

# Ο ρόλος των εναλλακτικών μέτρων και των μη αντιβιοτικών φαρμακολογικών παρεμβάσεων στην αντιμετώπιση των υποτροπιαζόντων επεισοδίων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος σε γυναίκες

Κωνσταντίνος Σταματίου<sup>1</sup>, Νεκταρία Ρεκλείτη<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ουρολογική Κλινική, <sup>2</sup> Μικροβιολογικό Τμήμα, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ουρολοιμώξεις είναι συχνές στις γυναίκες και περίπου το 20%-30% των γυναικών με ουρολοιμώξη θα εμφανίσει υποτροπή. Αυτές μπορεί να είναι μια ή περισσότερες. Οι επαναλαμβανόμενες ουρολοιμώξεις είναι ένα ιατρικό πρόβλημα με ιδιαίτερες δυσκολίες στη διαγνωστική προσέγγιση και την αντιμετώπισή του. Ένα πολύ σημαντικό κομμάτι της αντιμετώπισης είναι η προφύλαξη. Λόγω της μακροχρόνιας θεραπείας που απαιτείται και της τάσης για ανάπτυξη αντοχής στην αντιβιοτική αγωγή, οι φυσικές μέθοδοι προφύλαξης και τα εναλλακτικά φάρμακα γίνονται περισσότερο δημοφιλή. Στο παρόν άρθρο παρουσιάζονται τα παραπάνω και συζητείται ο ρόλος τους στην αντιμετώπιση των επαναλαμβανόμενων ουρολοιμώξεων.



**Λέξεις ευρητηρίου:** λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, πρόληψη και έλεγχος, φυσικές μέθοδοι προφύλαξης



Παραπομπή

Κ. Σταματίου, Ν. Ρεκλείτη. Ο ρόλος των εναλλακτικών μέτρων και των μη αντιβιοτικών φαρμακολογικών παρεμβάσεων στην αντιμετώπιση των υποτροπιαζόντων επεισοδίων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος σε γυναίκες. *Επιστημονικά Χρονικά* 2016; 21(3): 215-232

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι γυναίκες εμφανίζουν πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα να νοσήσουν από ουρολοιμώξη από τους άντρες γιατί η γυναικεία ουρήθρα είναι μικρή σε μήκος και ο γειτονικός κόλπος περιέχει βακτήρια. Έχει υπολογιστεί ότι το 25-30% των γυναικών ηλικίας 20-40 ετών θα εμφανίσουν ένα

επεισόδιο ουρολοιμώξης ενώ η πιθανότητα αυτή αφορά λιγότερο από το 5% των ανδρών της ίδιας ηλικιακής ομάδας. Γενικά πάντως, ένα ποσοστό μεταξύ 50 και 60% των ενηλίκων γυναικών παγκοσμίως θα νοσήσει από ουρολοιμώξη κατά τη διάρκεια της ζωής τους [1]. Περίπου στο 20%-30% των γυναικών

αυτών η ουρολοίμωξη θα υποτροπιάσει [2]. Ως υποτροπιάζουσα ορίζεται η ουρολοίμωξη που εμφανίζει τουλάχιστον τρία επεισόδια σε δώδεκα μήνες ή τουλάχιστον δύο επεισόδια σε έξι μήνες [3]. Τα επεισόδια αυτά μπορεί να αφορούν αληθείς υποτροπές (προκαλούνται από τον ίδιο μικροοργανισμό μετά από επαρκή θεραπεία) ή επαναμολύνσεις (προκαλούνται από ένα διαφορετικό μικροοργανισμό ή από τον μικροοργανισμό της αρχικής λοίμωξης μετά από διαπιστωμένη θεραπεία με αρνητική καλλιέργεια ούρων ή ένα επαρκές χρονικό διάστημα -πχ 2 εβδομάδων- μεταξύ των επεισοδίων [4].

Οι περισσότερες υποτροπές συμβαίνουν μέσα στους 3 πρώτους μήνες μετά την αρχική μόλυνση [5]. Αξιοσημείωτα, κάθε επιπλέον επεισόδιο πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο υποτροπής.

Στην πραγματικότητα, η επαναμολύνση είναι πιο συχνή από ό, τι η αληθής υποτροπή και μάλιστα όταν η αρχική μόλυνση προκαλείται από ορισμένα παθογόνα (πχ *E. Coli*) υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος επαναμολύνσης εντός των πρώτων 6 μηνών [6]. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι υποτροπές ή οι επαναμολύνσεις θα σταματήσουν σε 1-2 χρόνια, αν αντιμετωπιστούν σωστά και δοθεί έμφαση στην πρόληψη.

Το πρόβλημα της υποτροπής και της επαναλοίμωξης στη γυναίκα είναι σύνθετο. Ενώ οι υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις στους άντρες συμβαίνουν σχεδόν πάντα όταν συνυπάρχουν παθήσεις ή προδιαθεσικές καταστάσεις για απόφραξη, στάση των ούρων και ανάπτυξη βακτηρίων (όπως η υπερτροφία προστάτη, η χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα, ο σακχαρώδης διαβήτης και

άλλα αίτια νευρογενούς κύστης), αυτό δεν ισχύει στις γυναίκες. Στη γυναίκα, οι ίδιοι ανατομικοί και φυσιοπαθολογικοί λόγοι που υποβοηθούν την μόλυνση είναι αίτια της υποτροπής και της επαναλοίμωξης (εύκολος αποικισμός περιουρηθρικής περιοχής, βραχεία ουρήθρα, σεξουαλική δραστηριότητα, μεταβολές του pH του κόλπου, κήση). Βέβαια, λοιμογόνοι παράγοντες των βακτηρίων (μεγάλη προσκολλητική ικανότητα στο επιθήλιο με ινίδια P, παραγωγή τοξινών όπως η αιμολυσίνη και κολισίνη) αλλά και παράγοντες σχετικοί με την αρχική λοίμωξη (ανθεκτικότητα, επιλογή αντιβιοτικού, διάρκεια θεραπείας) συμβάλουν επιπλέον [7].

Η αντιβιοτική προφύλαξη αποτελεί τη συνηθέστερη μέθοδο πρόληψης. Μπορεί να χορηγείται είτε σε συνεχή χορήγηση με χαμηλές δόσεις καθημερινά ή κάθε δεύτερη μέρα (3 φορές την εβδομάδα) για 6 μήνες ή και περισσότερο (σε συγκεκριμένες περιπτώσεις) είτε μετά τη συνουσία (σε περιπτώσεις που υπάρχει σαφής συσχέτιση της ουρολοίμωξης με τη σεξουαλική πράξη) με μικρή δόση αντιβίωσης μετά την επαφή [8]. Η μακροχρόνια θεραπεία που απαιτείται μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη αντοχής στην αντιβιοτική αγωγή, να αυξήσει την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών και να επιβαρύνει περαιτέρω την ψυχολογική κατάσταση των ασθενών [9]. Για το λόγο αυτό, τα τελευταία χρόνια δίνεται έμφαση στους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθογένεια των υποτροπιαζόντων ουρολοιμώξεων ώστε να προσδιοριστούν οι στρατηγικές προφύλαξης ενώ οι φυσικές μέθοδοι προφύλαξης και τα εναλλακτικά φάρμακα τείνουν να γίνουν περισσότερο δημοφιλή.

## ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός αυτής της συστηματικής ανασκόπησης είναι να αξιολογήσει τον ρόλο των εναλλακτικών μέτρων στην αντιμετώπιση των επαναλαμβανόμενων ουρολοιμώξεων και να συνοψίσει φαρμακολογικές παρεμβάσεις (εκτός από την θεραπεία προφύλαξης με αντιβιοτικά) που έχουν αξιολογηθεί στην πρόληψη των υποτροπιάζόντων επεισοδίων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος σε γυναίκες.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Διεξήχθη αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων MEDLINE, NCBI, Pubmed, Cochrane Library καθώς και σε άλλες ηλεκτρονικές βιβλιοθήκες χρησιμοποιώντας τους όρους: "ουρολοιμώξη", "υποτροπές", "υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις", "προφύλαξη", "αντιβιοτική προφύλαξη", σε συνδυασμό με τις λέξεις κλειδιά: "γαλακτοβάκιλλος", "ασκορβικό οξύ", "προανθοκυανιδίνες", "οιστρογόνα".

