

D-manóza pro zdraví močových cest

Jiří Emmer

D-manóza je přirozený cukr, jehož použití je zakotveno v doporučených postupech managementu akutních i rekurentních infekcí močového měchýře.

Infekce dolních cest močových

Infekce dolních cest močových patří mezi nejběžnější infekce, které trápí 150 milionů lidí ročně. Je zde výrazná predilekce žen (asi 20 ku 1) v produktivním věku. Samotný zánět močového měchýře je nejčastější diagnózou. Rozlišujeme cystitidu nekomplikovanou (jinak zdravá žena) a komplikovanou a toto dělení má vliv na doporučené postupy. Rizikovými faktory jsou: ženské pohlaví, infekce močových cest v anamnéze, sexuální aktivity, vaginální infekce, cukrovka, obezita a genetická predispozice. Záněty močového měchýře mají často schopnost recidivy (opakování výskytu) a diagnózu RIMC (rekurentní infekce močových cest) stanovíme pouhým anamnestickým dotazem – platí, že stačí dvě cystitidy za půl roku či tři cystitidy za rok.

Patologický cyklus uropatogenní *E. coli* (UPEC)

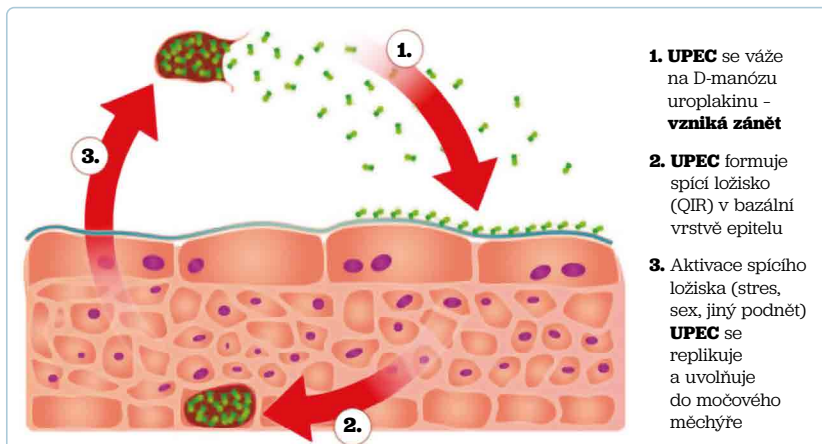
K porozumění tomu, proč je drtivá většina (kolem 80 %) infekcí močových cest způsobena právě jedním

typem bakterie, je nutné znát strukturu epitelu močových cest a stavbu bakteriální buňky *Escherichia coli*. Povrchová vrstva epitelálních buněk močových cest secernuje na svůj povrch **uropalakin** – vrstvu glykoproteinu, který tyto buňky chrání před mechanickým a chemickým poškozením. Významnou složkou tohoto glykoproteinu je D-manóza.

E. coli je bakteriální druh, který je možno dále diferencovat na řadu

bakteriálních podtypů lišících se vzájemně též složením zevní části buněčné stěny. Jeden podtyp *E. coli* označujeme, vzhledem k jeho vlastnostem, jako uropatogenní (UPEC). Od ostatních podtypů *E. coli* se uropatogenní podtyp liší také přítomností specifických adhezínů a invazinů, tedy faktorů virulence a patogenity těchto bakterií (obr. 1).

Adheziny, **pili typu 1-FIMH**, adherují k D-manóze v uropalakinu na luminálním



Obr. 1 Schéma patogenního cyklu UPEC

UPEC - uropatogenní *E. coli*

pólu epitelu močových cest a usnadňují tak adheenci bakterie k epitelu močových cest a rovněž tak i její perzistenci v močových cestách po mikci. Invazy na povrchu uropatogenní *E. coli* pak umožňují bakterii „ukrýt“ se do nitra buněk epitelu močových cest, zajišťují totiž bakterii prostup buněčnou membránou do intracelulárního prostoru, kde jsou bakterie chráněny před sérovými koncentracemi antibiotik.

Uvnitř buněk je pak bakterie schopna dalšího množení – zakládá tzv. **intracelulární bakteriální komunity** nebo také **intracelulární bakteriální biofilm**. Reakcí na tuto invazi a intracelulární množení bakterií je olupování a apoptóza zasažených buněk, čímž dochází k uvolnění namnožených bakterií *E. coli* do moči v lumen močového měchýře, kde mohou napadat další povrchové buňky.

