

## **Uro-Vaxom е ефективен за профилактика на ИПП**

Uro-Vaxom, лиофилизиран екстракт от 18 уропатогенни щамове на *Escherichia coli* (*E.coli*), осигурява ефективна превенция на рецидивиращите инфекции на пикочните пътища (ИПП), при добър профил на безопасност (1, 2).

ИПП са честа причина за заболяемост, особено при жените, като до 30% от пациентките във възрастта между 20 и 40 години са с анамнеза за уроинфекция, наложила провеждането на лечение.

*E.coli* е най-често срещаният бактериален патоген при ИПП, като е отговорен за по-голямата част от случаите на остър цистит и пиелонефрит, както и за повече от половината от случаите на рецидивиращ цистит.

Поради значителното социално-икономическо влияние на ИПП, интересът към превенцията на рецидивите е голям. Обикновено се прилага дългосрочна профилактика – за 10 месеца в годината с единична доза антибактериално средство с висока уринна екскреция, прието вечер преди лягане (fosfomycin, amoxicillin, cotrimoxazole, nitrofurantoin, налидиксова киселина или norfloxacin).

Недостатъците на тази превантивна мярка са нетолериране на медикаментите и лекарствена токсичност, както и модифициране на интестиналната и вагиналната микрофлора в резултат на дългосрочното им приложение.

Нарастващата антимикробна резистентност на микроорганизмите, причиняващи ИПП, особено на *E.coli*, е причината да се търсят алтернативни методи за превенция, различни от хемопрофилактиката.

## **Микробиология и фактори на вирулентността**

Микроорганизмите, които най-често (>90% от случаите) участват в патогенезата на ИПП, са представители на *E.coli*. От повече от 170 серотипа на бактерията, способни да предизвикват уроинфекции, само шест са отговорни за >80% от епизодите на остър пиелонефрит.

Високата честота се обяснява с факта, че голям брой от представителите на *E.coli* са част от нормалната микрофлора на дебелото черво и водят до възникване на инфекция в резултат на контаминация на уретрата.

Наличието или липсата на фимбрии (адхезини) и техният вид са ключов фактор при развитието на ИПП. Тези структури са често срещани при повечето Грам-негативни бактерии и особено при *E.coli*.

Най-добре проучени са тип 1 или маноза чувствителните (mannose sensitive - MS) и тип P или маноза резистентните (mannose resistant - MR) фимбрии на E.coli, които притежават способността за аглутинират еритроцитите в присъствието на или при липса на маноза.

Тип 1 фимбриите обикновено са асоциирани с инфекции на долните пикочни пътища (цистит), а тип P фимбриите – с инфекции на горните пикочни пътища (пиелонефрит).

E.coli може да притежава няколко типа фимбрии, като се наблюдава и феномен, наречен „вариация на фазата“ (phase variation), който се характеризира с промяна в експресията на фимбриите.

Обикновено ИПП възникват по асцендентен път след колонизиране на уретрата. Предразполагащите фактори включват непълно изпразване на пикочния мехур, хипертрофия на простатата, повишено вагинално рН, понижен уринен ток, поставяне на уринарен катетър, анатомични и функционални промени на пикочния мехур.

Според патогенезата им, рецидивиращите ИПП се класифицират като релапси и реинфекции. Те могат да бъдат резултат от нови инфекции, причинени от същия или от различен щам и се наблюдават при повече от 20% от младите жени, които вече са имали един епизод на ИПП.

Тези пациентки (в сравнение с жените без ИПП) по-често имат несекреторен серотип на кръвна група и в мембраните на епителните си клетки експресират само два глобозида - sialosyl gal-globoside (SGG) и disialosyl gal-globoside (DSGG), които играят ролята на рецептори на уропатогенните E.coli.

При експериментални животни е демонстрирано, че уропатогенните бактерии проникват в клетките на повърхността на пикочния мехур и водят до образуване на биофилм, който е резервоар на микроорганизми, причиняващи рецидивиращи ИПП.

### **Механизъм на действие на Uro-Vaxom при профилактиката на ИПП**

Основната цел на повечето профилактични стратегии е не разрушаване и елиминиране на инфекциозните агенти, както е при антимикробните средства, а предпазване на гостоприемника от инфекция.

Един от начините за постигане на този ефект е пероралното приложение на имуностимулант, който усилва защитната реакция на имунната система на гостоприемника срещу вредните щамове E.coli.

Тази стратегия датира отпреди 40 години, когато бактериални екстракти са били емпирично прилагани при имунокомпетентни пациенти за превенция на рецидивиращите инфекции.

