

Uroinfekce v graviditě – kdy léčit, jak léčit a čím léčit

MUDr. Jiří Kladenský

Urologická ambulance, Dům zdraví Marty Hartlové, Brno

Infekce močových cest (IMC) u gravidních žen se vyskytují poměrně často a spektrum těchto zánětů kolísá od postižení dolních močových cest (asymptomatická bakteriurie, akutní cystitida) až po postižení horních močových cest (akutní pyelonefritida). Anatomické a funkční změny močových cest v těhotenství mají za následek výrazně větší náchylnost k progresi infekce z asymptomatické bakteriurie až do stadia akutní pyelonefritidy. Neléčená asymptomatická bakteriurie v graviditě vede až ve 40 % ke vzniku akutní pyelonefritidy se všemi navazujícími negativními důsledky, nejen pro ženu samotnou, ale zejména pro její plod. Bakteriurie v těhotenství je zodpovědná za signifikantně vyšší počet novorozenců s nízkou porodní váhou, s nízkým porodním věkem a vyšší neonatální mortalitou. Proto je nutné u gravidních žen provádění screeningu bakteriurie a při pozitivním nálezu tuto bakteriurii léčit. Při výběru vhodného antimikrobiálního preparátu pro léčbu uroinfekce v graviditě jsme limitováni bezpečností daného léku nejen pro ženu, ale zejména pro její plod. V článku je uveden výčet přípravků, které lze bezpečně použít v průběhu celého těhotenství, či pouze v určitém období gravidity. Volbě vhodného antibiotika by měl vždy předcházet výsledek kultivačního vyšetření moče. Ve sdělení jsou uvedeny principy a zásady léčby asymptomatické bakteriurie, akutní cystitidy a akutní pyelonefritidy u těhotných žen.

Klíčová slova: gravidita, screening, asymptomatická bakteriurie, cystitida, pyelonefritida.

Urinary tract infections in pregnancy: when to treat, how to treat, and what to treat with

Urinary tract infections (UTI) in pregnant women are a relatively frequent occurrence and the spectrum of these infections ranges from lower urinary tract disease (asymptomatic bacteriuria, acute cystitis) to upper urinary tract disease (acute pyelonephritis). Anatomical and functional changes in the urinary tract in pregnancy result in significantly higher susceptibility to progression of the infection from asymptomatic bacteriuria to the stage of acute pyelonephritis. Untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy leads, in as much as 40%, to the development of acute pyelonephritis with all the subsequent negative effects not only for the woman herself, but particularly for the fetus. Bacteriuria in pregnancy accounts for a significantly higher number of newborns with a low birth weight, low gestational age and higher neonatal mortality rate. Therefore, it is necessary to perform screening for bacteriuria in pregnant women and, when the finding is positive, to treat this bacteriuria. The selection of an appropriate antimicrobial agent to treat urinary tract infection in pregnancy is limited by the safety of a given drug not only for the woman, but particularly for the fetus. The article provides an overview of medications that can be safely used throughout the pregnancy or only in certain stages of pregnancy. The selection of an appropriate antibiotic should always be preceded by the result of urine culture. The article presents the principles and rules for treating asymptomatic bacteriuria, acute cystitis and acute pyelonephritis in pregnant women.

Key words: pregnancy, screening, asymptomatic bacteriuria, cystitis, pyelonephritis.

Urol. praxi, 2011; 12(6): 357–360

Úvod

Pokud jde o výskyt infekcí močových cest (IMC) u člověka, jsou tyto infekce hned za chorobami respiračního traktu druhé nejčastější a pokud jde o bakteriální infekce, představují nejčastější infekce vůbec.

Vzhledem k anatomickým poměrům jsou ženy postiženy uroinfekcí 30x častěji než muži a ve věkové kategorii mezi 20–50 lety dokonce 100x častěji (1).

Dospělé ženy s IMC je účelné rozdělit z praktického hlediska vzhledem ke stanovení správného postupu vyšetření a zejména léčby do následujících 5 kategorií: mladé ženy s akutní nekomplikovanou cystitidou, ženy s recidivující cystitidou, ženy s akutní nekomplikovanou pyelonefritidou, ženy s komplikovanou IMC a starší ženy s asymptomatickou bakteriurií. I když ne všechny ženy s IMC lze vždy jednoznačně zařadit

do výše uvedených specifických kategorií, diagnostické postupy a zejména léčebné strategie vypracované pro tyto jednotlivé skupiny nemocných s IMC pomáhají maximalizovat užitečnost léčby a současně snižovat náklady a výskyt nežádoucích vedlejších účinků (2).

