infekcí dolních močových cest. Tento současný stav bude vyžadovat provedení dalších randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií, neboť jedině tak je možné dobře posoudit jejich účinnost a bezpečnost.

Brusinky i probiotika jsou považovány za bezpečné preparáty bez prokázaných výrazných nežádoucích účinků. Je třeba mít na paměti, že se nejedná o léčivé přípravky, ale doplňky stravy. Tyto látky lze využít jako alternativní doplněk terapie standardními léčivými přípravky, zejména v prevenci a adjuvantní léčbě, ovšem s přihlédnutím k jejich možným limitovaným účinkům. Jejich smysluplným využíváním ve vhodných případech lze přispět i ke snížení spotřeby antibiotik a močových chemoterapeutik a tím sekundárně i k redukci neustále stoupající bakteriální rezistence.

*Převzato a upraveno z Urol. praxi, 2011; 12(4): 213–215.*

## Literatura

1. Raz R, Chazan B, Dan M. Cranberry juice and urinary tract infection. Clin Infect Dis 2004; 38(10): 1413–1419.
2. Sobota AE. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. J Urol 1984; 131: 1013–1016.
3. Poduška J. Vliv profylaktického podávání brusinkového extraktu Cran-Max™ – Max brusinky 7500 mg na četnost recidiv infekcí dolních močových cest. Urologie pro praxi 2003; 2: 76–78.
4. Guay DR. Cranberry and urinary tract infections. Drugs 2009; 69(7): 775–807.
5. Slíva J. Doplňky stravy. Triton 2009.
6. Reid G, Hsieh J, Potter P, et al. Cranberry juice consumption may reduce biofilms on uroepithelial cells: pilot study in spinal cord injured patients. Spinal Cord 2001; 39: 26–30.
7. Sumukadas D, Davey P, McMurdo ME. Recurrent urinary tract infections in older people: the role of cranberry products. Age Ageing 2009; 38(3): 255–257.
8. Poršová M, Kolombo I, Porš J, Pabišta R. Možnosti prevence recidivujících infekcí močových cest. Med Pro Praxi 2007; 3: 116–119.
9. Jepson RG, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2008; 1: CD001321.
10. Čadková I, Doudová L, Nováčková M, et al. Perioperační podávání kapslí s brusinkovým extraktem v profylaxi uroinfekcí po gynekologických operacích. Čes Gynek 2009; 74(6): 454–458.
11. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, et al. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. BMJ 2001; 322: 1–5.
12. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products against urinary tract infection in women. Can J Urol 2002; 9: 1558–1562.
13. McMurdo ME, Argo I, Philips G, et al. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. J Antimicrob Chemother 2009; 63(2): 389–395.
14. Nevoral J. Probiotika a jejich praktické užití. Postgraduální medicína 2009; 11: 14–23.
15. Abad CL, Safdar N. The role of lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections – a systematic review. J Chemother 2009; 21: 243–252.
16. Barrons R, Tassone D. Use of lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. Clin Ther 2008; 30(3): 453–468.
17. Reid G, Bruce AW, Taylor M. Instillation of Lactobacillus and stimulation of indigenous organism to prevent recurrence of urinary tract infections. Microecology Ther 1995; 23: 32–45.
18. Uehara S, Monden K, Nomoto K, et al. A pilot study evaluating the safety and effectiveness of Lactobacillus vaginal suppositories in patients with recurrent urinary tract infection. Int J Antimicrob Agents 2006; 28(Suppl. 1): 30–34.
19. Baerheim A, Larsen E, Digranes A. Vaginal application of Lactobacilli in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in women. Scand J Prim Health Care 1994; 12: 239–243.
20. Chmel R, Nováčková M, Brtnický T, et al. Aspekty vztahu močové inkontinence a recidivujících infekcí dolních močových cest u žen z pohledu gynekologa. Gynekolog 2010; 19(5): 167–171.
21. Nováčková D. Vaginální záněty, imunita pochvy a probiotika u postmenopauzálních žen. Klimakterická medicína 2010; 15: 19–20.

## MUDr. Marta Nováčková

Gynekologicko-porodnická klinika  
UK 2. LF a FN Motol  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5  
marta.novackova@seznam.cz