Τα άρθρα που επελέγησαν ελέγχθηκαν για την σχετικότητα του περιεχομένου τους με το υπο εξέταση θέμα. Οι βιβλιογραφικές πληροφορίες στα επιλεγμένα άρθρα ελέγχθηκαν για σχετικές δημοσιεύσεις που δεν περιελήφθησαν στην αρχική έρευνα. Οι φυσικοί μηχανισμοί άμυνας, οι τρόποι ενίσχυσής της, οι μέθοδοι προφύλαξης καθώς και τα εναλλακτικά φάρμακα παρατίθενται με σειρά ανάλογη με τον εικαζόμενο ρόλο τους στην αλληλουχία των μηχανισμών που σχετίζονται με την λοίμωξη.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος είναι κατά κανόνα ανιούσες και οφείλονται σχεδόν πάντα σε εποικισμό του από στελέχη της φυσιολογικής μικροβιολογικής χλωρίδας του εντέρου (ο κύριος παράγοντας που ευθύνεται για την ουρολοιμώξη είναι το βακτήριο *Escherichia coli*) και πολύ σπανιότερα του κόλπου ή του δέρματος. Φυσικοί αμυντικοί μηχανισμοί έναντι της λοίμωξης απαντώνται στον κόλπο, στην ουρήθρα και την ουροδόχο κύστη.

Το επιθήλιο του κόλπου περιέχει γλυκογόνο (οιστρογόνα). Αποικίζεται από τον γαλακτοβάκιλλο που μεταβολίζει το γλυκογόνο και παράγει υπεροξειδίο υδρογόνου και γαλακτικό οξύ διατηρώντας όξινο το pH (5.0). Θεωρείται ότι το όξινο περιβάλλον αναστέλλει την ανάπτυξη μικροβίων ενώ αντίθετα τα αλκαλικά ούρα μάλλον αυξάνουν την πιθανότητα ανάπτυξης βακτηρίων που μπορεί να οδηγήσει σε ουρολοιμώξη.

Η αλλοίωση του κοιλιακού pH και η τοπική μόλυνση με τη μεταφορά μικροβίων από την περιναϊκή χώρα που οδηγούν σε αποικισμό της περιοχής γύρω από το στόμιο της ουρήθρας από βακτηριακούς λοιμογόνους παράγοντες αποτελεί το συχνότερο αίτιο ανάπτυξης ουρολοιμώξεων. Συνηθέστερος μηχανισμός είναι η σεξουαλική πράξη καθότι συνδυάζει τα παραπάνω με αύξηση της θερμοκρασίας στην περιοχή. Σε επίρρωση των παραπάνω, έχει αποδειχθεί ότι μετά τη σεξουαλική επαφή, οι περισσότερες γυναίκες έχουν ένα σημαντικό αριθμό βακτηρίων στα ούρα τους, τα οποία φυσιολογικά αποβάλλονται σε 24 ώρες [10]. Μάλιστα προηγηθείσα πρωκτική επαφή

αυξάνει τις πιθανότητες ουρολοιμώξεως, αφού στον πρωκτό «φιλοξενούνται» φυσιολογικά τα τυπικά μικρόβια των ουρολοιμώξεων (πχ. E.Coli). Έντονη, συχνή και παρατεταμένη επαφή επίσης συνεπάγεται αυξημένη πιθανότητα ουρολοιμώξεων.

Άλλοι μηχανισμοί είναι η εισαγωγή ξένων σωμάτων καθώς και η πλημμελής υγιεινή της πρωκτογεννητικής χώρας αλλά και η ενδοκολπική χρήση ακατάλληλων για την περιοχή σκευασμάτων υγιεινής (αντιβακτηριακά, καθαριστικά υγρά αλκαλικού pH και λιπαντικές ουσίες). Με τον συνδυασμό των παραπάνω όπως για παράδειγμα σε γυναίκες που χρησιμοποιούν διάφραγμα ή σπερματοκτόνες ουσίες για αντισύλληψη μπορεί να ευνοηθεί περαιτέρω η ανάπτυξη των μικροβίων [11].

Με εξαίρεση το αρχικό τμήμα της ουρήθρας, το ουροποιητικό σύστημα θεωρείται στείρο μικροβίων [12]. Δεν είναι γνωστό με ποιόν παθοφυσιολογικό τρόπο οριοθετείται ο αποικισμένος από την υπάρχουσα χλωρίδα (CNS, διφθεροειδή, μη-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι, κ.α) βλεννογόνο του ουροποιητικού από τον υπόλοιπο άσηπτο. Φαίνεται πως οι παθογόνοι μικροοργανισμοί που εισέρχονται στην ουρήθρα και ανταγωνίζονται τη φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα της, τον διαταράσσουν και τα μικρόβια εισέρχονται στα ενδότερα. Ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός για το γενικό πληθυσμό ωστόσο, σε γυναίκες στην εμμηνόπαυση, η ταχεία μείωση των οιστρογόνων προκαλεί βαθμιαία αύξηση του κολπικού pH λόγω της μείωσης των γαλακτοβακίλλων του κόλπου. Ακολουθεί ο αποικισμός τόσο του κόλπου όσο και της ουρήθρας με παθογόνα βακτήρια που ευνοούνται σε αλκαλικό περιβάλλον [13].

Είναι πιθανό, τραυματισμοί (κυρίως κατά τη σεξουαλική πράξη) ή παραμορφώσεις της ουρήθρας (κυρίως με την εμμηνόπαυση) να συμβάλλουν στον παραπάνω μηχανισμό. Δεδομένης της διαφοράς στην σημαντικότητα των τραυματισμών της γυναικείας σε σχέση με την ανδρική ουρήθρα, δεν υπάρχουν μεγάλες μελέτες για τους πρώτους. Είναι ωστόσο σαφές ότι λόγω της στενής ανατομικής σχέσης με τα έξω γεννητικά όργανα η ουρήθρα στη γυναίκα εκτίθεται σε τραυματισμούς κατά τη συνουσία ή κυριότερη επιπλοκή των οποίων είναι οι ουρολοιμώξεις [14]. Άλλη μελέτη έδειξε ότι οι γυναίκες με ιστορικό ουρολοιμώξεως είναι πιο ενεργές σεξουαλικά από ότι οι γυναίκες χωρίς ιστορικό ουρολοιμώξεως. Επιπλέον στοιχεία από αυτή τη μελέτη έδειξαν ότι η αυξημένη σεξουαλική δραστηριότητα προηγείται συνήθως της εμφάνισης ουρολοιμώξεως, καθώς και ότι η στάση με την γυναίκα σε ανώτερη θέση συνδέεται συχνότερα με την έναρξη μιας ουρολοιμώξεως [15].

Το κατώτερο τμήμα της ουρήθρας είναι ευαίσθητο στα οιστρογόνα. Καθώς η εμμηνόπαυση συνδέεται με δραματική πτώση στην παραγωγή οιστρογόνων, το επιθήλιο υφίσταται ατροφικές μεταβολές που καθιστούν την ουρήθρα δομικά ευάλωτη. Ο συνδυασμός με άλλες παραμορφώσεις που επίσης συνδυάζονται με την εμμηνόπαυση (πχ. κυστεοκήλη, πρόπτωση της κύστης) θα δώσει την ευκαιρία στα βακτήρια να φτάσουν τον υποκείμενο ιστό, όπου μπορούν να κρύβονται και να παραμείνουν μέχρι να ενεργοποιηθούν για να προκαλέσουν μια νέα μόλυνση [16].

