

Záněty dolních močových cest, uroinfekce v graviditě a při laktaci

MUDr. Michaela Matoušková, doc. MUDr. Miroslav Hanuš, CSc.

Urocentrum, Praha

Močové a respirační infekce významným způsobem ovlivňují preskripci antimikrobiálních přípravků a zpětnovazebně vedou k rozvoji bakteriální rezistence. Ve většině rozvinutých zemí jsou uroinfekce druhou nejčastější infekční chorobou. Empirická i cílená antimikrobiální léčba ovlivňuje výši nákladů, ale i možný vznik a léčbu komplikací. Neadekvátně léčená nebo neléčená infekce má zřejmou tendenci k prolongovanému či chronickému průběhu. To podporují i snahy o samoléčení na podkladě reklamy. Kromě vyšších nákladů na diagnostiku i léčbu vedou k chronicitě onemocnění. Významně pak mění kvalitu života postiženého i jeho rodiny. S vysokou incidencí se setkáváme s uroinfekty u gravidních žen. Kromě zvláštností v léčbě se u těhotných žen musíme vypořádat i s odlišným přístupem k celé problematice močových infekcí, což platí i u kojících žen. Kojící matky jsou z hlediska uvádění bezpečnosti léčby na okraji zájmu farmaceutických firem, navíc bývají mnohdy nesprávně instruovány i zdravotnickým personálem. Sdělení se tomuto tématu věnuje podrobněji.

Klíčová slova: uroinfekce, antimikrobiální léčba, gravidita, laktace.

Lower urinary tract infections, urinary tract infections in pregnancy and lactation

Both urinary and respiratory infections significantly influence the prescribing of antimicrobial agents and, in a feedback manner, lead to developing resistance to them. In most economically developed countries, urinary tract infections (UTIs) are the second leading type of infections. A reasonable administration of empiric as well as targeted treatment with antimicrobial agents may affect therapeutic costs and potential complications and their treatment. Undertreated or untreated infection is likely to have a prolonged or chronic course, which is also the case with self-therapy based on TV commercials. In addition to higher diagnosis and treatment costs, chronic stages of disease alter one's assertion at work, home, and the community. Moreover, they significantly affect the quality of life of both the sufferer and his/her family. A high incidence of UTIs is encountered in pregnant women. A different approach to treatment is required and a whole range of other issues must be addressed concerning UTIs in pregnancy. A different approach is also required in breastfeeding women who are of little interest to pharmaceutical companies which report treatment safety. Because of this specificity, even health care professionals tend to provide them with incorrect information. Therefore, this issue is dealt with in more detail.

Key words: urinary tract infections (UTIs), antimicrobial treatment, pregnancy, lactation.

Prakt. lékař. 2009; 5(2): 64–69

Uroinfekci charakterizuje přítomnost patogenních mikroorganismů v moči nebo tkáni močových cest. Nejčastějšími původci jsou bakterie, pouze u malé části nemocných detekujeme patogeny z řad mikromycet, virů či parazitů. Rozvoj infekce bývá v 95 % ascendentní cestou, u žen nejčastěji z anogenitální oblasti. Nejčastějšími infekčními agens jsou *enterobacteriaceae*. Až v 75 % bývá u komunitních infekcí vyvolavatelem *Escherichia coli*. Dále se na infekcích podílejí *mikrokoky*, *pseudomonády* či *streptokoky*. Spektrum bakterií se mění u relabujících forem onemocnění. Krevní cestou bývají postiženy spíše parenchymové orgány (ledviny, prostata, nadvarle či varle), především při bakteriemii vyvolané stafylokoky, streptokoky, ale i mycetami či *Mycobacterium tuberculosis*.

Sexuálně přenosná onemocnění (sexually transmitted infections – STI) jsou šířena pohlavním stykem a jejich spektrum je široké. Některá z nich podléhají povinnému hlášení (lues, HIV, kapavka) a léčí se na příslušných pracovištích,

jiné s výrazně narůstající incidencí řešíme v našich ambulancích (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Human papilloma virus* (HPV), herpetické viry a další).

Močové infekce provázejí muže i ženy po celou dobu jejich života, jejich výskyt však typicky závisí na věku a pohlaví. Distribuce uroinfekcí souvisí s výskytem urologických onemocnění v populaci. Vyšší výskyt u novorozenech chlapců koresponduje s vyšším výskytem vrozených vad, u mužů v seniu s rozvojem infravezikální obstrukce. U mladého muže vede močová infekce k urychlenému hledání příčiny a nesmí být bagatelizována. Nejvyšší incidenci u žen nacházíme v reprodukčním věku, v graviditě je dvojnásobná proti ostatní populaci žen shodně věkové skupiny.