Jinak platí stále klasické a vžitě dělení IMC na infekce nekomplikované a komplikované, podle přítomnosti rizikových faktorů, kdy jedním z výrazných rizikových faktorů pro vznik IMC u žen je gravidita. Proto gravidní ženy s IMC řadíme do skupiny infekcí komplikovaných, přičemž u gravidní ženy se pochopitelně mohou vyskytovat současně ještě další rizikové faktory, jako např. kongenitální vady močových cest, veziko-ureterální reflux, litiáza, stenóza pyeloureterálního přechodu, ureteru či uretry, diabetes a další.

IMC u gravidních žen se vyskytují poměrně často a spektrum těchto zánětů kolísá od po-

stižení dolních močových cest (asymptomatická bakteriurie, akutní cystitida) až po postižení horních močových cest (akutní pyelonefritida). Epidemiologie IMC je prakticky stejná jako u negravidních žen, anatomické a funkční změny močových cest v těhotenství však mají za následek větší náchylnost k progresi infekce z asymptomatické bakteriurie až do stadia pyelonefritidy. Asymptomatická bakteriurie je tedy u gravidních žen spojena s vyšším rizikem vzniku pyelonefritidy se všemi navazujícími negativními důsledky.

Epidemiologie

Prevalence a bakteriální spektrum bakteriurie jsou u těhotných žen obdobné jako u negravidních. Asymptomatickou bakteriurii pozorujeme u 4–7 % gravidních žen, ačkoli v celkové populaci všech žen je asymptomatická bakteriurie pozorována až u 10 % z nich (3).

Vyhledávání a následná eradikace asymptomatické bakteriurie u gravidních však výrazně snižuje riziko vzniku následné pyelonefritidy a zejména rizika předčasného porodu a perinatální mortality. Rizikovými faktory pro vznik asymptomatické bakteriurie v graviditě jsou zejména morfologické a funkční poruchy močového traktu, diabetes mellitus, časté záněty močových cest ve vlastní anamnéze a opakované předchozí porody (4). Rovněž cévkování či instrumentace v oblasti dolních močových cest je u gravidních žen spojeno s vyšším rizikem vzniku bakteriurie. Nejčastějším patogenem u gravidních žen s asymptomatickou bakteriurií je *E. Coli*, kterou nacházíme až v 95 % izolovaných vzorků moče (3).

Patogeneze

Anatomické a funkční změny v močovém traktu u těhotných žen mají výrazný vliv na vznik a rozvoj akutní pyelonefritidy na podkladě předchozí asymptomatické či symptomatické bakteriurie. Zejména ve druhém a třetím trimestru gravidity se uplatňuje efekt zvýšené hladiny progesteronu, který způsobuje snížení peristaltiky ureterů, a tím zpomalení transportu moče z ledvin do močového měchýře. Dále se uplatňuje komprimující vliv zvětšující se dělohy s vyvíjejícím se plodem na oba močovody, dochází k dilataci dutých systémů ledvin a městnání moče v kalichopánvičkovém systému, čímž se rovněž zhoršuje transport moči z ledvin do měchýře. Na podkladě těchto změn pak dochází ke snadnější ascenzi bakterií z moč. měchýře do ledvin a vzniku akutní pyelonefritidy. A konečně zvětšená děloha dislokuje močový měchýř kraniocentrálně, což vede k pomalejší a obtížnější evakuaci moči a vzniku postmikčního rezidua, jež bývá příčinou perzistence bakterií v moči.

Základní principy antimikrobiální léčby v graviditě

Spolehlivé znalosti stran bezpečnosti řady antimikrobiálních preparátů pro užívání v graviditě chybí, neboť při hodnocení a ověřování antimikrobiálních účinků těchto preparátů byly gravidní ženy z těchto studií a testů z pochopitelných důvodů vyloučeny.