Γενικά, ως απάντηση στη λοίμωξη οι ουρηθρικοί αδένες παγιδεύουν τα μικρόβια

στις εκκρίσεις τους, διεγείρουν την τοπική παραγωγή ανοσοσφαιρινών και την ενεργοποίηση των κυτταροκινών και των ντεφενσινών, ενώ η ροή των ούρων εμποδίζει την προώθηση της λοίμωξης παρασύροντας τα ελεύθερα μικρόβια αλλά και αποκολλημένα ουρηθρικά κύτταρα στα οποία έχουν προσκολληθεί μικρόβια [17]. Η εξάπλωση της λοίμωξης όπισθεν των ουρηθρικών αδένων μπορεί να οφείλεται άμεσα ή έμμεσα σε ανεπάρκεια ή έκπτωση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος τοπικά ή συστηματικά. Αν και υπάρχουν ενδείξεις ανοσολογικών ανωμαλιών σε γυναίκες με ευπάθεια σε υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις, στην πραγματικότητα, ανεξάρτητα από τα επίπεδα των αντιμικροβιακών πεπτιδίων, μια μαζική είσοδος μικροβίων (όπως συμβαίνει μετά τη σεξουαλική επαφή) απλά υπερνικά τις δυνατότητες των ουρηθρικών αδένων [18].

Η περαιτέρω ανάπτυξη των μικροβίων ευνοείται από βλάβες του ουροθηλίου. Ένας από τους μηχανισμούς που έχουν προταθεί για να εξηγήσουν την ευπάθεια ορισμένων γυναικών και τον αυξημένο κίνδυνο επαναλαμβανόμενων ουρολοιμώξεων είναι η δυσλειτουργία του στρώματος μουκοπολυσακχαριδίου (γλυκοζαμινογλυκάνη - GAG), το οποίο καλύπτει το επιθήλιο της ουροδόχου κύστης [19]. Στην πραγματικότητα καθώς τα GAGs φέρουν αρνητικό ηλεκτρικό φορτίο έχουν μια ισχυρή τάση να προσκολλώνται στα θετικά φορτισμένα άτομα υδρογόνου και μόρια νερού διατηρώντας έτσι ένα σταθερό στρώμα νερού ως επικάλυψη του ουροθηλίου της ουροδόχου κύστης. Εκτός της υψίστης σημασίας για τη ρύθμιση της διαπερατότητας των ουροφόρων οδών το στρώμα

μουκοπολυσακχαριδίου εμποδίζει την προσκόλληση των βακτηρίων [20].

Σε ειδικούς πληθυσμούς, όπως σε γυναίκες με χρόνια κυστίτιδα ή γυναίκες στην εμμηνόπαυση, δύναται να πάσχει και το ίδιο το ουροθήλιο. Η ασυνέχεια του ουροθηλίου θα δώσει την ευκαιρία στα βακτήρια να αποικίσουν τον αυλό. Εάν ο αριθμός των βακτηρίων δεν μειωθεί από την παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων από τα επιθηλιακά κύτταρα, θα έχει την ευκαιρία να πολλαπλασιαστεί και να προκαλέσει μια νέα μόλυνση στο ουροποιητικό σύστημα. Ένα τελευταίο μέσο αποτροπής της εγκατάστασης της ουρολοιμώξης είναι οι συσπάσεις του εξωστήρα και το παραγόμενο ρεύμα των ούρων που εμποδίζουν τον περαιτέρω αποικισμό της κύστης από βακτήρια. Γυναίκες που αναβάλλουν την ούρηση όταν βρίσκονται σε εξωτερικούς χώρους, αλλά και γυναίκες που ουρούν όρθιες με αποτέλεσμα να μην χαλαρώνουν τους μυς του πυελικού εδάφους και να μην έχουν μία φυσιολογική ούρηση έχουν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν ευκαιριακές ουρολοιμώξεις. Εάν δε η ευκαιριακή ουρολοιμώξη δεν αντιμετωπιστεί σωστά, δηλαδή πέρα από την ενδεικνυόμενη φαρμακευτική αγωγή, με αλλαγή στις καθημερινές συνήθειες ούρησης, τότε οι υποτροπές και οι επαναμολύνσεις είναι συχνές [21].

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές σε γυναίκες με υποτροπή της ουρολοιμώξης μέσα σε 2 εβδομάδες, λαμβάνεται καλλιέργεια ούρων και συνιστάται αξιολόγηση του

ουροποιητικού και του συστήματος καθότι ένα μικρό ποσοστό των γυναικών μπορεί να έχουν ανατομικό πρόβλημα που τους προδιαθέτει σε ουρολοιμώξεις.

Σε κάθε άλλη περίπτωση γυναίκας με υποτροπιάζουσα λοίμωξη μια σειρά μέτρων και μη αντιβιοτικών φαρμάκων μπορούν να χρησιμοποιηθούν εμπειρικά ή φαινοτυπικά (κατα περίπτωση) στην πρόληψη της υποτροπής η/και την αποφυγή της επαναμόλυνσης.

Συνήθειες που σχετίζονται με την υγιεινή των γεννητικών οργάνων όπως το μη πλύσιμο των γεννητικών οργάνων πριν και μετά την επαφή και το σκούπισμα της περιναϊκής χώρας μετά την κένωση του εντέρου με κατεύθυνση από πίσω προς τα εμπρός συνδέθηκαν σε μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντικές αναλύσεις με την εμφάνιση ουρολοιμώξεων [22,23]. Δεν είναι γνωστό σε ποιο βαθμό η θεραπεία αυτών των συνηθειών μειώνει την πιθανότητα νόσησης αλλά τα μέτρα επιτυγχάνουν την μείωση του μικροβιακού φορτίου και τη αποφυγή μεταφοράς μικροβίων από τον πρωκτό στην ουρήθρα και τον κόλπο. Επιπλέον, συνιστάται να αποφεύγεται το παρατεταμένο λουτρό καθώς επιτρέπει στα βακτήρια της περιναϊκής περιοχής να μετακινηθούν προς την ουροδόχο κύστη. Μολαταυτα το ντους ή το μπάνιο δεν έχουν κανένα αποδεδειγμένο όφελος στην πρόληψη των λοιμώξεων<sup>24</sup>. Αξιοσημείωτα, ο ρόλος της υγιεινής των γεννητικών οργάνων ως προδιαθεσικός παράγων για λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος αμφισβητείται δεδομένου ότι συχνά συνδιάζονται με άλλες συνήθειες ή λειτουργικές ανωμαλίες όπως αραιές ουρήσεις, φτωχή πρόσληψη υγρών, λειτουργική κατακράτηση κοπράνων,

παρεμπόδιση της ροής των ούρων και πρόπτωση των γεννητικών οργάνων [24].

Επιπλέον, η υπερβολική καθαριότητα με χρήση αντισηπτικών και αρωματικών ειδών υγιεινής, μεταβάλλουν την οξύτητα του κόλπου και την ισορροπία της φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας αποτελώντας πιθανό προδιαθεσικό παράγοντα λοίμωξης [25]. Αντίστοιχα θα πρέπει να αποφευχεται η χρήση σπερματοκτόνου ζελέ γιατί καταστρέφει και την φυσιολογική χλωρίδα του κόλπου με αποτέλεσμα τον αποικισμό του με παθογόνα βακτήρια [26].

Αν και η εμμηνόρροια μόνη, δεν συσχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο ουρολοιμώξεων, οι συνθήκες υγιεινής κατά την φάση αυτή έχουν αποδειχθεί ότι συμβάλλουν στην εμφάνιση ουρολοιμώξεων [26]. Συνιστάται αποφυγή των σεξουαλικών επαφών κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως και χρήση ταμπόν καθότι διατηρούν την περιοχή της ουρήθρας ξηρότερη (σε σχέση με τις σερβιέτες) περιορίζοντας έτσι βακτηριακή υπερανάπτυξη [27]. Για τον ίδιο λόγο συνιστάται αποφυγή της χρήσης πολύ στενών ρούχων και συνθετικών εσωρούχων [28].