Některé bakterie díky invazinům pronikají dokonce až do buněk v bazálních vrstvách epitelu výstelky močových cest, kde intracelulárně zakládají tzv. **spící ložiska** (quiescent intracellular reservoirs, QIR). Zde bakterie zastaví své množení asi na 100 kusech a přetrvává v organismu v řádu týdnů (než dojde k obměně urotelu a daná buňka je organismem odloučena). I zde jsou samozřejmě mimo dosah antibiotik. Po vyléčení akutního uroinfektu spící ložiska v bazální vrstvě epitelu přetrvávají a jsou potenciálním rezervoárem pro reinfekci, ke které dochází v případě výskytu vyvolávajícího faktoru (stres, koitus apod.), který odstartuje vyplavení a replikaci dosud neaktivních bakterií. Tedy právě tato spící ložiska uvnitř buněk v bazálních vrstvách epitelu výstelky močových cest jsou nejčastější (z více než 75 %) příčinou recidivujících rekurentních uroinfektů.

Rostoucí antibiotická rezistence u nekomplikovaných infekcí močových cest

V posledních desetiletích se antibiotická rezistence bakterií, které způsobují nekomplikované infekce močových cest (IMC), stala vážným celosvětovým problémem. Nejčastějším původcem těchto infekcí je *Escherichia coli*,

u které je stále častěji zaznamenávána rezistence na běžně používaná antibiotika, jako jsou trimethoprim, sulfamethoxazol, fluorochinolony a beta-laktamová antibiotika. Tato rezistence komplikuje léčbu a zvyšuje riziko recidiv, delšího trvání příznaků i nutnosti použití širšího spektra antibiotik, což dále přispívá k rozvoji rezistentních kmenů.

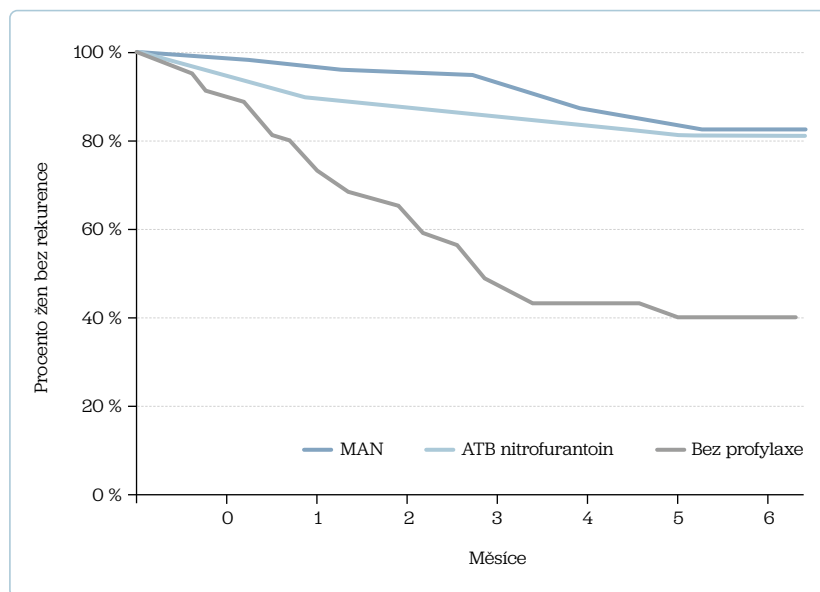
S ohledem na tento vývoj roste potřeba hledat alternativní přístupy k léčbě nekomplikovaných IMC. Jedním z řešení je tzv. odložené předepisování antibiotik (delayed prescription), kdy pacient dostane doporučení k vyčkání na spontánní uzdravení s možností užití antibiotik pouze v případě zhoršení příznaků. Dalším přístupem je používání nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID)^{1,2} ke zmírnění symptomů, přičemž některé studie naznačují, že u části pacientek může IMC odeznít i bez antibiotik. Významnou roli hrají také nefarmakologické intervence, jako je dostatečný příjem tekutin, močení po pohlavním styku či užívání právě D-manózy.

Další možnou cestou je využití probiotik, zejména vaginálních kmenů *Lactobacillus crispatus*, které podporují zdravou vaginální a střevní mikrobiotu, čímž brání kolonizaci patogenních bakterií v močových cestách. Výzkum se také zaměřuje na imunoterapeutické přístupy, jako jsou

bakteriální lyzáty, které mohou stimulovat imunitní odpověď organismu proti patogenům. Rovněž se testují nové antimikrobiální látky na bázi fágové terapie nebo peptidových antibiotik, které mají specifické mechanismy účinku a mohou být méně náchylné k rozvoji rezistence. Vzhledem k naléhavé potřebě omezení nadužívání antibiotik je nezbytné podporovat další výzkum těchto alternativních strategií a přehodnotit současné přístupy k léčbě nekomplikovaných IMC.