Obranyschopnost makroorganismu spolu s virulencí a patogenitou mikroorganismu se podílejí i na vzniku a rozvoji uroinfekce. Pohotovost k adhezenci k urotelu se schopností invaze charakterizuje virulenci. Kolonizaci umožňují

mikroorganismům jejich adheziny a invaziny. Mechanizmy nespecifické imunity naproti tomu ochraňují tělesný povrch před jejich proniknutím (defenziny, TLR4). Při narušení vnitřního prostředí nespecifická imunita brání jejich dalšímu šíření a snaží se mikroorganismy likvidovat. Hlavním faktorem humorální obranyschopnosti sliznic je hlen, substance polysacharidů, proteinů a sekrečních protilátek (slgA). Chrání sliznice před poškozením, zabraňuje bakteriím k přístupu k nim a snižuje schopnost adherence bakterií na slizniční povrch. Součástí hleny jsou baktericidní a bakteriostatické látky jako lysozym, laktoferin a laktoperoxidáza. Důležitými ochrannými faktory jsou oplachování tekutinou, především proudem moči v močové trubici a schopnost exfoliace povrchových vrstev urotelu. Imunitní systém sliznic MALT (mucosa associated lymphoid tissue) je součástí ochrany sliznic dýchacích, močových a trávicích cest. Jeho součástí jsou M-buňky, makrofágy, T-buňky, B-buňky a buňky sekreторické.

Klinický obraz onemocnění

Zánětlivá onemocnění dolních močových cest klinicky provází různý stupeň obtíží charakterizovaný bolestivým močením a dyskomfortem v oblasti malé pánve a zevního genitálu. Učebnicově rozdělujeme na infekce dolních či horních močových cest, podle původců na specifické a nespecifické, podle přítomnosti rizikových faktorů na nekomplikované a komplikované.

Z převažujících symptomů vychází klasifikace Evropské urologické společnosti (EAU) na:

- nekomplikované infekce dolních močových cest (cystitida)
- nekomplikované pyelonefritidy
- komplikované infekce močových cest s/bez pyelonefritidy
- urosepse
- uretritidy
- speciální formy: prostatitidy, epididymitidy, orchitidy

Obecná kritéria závažnosti infekce močových cest charakterizuje přítomnost příznaků a počet koloniformích jednotek (cfu) v ml moči. Proti všeobecně uznávaným kritériím přiřazují směrnice EAU ještě skupinku 10⁴ a více cfu/ml moči u žen s nekomplikovanou pyelonefritidou. Samostatnou problematiku představuje skupina pacientů s asymptomatickou bakteriurií (ABU).

Jednoduché odlišení komplikované a nekomplikované formy infekce není podle symptomů onemocnění možné. Komplikované formy infekce zvyšují nejen riziko vzniku reinfekce, ale stoupá i pravděpodobnost selhání antimikrobiální léčby. Pečlivá anamnéza a další vyšetření nemocného pomůže odhalit rizikové faktory,

Tabulka 1. Kritéria signifikantní bakteriurie, spontánně vymočená moč

symptomatické ženy	≥ 10 ² cfu/1 ml moči + leukocyturie ≥ 10 ⁵ jakéhokoliv patogenu ≥ 10 ⁴ cfu/1 ml moči u nekomplikované pyelonefritidy jakýkoli záchyt ze suprabupické punkce
symptomatictí muži	≥ 10 ³ jakéhokoliv patogenu/1 ml moči
asymptomatictí pacienti	≥ 10 ⁵ patogenu ve dvou nezávislých vzorcích

Tabulka 2. Faktory možné komplikované močové infekce

■ mužské pohlaví
■ seniorský věk
■ gravidita
■ hospitalizace v uplynulých dvou měsících
■ chemoterapie s neutropenií
■ diabetes mellitus
■ katétr v močových cestách (permanentní katétry, stenty, nefrostomie a další)
■ anatomická nebo funkční abnormalita urogenitálního traktu ■ litiáza ■ obstrukční uropatie ■ malformace močových cest ■ chronická bakteriální prostatitida ■ střevní náhrady močových cest
■ transplantace ledviny
■ urémie nebo významná chronická renální insuficience

Tabulka 3. Mikrobiologická kritéria hodnocení léčby močových infekcí

vyléčení	< 10 ³ cfu/ml původní či jiné bakterie po léčbě
selhání léčby	> 10 ³ cfu/ml původní či jiné bakterie po léčbě, rezistence na antimikrobiální přípravek
relaps	po původní eradikaci nález shodného patogenu po 4–6 týdnech po léčbě
reinfekce	po původní eradikaci nález jiného patogenu po 4–6 týdnech po léčbě
perzistence	přetrvávání < 10 ³ cfu/ml původní bakterie 7.–9. den po léčbě
superinfekce	nová infekce v průběhu léčby

kteří mohou signalizovat pravděpodobnost komplikované infekce (tabulka 2).