Η λήψη άφθονων υγρών -οκτώ έως δέκα ποτήρια κάθε μέρα με μεσοδιαστήματα 2 ωρών- συνδέεται παραδοσιακά με την ανακούφιση των συμπτωμάτων της ουρολοιμώξεων. Μια πρόσφατη *in vitro* μελέτη απέδειξε ότι ιδιαίτερα το νερό προσφέρει όφελος τόσο στην προφύλαξη όσο και στη θεραπεία των ουρολοιμώξεων ως αποτελέσματα αραιώσης του αριθμού των βακτηρίων στα ούρα [28]. Εναλλακτικά προτείνεται η λήψη μαγειρικής σόδας (ένα κουταλάκι του γλυκού μαγειρική σόδα σε

μισό φλιτζάνι νερό μία ή δύο φορές την ημέρα). Αν και ο συνδυασμός αυτός θεωρείται ότι μπορεί να μειώσει τα συμπτώματα της ουρολοιμώξεως, συμπεριλαμβανομένου του πόνου και του καύσου κατά την ούρηση, δεν παρέχει οφέλη στην πρόληψη της λοίμωξης αφού είναι μια αλκαλική ένωση που μειώνει την οξύτητα των ούρων.

Σε καταστάσεις με αραιές ουρήσεις, συνίσταται η αύξηση της πρόσληψης υγρών και η κένωση της κύστης τουλάχιστον κάθε 4 ώρες κατά τη διάρκεια της ημέρας ακόμη και αν δεν είναι άμεση η ανάγκη ή να αδειάσει η κύστη. Το μέτρο έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό στη μείωση της εμφάνισης βακτηριουρίας σε υπερήλικες [29].

Σε ότι αφορά τις σχετιζόμενες με τη σεξουαλική επαφή υποτροπές, προτείνεται η πόση επιπλέον 1-2 ποτηριών νερού και η ούρηση πριν και μετά τη σεξουαλική επαφή. Επιπλέον, ύστερα από μεγάλης διάρκειας και έντασης επαφή που αυξάνει τη θερμοκρασία και προκαλεί ερεθισμό ή μικροτραυματισμούς συνιστάται πλύσιμο με άφθονο κρύο νερό και καλή ενυδάτωση. Ειδικά για το πρωκτικό σεξ συνιστάται πλύσιμο με σαπούνι ή ένα μη ιωδιούχο αντισηπτικό ενώ σε ορισμένες ασθενείς συνιστάται να λάβουν είτε ένα αντισηπτικό του ουροποιητικού συστήματος είτε αντιβιοτικά μετά από τη σεξουαλική δραστηριότητα.

Το Cranberry (βακκίνιο) αποτελεί ένα παραδοσιακό φάρμακο για τη θεραπεία και την πρόληψη της λοίμωξης του ουροποιητικού. Χρησιμοποιείται σε μορφή χυμού, αποξηραμένων φρούτων αλλά και σκευασμάτων (κάψουλες ή χάπια) τα τα

οποία περιέχουν συμπυκνωμένο εκχύλισμα. Μελέτες εντοπίζουν την βακτηριοστατική δράση του σε ένα συστατικό του, τις προανθοκυανιδίνες [30]. Σε σύγκριση με τις προανθοκυανιδίνες άλλων καρπών αυτές των cranberries είναι δομικά διαφορετικές και φαίνεται ότι αναστέλλουν την σύνδεση ορισμένων βακτηρίων σε υποδοχείς των ουροεπιθηλιακών κυττάρων. Η αντιπροσκολλητική δράση μπορεί να διαρκέσει 10 ώρες [31]. Ωστόσο ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Από το 1994 έως σήμερα ένας αριθμός μελετών έχουν δείξει άλλοτε άλλης σημαντικότητας μείωση του αριθμού των αποικιών των P-fimbriated E. coli στις καλλιέργειες ούρων [32,33], μείωση στο ποσοστό των ουρολοιμώξεων και τη συχνότητα των υποτροπών τους [34,35], καθώς και αύξηση των ελευθέρων νόσου διαστημάτων [36,37]. Οι διαφορές στην αποτελεσματικότητα των δημοσιευμένων μελετών οφείλονται στη διαφορετική φόρμα (χυμοί ή χάπια), τη μη τυποποιημένη χημική σύνθεση των διαθέσιμων προϊόντων και την ποικιλία των δόσεων. Αξιοσημείωτα, η καθημερινή δόση στην αρχική μελέτη ήταν 300 ml ενώ στις μεταγενέστερες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν μεγαλύτερες δόσεις. Επιπλέον, οι χυμοί περιέχουν σε ποσοστό μέχρι 27% τα δραστικά συστατικά του cranberry ενώ το υπόλοιπο είναι νερό και φρουκτόζη. Αντίθετα τα τυποποιημένα προϊόντα cranberry κάψουλες περιέχουν μόνο τα δραστικά συστατικά [38]. Τέλος όταν το εκχύλισμα cranberry συγκρίθηκε με χαμηλής δόσης αντιβιοτική προφύλαξη στην πρόληψη των επαναλαμβανόμενων ουρολοιμώξεων βρέθηκε λιγότερο αποτελεσματικό αλλά δεν επηρέασε την

φυσιολογική χλωρίδα όπως η αντιβίωση [39,40].

Η Σιμετιδίνη είναι ανταγωνιστής των Η2-υποδοχέων της ισταμίνης. Ανταγωνίζεται τη δράση της και ελαττώνει την παραγωγή πεψίνης στο στομάχι. Εκτός από την αντιεκκριτική της δράση η σιμετιδίνη έχει κυτταροπροστατευτικές, αντιπολλαπλασιαστικές και ανοσορυθμιστικές ιδιότητες [41]. Λόγω των τελευταίων καθώς και της αναπλαστικής δράσης της θα μπορούσε να διαδραματίσει κάποιο ρόλο στην πρόληψη των επανα-λαμβανόμενων ουρολοιμώξεων. Έχει μελετηθεί η δράση της σε φλεγμονώδεις καταστάσεις της ουροδόχου όπου φαίνεται να προσφέρει αποτελεσματική ανακούφιση από τα συμπτώματα [42,43], αλλά δεν υπάρχουν μελέτες σε γυναίκες με υποτροπές ουρολοιμώξεων. Αξιοσημείωτα, δεν βρέθηκε καμία εμφανής ιστολογική αλλαγή στον κυστικό βλεννογόνο μετά από τη θεραπεία οπότε ο μηχανισμός ανακούφισης των συμπτωμάτων παραμένει αδιευκρίνιστος [44].

Ο γαλακτοβάκιλλος περιέχεται στο ξινόγαλα, στο πρόβειο γιαούρτι αλλά πρόσφατα διατίθεται και σε κολπικά υπόθετα. Έχει αποδειχθεί ότι προφυλάσσει από τις ουρολοιμώξεις και τις κολπίτιδες (μυκητιάσεις). Ο ακριβής αντιβακτηριακός μηχανισμός δράσης τους παραμένει άγνωστος αλλά μάλλον βασίζεται στην ικανότητά του να προσκολλάται στο κολπικό επιθήλιο και να αποικίζει τον κόλπο. Ανταγωνιζόμενο τα ουροπαθογόνα βακτηρια για τις περιοχές προσκόλλησης παρεμποδίζει την προσκόλληση, την ανάπτυξη, και τον αποικισμό από αυτά [45]. Επιπλέον διατηρεί όξινο το pH του κόλπου και παράγει αντιμικροβιακές ενώσεις (υπεροξειδίου του υδρογόνου, γαλακτικό οξύ, βακτηριοσίνη),

που είναι σημαντικές για την απομείωση του αποικισμού από παθογόνους μικροοργανισμούς [46]. Μια μελέτη διαπίστωσε ότι η δράση γαλακτοβάκιλλου αναστέλει την παραγωγή IL-8 από τα επιθηλιακά κύτταρα (που είναι αποτέλεσμα αυξημένης παραγωγής της αντιφλεγμονώδους κυτοκίνης IL-6), διατηρώντας έτσι την ομοιότητα του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος [47].