Aminopeniciliny jsou při léčbě uroinfekcí v graviditě široce a dlouhodobě používány a stran teratogenity jsou považovány jako zcela bezpečné. Amoxycilin a cefalosporiny zůstávají základními léky pro léčbu uroinfekce v graviditě, vyšší koncentrace ceftriaxonu sice může přechodně vyvolat zvýšení hladiny bilirubinu a může vyvolat jádrový ikterus u novorozence, avšak s opatrností ho lze použít koncem třetího trimestru před porodem.

Nitrofurantoin a nifuratel zůstávají lékem volby při léčbě asymptomatické bakteriurie a cystitidy a jako alternativa při alergii na antibiotika penicilinové řady v prvním a druhém trimestru gravidity (5). Vzhledem k tomu, že by ve 3. trimestru u matky s deficitem glukoz-6-fosfát-dehydrogenázy mohl nitrofurantoin způsobit hemolytickou anémii, pro toto období bychom ho raději neměli indikovat. Nicméně spolehlivé studie stran vzniku kongenitálních malformací při užívání nitrofurantoinu i nifuratelu v graviditě chybí.

Trimetoprim je kontraindikován v 1. trimestru gravidity pro svůj možný teratogenní efekt a možnost vzniku megaloblastické anémie (6). Sulfonamidy mohou způsobit, jsou-li podávány ve 3. trimestru, hemolýzu a jádrový ikterus. Proto kombinované preparáty s obsahem trimetoprimu a sulfametoxazolu (Cotrimoxazol, Biseptol) bychom u gravidních žen neměli podávat vůbec. Během laktace jsou nitrofurantoin, trimetoprim i sulfonamidy kontraindikovány. Zcela kontraindikovány jsou během gravidity fluorochinolony pro negativní účinek na chrupavky a kosti plodu, tetracykliny, které mohou způsobit mnohočetné malformace plodu a chloramfenikol, jenž může způsobit tzv. gray syndrom u novorozenců s vysokou mortalitou. Aminoglykosidy jsou oto- a neurotoxické jak pro matku, tak pro plod, pokud je jejich podání nezbytné, je vhodné je aplikovat parenterálně pouze v jedné denní dávce a po dobu maximálně 5 dní pro snížení rizika nežádoucích účinků.

Jak již bylo uvedeno v úvodu, infekce u těhotných žen se projevuje buď jako asymptomatická bakteriurie, akutní cystitida či akutní pyelonefritida, která, není-li včas a dostatečně léčena, může vyústit až v celkovou sepsi.

1/ Asymptomatická bakteriurie

Asymptomatická bakteriurie u žen je definována jako přítomnost signifikantní bakteriurie bez zánětlivých symptomů, bez ohledu přítomnosti či absence pyurie (4).

Za asymptomatickou bakteriurii považujeme dvě po sobě, s odstupem 24 hodin, pozitivní kultivace identického bakteriálního kmene, a to minimálně v množství 10^5 uropatogenu na 1 ml moči odebrané ze středního proudu (3). Vzhledem k vyššímu procentu nesprávně pozitivních výsledků se při pozitivitě kultivačního vyšetření moči doporučuje s odstupem 1 týdne odběr zopakovat. Protože odběr moče cévkováním je u gravidních žen spojen s vyšším rizikem rozvoje uroinfekce, doporučuje se kontrolní odběr moči provést opět metodou odběru středního proudu.

Neléčená asymptomatická bakteriurie v graviditě vede až ve 40% ke vzniku akutní pyelonefritidy (7). Bakteriurie v graviditě je zodpovědná za signifikantně vyšší počet novorozenců s nízkou porodní hmotností pod 2500g, s nízkým porodním věkem pod 37 týdnů a s neonatální mortalitou (8). Pokud jde o načasování provádění screeningu bakteriurie, v tomto ohledu doposud nepanuje žádná shoda, švédští autoři na podkladě studie zaměřené na výskyt asymptomatické bakteriurie u gravidních žen doporučují provádění tohoto screeningu v období kolem 16. týdne gravidity (9).