K zánětlivým afekcím dolní části urogenitálního traktu řadíme cystitidu, uretritidu, prostatitidu, epididymitidu, orchitidu, balanopostitidu a kolpitidu. Samostatně se vyskytují jen zřídka, častěji jako sdružené infekce dolních močových cest. Dysurické příznaky u ženy mohou být pří-

znakem cystitidy, vaginózy či STI. Často k odlišení nozologických jednotek pomůže charakter obtíží, terminální či inciální strangurie, frekvence močení, vaginální fluor a jeho vzhled a další. Až u 40 % nemocných způsobuje infekce překrvení sliznic s nálezem erytrocyturie, u části nemocných makroskopické. Především akutní tkáňové infekce vedou k celkové alteraci stavu, horeč-

kám, bolestem a gastrointestinálním obtížím. Chronické záněty malé pánve může provázet dyspareunie, obstrukce a sexuální dysfunkce.

Diagnostika

Pilířem diagnostiky je klinické vyšetření spolu s pečlivou anamnézou a vyšetření moči. Hrubou orientaci umožní vyšetření chemické. To však nemůže nahradit vyšetření močového sedimentu a především kulturační vyšetření se stanovením citlivosti vůči antibiotikům. Ke zpřesnění diagnostiky sdružených onemocnění urogenitálního traktu doplňujeme mikrobiologické vyšetření uretrálního a vaginálního sekretu, event. sekretu získaného po masáži prostaty, případně ejakulátu. K detekci STI využíváme amplifikační techniky PCR nebo LCR, především ke stanovení chlamydií nebo HPV. Pro sledování dynamiky onemocnění využíváme sérologických testů. Při febrilních stavech zkusíme izolaci patogenní flóry z hemokultury. Z množství možných technik stanovení patogenní flóry je zřejmé, že pro správnou diagnostiku i léčbu je klíčová mezioborová spolupráce mezi klinickým lékařem a mikrobiologem. Hodnocení mikrobiologických nálezů před léčbou bývá vodítkem při diferenciální diagnostice sdružených urogenitálních infekcí a „prosté“ cystitidy (tabulka 1), dále umožňuje úpravu empirické léčby. V týdenním odstupu od ukončení antimikrobiální léčby kontrolujeme mikrobiologické vyšetření pro kontrolu účinnosti léčby (tabulka 3). Sledování pouze podle klinických příznaků není dostatečné a bývá důvodem možných relapsů onemocnění, vzniku komplikovaných forem, případně rozvoje renální insuficience. V neposlední řadě jsou mikrobiologické nálezy pečlivě monitorovány s ohledem na rezistenci vůči antibiotikům v dané lokalitě a jsou pak vodítkem při nasazování empirické léčby.

Zobrazovací metody (ultrasonografie, radioizotopová, popř. rentgenová vyšetření) přinášejí informaci o anatomických poměrech, morfologii močových cest a možných funkčních odchylkách. Infravezikální obstrukci vyloučíme neinvazivně uroflowmetrií. Endoskopická vyšetření (uretrocystoskopie) jsou nezastupitelná k vyloučení patologických stavů (nádory, píštěle, litiáza a další) a ověření chronického zánětu močového měchýře.

Léčba komunitních infekcí dolních močových cest

Cílem léčby infekčních onemocnění močových cest je eliminace infekčních agens z moči a tkání urogenitálního traktu. Kauzální léčba spočívá v podávání antibiotik. Obvykle ji zahá-

jíme empiricky na podkladě předpokládaného infekčního agens, znalosti stavu rezistence v příslušné lokalitě a event. alergie pacienta. U relapsů chronických tkáňových infekcí naopak vyčkáváme s nasazením léčby do zhodnocení mikrobiologických vyšetření.

Samozřejmostí je dostatečné dózování antibiotika, dodržení dávkovacích intervalů a úprava dávek podle stavu renálních a hepatálních funkcí. U nefrotoxických antibiotik je vhodné monitorovat jejich sérové hladiny. Typ zvoleného antibiotika určuje efekt, resp. čas, za jak dlouho jej můžeme očekávat. Bakteriostatické přípravky zastavují růst a množení bakterií, baktericidní patogenní mikroorganismy usmrcují. Jejich účinek je rychlejší a můžeme jej očekávat do 48 hodin. Jednoznačně upřednostňujeme podání baktericidních antibiotik v léčbě zánětů horních močových cest.

Důležitou součástí léčby močových infekcí je zvýšení příjmu tekutin a podávání spasmolytik.

