

POUŽITÍ ANTIBIOTIK U INFEKČÍ MOČOVÝCH CEST V GRAVIDITĚ A V LAKTACI

doc. MUDr. Otto Lochmann, CSc.

emeritní docent Ústavu lékařské mikrobiologie 2. LF UK, Praha

Práce je věnována problematice antibiotické terapie u infekcí močových cest v graviditě a v laktaci. V úvodním přehledu jsou diskutovány jednak otázky bezpečnosti jednotlivých antibiotik, a to jak pro gravidní ženu, tak pro plod. Rovněž nelze opomenout některé fyziologické změny ve farmakokinetice u gravidní ženy, které přímo souvisí s dávkováním antibiotických preparátů.

Hlavní část je pak věnována nejčastějším infekcím močových cest v graviditě (ABU, cystitidě a pyelonefritidě), jejich diagnostice, nejčastějším infekčním původcům, vhodně volené terapii, možným komplikacím a prevenci. Použití antibiotik v laktaci se opět řídí především volbou antibiotik bezpečných pro dítě. Jednotlivé informace o volbě a dávkování doporučených antibiotik jsou shrnuty v přehledných tabulkách.

Klíčová slova: infekce močových cest, gravidita, laktace, antibiotická terapie.

APPLICATION OF ANTIBIOTICS IN URINARY TRACT INFECTIONS DURING PREGNANCY AND LACTATION

The article deals with the issue of antibiotic therapy in urinary tract infections during pregnancy and lactation. In the introductory survey, the safety of individual types of antibiotics both for the pregnant woman and the fetus is discussed. Also mentioned are certain physiological changes in pharmacokinetics in pregnant women directly related to the dosage of antibiotic preparations.

The main part focuses on the most frequent urinary tract infections in pregnancy (ABU, cystitis and pyelonephritis), their diagnostics, the most common infectious agents, appropriate therapy, potential complications and prevention. Once again, appropriate antibiotics used during lactation should be selected according to their safety for the children. The details on the selection and dosage of recommended antibiotics are provided in the tables.

Key words: urinary tract infections, pregnancy, lactation, antibiotics therapy.

Úvod

Antibiotická léčba infekčních onemocnění během těhotenství patří dnes k velmi častým indikacím. Před zahájením léčby je však třeba uvážit obecné a přitom závažné okolnosti, které je nutné mít stále na zřeteli. V této obecné rovině se pak jedná především o otázky:

1. bezpečnost antiinfekčních látek pro matku i plod
2. abnormality farmakokinetiky během těhotenství.

Ad 1. Tyto údaje jsou sestaveny podle směrnice FDA (2) a upraveny pro naše podmínky dle doporučení Kompendia (7). Použití antimikrobních látek v těhotenství lze tedy rozdělit takto:

- a) bez rizika: peniciliny, aminopeniciliny, aztreonam, cefalosporiny, erytromycin (ne estolát) a spiramycin
- b) pouze v indikovaných případech (relativní kontraindikace pro toxicitu vlastního léčiva a nebo nedostatek informací): ureidopeniciliny, karbapenemy, kys. klavulanová, sulbaktam, tazobaktam, roxitromycin, klaritromycin, azitromycin, likosamidy, aminoglykosidy, peptidy a glykopeptidy, metronidazol, amfotericin, azolová antimykotika, antituberkulotika, aciklovir, zidovudin a antiparazitika (s výjimkou chininu, pyrimetaminu a primaquinu)

- c) kontraindikace: chloramfenikol, tetracykliny, nitrofurany, kotrimoxazol, fluorochinolony, antivirotika neuvedená pod bodem b., chinin, pyrimetamin a primaquin

- d) nově zaváděná antibiotika, o jejichž použití v těhotenství je zatím málo informací.

Ad 2. Problematika změn ve farmakokinetice antibiotik v těhotenství je známá již delší dobu (12) a vychází z údajů, které jsou prokazatelně vyvolány celou řadou fyziologických změn. Týká se to především:

- zvýšení plazmatického volumu až o 50 %
- zvýšení celkového objemu krve o 25–30 %
- pokles hladiny albuminu v séru o 20–30 %
- zvětšení objemu celkové tělesné vody o 20–30 %.