In vitro και κλινικές μελέτες έδειξαν ότι οι γαλακτοβάκιλλοι μπορούν, εκτός από την αποκατάσταση της φυσιολογικής μικροχλωρίδας του ουρογεννητικού μέσω οξίνισης του περιβάλλοντος τους, μετατοπίζουν επίσης τα προσκολλημένα στελέχη *Escherichia coli* και επιτυγχάνουν σημαντική μείωση στις υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις [48-50]. Ωστόσο, υπάρχουν κλινικές μελέτες που δεν δείχνουν κανένα πλεονέκτημα όσον αφορά την πρόληψη ουρολοιμώξεων με την προφύλαξη με *Lactobacillus* σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή καμία θεραπεία [39,51,52]. Τέλος όταν οι γαλακτοβάκιλλοι συγκρίθηκαν με χαμηλής δόσης αντιβιοτική προφύλαξη στην πρόληψη των επαναλαμβανόμενων ουρολοιμώξεων βρέθηκαν λιγότερο αποτελεσματικό αλλά δεν επηρέασαν την αντίσταση στα αντιβιοτικά όπως η αντιβίωση [53].

Η συσσωρευμένη εμπειρία στην αντιμετώπιση της διάμεσης κυστίτιδας με εξωγενές γλυκοζαμινογλυκάνες όπως ηπαρίνη, θειική χονδροϊτίνη (Uracyst), υαλουρονικό (Cystistat) ή το ημι-συνθετικό πολυθειικής πεντοζάνης (Elmiron), οδήγησε στην δοκιμή κάποιων από τις παραπάνω ουσίες στην θεραπεία των υποτροπών της βακτηριακής κυστίτιδας [54]. Καθότι ένα



ποσοστό αυτών των υποτροπών σχετίζονται με την απώλεια του φυσικού στρώματος γλυκοζαμινογλυκανών ως αποτέλεσμα της ουρολοιμώξης, και με δεδομένη την ιδιότητά των εξωγενών γλυκοζαμινογλυκανών (κυρίως της θειικής χονδροϊτίνη και της θειική ηπαρίνης) να επικαλύπτουν την επιφάνεια της ουροδόχου κύστης με ένα σταθερό στρώμα, παραπάνω δοκιμή είναι απόλυτα δικαιολογημένη [55].

Η ηπαρίνη είναι ετεροπολυσακχαρίτης που αποτελείται από επαναλαμβανόμενες δισακχαρικές μονάδες ουρονικού οξέος και γλυκοζαμίνης. Η αμινο-ομάδα της γλυκοζαμίνης και μερικές υδροξυλομάδες της γλυκοζαμίνης και του ουρονικού οξέος είναι εστεροποιημένες με θειικές ομάδες, προσδίδοντας υψηλό αρνητικό φορτίο στο μόριο. Η φυσική της θέση, η σύνθεση και οι ιδιότητές της δικαιολογούν τη χρήση της ως μέσο επισκευής/συντήρησης του φυσικού στρώματος μουκοπολυσακχαριδίου της κύστης. Σε μια πιλοτική μελέτη θεραπείας 6 εβδομάδων, η εβδομαδιαία έγχυση (heparin 40,000 U, 2% lidocaine 8 ml, sodium bicarbonate 4 ml) πέτυχε 78% ανταπόκριση (μείωση μεγαλύτερη από 50% του ποσοστού της ουρολοιμώξης) στη θεραπεία [56]. Δεν υπάρχουν προς το παρόν άλλες δημοσιευμένες μελέτες που να επιβεβαιώνουν το αποτέλεσμα αυτό.

Το υαλουρονικό οξύ (Cystistat) είναι μια γλυκοζαμινοπρωτεΐνη, που αποτελεί κύριο δομικό συστατικό του ανθρώπινου οργανισμού. Παράγεται από τους ινοβλάστες και έχει ελαστικές και κολλώδεις ιδιότητες. Σε μια κλινική μελέτη οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε 4 εβδομαδιαίες εγχύσεις, έπειτα σε μία μηνιαία αναμνηστική για 4 μήνες. Οι ασθενείς ήταν ελεύθεροι νόσου κατά τη

διάρκεια της πένταμηνιας φάσης θεραπείας και 70% εξ αυτών ήταν ελεύθερα-υποτροπής στο τέλος ενός έτους παρακολούθησης [57]. Μια μελέτη σε δυσκολότερο υπόστρωμα (καρκινοπαθείς με οστικές μεταστάσεις που υποβάλλονταν σε ακτινοβολία φέροντες μόνιμο καθετήρα), έδειξε ότι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε εγχύσεις Cystistat είχαν 5,7 φορές μείωση του επιπολασμού της ουρολοιμώξης κατά την περίοδο νοσηλείας σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου [58].

Η D-Mannose σε *in vitro* και *in vivo* πειραματικές μελέτες φαίνεται ότι μπορεί να εμποδίσει την προσκόλληση ουροπαθογόνων βακτηρίων (με τύπου 1 και P ινίδια) στα ουροεπιθηλιακά κύτταρα [59,60]. Σε μια κλινική μελέτη η καθημερινή λήψη 2 γραμμαρίων D-μαννόζη για έξι μήνες, συγκρίθηκε με αντίστοιχης διάρκειας αντιβιοτική προφυλακτική θεραπεία με νιτροφουραντοΐνη, ή χωρίς προφύλαξη. Το ποσοστό των επαναλαμβανόμενων ουρολοιμώξεων ήταν αντίστοιχο για τις ομάδες D-Mannose και νιτροφουραντοΐνης, και συντριπτικά μικρότερο της ομάδας χωρίς προφύλαξη [61]. Δεν υπάρχουν άλλες αξιολογικές μελέτες και ακόμα, η ύπαρξη ανθεκτικών στη mannose κροσσοφόρων (MR/P fimbria and P mirabilis fimbria) στελεχών *Proteus* περιορίζει τρόπον τινά την χρησιμότητά τους [62].

Η πιδοτιμόδη (Polimod) είναι ένα πρωτότυπο, υψηλής καθαρότητας συνθετικά παραγόμενο διπεπτιδίο με ανοσοδιεγερτικές ιδιότητες. Χορηγούμενο από του στόματος, έχει την ιδιότητα να επηρεάζει ευνοϊκά τα διάφορα στάδια της ανοσιακής απάντησης: προκαλεί άμεση ενεργοποίηση της φαγοκυττάρωσης των ουδετερόφιλων και των

μονοπύρηνων, διεγείρει τη χημειοταξία των φαγοκυττάρων και διεγείρει τα κύτταρα φυσικούς φονείς (NK-cells) [63]. Αναφέρεται ότι επαναφέρει την αναλογίας T helper/T suppressor σε φυσιολογικές τιμές (>1) και ότι αυξάνει την παραγωγή αντισωμάτων από τα B- λεμφοκύτταρα στο αίμα (IgG) και τις εκκρίσεις (IgA) [64]. Τέλος, η πιδοτιμόδη αυξάνει την παραγωγή των κυτταροκινών ιντερλευκίνης-2 (IL-2) και ιντερφερόνης-γ (IFN-γ) από τα T-λεμφοκύτταρα [65]. Με βάση τις παραπάνω ιδιότητες ενδείκνυται ως ανοσοδιεγερτική θεραπεία σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Σε πολλαπλές μελέτες σε υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού η πιδοτιμόδη ως θεραπεία πρόληψης έχει αποδειχθεί αποτελεσματική επιτυγχάνοντας μείωση του αριθμού, της συχνότητας αλλά και της διάρκειας των λοιμωδών υποτροπών σε ποσοστό στατιστικά σημαντικό. Μια δημοσιευμένη μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς έδειξε ταχύτερη ανάρρωση με πιδοτιμόδη από ό, τι με το εικονικό φάρμακο καθώς και σημαντική μείωση του κινδύνου υποτροπών (69%) μετά το οξύ επεισόδιο [66]. Αν και χορηγείται κατά την λοίμωξη μπορεί να δωθεί προληπτικά ως θεραπεία συντήρησης διάρκειας 60 ημερών σε περίοδο που ο ασθενής δε διατρέχει λοίμωξη. Ωστόσο, δεν υπάρχουν μεγαλύτερες πολυκεντρικές μελέτες ούτε δημοσιευμένη εμπειρία για ενήλικες ασθενείς.