U pacientů s častými relapsy bývají antimikrobiální přípravky podávány dlouhodobě v subinhibičních dávkách s cílem potlačit infekci a nepříjemné se vracějící symptomy. U pacientů s častými relapsy onemocnění bývá podávána podpůrná léčba, například enzymoterapie (Flobenzym, Wobenzym), α -blokátory, nezářivka i psychofarmaka. Další skupinu přípravků můžeme uvést jako „známe z televizní reklamy“, různé fytoextrakty (extrakty brusinek, ale i lichořeřišnice a dalších), u některých z nich schází racionální základ. Dále pak podání probiotik a prebiotik, u kterých schází i racionální základ. Množství mléčných bakterií však musí být dostatečně vysoké, jinak příznivý vliv očekávat nemůžeme. I při podání probiotických přípravků bychom neměli zapomínat kromě systémového podání na léčbu vaginální. U mladších jedinců můžeme příznivě ovlivnit opakující se ataky podáním autovakcín. U žen s atrofickým nálezem na genitálu a dysurickými obtížemi s úspěchem aplikujeme lokálně estrogeny.

Asymptomatická bakteriurie (ABU)

Signifikantní bakteriurie s pyurií bez klinických příznaků je obvyklá u pacientů s močovými

katétrami a u pacientů s patologií močových cest. Prevalence stoupá s věkem. ABU se obvykle neléčí a nezářivka spontánně vymizí. Opačná situace je u gravidních žen, kde ABU může být původcem akutní pyelonefritidy. Podání antimikrobiální léčby pacientům s asymptomatickou bakteriurií je vždy třeba individuálně posoudit. Její podávání nemocným s permanentním katétrelem vede k rozvoji rezistentních biofilmů a selekci multirezistentních bakterií.

Léčba zánětů močového měchýře

Volba léčebného režimu závisí na mnoha faktorech. V klinické praxi kromě dělení na komplikovaný a nekomplikovaný zánět ještě zvažujeme, zda se jedná o primoinfekci či recidivu, dále věk postiženého pacienta a jeho pohlaví (tabulka 4). Při primozáchytu u mladých imunokompetentních dívek s dobrou evakuační schopností měchýře můžeme volit krátkodobé léčebné režimy. V 3 až 5denních krátkodobých režimech upřednostňujeme baktericidní antibiotika s předpokládaným postantibiotickým efektem. U komplikovaných IMC (muži a recidivující infekty u žen) preferujeme standardní 7–14denní léčbu. Opakované relapsy a tkáňové infekce vyžadují léčbu několikátýdenní až několikaměsíční. Perakutně probíhající epizodu IMC může ovlivnit iniciálním parenterálním podáním antibiotika. Postmenopauzální ženy s ABU neléčíme, antimikrobiální léčbu podáváme pouze symptomatickým pacientkám. U těchto žen bývá často s úspěchem podávána lokální léčba estrogeny k úpravě trofických slizničních změn.

Subinhibiční profylaktické režimy vedou ke klinickému efektu u žen s recidivujícími infekcemi močových cest, popřípadě s vazbou obtíží na sexuální styk. U těchto žen je nezbytné vyloučit případně STI. Indikací k zahájení subinhibiční léčby je druhá ataka uroinfekce do šesti měsíců. Vhodnými přípravky jsou nitrofurantoin v dávce 100 mg, trimetoprim 100 mg, cotrimoxazol 180 mg. Obvykle jsou podávány na noc. Dále je možné podat při respektování mnoha omezení i flurochinolony (norfloxacin nebo ofloxacin) v dávce 200 mg. U přípravků ze skupiny fluo-

Tabulka 4. Akutní cystitida, doporučená antimikrobiální léčba (ČLK)

předpokládaný patogen	ATB volby	doba léčby
<i>Escherichia coli</i> jiné enterobakterie <i>Enterococcus faecalis</i>	trimetoprim, cotrimoxazol, nitrofurantoin, nifuratel, amoxycilin	nekomplikované IMC ■ třídní léčba ■ týdenní léčba komplikované IMC ■ 10–14denní léčba při recidivách ■ několikátýdenní léčba ■ subinhibiční léčba

rochinolonů je patrný výrazný trend vzestupu rezistence, která v některých místech významně přesahuje 20 %. Pak bychom již daný přípravek v rámci empirické léčby neměli podávat.

Uroinfekce v graviditě

Uroinfekce v graviditě se vyskytují až v 7 %. Podle literárních odhadů bývají antimikrobiální přípravky preskribovány 17–41 % těhotných žen. Kromě uroinfekcí se na vysokém počtu podávaných antibiotik podílejí i respirační infekce, STI a další.

V průběhu těhotenství dochází ke změnám uropetického traktu: dilatace uretry, snížení ureterální peristaltiky, změna kapacity močového měchýře, stáza moče a zvýšení glykosurie. Na jejich podkladě se zvyšuje riziko močové infekce. Kromě typické „cystitidy“ si zvláštní pozornost zaslouží asymptomatická bakteriurie, kterou nacházíme u 5–10 % gravidních. ABU bývá spojována s předčasným porodem, nižší hmotností plodu, hypertenzí a anemií. Neléčená vede až ve 30 % k rozvoji pyelonefritidy. Racionální antimikrobiální léčba snižuje výskyt pyelonefritidy 10x.