Pokud však gravidní žena má ve vlastní anamnéze výskyt opakovaných IMC, či jsou-li u ní přítomny další rizikové faktory (vrozené vady močových cest, litiáza, neurogení moč. měchýř, vezikoureterální reflux či jeho výskyt v anamnéze, diabetes mellitus, roztroušená skleróza apod.), vyšetření na event. přítomnost bakteriurie by mělo být provedeno pokud možno co nejdříve a v jedno až dvoutměsíčních intervalech ho opakovat (9). U gravidních žen s výše uvedenými rizikovými faktory bývá často i problémem skutečnost, že na rozdíl od poměrně úzkého a předvídatelného spektra patogenů u nekomplikovaných IMC, jsou tyto komplikované infekce vyvolány širokou škálou bakterií, z nichž mnohé jsou často rezistentní na více antimikrobiálních látek.

Léčba asymptomatické bakteriurie má být zásadně cílená, dle výsledku kultivačního vyšetření vzorku moče s ohledem na bezpečnost preparátu a event. na alergickou anamnézu pacientky. Stran trvání léčby, Guidelines EAU z roku 2010 a 2011 již doporučují léčbu 3–5denní (na rozdíl od starších doporučení, kdy byla doporučována léčba sedmidenní) (10).

Režim 3–5denní terapie nepřináší v porovnání se sedmidenní léčbou lepší výsledky, navíc při kratší době užívání antimikrobiálního preparátu se minimalizuje účinek preparátu na plod. Guidelines EAU 2010 a 2011 doporučují pro léčbu asymptomatické bakteriurie nitrofurantoin 100 mg po 12 hodinách, ampicilin 500 mg s klavulanátem po 12 hodinách, cefalexin 500 mg po 8 hodinách, event. trimetoprim/sulfametoxazol po 12 hodinách – avšak pouze ve 2. trimestru!!

Zhruba týden po ukončení léčby je vhodné zopakovat kultivační vyšetření moči, bude-li kultivace pozitivní, následující přeléčení musí trvat již déle (min. 7–10 dní), a to opět cíleně dle výsledku kultivace.

2/ Akutní cystitida

Akutní cystitida je nejčastějším projevem IMC v graviditě. Tak jako u všech ostatních žen v patogenezi vzniku cystitidy předchází nej-

prve kolonizace vagíny a periuretrální sliznice infekčním agens, jež posléze vyvolá infekci uretry a močového měchýře (11). Dysurie, strangurie, urgence, suprapubický dyskomfort, někdy subfebrilie, pyurie a signifikantní bakteriurie nám jednoznačně určují diagnózu. Bolesti v lumbální krajině, teploty nad 38 °C a celková alterace pacientky (malátnost, nauzea či zvracení) chybí.

Při chemickém vyšetření moči nalézáme proteinurii, v močovém sedimentu pak leukocyturii, erythrocyturii a zejména bakteriurii, přičemž za signifikantní bakteriurii u akutní cystitidy u žen považujeme nálezy bakterií 10^3 /ml a více. V krevním obraze není leukocytóza ani zvýšený CRP (C-reaktivní protein).

Volba a délka antibiotické terapie jsou podobné jako u asymptomatické bakteriurie. Při léčbě akutní cystitidy u těhotných žen je důležité dbát na zvýšený příjem neдрáždivých tekutin a i když pracovní neschopnost není nutná, je vhodné vyvarovat se zvýšené tělesné námahy a působení chladu. Z bylinných čajů, s ohledem na graviditu, lze doporučit heřmáněk, černý bez, růži šípkovou (okřídlené přísloví – „před heřmánkem klekni, před šípkem a bezem smekni“), dále medvědicí léčivou a meduňku, lichořeřišnici větší, petržel zahradní a maliník obecný (12). Kopřivu či přesličku rolní by gravidní ženy neměly popíjet často a ve větším množství vzhledem k vyššímu obsahu kyseliny křemíčitě, saponinů a flavonových glykosidů.

Zhruba týden po ukončení antibiotické terapie je vhodné zopakovat kultivační vyšetření moči. U recidivující cystitidy je nutné přeléčení antimikrobiálním preparátem, pokud možno jiným, samozřejmě na podkladě výsledku kultivace moči a jeho bezpečnost s ohledem na graviditu v délce již alespoň 7–10 dní, eventuálně nutno přistoupit k podávání antibiotického preparátu v subinhibiční dávce po dobu i několika týdnů. Při recidivující cystitidě v graviditě v návaznosti na pohlavní styk je indikována postkoitální profylaxe 50–100 mg nitrofurantoinu, 200 mg nifuratelu, 250 mg cefalexinu či cefakloru.