Rovněž dochází ke změnám v renálních funkcích. Průtok krve ledvinami se zvyšuje až o 40 % a glomerulární filtrace až o 50 %. Tyto změny jsou nejmarkantnější ve 34. týdnu těhotenství. Pro vlastní terapii z toho vyplývá, že ve 34. týdnu těhotenství by dávka antibiotik měla být zhruba o 30–50 % vyšší než u netěhotných.

Všechny údaje jsou jistě velmi důležité. Nesmíme však zapomínat na jednu zásadní věc, tj. že ke každé pacientce musíme přistupovat individuálně a že odpovědně posoudíme její celkový zdravotní stav. V praxi to znamená

dodržovat všechny zásady cílené a racionální antibiotické terapie (5).

Infekce močových cest

Infekce močových cest (IMC) v těhotenství bývá dosti častá (1, 3, 9, 10, 11). Je to především vyvoláno hormonálně podmíněnou dilatací horních močových cest a ureterální hypoperistaltikou, jakož i tlakem zvětšené dělohy na močovody. Rovněž kapacita močového měchýře stoupá hormonálním snížením tonusu svaloviny močového měchýře. K těmto příčinám lze přičíst i ty, které se uvádějí i u netěhotných žen, jako jsou :

- anatomické a funkční abnormality močového traktu
- diabetes mellitus
- sociálně-ekonomické podmínky
- zvýšená sexuální aktivita
- litiáza.

Infekce močových cest v těhotenství se mohou vyskytovat ve třech formách:

1. asymptomatická bakteriurie
2. symptomatická cystitida
3. pyelonefritida.

Asymptomatická bakteriurie

Asymptomatická bakteriurie (ABU) bývá dosti častou komplikací gravidity a představu-

je riziko pro rozvoj dalších infekcí močového traktu. Je proto nutné ABU včas a správně diagnostikovat a také léčit.

Diagnóza a léčba asymptomatické bakteriurie se neliší od léčby netěhotných s výjimkou vyloučení léků, které by mohly poškodit plod (tabulka 1).

Racionální diagnóza se opírá o opakovaný nález signifikantní bakteriurie (10^5 ml) identického patogéna ve dvou následujících vzorcích moče. Z pomocných vyšetření je pak nutné:

- biochemické vyšetření
- močový sediment
- gynekologické vyšetření (MOP)
- 6–8 týdnů po ukončení gravidity urologické vyšetření
- nefrologické vyšetření.

V **diferenciální diagnostice** nutno odlišit sekundární bakteriurii na základě urologického a gynekologického vyšetření.

Nejčastější mikrobiologický nález:

- *E. coli* (až 80%)
- ostatní *Enterobacteriaceae* (*Prot. mirabilis*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.).
- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus* (koaguláza negativní)

Vhodný je mikrobiologický screening zhruba v 16. týdnu těhotenství.

Pro vlastní léčbu jsou nejvhodnější orální antibiotika (tabulka 1).

1. aminopeniciliny – amoxicilin
2. cefalosporiny I. generace – cefalexin, cefadroxil, cefaclor
3. cefalosporiny II. generace – cefprozil, cefuroxim axetil.

Dávkování jednotlivých preparátů je uvedeno v tabulce 2.

Symptomatická cystitida

Symptomatická cystitida se může vyvinout jako progredující onemocnění při často neléčené ABU. Včasná diagnóza a cílená terapie je u pacientky velmi důležitá pro možný vznik recidivující cystitidy až pyelonefritidy.

Diagnóza se opírá o:

- klinické příznaky
- biochemické vyšetření
- močový sediment
- kvantitativní mikrobiologické vyšetření.

Rovněž se doporučuje vyšetření na anatomické nebo funkční abnormality, gynekologické vyšetření + MOP, event. vyšetření sexuálního partnera.

V rámci **diferenciální diagnózy** lze zvážit sekundární cystitidu diagnostikovanou urologem a gynekologem.

Mikrobiologický nález je obdobný jako u ABU.

Pro terapii jsou nejvhodnější orální antibiotika (tabulka 1).