През 1987 бактериалният екстракт Uro-Vaxom (OM-89) е регистриран в Швейцария и Германия за профилактика на рецидивиращ цистит. Той съдържа 6 mg лиофилизиран бактериален лизат, получен от 18 щама E.coli, които са най-честите причинители на ИПП.

Имуностимулаторите осъществяват профилактичния си ефект чрез активиране както на неспецифичния, така и на специфичния имунен отговор, като повишават ефикасността на естествените защитни механизми на пациента.

След поглъщане компонентите на бактериалния екстракт Uro-Vaxom преминават през стомаха. Антигенните бактериални протеини и пептиди, съдържащи D-аминокиселини, са модифицирани химически, като по този начин придобиват резистентност спрямо действието на протеазите.

Компонентите се абсорбират в йейунума и в илеума. При разпознаване на бактериалните екстракти като „сигнали за опасност“, основно от toll-like рецепторите (TLR)4, се активира неспецифичната защита.

В резултат се стимулират антиген-представящите клетки в Пайеровите плаки, увеличава се фагоцитната активност на макрофагите и неутрофилите, повишава се експресията на адхезионните молекули на повърхността на неутрофилите и нараства продукцията на тумор некротичен фактор алфа (TNF-alpha) и на интерлевкин-12 (IL-12) от макрофагите.

Активираните Т-хелперни клетки стимулират пролиферацията и активността на Т- и В-лимфоцитите. След това, стимулираните Т- и В-лимфоцити мигрират към мукоза-асоциираната лимфна тъкан (mucosal-associated lymphoid tissues - MALT), включително и тази в уринарния тракт. Там те осигуряват локална имунопротекция чрез секретиране на имуноглобулин (Ig) А молекули, които са специфични за приетите бактериални фрагменти.

Този механизъм на действие е потвърден в опити с животни. При мишките повторното приложение на Uro-Vaxom е довело до повишени нива на IgG и IgA, които са специфични за всички 18 щама на E.coli, съдържащи се в препарата. Нивата на имуноглобулините са били повишени не само в серума на мишките, но и в лимфоидната тъкан на урогениталния им тракт.

### **Клинична ефикасност на Uro-Vaxom**

Ефикасността на екстракта от E.coli (Escherichia coli extract – ECE) е потвърдена в различни клинични проучвания, всичките с продължителност от шест месеца (три месеца по време на приема на медикамента и три месеца след това).

Целта на представеното по-долу мултицентърно проспективно проучване е да оцени профила на ефикасност и поносимост на ECE за профилактика на хроничен рецидивиращ цистит за период от шест месеца след терапията (1).

В него са участвали 42 пациенти с повече от два епизода на цистит, дефиниран като  $\geq 10 \times 5$  колония формиращи единици (colony forming units – CFU) бактерии/ml и левкоцити (white blood

cell - WBC)  $\geq 6$ /HPF в средна струя урина, заедно със съпътстващи симптоми като болка и парене при уриниране през последните шест месеца.

Болните с везикоуретерален рефлукс (ВУР), обструктивна уропатия, уролитиаза, бъбречно увреждане (дефинирано като серумен креатинин  $>221$   $\mu\text{mol/l}$ ) и урологични манипулации, довели до възникването на ИПП, са изключени от изследването.

В началото на проучването всички пациенти са били с остър рецидив и са лекувани с антибиотици. Когато резултатът от микробиологичното изследване на урината е бил негативен, е започнато лечение с една капсула ЕСЕ, съдържаща 6 mg лиофилизиран екстракт от E.coli, приемана всеки ден за период от три месеца, след което пациентите са наблюдавани още шест месеца без лечение.

Епизодите на ИПП, възникнали по време на шестмесечния период на наблюдение, са лекувани с антибиотици, като е оценена тежестта на симптомите. Спешните позиви за уриниране са класифицирани според Indevus Urgency Severity Score (IUSS), при който с 0 се означава липсата, с 1 – леко изразен, с 2 – умерено изразен и с 3 – тежко изразен спешен позив.

Дизурията, коремната болка и фебрилитетът са класифицирани според сходна схема. Честотата на уриниране е оценена според петточкова скала, при която 0 представлява  $>3$  часа, 1 -  $<3$  часа, 2  $<2$  часа, 3  $<1$  час и 4  $<30$  минути.

Пациентите, при които е настъпила ИПП по време на терапията с ЕСЕ, са изключени от проучването. Биохимично хематологично изследване е проведено в началото на изпитването и след три месеца, за мониториране на лекарствената безопасност.

Рутинно изследване на урина и изследване за урокултура е правено при започване на проучването, на 3-ия и на 9-ия месец след началото на терапията с ЕСЕ, както и при всеки случай с рецидив на симптоматиката. При всеки преглед пациентите са разпитвани за спазването на терапията и за наличието на нежелани ефекти.