Akutní uretritida na podkladě sexuálně přenosných infekcí (STD) se nevyhýbá ani ženám v graviditě. Zde pilíř vyšetřovacího algoritmu tvoří výtěr z uretry a vyšetření výtěru molekulárně biologickými metodami genetického materiálu infekčního agens – polymerázovou řetězovou reakci (PCR) či tzv. genovou sondou (Gen-probe).

U předpokládané chlamydiové infekce lze použít i nepřímé diagnostiky, např. serologický průkaz specifických protilátek proti chlamydiím (13). Před provedením stěru z uretry pacientka nesmí minimálně 2–3 hodiny močit. Výše uvedenými metodami lze i provést vyšetření prvního

proudu moči. Guidelines EAU z roku 2010 pro terapii akutní STD-uretritidy u gravidních žen doporučují erytromycin 500 mg 4x denně po dobu 7 dní nebo 1 gram azitromycinu v jedné dávce, event. amoxicilin v dávce 500 mg po 8 hodinách po dobu 7 dní (4). Pro užití fluorochinolonů či doxycyklinu (které se jinak úspěšně používají v léčbě STD infekcí u mužů a negravidních žen) platí v graviditě přísná kontraindikace.

Nepřeléčená chlamydiová infekce u gravidních žen výrazně zvyšuje riziko předčasného porodu. Navíc během porodu může dojít k přenosu infekce na novorozence a rozvoji konjunktivitidy a chlamydiové pneumonie.

3/ Akutní pyelonefritida

Jak již bylo zmíněno ve statí o asymptomatické bakteriurii, zhruba 40% gravidních žen s neléčenou asymptomatickou bakteriurií onemocní akutní pyelonefritidou (7). Spektrum příznaků akutní pyelonefritidy u těhotných žen se prakticky shoduje se symptomatologií u negravidních, těhotné ženy jsou však daleko více náchylnější k postižení ostatních orgánových systémů a k rozvoji respirační a hepatorenální insuficience či k anémii (14).

Diagnózu akutní pyelonefritidy stanovíme na podkladě typických symptomů, jako jsou teplota nad 38 °C a septický průběh teplot, často třesavky a zimnice, bolesti v lumbální krajině na postižené straně, nauzea, zvracení a schvácenost. Celková alterace stavu bývá evidentní. Pyurie a signifikantní bakteriurie (nejedná-li se o obstrukční formu pyelonefritidy), vysoká hodnota CRP a leukocytóza v krevním obraze dotváří diagnostický obraz akutní pyelonefritidy.

Těhotné ženy s akutní pyelonefritidou zásadně hospitalizujeme. Mezi základní vyšetření kromě odebrání hemokultury a kultivačního vyšetření moči patří provedení sonografie ledvin – k vyloučení obstrukční pyelonefritidy, při jejímž potvrzení je urgentní indikace k derivačnímu výkonu – cestou zavedení ureterálního stentu nebo založení punkční nefrostomie. Antibiotickou terapii nasazujeme neprodleně při přijetí, a to parenterální cestou.

Z bezpečných antibiotik s ohledem na graviditu máme k dispozici ampicilin s klavulanátem, aminopenicilin, z aminoglykosidů – gentamycin, cefalosporiny 2. a 3. generace a linkomycin.

Bezpečně lze parenterálně použít ceftriaxon, aztreonam, cefepim, imipenem a piperacilin – tazobactam. Do vymizení teplot antibiotika podáváme parenterální cestou, poté přecházíme obvykle na perorální léčbu. Volbu preparátu pochopitelně po zahájení léčby korigujeme podle výsledků kultivačního vyšetření moči a hemokultury. Za optimální dobu antibiotické léčby bývají považovány 2

týdny (15). Pokud má pacientka zaveden ureterální stent, podáváme amoxicilin nebo cefuroxim v subinhibiční dávce na noc až do konce gravidity.

Riziko recidivy akutní pyelonefritidy v dalším průběhu gravidity se udává 6%–8% (16).