Komunitní bakteriální uroinfekce jsou vyvolány běžnou florou. Obvykle jsou lokalizované, nepronikají do krevního oběhu a nemají přímý účinek na vyvíjející se plod. Při závažném průběhu u matky však může docházet k bakteriemii a transplacentárnímu přestupu se všemy důsledky, jako je spontánní potrat (embryopatie) nebo syndrom diseminované intrauterinní infekce s možným poškozením plodu.

Při zahájení antimikrobiální léčby musíme u těhotné respektovat:

- 1. změny farmakokinetiky v období těhotenství,
- 2. negativní účinky na gravidní ženu,
- 3. možné negativní účinky na plod.

Absorpce antibiotik, jejich distribuce, metabolismus a vylučování ovlivňují fyziologické změny v organismu. Dochází ke zvýšení objemu tělesné vody na 8 litrů, navyšuje se objem plazmy až o 50 %, snižuje se koncentrace plazmatických bílkovin, především albuminu, a tím se mění osmolarita. Současně se zvyšuje se průtok krve ledvinami až o 40 %, glomerulární filtrace roste o téměř 70 % a clearance kreatininu o 50 %. Progesteron zvyšuje jaterní metabolismus a vede k rychlejší eliminaci. U gravidních žen tak dosahujeme nižších hladin antibiotik než u netěhotných žen. Maximum změn ve farmakokinetice zjistíme ve 34. týdnu gravidity, a pokud léčíme, měli bychom k dosažení stejného antimikrobiálního účinku zvýšit dávku o 30–50 %.

Skrze placentu pronikají cévním systémem veškerá farmaka do plodu. Průnik antibiotik (i dalších léků) je závislý na molekulární váze, vazbě na proteiny, rozpustnosti v tucích a stupni ionizace. Pouze látky s nízkou molekulární hmotností, nízkou vazbou na bílkoviny, neionizované a dobře rozpustné v tucích mohou být placentou transferovány do plodu. Fetální farmakokinetika není dodnes jednoznačně ozřejmena. Vrchol hladiny antibiotika dosáhne u plodu maxima 1–3 hodiny po maximální plazmatické koncentraci u matky. Po přestupu do fetálního oběhu začne antibiotikum pronikat do tkání a začne se vylučovat do amniotické tekutiny. Polykáním plodové vody se antibiotikum dostává do trávicího traktu plodu, odtud se může částečně resorbovat a v séru dosáhnout vyšších koncentrací než u matky. Průnik farmak placentou je dán poměrem sérových hladin plodu a matky. Obvykle je hladina antibiotik vyšší u matky než u plodu, například u ampicilinu je poměr mezi umbilikální krví a koncentrací u matky 0,7, u ampicilinu se sulbaktamem 1,0.

Přestože antibiotika patří k nejčastěji v těhotenství preskribovaným lékům, pro jejich správné a racionální podání jsou nezbytné obsáhlejší klinické zkušenosti. Vliv antibiotické léčby v těhotenství na plod patří k nejdiskutovanějším otázkám v perinatologii. Kontrolované klinické studie u těhotných, které by ověřily teratogenitu antibiotik, nejsou realizovatelné a v dostupné literatuře pak nacházíme velmi kontroverzní údaje. Vycházíme tak při podání antibiotik z pokusů na zvířatech, a to i při vědomí, že nejsou zcela přenositelné na člověka. Podle FDA (Food and drug administration) jsou antimikrobiální přípravky rozděleny do pěti skupin, od pravděpodobně bezpečného podávání ověřeného v kontrolovaných klinických studiích až po skupinu s jednoznačně teratogenním vlivem na plod (tabulka 5).

Tabulka 5. Kategorizace antimikrobiálních přípravků podle FDA

A	není žádné riziko (na základě kontrolovaných studií na lidech)
B	není popsáno riziko pro plod u lidí, žádné riziko při kontrolovaných studiích na zvířatech, nebo ojedinele popsána možná toxicita pro zvířata, ale nejsou odkazy na riziko pro lidi
C	je známa toxicita pro zvířata i lidi, podání antibiotika je možné jen ve vymezených indikacích
D	riziko fetálního poškození i lidí je známe; k použití opravňuje závažná infekce pro jejíž léčbu není bezpečnější volba
X	riziko poškození převažuje nad prospěchem – kontraindikace po celou dobu těhotenství

Tabulka 6. Antimikrobiální přípravky v graviditě

„bezpečná“ antibiotika – skupina B	peniciliny, cefalosporiny (pozor na generace CEF)
kontraindikace v graviditě – skupina D a X	tetracykliny, fluorochinolony, chinin, klaritromycin, chloramphenicol, azolová antimykotika
vazba na trimestr	nitrofurantoin, metronidazol, trimetoprim, sulfonamidy