Využití D-manózy v léčbě a prevenci infekcí močových cest

Doporučené postupy z obou stran oceánu radí na akutní cystitidu nasadit jedno ze 3–4 antibiotik – nitrofurantoin, fosfomycin, trimethoprim (nebo jeho kombo), pivmecillinam, u švýcarských doporučených postupů je již u nekomplikovaných cystitid metodou volby odklad antibiotické léčby na 48 hodin po dohodě s pacientkou a nasazení D-manózy a/nebo fyto terapie spolu se symptomatickými léky a postupy. V nové metaanalýze³ se D-manóza dokonce v klinickém hodnocení vyrovnala nitrofurantoinu a fosfomycinu. D-manóza se v takovém případě obvykle podává ve zvýšené dávce první dva dny (3–4 × 2 g) a v nižší dávce další



Obr. 2 Survival rate profylaktických režimů

MAN – D-manóza; ATB – antibiotika

3 dny (1–2 × 2 g). Totéž platí pro případy, kdy se rozvine rekurence cystitidy i při profylaktickém režimu.

Hlavní výhoda D-manózy spočívá v možnosti dlouhodobých (6 měsíců až roky) profylaktických režimů, jelikož její podávání na noc (2 gramy) dosáhlo více než srovnatelné efektivity se starším zlatým standardem – nitrofurantoinem⁴ (**obr. 2**). Doporučené postupy všech civilizovaných zemí dnes jednoznačně upřednostňují zahájení dlouhodobého režimu tzv. alternativním (neboli nechemoterapeutickým) přípravkem a teprve v nejvyšší nouzi sáhnout po antibiotikách. Důvodem nejsou jen rostoucí rezistence na některá antibiotika, ale hlavně vedlejší a nežádoucí účinky antibiotik při dlouhodobém podávání. Třeba ve Francii je dnes dlouhodobé

nasazení nitrofurantoinu ospravedlněno pouze neúspěchem alternativní cesty a minimálně 10 rekurencemi ročně. Podávání 2 g D-manózy na noc po dobu půl roku prokázalo vynikající efekt. D-manózu též můžeme výhodně kombinovat s imunomodulátory – urologické lyzáty mají u nás více než padesátiletou bohatou tradici (Olomouc). Normou se pak dnes již stává přidání vaginálních kmenů laktobacilů, ideálně přímo neefektivnějšího vaginálního laktobacila, kterým je *Lactobacillus crispatus*. U žen po přechodu se osvědčil estrogenní krém k „omlazení“ vaginální sliznice, která se v menopauze často nedokáže vyrovnat s nápořem střevních bakterií, a stane se tak rezervoárem pro uropatogeny.

Nedávná německá publikace⁵ upozornila na to, že pacientky s diagnózou

rekurentní infekce močových cest se o možnosti dlouhodobého profylaktického režimu dozvědí v méně než 40 % případů, i když by takovou informaci uvítaly a použily pro zlepšení své zdravotní prognózy.

Proto by si měli všichni zdravotníci profesionálové najít 15 sekund na položení jediné otázky každé ženě s akutními urologickými problémy: „Opakuje se to?“ V případě kladné odpovědi mohou svoji klientku informovat o právě stanovené diagnóze rekurentního infektu močových cest a poradit některý z osvědčených postupů ověřených na základě evidence-based medicine.

MUDr. Jiří Emmer

E-mail: jiri.emmer@gmail.com

Literatura

1. Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, et al. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ* 2015;351:h6544.
2. Vik I, Bollestad M, Grude N, et al. Ibuprofen versus mecillinam for uncomplicated cystitis-a randomized controlled trial study protocol. *BMC Infect Dis* 2014;14:693.
3. Wagenlehner F, Lorenz H, Ewald O, Gerke P. Why d-Mannose may be as efficient as antibiotics in the treatment of acute uncomplicated lower urinary tract infections-preliminary considerations and conclusions from a non-interventional study. *Antibiotics* 2022;11:314.
4. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol* 2014;32:79–84.
5. Naber KC, Tirán-Saucedo J, Wagenlehner FME; RECAP group. Psychosocial burden of recurrent uncomplicated urinary tract infections. *GMS Infect Dis* 2022;10:Doc01.