

Zaznělo na XVII. kongrese Medicíny pro praxi

Olomouc, 11.–12. dubna 2019



Léčba uroinfekcí v primární péči z pohledu bakteriální rezistence

MUDr. Pavel Rutar

Interní oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

V Olomouci se ve dnech 11.–12. 4. 2019 konal XVII. kongres Medicíny pro praxi. V rámci odborného programu zazněl, mimo jiné, také blok přednášek Léčba uroinfekcí v primární péči z pohledu bakteriální rezistence. S přednáškou věnovanou bakteriální rezistenci a možnostem antibiotické terapie ve vztahu k infekcím močových cest vystoupila MUDr. Renata Tejkalová z Mikrobiologického ústavu Lékařské fakulty Mendelovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně. Na tuto přednášku pak navázal MUDr. Marek Štefan, MBA, z Kliniky infekčních nemocí 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Ústřední vojenské nemocnice Praha, který se ve své prezentaci věnoval zejména roli nifuratelu v terapii močových cest.

Problematika močových infekcí prostupuje celou řadou oborů medicíny. S uroinfekty se setkávají jak praktičtí lékaři v primární péči, tak i řada specialistů v ambulantních i lůžkových provozech. Předpokladem úspěšné léčby močových infekcí je správná volba antimikrobiální terapie, která musí současně splňovat hned několik podmínek. Takováto terapie musí být dostatečně účinná z pohledu citlivosti patogenu k zvolenému léčivu a zároveň musí být bezpečná z pohledu hrozícího rozvoje sekundární bakteriální rezistence. Podstatnou podmínkou úspěšné terapie je pak i dobrá tolerance léčby s výskytem minimálních nežádoucích účinků.

Bakteriální rezistence

Jednotlivé bakteriální druhy se od sebe odlišují citlivostí k různým typům antibiotik. Tuto vlastnost označujeme jako tzv. primární bakteriální rezistenci (někdy je označována za rezistenci přirozenou, neboť je dána genetickou výbavou daného bakteriálního druhu). Takovým typic-

kým příkladem primární bakteriální rezistence je například necitlivost *Pseudomonas aeruginosa* k penicilinu. Primární rezistence je u jednotlivých bakteriálních druhů známá, a je tedy při volbě antibiotika předvídatelná. Oproti tomu sekundární neboli získaná bakteriální rezistence, je rezistence, která vzniká v důsledku genetických změn v konkrétní bakterii (a to například mutací jejího genomu, či převzetím plazmidu od jiné bakterie). Tato sekundární rezistence je mnohem závažnější, neboť se může vyvíjet i intra terapiam a může vést ke vzniku multirezistentních bakteriálních kmenů (typickými příklady jsou nosokomiální kmeny bakterií s produkcí širokospektrých betalaktamáz či karbapenemáz). Sekundární bakteriální rezistence je bezesporu závažným globálním problémem, o její závažnosti ostatně svědčí i fakt, že se tímto fenoménem zabývá řada mezinárodních institucí, které sestavily hned několik mezinárodních projektů, jejichž náplní je výzkum a sledování bakteriálních rezistencí v nadnárodních měřítcích. Jedním z takovýchto

projektů i EARS-Net databáze (tedy síť sledování evropské antimikrobiální rezistence), jež z celé Evropy shromažďuje informace o výskytu invazivních infekcí a o antibiotické rezistenci jejich původců. Cílem EARS-Net databáze je zabránění vzniku nových rezistentních kmenů či časná identifikace vzniku nové rezistence a omezení jejího šíření. Tato databáze navíc poskytuje validní data o zastoupení rezistentních kmenů ve sledované populaci, což lze s výhodou využít pro správnou volbu efektivní antibiotické terapie. (Jedním z poznatků této databáze je např. fakt, že 53 % kmenů *E. coli* zachycených v České republice při diagnostice invazivních bakteriálních infekcí, tedy v krvi či mozkomíšním moku, je rezistentních k aminopenicilinům.)

Komunitní močové infekce

Více jak 90 % komunitních močových infekcí je způsobeno endogenní infekcí kmenem *E. coli*. A jak je to s rezistencí *E. coli* k antibiotické terapii v případech komunitních infekcí močových cest?