Kromě přípravků, které jsou striktně kontraindikovány v průběhu celého těhotenství, můžeme mezi antimikrobiálními přípravky stanovit skupinu, která má jasnou **vazbu na trimestr**. V prvním trimestru, kdy probíhá organogeneze, bychom měli významně zvažovat každé podání léku. Pokud však klinický stav podání antibiotik vyžaduje, je nezbytné vyloučit přípravky, které zasahují pro proteosyntézy. V prvním trimestru je třeba se vystříhat podání tetracyklinu, ale i imidazolu (metronidazol), trimetoprimu a rifampicinu. Ve druhém trimestru (70.–140. den) se vyvíjejí a diferencují orgány, v dalším průběhu dochází k jejich růstu. Nezbytné je v tomto období omezit přípravky s antimetabolickou aktivitou. Dále je více než vhodné se ve II. trimestru gravidity vyvarovat aminoglykosidům (rozvíjí se Cortiho orgán). Ve třetím trimestru se uplatní toxický vliv farmak, je třeba se vyvarovat sulfonamidům s dlouhodobými účinky a cotrimoxazolu pro riziko jádrového ikteru a novorozenecké žloutenky. Pro možnost hemolýzy novorozence není vhodné podání nitrofurantoinu.

Do skupiny B, tedy bezpečných přípravků, patří blaktamová antibiotika (tabulka 6), především peniciliny a cefalosporiny. V praxi preferujeme amoxycilin před ampicilem, u infekcí horních močových cest pak preferujeme cefalosporiny II. generace nebo aminopeniciliny s inhibitory blaktamáz.

Makrolidy jsou léčbou volby chlamydiových infekcí v těhotenství. Bohužel erytromycin již není na trhu k dispozici a nová makrolidová antibiotika – klaritromycin a azitromycin jsou řazeny pro teratogenicitu do skupiny C.

Tetracykliny jsou kontraindikovány po celou dobu gravidity. Jsou-li podány v prvním trimestru může dojít k malformaci plodu, ve druhém pak vedou k inhibici růstu kostí, hypoplazii zubní skloviny nebo žlutohnědému zbarvení zubů.

Aminoglykosidy snadno procházejí placentou, mají velký distribuční prostor a rychlou eliminaci z organismu. Časté je pak jejich poddávkování, proto je vhodné monitorování hladin během léčby. Streptomycin a kanamycin jsou řazeny do skupiny D, gentamycin, amikacin a tobramycin s nižší ototoxicitou patří do skupiny C. Indikace v těhotenství je jen u závažných infekcí.

Ve studiích na zvířatech jsou sulfonamidy spojovány s teratogenním účinkem (rozštěpové vady a deformity kostí po velkých dávkách), u lidí tento efekt není znám.

Trimetoprim je řazen do skupiny C, ostatní antagonisté kyseliny listové (metotrexat, aminopterin) jsou jednoznačně teratogenní.

Fluorochinolony mají prokázaný vliv na vyvíjející se chrupavky a jsou kontraindikovány nejen v celém průběhu těhotenství, ale i v dětství, a to minimálně do 12 roku věku.

Antimykotika, především azoly (flukonazol, ketokonazol, itraconazol) ve studiích na zvířatech vykazují embryotoxický a teratogenní efekt. Jsou řazena do skupiny C. Při život ohrožujících infekcích je možné podání amfotericinu B.

Antimikrobiální léčbu v graviditě vždy pečlivě zvažujeme jak ohledem na závažnost infekce, tak i na dobu trvání gravidity. Stejně tak i u ženy ve fertilním věku, která nepoužívá spolehlivou antikoncepci, bychom před zahájením léčby antibiotiky měli uvažovat o možném počínajícím těhotenství.

Uroinfekce a laktace

Nikdo by dnes jistě nezpochybňoval význam kojení pro dítě i matku. Kromě vytváření pozitivního vztahu mezi matkou a dítětem má kojení mnoho dalších příznivých vlivů. Především je ideálním zdrojem výživy pro novorozence a kojence. Je i zdrojem buněčné imunity, která dítě chrání před řadou akutních a pravděpodobně i chronických infekcí. Ochranný vliv kojení byl popsán v souvislosti se zhoubnými nádory prsu. Jeho předčasné ukončení je považováno za chybu a mělo by být spíše výjimečné. Důvodem k tomu často bývá farmakoterapie, ačkoliv u řady léků, včetně antimikrobiálních, k tomu není žádný racionální důvod. Významné zvýšení počtu kojených dětí i prodloužení doby kojení klade vyšší požadavky na znalosti specifické farmakoterapie. Právě antibiotika patří k přípravkům, které jsou pro kojící ženu za určitých okolností nenahraditelné. Kromě účinnosti, předpokládané citlivosti, epidemiologické situace a možných nežádoucích účinků léčby pro matku, musíme přihlížet také k míře a závažnosti možného ovlivnění kojence. Důvodem pro předčasné ukončení

kojení bývá i lékařem nesprávně poskytnutá informace nebo nesprávná interpretace podaného vysvětlení ze strany matky. Z těchto důvodů asi 15 % pacientek přes náležitou informaci antibiotickou léčbu nezahájí a naopak přibližně 7 % raději přestane kojit.