Άλλα ανοσοδιεγερτικά είναι τα εμβόλια με κεκαθαμένα στελέχη ουροπαθογόνων. Το UroVaxom είναι εκχύλισμα *E. coli* (παρασκεύασμα ανοσοενεργών συστατικών από 18 υπότυπους του *E. coli*) που είναι το κατ'εξοχήν υπεύθυνο μικρόβιο για την πλειοψηφία των λοιμώξεων

του ουροποιητικού. Ο μηχανισμός δράσης του δεν είναι αποσαφηνισμένος. Πιστεύεται ότι διεγείρει το ανοσοποιητικό σύστημα και βελτιώνει τη φυσική άμυνα. In vitro μελέτες έδειξαν ότι διεγείρει τα T-λεμφοκύτταρα, επάγει την παραγωγή της ενδογενούς ιντερφερόνης και αυξάνει τα επίπεδα της IgA στα ούρα. Πειραματικές μελέτες έδειξαν σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα των IL-6 και IFN-gamma μετά την αγωγή με εκχύλισμα *E. coli* [67]. Επιπλέον παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη διαφορά στο βαθμό της φλεγμονής (οίδημα, αιμορραγία, λευκοκυτταρική διήθηση), με την ομάδα που έλαβε εκχύλισμα *E. coli* να παρουσιάζει χαρακτηριστικά πολύ πιο ήπια μορφή φλεγμονής [68].

Μια μετα-ανάλυση των μελετών που πραγματοποιήθηκαν κατά την τελευταία δεκαετία έδειξε υπεροχή του εκχυλίσματος *E. coli* σε όλες τις μελέτες, σε σχέση με τη μείωση των συμπτωμάτων και της συχνότητας των υποτροπών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [69]. Δυο πρόσφατες μελέτες (μια εκ των οποίων εστιάζει ειδικά σε γυναίκες με υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις) επιβεβαιώνουν την ισάξια αποτελεσματικότητα του εκχυλίσματος *E. coli* με πολλά από τα συνιστώμενα σε καθημερινή δόση αντιβιοτικά σαν θεραπεία χημειοπροφύλαξης χωρίς μάλιστα την αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά [70,71].

Το SolcoUrovac είναι ένας συνδυασμός 10 βακτηριδίων αδραντοποιημένων δια της θερμότητας (έξι διαφορετικών οροτύπων του ουροπαθογόνου *E. coli*, και ένα υπότυπο από απο τα: *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, και *Enterococcus faecalis*). Το

εμβόλιο χορηγείται ως κολπικό υπόθετο. Ο μηχανισμός δεν είναι γνωστός αλλά φαίνεται ότι κυρίως επάγει τις ανοσοσφαιρίνες G και A στον ουρογεννητικό σωλήνα, μειώνοντας έτσι τις πιθανές για αποικισμό του κόλπου και της ουροδόχου κύστης απο ουροπαθογόνων [72]. Μια προκαταρκτική μελέτη παρουσίασε σημαντική μείωση στις λοιμώξεις έναντι του placebo, ενώ το 80% των ασθενών ήταν χωρίς λοίμωξη για ένα χρόνο [73]. Αξιοσημείωτα, η πρωτογενής ανοσοποίηση με αναμνηστικούς εμβολιασμούς εξασφαλίζει ένα παρατεταμένο διάστημα επανεμφάνισης των ουρολοιμώξεων, σε σύγκριση με μόνο την πρωτογενή ανοσοποίηση ή το εικονικό φάρμακο [74].

Όπως προαναφέρθηκε, τα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν μια διττή επίδραση της μείωσης των οιστρογόνων στην παθογένεση των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος καθότι επάγουν δομικές και χημικές αλλαγές στο ουρογεννητικό σωλήνα όπως η δυσχερής έξοδος των ούρων ή αλλαγές στη μικροχλωρίδα του κόλπου οι οποίες διευκολύνουν τις ουρολοιμώξεις. Η τοπική εφαρμογή οιστρογόνων μπορεί να αντιστρέψει εν μέρει τουλάχιστον αυτές τις αλλαγές. Επιπλέον το οιστρογόνο δρα στο επιθήλιο με τρόπο ανάλογο των γλυκοζαμινογλυκανών ώστε επουλώνει κενά μεταξύ των κυττάρων που καλύπτουν την κοιλότητα της ουροδόχου κύστης. Αυτό καθιστά δύσκολο για τα βακτήρια να φωλιάσουν και να πολλαπλασιαστούν.

Μετά την αρχική αποδοχή της μεθόδου, εκφράστηκαν επιφυλάξεις ως προς την ασφάλεια της χρήσης απο τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Στην

πραγματικότητα μόνο τα απο από του στόματος οιστρογόνα σχετίστηκαν με στεφανιαία νόσο, θρομβοεμβολής, εγκεφαλικό επεισόδιο και καρκίνο του μαστού [75]. Σήμερα στις δοσολογίες και για τις εφαρμογές που χρησιμοποιείται θεωρείται μια ασφαλής θεραπευτική επιλογή για τις υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις [76].

Μία μελέτη αξιολόγησε την περιεκτικότητα σε γαλακτοβάκιλλους και το ΡΗ του κόλπου μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών πριν και μετά την θεραπεία με οιστρογόνα και διαπίστωσε 61% αύξηση στην ομάδα παρέμβασης και μηδενική στην ομάδα ελέγχου Στην στην ομάδα παρέμβασης το κολπικό ρΗ μειώθηκε από 5,5 έως 3,8 ενώ δεν υπήρξε καμία αλλαγή στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότητα εμφάνισης ουρολοιμώξεων ήταν χαμηλότερη στην ομάδα των οιστρογόνων σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου: (0,5 έναντι 5,9 επεισόδια ανά έτος ασθενή) [77]. Σε μια άλλη μελέτη, η κολπικής χορήγησης οιστρογόνων μείωσε το ποσοστό των γυναικών με ουρολοίμωξη κατά το ένα τρίτο περίπου σε αντίθεση με την από του στόματος χορήγηση που δεν είχε αποτέλεσμα [78]. Επόμενες μελέτες επιβεβαιώνουν τα παραπάνω συμπεράσματα.

Η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ) έχει χρησιμοποιηθεί ανέκδοτα στην πρόληψη των υποτροπών της ουρολοίμωξης. Το σκεπτικό της επιλογής αυτής είναι ότι το ασκορβικό οξύ είναι ένας οξεινοποιητής των ούρων που καθιστά δυσχερή την ανάπτυξη ουροπαθογόνων. Στην πραγματικότητα τα ούρα έχουν μεταβαλλόμενο ΡΗ ενώ δεν υπάρχει ούτε καθορισμένη δοσολογία ούτε τυποποίηση με βάση το ΡΗ για την λήψη βιταμίνης C. Αυτό εξηγεί γιατί υπάρχουν

αντιφατικά αποτελέσματα στις δημοσιευμένες μελέτες. Σε μια απο αυτές μελετήθηκε η επίδραση του ασκορβικού οξέος στο pH των ούρων και την εμφάνιση ουρολοιμώξεως σε ασθενείς κάκωση μυελού. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην τιμή του pH των ούρων ούτε κλινική ωφέλεια από τη χρήση του ασκορβικού οξέος [79]. Ωστόσο, ο μικρός αριθμός των ασθενών που εισήχθησαν και παρέμειναν στη μελέτη δεν συνηγορεί στην αξιοπιστία της. Μια αναδρομική μελέτη σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με κάκωση μυελού επίσης δεν διαπίστωσε όφελος [80].

Άλλη -μη τυχαιοποιημένη- μελέτη σε μεγαλύτερο αριθμό εγκύων γυναικών έδειξε ότι καθημερινή πρόσληψη ενός σχήματος βιταμινών με 100 mg ασκορβικού οξέος για τρεις μήνες μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής ουρολοιμώξεως από 29,1% σε 12,7% [81]. Αν και η ημερήσια δόση βιταμίνης C που χρησιμοποιήθηκε ήταν πολύ χαμηλή, άλλα μεθοδολογικά προβλήματα υποβιβάζουν την αξιοπιστία της μελέτης.