1. aminopeniciliny – amoxicilin

Tabulka 1. Možnosti použití antibiotik v graviditě a v laktaci

Antimikrobní léčivo	těhotnou ženu	Vliv na				laktaci
		plod (trimestr)				
		I	II	III		
klasické peniciliny	alergické reakce zažívací poruchy	1	1	1	1	
aminopeniciliny amoxicilin ampicilin	alergické reakce zažívací poruchy	1	1	1	1	
ureidopeniciliny piperacilin	alergické reakce zažívací poruchy	2-1	2-1	1	1	
rezistentní peniciliny oxacilin	alergické reakce zažívací poruchy	2	1	1	1	
aminopeniciliny + ihi- bitor	alergické reakce zažívací poruchy	2	2	1	1	
cefalosporiny 1. generace cefadroxil cefalotin cefazolin cefalexin cefapirin cefaclor 2. generace cefoxitin cefprozil cefuroxim 3. generace cefotaxim ceftriaxon ceftazidim cefixim 4. generace cefepim	alergické reakce zažívací poruchy bolesti hlavy zvýšení jater. testů, urey a kreatininu změny v KO	1	1	1	1	
monobaktamy aztreonam	alergie, insomnie trávicí poruchy	1	1	1	1	
karbapenemy imipenem/cilastatin meropenem	alergie, kolitida	2 2-1	2 2-1	2 2-1	2 2-1	
makrolidy erytromycin spiramycin	alergie zažívací poruchy poruchy jaterních testů	1	1	1	1	
roxitromycin claritromycin azitromycin		2	2	2	2	
linkosamidy clindamycin linkomycin	alergické reakce pseudomembranózní ente- rokolitida elevace jaterních testů	2-1	2-1	2-1	2-1	
chloramfenikol	těžké poruchy jater, ledvin a krvetvorby	2	2	3	3	
tetracykliny	zažívací poruchy poruchy krvetvorby poruchy tvorby kostí alergické reakce	3	3	3	3	
peptidy a glykopeptidy kolistin vankomycin teikoplanin	nefrotoxicita neurotoxita hematotoxicita	2-3	2-3	2-3	2-3	
aminoglykosidy genatmycin netilmicin amikacin isepamycin	nefrotoxicita ototoxicita neurotoxita alergické reakce	2-3	2-3	2-3	2-3	
kotrimoxazol	vážné poruchy krvetvorby, funkce jater a ledvin	3	3	3	3	
nitrofurantoin	poškození renálních funkcí, hemolytická anemie, neuritidy	3	3	3	3	

Antimikrobní léčivo	těhotnou ženu	Vliv na plod (trimestr)			laktaci
		I	II	III	
metronidazol	zažívací poruchy nervové poruchy poruchy jater, ledvin a krvetvorby	3	2-1	2-1	3
fluorochinolony norfloxacin oxloxacin ciprofloxacin pefloxacin levofloxacin moxifloxacin	leukopenie neutropenie zažívací poruchy nervové poruchy alergické projevy	3	3	3	3

Legenda:
1 – antibiotikum může podávat; 2-1 – antibiotikum může podávat pouze v indikovaných případech; lékařská kontrola nutná; 2 – podávat jen v indikovaných případech; relativní kontraindikace; 2-3 – podle možnosti nepodávat; pouze v případech, že není k dispozici jiný preparát; kontrola nutná; 3 – kontraindikace

Tabulka 2. Dávkování antibiotik u IMC v těhotenství

antibiotikum	léková forma	dávka	dávkovací interval
amoxicilin	p. o.	500–1 000 mg	á 8–12. hod.
cefalexin	p. o.	250–500 mg	á 6–8. hod.
cefadroxil	p. o.	250–500 mg	á 12. hod.
cefprozil	p. o.	250–500 mg	á 12–24 hod.
cefuroxim axetil	p. o.	250–500 mg	á 12. hod.

Poznámka

- Délka podávání antibiotik je přísně individuální a řídí se klinickým stavem pacientky. Optimální je podávat antibiotika ještě 2–3 dny po skončení klinických symptomů (7–10 dní). O event. prodloužení antibiotické terapie rozhoduje ošetřující lékař.
- Močová chemoterapeutika se nedoporučují pro závažné nežádoucí účinky (některá – např. Furoin – se již nevyrábí).
- Aminopeniciliny + inhibitor lze podat jen výjimečně a pacientku se doporučuje pravidelně sledovat. Někteří autoři (8) považují tyto preparáty v těhotenství jako kontraindikované.
- Parenterálně aplikovaná antibiotika (především u pyelonefritidy) se podávají výlučně na lůžkových odděleních, kde cílenou volbu a dávkování antibiotika určí ošetřující lékař.
- Při snížené funkci ledvin postupujeme podle doporučení FAIDM / Forum for the Advancement Infectious Disease Management/ (1).