V příbalových letácích léků bývají uváděny informace formálně neobratně, mnohdy bývá kojení uváděno jako kontraindikace. Pro výrobu tvoří kojící ženy pouze okrajovou skupinou a z přehnané opatrnosti nebo z nedostatku vlastních údajů uvedou kontraindikace či rizika, kde podle publikovaných zkušeností takový přístup není opodstatnělý.

Množství antibiotika, které kojenec přijímá s mateřským mlékem, závisí na:

- 1. pH mléka v době kojení,
- 2. stupni vazby antimikrobiálního přípravku na sérové proteiny,
- 3. rozpustnosti antibiotika v tucích.

Farmakokinetika podaného léku v těle matky vytvoří určitou plazmatickou koncentraci, která přestupuje do mateřského mléka, nejčastěji pasivní difúzí podle koncentračního gradientu. pH mléka kolísá mezi 6,35–7,65 a je pravidelně nižší než pH mateřské plazmy. Ze séra skrze lipidovou membránu do alveolů difunduje pouze neionizovaná forma antibiotika. Látky s nízkou liposolibilitou procházejí lipidovou membránou alveolu pouze v minimální míře. Během několika týdnů

po porodu se množství vazebných proteinů a albuminu vrací k normálu (tabulka 7). Koncentrace antibiotika v mateřském mléce proto závisí i na době uplynulé od porodu. Kromě plazmatické hladiny je pak přestup do mateřského mléka ovlivněn prokrvením mléčné žlázy, její anatomii a fyziologií, složením mateřského mléka, rozdílem pH mezi plazmou a mlékem a v neposlední řadě fyzikálně chemickými vlastnostmi farmaka. V prvních dnech po porodu jsou perialveolární prostory širší a umožňují snadnější přestup i větších molekul, které později již přecházejí do mateřského mléka nemohou.

Celková dávka léku, kterou kojenec přijímá, závisí na koncentraci léku v mléce a objemu vyjitého mléka. Snahou je omezit kojení v době, kdy je koncentrace léku v mléce nejvyšší. Té je dosaženo 1–3 hodiny po podání léku, u amoxycilinu za 4–6 hodin. Vhodné je proto užívat lék těsně po kojení. Ke stanovení rizika vlivu farmaka na kojené dítě je využíván M/P poměr (mléko/plazma). Čím je nižší, tím je podávání léčiv pro kojence spojeno s nižším rizikem.

I minimální koncentrace antibiotika v mateřském mléce mohou u kojence vyvolat změny střevní flóry až průjmy, nebo přecitlivělost až alergickou reakci. Očekávat nezávažné nežádoucí účinky můžeme přibližně u 10 % kojenců (tabulka 8). Matku je při zahájení léčby nutné poučit o možném vzniku průjmů nebo vyrážky. Současně se jí musí dostat poučení, že u nezá-

Tabulka 7. Přestup do mateřského mléka v závislosti na fyzikálně chemických vlastnostech farmak

vazba na bílkoviny	čím vyšší vazba na bílkoviny plazmy, tím nižší koncentrace léku v mléce
molekulová hmotnost	s velikostí molekuly klesá schopnost přestupu přes biologické membrány i mezibuněčné prostory; hraniční velikost molekuly schopné přestupu do mléka je 800 daltonů
rozpustnost	látky rozpustné ve vodě neprostupují přes membrány alveolárních buněk, mohou být mezi póry a v mezibuněčných prostorách látky rozpustné v tucích prostupují přes membrány a dosahují koncentrace v mléce
ionizace	pouze neionizované molekuly jsou schopné difundovat přes membrány stupeň ionizace závisí na pH léků a pH prostředí – pH mateřského mléka je nižší než plazmy (slabě zásadité léky přestupují do mléka snáze – např. metronidazol, slabě kyselé léky dosáhnou vyšší koncentrace v plazmě než v mléce – např. peniciliny, sulfonamidy)

Tabulka 8. Možné nežádoucí účinky na kojence při antimikrobiální léčbě matky

změny střevní flóry	všechna antibiotika
alergizace	především β-laktamy, sulfonamidy
pseudomembranózní kolitida	klindamycin, fluorochinolony
zvýšená střevní motilita	makrolidy
aplastická anemie	chloramfenicol
hemolýza při deficitu flukózo-6-fosfát dehydrogenázy	sulfonamidy, nitrofurantoin, chinolony

Tabulka 9. Antimikrobiální přípravky v době laktace

„bezpečná“ antibiotika – skupina B	peniciliny, cefalosporiny, makrolidy, gentamycin
kontraindikace při laktaci – skupina D a X	fluorochinolony, chloramfenikol, klaritromycin, metronidazol, tetracykliny??, sulfonamidy??

važných forem průjmů vede po ukončení antibiotické léčby právě mateřské mléko k úpravě střevní flóry.