Първичният показател за ефективност е бил броят на епизодите на рецидивиращ цистит, отбелязани в медицинската документация (дефинирани на базата на изследването на урина, на урокултура и на наличието на съпътстващи симптоми) за период от шест месеца след започване на терапията, като те са съпоставени с тези по време на шестте месеца преди началото на лечението.

Вторичните критерии за ефективност включват тежестта на симптомите на цистит, включително дизурия, полакиурия и спешни позиви за уриниране при участниците с рецидив на ИПП. Оценката на безопасността включва съпоставяне на чернодробната и бъбречната функция и на нежеланите странични ефекти преди и след терапията.

От включените 42-ма пациенти, осем са отпаднали от проучването – двама поради гастроинтестинални проблеми като гадене и коремна болка, един поради невявяване след първия

преглед, трима поради оттегляне на сългасието им за участие в изпитването и двама поради възникване на симптоматичен рецидив на ИПП по време на лечението с ЕСЕ.

В анализа на ефикасността в края на деветмесечното изпитване са включени данните на 34 пациенти (средна възраст 56.4 години, с рецидивиращи ИПП за 7.2+/-5.2 години). Но при анализа на безопасността са обработани данните на всички 42 болни.

**Ефикасност.** Броят на рецидивите на пациент е бил 12 пъти по-нисък по време на шестте месеца след спиране на терапията, в сравнение с шестте месеца преди започване на терапията (0.35 спрямо 4.26,  $p < 0.001$ ).

По време на проследяването, 82.4% (28 болни) не са имали рецидиви и 11.8% (4 души) са имали само по един рецидив (само двама пациенти са имали повече от един рецидив).

Приложението на ЕСЕ при шестте пациента с един или повече рецидиви на ИПП по време на проследяването е било асоциирано с облекчаване на симптомите на цистит, включително дизурия, полакиурия и спешни позиви за уриниране. *E. coli* е била най-често изолираният микроорганизъм от урината – както преди (87%), така и след (50%) провеждането на терапията.

Участниците са разделени на две подгрупи – с тежък и нетежък цистит - съответно  $\geq 6$  епизода и  $< 6$  епизода по време на шестте месеца, предшестващи проучването. При пациентите с тежък цистит при една трета (трима от 10) са настъпили рецидиви, в сравнение с една осма (трима от 24) от тези с нетежък цистит, но тази разлика не е статистически значима ( $p > 0.05$ ).

**Безопасност.** По време на терапията двама пациенти са имали леко изразени гастроинтестинални проблеми – гадене при единия и коремна болка при другия, като оплакванията са се задържали за около една седмица. Тези нежелани събития са преминали след спиране на приема на медикамента.

При останалите участници не са наблюдавани никакви странични ефекти, включително кожен обрив и световъртеж, за които се съобщава в други проучвания с ЕСЕ. Чернодробната и бъбречната функция, оценени чрез резултатите от лабораторните изследвания, са останали нормални след приема на ЕСЕ.

През последните години се натрупват все повече данни от *in vitro* проучвания с животни, които подкрепят провеждането на имуностимулация при рецидивиращи хронични инфекции. Освен това, ефикасността и безопасността на тази стратегия са демонстрирани в поредица от клинични изпитвания.

В момента се провеждат нови изследвания, сравняващи дългосрочната ефикасност на Uro-Vaxom с тази на стандартната антимикробна профилактика. Те ще определят оптималните му доза и режим на приложение и ще оценят ефективността му при други индикации, например хроничен простатит.

Определени показатели на пациентите като секреторните IgA и цитокините ще бъдат измервани по време на и в края на проучванията, за да се получи по-пълна информация за механизма на действие на лиофилизирания бактериален лизат от най-разпространените уропатогенни щамове E.coli.

Очаква се тези нови изпитвания да предоставят допълнителни убедителни данни, че имуностимулацията с Uro-Vaxom може да се използва като стратегия на първа линия за профилактика на рецидивиращите цистити. **(ЗВ)**

---

**За допълнителна информация:**

Uro-Vaxom успешно предотвратява рецидивите при чести уроинфекции, МД, февруари 2013, бр. 1  
[www.spisaniemd.bg](http://www.spisaniemd.bg)

---

**Използван източник:**

1. Kim K., Kim J., Jeong I. 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): 435–439 <http://synapse.koreamed.org>
2. Cruz F., Dambros M., Kurt G. et al. Recurrent urinary tract infections: Uro-Vaxom a new alternative. European Urology Supplements 2009: 762-768 [www.urosource.com](http://www.urosource.com)