οργάνων και την προστασία της κύστης, υπάρχουν φαρμακευτικά μέσα που έχουν επιτυχώς δοκιμαστεί για την αποτροπή των υποτροπιαζουσών ουρολοιμώξεων: η τοπική εφαρμογή χαμηλής δόσης οιστρογόνου (αν δεν υπάρχει αντένδειξη από το ιστορικό της ασθενούς), η λήψη εκχυλίσματος Cranberry και το κοιλιακό υπόθετο *Lactobacillus* φαίνεται να οδηγούν σε λιγότερες ουρολοιμώξεις. Μολονότι καμία από αυτές τις 3 προσεγγίσεις δεν έχει μελετηθεί πολύ καλά δεν φαίνεται να συνδέονται με σοβαρές παρενέργειες. Μάλιστα τα Cranberry και οι *Lactobacillus* συχνά λαμβάνονται ούτως ή άλλως από τους ασθενείς μόνους τους υπο μορφή τροφίμου. Υπάρχει πεδίο έρευνας για τα υπόλοιπα φάρμακα που αναφέρθηκαν καθώς και για άλλα γιατί η εισαγωγή τους στην καθημερινή πρακτική θα επιτρέψει την αποφυγή μακροπρόθεσμης χορήγησης αντιβιοτικών που οδηγεί σε αύξηση των ποσοστών της αντίστασης και θα οξύνει περαιτέρω το πρόβλημα της ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Έκτός απο την υιοθέτηση συνηθειών και μέτρων για την υγιεινή των γεννητικών

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Czaja CA, Hooton TM. Update on acute uncomplicated urinary tract infection in women. *Postgrad Med* 2006;119:39-45.
2. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 2002;113(Suppl 1A):5S-13S.
3. 1 Franco AVM. Recurrent urinary tract infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005;19:861-873.

4. Gupta K, Stamm WE. Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infections in women. *World J Urol* 1999;17:415-20.
5. Hooton. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrobial Agents* 2001;17:259-268.
6. Foxman B, Gillespie B, Koopman J, Zhang L, Palin K, Tallman P, et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol* 2000;151:1194-205.
7. Nguyen HT. Bacterial infections of the genitourinary tract. In: Tanagho EA, McAninch JW. *Smith's General Urology*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2004:203-227.
8. Nosseir SB, Lind LR, Winkler HA. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: A review. *J. Womens Health (Larchmt.)* 2012;21:347-354
9. Gupta K, Scholes D, Stamm WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *JAMA* 1999;281:736-738.
10. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med*. 1996;335:468-474.
11. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, et al. Risk factors for recurrent UTI in young women. *Clin Infect Dis*. 2000;182:1177-1182.
12. Kogan MI, Naboka YL, Ibishev KS, et al. Human urine is not sterile - shift of paradigm. *Urol Int*. 2015;94(4):445-52.
13. Luthje P, Brauner H, Ramos NL, et al. Estrogen Supports Urothelial Defense Mechanisms. *Sci Transl Med*. 2013;5(190):190RA80
14. Eke N. Urological complications of coitus. *BJU Int*. 2002;89(3):273-7.
15. Lach PA, Elster AB, Roghmann KJ. Sexual behavior and urinary tract infection. *Nurse Pract*. 1980;5(1):27-8, 32.
16. Grover ML, Bracamonte JD, Kanodia AK, et al. Urinary tract infection in women over the age of 65: is age alone a marker of complication? *J Am Board Fam Med*. 2009;22(3):266-71.
17. Hutch JA. The role of urethral mucus in the bladder defense mechanism. *J Urol*. 1970;103(2):165-7.
18. Kirjavainen PV, Pautler S, Baroja ML, et al. Abnormal immunological profile and vaginal microbiota in women prone to urinary tract infections. *Clin Vaccine Immunol*. 2009;16(1):29-36.
19. Theoharides TC, Kempuraj D, Vakali S, Sant GR. Treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome with CystoProtek -an oral multi-agent natural supplement. *Can J Urol*. 2008;15(6):4410-4.
20. Parsons CL, Stauffer C, Schmidt JD. Bladder-surface glycosaminoglycans: an efficient mechanism of environmental adaptation. *Science* 1980;208(4444):605-607
21. Foxman B, Frerichs RR. Epidemiology of urinary tract infection. II. Diet, clothing, and urination habits. *Am J Public Health*. 1985;75:1314-1317.
22. Amiri FN, Rooshan MH, Ahmady MH, Soliamani MJ. Hygiene practices and sexual activity associated with urinary tract infection in pregnant women. *East Mediterr Health J*. 2009;15(1):104-10.
23. Amiri FN, Rooshan MH, Ahmady MH, Soliamani MJ. Hygiene practices and sexual activity associated with urinary tract infection in pregnant women. *Urol Ann*. 2015;7(4):478-481.

24. Mazzola BL, von Vigier RO, Marchand S, et al. Behavioral and functional abnormalities linked with recurrent urinary tract infections in girls. *J Nephrol.* 2003;16(1):133-8.
25. Sumati AH, Saritha NK. Association of Urinary Tract Infection in Women with Bacterial Vaginosis *J Glob Infect Dis.* 2009 ;1(2): 151-152.
26. Das P, Baker KK, Dutta A, et al. Menstrual Hygiene Practices, WASH Access and the Risk of Urogenital Infection in Women from Odisha, India. *PLoS One.* 2015;10(6):e0130777.
27. Tchoudomirova K, Mårdh PA, Kallings I, et al. History, clinical findings, sexual behavior and hygiene habits in women with and without recurrent episodes of urinary symptoms. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77(6):654-9.
28. Tian Y, Cai X, Wazir R, et al. Water consumption and urinary tract infections: an in vitro study. *Int Urol Nephrol.* 2016;48(6):949-54.
29. Lin SY. A pilot study: fluid intake and bacteriuria in nursing home residents in southern Taiwan. *Nurs Res.* 2013;62(1):66-72.
30. Allison DG, Cronin MA, Hawker J, Freeman S., Influence of Cranberry Juice on Attachment of *Escherichia coli* to Glass. *J Basic Microbiol.* 2000;40(1):3-6. 2000
31. Howell AB, Leahy M, Kurowska E, Guthrie N. In vivo Evidence that Cranberry Proanthocyanidins Inhibit Adherence of p-fimbriated *E. coli* Bacteria to Uroepithelial Cells, *Federation of American Societies for experimental Biology Journal,* 2001;15:A284.
32. Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, et al. Reduction of Bacteriuria and Pyruia After Using Cranberry Juice, *JAMA* 1994;272:590. 1994
33. Stapleton AE, Dziura J, Hooton TM, et al. Recurrent urinary tract infection and urinary *Escherichia coli* in women ingesting cranberry juice daily: A randomized controlled trial. *Mayo Clin. Proc.* 2012;(87), 143-150.
34. Kiel RJ, Nachelsky J, Robbins B. Does Cranberry Juice Prevent or Treat Urinary Tract Infection, *J Fam Pract* 2003;52(2):154-55
35. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, et al. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: Results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2011;52:23-30.
36. Stothers, L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol.* 2002;9:1558-1562.
37. 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;322:1571.
38. Nowack R. Cranberry juice-- a well-characterized folk-remedy against bacterial urinary tract infection. *Wien Med Wochenschr.* 2007;157(13-14):325-30.
39. McMurdo ME, Argo I, Phillips 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;63:389-395.

40. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S S, et al. Cranberries vs. antibiotics to prevent urinary tract infections: A randomized double-blind non inferiority trial in premenopausal women. *Arch Intern Med.* 2011;171:1270–1278.
41. Seshadri P, Emerson L, Morales A. Cimetidine in the treatment of interstitial cystitis. *Urology.* 1994;44(4):614-6.
42. Thilagarajah R, Witherow RO, Walker MM. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int.* 2001;87(3):207-12.
43. Haq A, Donaldson PJ, Parry JR. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int.* 2001;88(4):444-5.
44. Dasgupta P, Sharma SD, Womack C, Blackford HN, Dennis P. Cimetidine in painful bladder syndrome: a histopathological study. *BJU Int.* 2001;88(3):183-6.
45. Borges S, Silva J, Teixeira P. The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289(3):479-89.
46. Falagas ME, Betsi GI, Tokas T, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: A review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Drugs* 2006;66:1253–1261
47. Abramov V, Khlebnikov V, Kosarev I, et al. Probiotic Properties of *Lactobacillus crispatus* 2,029: Homeostatic Interaction with Cervicovaginal Epithelial Cells and Antagonistic Activity to Genitourinary Pathogens. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2014;6(3-4):165-76.
48. Manzoor A, Ul-Haq I, Baig S, et al. Efficacy of Locally Isolated Lactic Acid Bacteria Against Antibiotic-Resistant Uropathogens. *Jundishapur J Microbiol.* 2016;9(1):e18952
49. Delley M, Bruttin A, Richard M, et al. In vitro activity of commercial probiotic *Lactobacillus* strains against uropathogenic *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol Lett.* 2015;362(13):fnv096.
50. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52:1212–1217.
51. Naderi A, Kasra-Kermanshahi R, Gharavi S, et al. Study of antagonistic effects of *Lactobacillus* strains as probiotics on multi drug resistant (MDR) bacteria isolated from urinary tract infections (UTIs). *Iran J Basic Med Sci.* 2014;17(3):201-8.
52. 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.
53. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, et al. Lactobacilli vs. antibiotics to prevent urinary tract infections: A randomized, double-blind, non-inferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2012;172(9):704-12.
54. Kyker KD, Coffman J, Hurst RE. Exogenous glycosaminoglycans coat damaged bladder surfaces in experimentally damaged mouse bladder. *BMC Urol.* 2005;5:4.
55. Parsons CL, Boychuk D, Jones S, et al. Bladder surface glycosaminoglycans: an epithelial permeability barrier. *J Urol.* 1990;143(1):139-42.

56. Ablove T, Patankar M, Seo S. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of heparin: a pilot study. *Ther Adv Urol*. 2013;5(6):303-9.
57. Constantinides C, Manousakas T, Nikolopoulos P, et al. Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid: a pilot study. *BJU Int*. 2004;93(9):1262-6.
58. Mañas A, Glaría L, Peña C, et al. Prevention of urinary tract infections in palliative radiation for vertebral metastasis and spinal compression: a pilot study in 71 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(3):935-40.
59. de Ruyck J, Lensink MF, Bouckaert J. Structures of C-mannosylated anti-adhesives bound to the type 1 fimbrial FimH adhesin. *IUCrJ*. 2016;3(Pt 3):163-7.
60. Altarac S, Papes D, Use of D-mannose in prophylaxis of recurrent urinary tract infections (UTIs) in women. *BJU Int*. 2014;113(1):9-10
61. Kranjcec B, Papes D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: A randomized clinical trial. *World J Urol*. 2014;32(1):79-84.
62. Jansen AM, Lockatell V, Johnson DE, Mobley HL. Mannose-resistant *Proteus*-like fimbriae are produced by most *Proteus mirabilis* strains infecting the urinary tract, dictate the in vivo localization of bacteria, and contribute to biofilm formation. *Infect Immun*. 2004;72(12):7294-305.
63. Migliorati G, Coppi G, D'Adamio F, et al. Immunopharmacology of Pidotimod: effect on natural killer cell activity and thymocyte cell death. *Pharmacol Res*. 1992;26(Suppl2):154-5.
64. Borghi MO, Minonzio F, Fain C, et al. Effect of pidotimod on the function of the human immune system: in vitro and ex vivo study]. *Drugs Exp Clin Res*. 1993;19 Suppl:37-43
65. Pugliese A, Marinelli L, Forno B, et al. Ex vivo evaluation of Pidotimod effect on immune response. *Pharmacol Res*. 1992;26(Suppl 2):178-9.
66. Clemente E, Solli R, Mei V, et al. Therapeutic efficacy and safety of pidotimod in the treatment of UTI in children. *Arzneimittelforschung*. 1994;44(12A):1490-4.
67. Bessler WG, Puce K, vor dem Esche U, et al. Immunomodulating effects of OM-89, a bacterial extract from *Escherichia coli*, in murine and human leukocytes. *Arzneimittelforschung*. 2009;59(11):571-7.
68. Lee SJ, Kim SW, Cho YH, Yoon MS. Anti-inflammatory effect of an *Escherichia coli* extract in a mouse model of lipopolysaccharide-induced cystitis. *World J Urol*. 2006;24(1):33-8.
69. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Blessmann GS. 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):451-6.
70. Kim KS, Kim JY, Jeong IG, et al. A prospective multi-center trial of *Escherichia coli* extract for the prophylactic treatment of patients with chronically recurrent cystitis. *J Korean Med Sci*. 2010;25(3):435-9.
71. Kulchavenia EV, Breusov AA. Efficacy of uro-vaxom in recurrent infectious-inflammatory diseases of the urogenital system. *Urologia*. 2011;(4):7-11.



72. Hopkins WJ, Elkahwaji J, Beierle LM, et al. Vaginal mucosal vaccine for recurrent urinary tract infections in women: Results of a phase 2 clinical trial. *J Urol.* 2007;177:1349-1353.
73. Uehling DT, Hopkins WJ, Balish E, et al. Vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection: phase II clinical trial. *J Urol.* 1997;157:2049-2052.
74. Uehling DT, Hopkins WJ, Elkahwaji JE, et al. Phase 2 clinical trial of a vaginal mucosal vaccine for urinary tract infections. *J. Urol.* 2003;170:867-869.
75. Santen RJ, Pinkerton JV, Conaway M, et al. Treatment of urogenital atrophy with low-dose estradiol: preliminary results. *Menopause* 2002;9:179-87
76. Lüthje P, Hirschberg AL, Brauner A. Estrogenic action on innate defense mechanisms in the urinary tract. *Maturitas* 2014;77(1):32-6.
77. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med.* 1993;329:753-756.
78. Eriksen, B. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1072-1079.
79. Castelló T, Girona L, Gómez MR, et al. The possible value of ascorbic acid as a prophylactic agent for urinary tract infection. *Spinal Cord.* 1996;34(10):592-3.
80. Edokpolo LU, Stavris KB, Foster HE Jr. Intermittent catheterization and recurrent urinary tract infection in spinal cord injury. *Top Spinal Cord Inj Rehabil.* 2012;18(2):187-92
81. Ochoa-Brust GJ, Fernández AR, Villanueva-Ruiz GJ, et al. Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(7):783-7.

## *The role of alternative measures and non-antibiotic pharmacological interventions in the treatment of recurrent episodes of urinary tract infections in women*

Konstantinos Stamatiou<sup>1</sup>, Nektaria Rekleiti<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Urology, and <sup>2</sup> Microbiology Departments, General Hospital Tzaneio, Piraeus, Greece

### ABSTRACT

Urinary tract infections are common in women and about 20% -30% of them will develop a recurrent infection. Recurrent UTI is a medical problem with particular difficulties in both the diagnostic approach and treatment. A very important part of the treatment is prophylaxis. Due to the long-term treatment required and the tendency to develop resistance to antibiotic therapy, physical precautionary methods and alternative medicines are becoming more popular. This article introduces and discussed their role in the treatment of recurrent UTI.



**Keywords:** urinary tract infections, prevention and control, natural precautionary methods



Citation

K. Stamatiou, N. Rekleiti. The role of alternative measures and non-antibiotic pharmacological interventions in the treatment of recurrent episodes of urinary tract infections in women. *Scientific Chronicles* 2016; 21(3): 215-232

Συγγραφέας επικοινωνίας

Κωνσταντίνος Σταματιού, E-mail addresses: [stamatiouk@gmail.com](mailto:stamatiouk@gmail.com)