β -laktámová antibiotika jsou vysoce ionizované slabé kyseliny, jejich koncentrace v mateřském mléce je nízká. Vyšších koncentrací dosahují po parenterálním podání, proto je perorální podání kojícím ženám výhodnější. Peniciliny a cefalosporiny (tabulka 8) přecházejí do mateřského mléka jen v minimálním množství a jsou tedy velmi dobře tolerovány. Doložené je jen zvýšené riziko průjmů nebo alergické reakce. Kombinace s inhibitory β laktamáz riziko pro kojené dítě pravděpodobně nezvyšuje. Při aplikaci cefalosporinů jsou preferovány přípravky I. a II. generace, při podání III. generace se zvyšuje možnost poškození střevní flóry. U karbapenů a monobaktamů (aztreonam) je ovlivnění mateřského mléka nepravděpodobné, protože přípravky jsou inaktivovány kyselým pH v žaludku.

Makrolidy přestupují do mateřského mléka jen v malé míře a jejich podávání je považováno za bezpečné. Shodně i nové makrolidy jako roxitromycin nebo azitromycin nevedou terapeutických dávkách k nežádoucím účinkům.

Skupinu penicilinů a makrolidů považuje Americká asociace pediatriů (AAP) za bezpečnou při kojení.

Z aminoglykosidů především gentamycin, nemá nežádoucí vliv na plod, velkou výhodou je možnost aplikace v jediné denní dávce. Tak je možné kojení ovlivnit co nejkratší expozicí.

Podávání sulfonamidů v prvních týdnech po porodu může vést k bilirubinové encefalopatii

při vytěšňování bilirubinu z vazby na albumin. AAP doporučuje kojení při cotrimoxazolu se zvláštní opatrností u dětí s ikterem, výrobce však aplikaci během kojení nedoporučuje.

V malém, stopově detekovatelném množství přestupuje do mateřského mléka nitrofurantoin. Jeho podávání je bezpečné, ale u jedné z matek byla popsána snížená tvorba mléka.

Podávání tetracyklinů dětem je kontraindikováno pro možný útlum kostního růstu a poškození zubů, i když v mateřském mléce jsou plazmatické hladiny prakticky nezjistitelné (tabulka 9). Výrobci pro teoretickou možnost rizika pro plod pokládají laktaci za kontraindikaci podání tetracyklinu, avšak AAP považuje léčbu tetracykliny za možnou.

Ve skupině fluorochinolonů dochází k nevelkému přestupu do mateřského mléka. V pokusu na zvířatech je plazmatická hladina srovnatelná s terapeutickou. Vzhledem k toxicitě nejsou při laktaci fluorochinolony vhodné. Jejich podání by mělo být vázáno pouze na život ohrožující stavy.

Až 90 % novorozenců, kteří opouštějí porodnice, je plně kojena. Mateřské mléko pro ně představuje ideální výživu a stále více matek dlouhodobě kojí. Pro lékaře by pak neměla laktace být důvodem k nezahájení náležité antimikrobiální léčby nebo dokonce k doporučení předčasného ukončení kojení. Při léčbě kojící ženy musíme respektovat daný stav, racionálně zdůvodnit typ léčby, upravit terapeutický režim a náležitě matku o možných vedlejších účincích léčby informovat. V případě nejistoty je na místě konzultovat pediatra a nevyhýbat

se nasazení účinné léčby pouze z přehnané opatrnosti nebo nedostatečných znalostí. Tyto situace bohužel nastávají, ke škodě matky, ale především dítěte.

Převzato z Urolog. pro Praxi 2008; 9(4): 177–183.

Literatura

1. Andrews JL. Kdy potřebuje těhotná žena antibiotika? Gynékolgie po promoci 2004; 2: 29.
2. Běbrová E. Infekce močových cest – mikrobiologická diagnostika. Doporučené postupy pro praktické lékaře. Reg. č. o/024/155, 1. vyd., ČLS JEP, Praha, 2002, www.csl.cz/dp.
3. Burgetová D. Antiinfekční terapie v těhotenství. Moder Gynék. Porod.; 2001; 10: 329–342.
4. Jirsová E, Mydlilová A, Paulová M, Sechser T. Léky a kojení. Prakt. Lékař 2001; 81(3): 118–123.
5. Larimore WL, Petrie KA. Drug use during pregnancy and lactation. Prim. Care 2000; 27(1): 35–53.
6. Matoušková M. Uroinfekce – staronový problém. Dermatologie 2007; 1: 30–35.
7. Naber KG, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H et al. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. European Association of Urology 2006 in Guidelines 2007: 126.

MUDr. Michaela Matoušková
Urocentrum
Karlovo náměstí 3, 120 00 Praha 2
matouskova@urocentrum.cz