- cefalosporiny II. generace – cefprozil, cefuroxim axetil.

Dávkování jednotlivých preparátů je jako u ABU uvedeno v tabulce 2.

Pokud nedojde po této iniciální terapii ke zlepšení, je bezpodmínečně nutné upravit léčbu na základě kultivačního vyšetření moče a urologického a gynekologického vyšetření.

V některých případech se můžeme setkat s klinickými obtížemi obdobnými ABU nebo cystitidou provázenou nesignifikantní bakteriurií.

Jde o tzv. *akutní uretrální syndrom* vyvolaný intracelulárními mikroorganismy:

- Chlamydia trachomatis*
- Mycoplasma hominis*
- Ureaplasma urealyticum*.

V diferenciální diagnóze je nutné odlišit bakteriální vaginózu, herpes genitális, gonorrhoeu, kandidózu event. trichomoniázu.

V terapii se uplatňují makrolidy – erytromycin.

Akutní pyelonefritida

K nejzávažnějším onemocněním močových cest patří akutní pyelonefritida. Tomuto onemocnění mohou předcházet nejen předchozí infekce

močových cest, ale také diabetes mellitus, imunodeficiency apod. Tato forma močové infekce je okamžitou indikací k hospitalizaci.

Diagnózu stanovujeme dle:

- klinického obrazu (tělesná teplota vyšší než 38 °C, celková alterace)
- biochemické vyšetření včetně zánětlivých parametrů
- kvantitativní vyšetření moče s kvantitativním určením citlivosti na antibiotika
- odběr na hemokulturu
- urologické event. gynekologické vyšetření
- USG k vyloučení obstrukce.

V diferenciální diagnóze je nutné vyloučit nebakteriální intersticiální nefritidu, TBC ledvin a antomickou příčinu infekce.

Nejčastější bakteriologický náález:

- E. coli*
- ostatní *Enterobacteriaceae*
- Pseudomonas spp.*
- Enterococcus faecalis*.

Terapie

Antibiotika musí být podávána parenterálně a pacientka musí být pravidelně monitorována. Nejčastěji volíme (tabulka 1):

- ureidopeniciliny – piperacilin
- monobaktamy – aztreonam
- cefalosporiny II. a III. generace
- karbapenemy – meropenem (dle FDA)
- aminoglykosidy (pouze v ohrožení života dle FDA); nutné zvážení klinika a doporučení antibiotického střediska – včetně dávkování a monitorování hladin).

Dávkování ostatních antibiotik je uvedeno v tabulce 2.

Komplikace v těhotenství vyvolané infekcemi močových cest

1. Jak ABU, tak i akutní pyelonefritida může souviset se zvýšenou incidencí porodních stahů a předčasného odtoku plodové vody. U těchto pacientek jsou nutné pravidelné měsíční kontrolní kultivace k ověření léčebného účinku. ABU bývá též spojována s rizikem předčasného porodu a nízké porodní váhy plodu. Na tyto infekce je nutno nahlížet jako na závažné komplikace. Dosavadní studie uvádí, že těhotenství komplikované infekcí močových cest je více než dvojnásobně spojeno s mortalitou plodu.

2. U hospitalizované pyelonefritidy hrozí rovněž nebezpečí vzniku nozokomiální infekce vyvolané multirezistentními kmeny enterobakterií, stafylokoků nebo enterokoků (10). Terapeutické zvládnutí takovéto infekce je pak velmi obtížné. Je proto velmi důležité racionálně léčit především ABU a tím předejít vzniku akutní pyelonefritidy event. dalších komplikací.

3. Těhotenství žen s preexistujícím onemocněním ledvin nepatří sice přímo do této kapitoly, přesto je však v rámci dispenzarizace vhodné tyto pacientky sledovat i po této stránce.

Profylaxe infekcí močových cest u těhotných

Profylaxe opakovaných či chronických infekcí močových cest u těhotných zachovává podobný terapeutický postup jak u netěhotných. Rozdíl je ovšem v tom, že ve většině případů nelze použít ty preparáty, jako u netěhotných pro možný vznik závažných nežádoucích účinků na matku a plod. Důležitá je spíše včasná a správná antibiotická terapie u prokázané infekce močových cest a pravidelné kontroly alespoň 1x měsíčně. Tím můžeme předejít dlouhodobému podávání antibiotik, které lze podávat v rotaci: aminopeniciliny, cefalosporiny spíše II. generace, eventuálně imunoterapii (URO-VAXOM, autovakcina). Vedlejší účinek na průběh gravidity nebo na vývin plodu není známý.