Proto je u těchto žen nezbytné v pravidelných intervalech provádět kultivační vyšetření moči a u žen s vysokým rizikem recidivy podávat vybrané antibiotikum v subinhibiční dávce až do porodu (15).

Tak jako u negravidních žen s recidivujícími IMC lze i u gravidních žen s úspěchem uplatňovat některé zásady a možnosti profylaxe a prevence. Kromě obecných režimových opatření (dostatečný příjem tekutin, prevence procházení, správné zásady hygienické čistoty po defekaci – neprovádět očistu ve směru od konečníku k vagině, nezadržování mikce, vyprázdnění moč. měchýře bezprostředně po pohlavním styku, nošení vhodného prádla apod.) lze doporučit podávání probiotik, preparátů obsahujících brusinkový extrakt (*Vaccinium macrocarpon*) a některých fytopreparátů, které mají diuretické a antimikrobiální účinky (12). Pouze podávání autovakcín, které jsou často indikovány u negravidních žen s recidivujícími IMC s velmi dobrými výsledky, není u gravidních žen vhodné, někteří autoři tuto metodu v graviditě považují dokonce za kontraindikanou (8).

Závěr

Negativní dopady neléčené asymptomatické bakteriurie u těhotných žen nás jednoznačně opravňují k provádění screeningu bakteriurie během gravidity a při pozitivním nálezu je nutné asymptomatickou bakteriurii léčit. Antimikrobiální léčba asymptomatické bakteriurie i uroinfekce v graviditě má být vždy cílená podle výsledku kultivace moči, přičemž volba preparátu je ovlivněna jeho bezpečností a alergickou anamnézou pacientky.

Literatura

1. Lipsky BA. Urinary tract infections in men. *Ann Intern Med*, 1989; 138:148.
2. Kladenský J, Pacík D. Infekce dolních močových cest u žen. *Praktická gynekologie*, 2001; 5: 43–45.
3. Patterson TF, Andriole VT. Detection, significance and therapy of bacteriuria in pregnancy. *Infect Dis Clin North Am*, 1997; 11: 593–608.
4. Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, et al. Guidelines on urological infections. *Pocket Guidelines*, Arnhem: European Association of Urology, 2009: 150–166.
5. Kladenský J, Toršová V, Chmelařová E. Přenos nifuratelu pro léčbu akutních nekomplikovaných uroinfekcí. *Urolog. praxi*, 2006; 7(3): 109–110.
6. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*, 2000; 343: 1608–1614.

7. Kass EH. Bacteriuria and pyelonephritis in pregnancy. Arch Intern Med, 1960; 105: 194–198.
8. Pichlíková Y. Uroinfekce v graviditě. Postgraduál. med, 2011; 13: 84.
9. Stenqvist K, Ahlen-Nilsson I, Lidin-Janson G, et al. Bacteriuria in pregnancy. Frequency and risk of acquisition. Am J Epidemiol, 1989; 129: 372–379.
10. Vercaigne LM, Zhanel GG. Recommended treatment of urinary tract infection in pregnancy. Ann Pharmacother, 1994; 28: 248–251.
11. Bartoníčková K. Infekce močových cest a jejich léčení. Re-media, 6, 1996; 21–23.
12. Kladenský J. Infekce dolních močových cest u žen – možnosti diferencovaného přístupu léčby a prevence. Urol. praxi, 2010; 11(5): 238.
13. Kladenský J, Pacík D. Nespecifické infekce dospělých. Postgraduál. med., 2000; 2: 139.
14. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, et al. Acute pyelonephritis in pregnancy. Obstet Gynecol 2005; 105: 18–23.
15. Millar LK, Cox SM. Urinary tract infections complicating pregnancy. Infect Dis Clin North Am, 1997; 11: 13–26.
16. Wing DA, Hendershott CM, Debuque L, et al. A randomized trial of free antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy. Obstet Gynecol, 1998; 92: 249–263.

Článek přijat redakcí: 21. 6. 2011
Článek přijat k publikaci: 4. 7. 2011

MUDr. Jiří Kladenský
Urologická ambulance, Dům zdraví
Marty Hartlové
Jugoslávská 13, 613 00 Brno
jiří.kladensky@mybox.cz