Užití antibiotik v laktaci

Kojícím matkám mohou být předepisována antibiotika, která jsou doporučována v graviditě bez rizika na jejich dítě. Přestože většina antibiotik proniká do mateřského mléka, jsou

kvantitativní údaje o jejich průniku často rozdílné. Těch faktorů, které to mohou ovlivnit je celá řada: např. dávka antibiotika, způsob podání, časové intervaly i samotný charakter antibiotika. Např. Lorian (6) uvádí, že peniciliny, aminopeniciliny, ureidopeniciliny, cefalosporiny a aztreonam pronikají relativně málo: do 10 %. Oproti tomu makrolidy (erytromycin) a linkosamidy (linkomycin, klindamycin) pronikají až ve 25 %. Ještě podstatně vyšší průnik mají antibiotika: chloramfenikol, teracykliny, fluorochinolony, metronidazol, furantoin a kotrimoxazol, které jsou však vzhledem ke svým nežádoucím účinkům kontraindikovány.

Hodnoty průniku aminoglykosidů se vzhledem k malým číslům značně liší. Jejich použití je však, jak již bylo řečeno, diskutabilní. Je nutné však podotknout, že i podávání tzv. nezávadných antibiotik může u kojence vyvolat přecitlivělost, průjmy event. kandidózu. Souborný přehled o využití antibiotik v laktaci podává tabulka 1.

Závěr

Infekce močových cest u těhotných jsou relativně běžné a jejich klinický průběh je shod-

ný s průběhem infekcí u netěhotných. Rovněž diagnostické postupy jsou totožné. Rozdílný je ale přístup v podávání antimikrobních léčiv. Jde především o volbu takových preparátů, které nemají negativní účinky na plod, na gravidní ženu a je nutné zvážit změněnou farmakokinetiku léčiv během těhotenství.

Je nesmírně závažné *včasné podávání cílených antibiotik* u ABU, aby se předešlo nežádoucím komplikacím. Při vzniku infekce

močových cest je velmi důležité pacientku průběžně sledovat alespoň jedenkrát měsíčně a na eventuelní změny okamžitě léčebně reagovat.

Při laktaci používáme obdobných terapeutických schémat, jaké jsou uvedeny v graviditě. Rozhodujícím faktorem však stále zůstává správná klinická diagnóza a zachování cíleného a racionálního podávání vhodných antimikrobních léčiv.

Literatura

1. Bálint O, Kolský A, Krémery V, Lehotská V, Lochmann O, et al. Algoritmy léčby infekcí močových cest. Acta chemotherapeutica 2001; 10,1.
2. Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. Guide to Antimicrobial Therapy. Hyde Park VT05655, USA.
3. Christensen B. Which antibiotics are appropriate for treating bacteriuria in pregnancy? J. chemotherapy, 46, 2000; suppl. S1, 29–34.
4. Kolář M. Nozokomiální infekce z pohledu mikrobiologa. Nozokomiální nákazy. 2003, 2(3): 22–38.
5. Kolář M, Urbánek K, Čekanová L. Podklady pro racionální antibiotickou léčbu komunitních bakteriálních infekcí. Klinická farmakologie a farmacie. 2003; 17: 22–24.
6. Lorian V. Antibiotics in Laboratory Medicine. Williams and Wilkins, Baltimore, 1996.
7. Remedia Compendium: Panax. Praha, 1999.
8. Simon C, Stille W. Antibiotika v současné lékařské praxi. Grada 1998, Praha.
9. Smyth EG, O'Connell N. Recently questions of UTI. Current Opinion in Infectious Diseases. 1998; 11: 63.
10. Sulková S. Nemoci ledvin a vývodových močových cest v těhotenství. Projekt MZ ČR 5390–3, 2002.
11. Teplan V, Horáčková M, Běbrová E, Janda J. Infekce ledvin a močových cest. Grada 2004, Praha.
12. Vacek V, Hejzlar M. Chemoterapie infekčních nemocí v klinické praxi. Avicenum, Praha, 1988.