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Pavel Rutar, pavel.rutar@homolka.cz

Interní oddělení Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 2, 150 30 Praha

Cit. zkr: Med. praxi 2019; 16(4): 243–246

Článek přijat redakcí: 25. 7. 2019

Mezi lety 2005 a 2016 došlo k nárůstu výskytu rezistence *E. coli* téměř ke všem běžným antibiotikům užívaným k léčbě nekomplikovaných infekcí močových cest. Rezistence kmenů *E. coli* k aminopenicilinům v komunitě vzrostla již na více než 43 %, u ko-trimoxazolu se pohybujeme v číslech kolem 25 %, u chinolonů pak kolem 12 %. Z dostupných dat lze vysledovat dokonce i nárůst výskytu komunitních kmenů *E. coli* s rezistencí k cefotaximu, tedy k cefalosporinu III. generace, který se využívá jako antibiotikum první volby při závažných infekcích močových cest vyžadujících hospitalizaci. Dlouhodobě nejlepších výsledků, z pohledu nízké bakteriální rezistence komunitních kmenů *E. coli*, pak dosahuje nitrofurantoin, ke kterému je rezistentních méně než 1 % těchto původců močových infekcí. I z tohoto důvodu je v řadě doporučených postupů empirické léčby nekomplikované cystitidy uváděn jako lék první volby právě nitrofurantoin. Druhou doporučovanou molekulou vedle nitrofurantoinu je v této indikaci často zmiňován fosfomycin, jako méně vhodné preparáty k empirické léčbě nekomplikovaných cystitid jsou pak uváděny amoxicilin a trimetoprim a jako preparáty nevhodné k empirické léčbě komunitních uroinfekcí pak jsou uváděny ko-trimoxazol (díky rezistenci převyšující 20 %) a chinolony (které mají sice rezistenci významně nižší, ale díky svým nežádoucím účinkům mají být vyčleněny pro léčbu cílenou a pro léčbu závažnějších infekcí).

Fosfomycin je antibiotikum známé již od roku 1969, v České republice je registrováno od roku 2014, a to jako perorální lék ve formě granulátu pro přípravu perorálního roztoku určeného k léčbě močových infekcí. Fosfomycin je účinný na většinu urogenitálních patogenů (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus sp.*, *Enterobacter sp.*), včetně kmenů s produkcí širokospektrých betalaktamáz a gram pozitivních koků. V některých zemích je fosfomycin uváděn v doporučených postupech pro léčbu nekomplikované cystitidy dokonce jako lék první volby. Nutno ale dodat, že ani fosfomycinu se nevyhýbá fenomén vzniku sekundární bakteriální rezistence, konkrétně rezistence předávané mezi bakteriálními kmeny pomocí přenosu plazmidu. V zemích, kde se fosfomycin používá k léčbě uroinfekcí frekventně, pak tato rezistence velmi významně narůstá, a fosfomycin by tedy měl být vyčleněn spíše jako záložní lék, k využití zejmé-

na při léčbě infekcí způsobených bakteriálními kmeny s produkcí karbapenemáz.

Furany, nitrofurantoin a nifuratel

Furany jsou skupinou syntetických léčiv s antimikrobiálními účinky, někdy se označují jako chemoterapeutika. Furany mají rozmanitý mechanismus účinku na bakteriální buňku, zasahují totiž hned několik jejich struktur najednou – interferují s nukleovými kyselinami, ribozomy i s enzymy Krebsova cyklu. Díky tomuto komplexnímu mechanismu jde o skupinu léčiv s vysokým prahem rozvoje bakteriální rezistence, tedy o molekuly s nízkým výskytem rezistentních bakterií. V současnosti jsou v České republice z furanů k dispozici pouze dvě molekuly – nitrofurantoin a nifuratel. Nitrofurantoin je široce užívaný a velmi osvědčený perorální chemoterapeutikum užívané k léčbě nekomplikovaných močových infekcí, v jehož antimikrobiálním spektru nalezneme *E. coli*, některé kmeny *Klebsiella pneumoniae* a *Enterococcus cloacae*, *Streptococcus saprophyticus* a *Enterococcus faecalis*.

Nifuratel má pak ve srovnání s nitrofurantoinem o něco širší využití, neboť v antimikrobiálním spektru nifuratelu jsou kromě výše uvedených původců infekcí močových cest i patogeny vyvolávající vulvovaginitidy (*Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, kvasinky, *Chlamydia trachomatis* a další atypické bakterie), a v lokálním podání tedy nachází využití právě v léčbě kolpitid/vulvovaginitid. Nifuratel se vyznačuje rovněž i antimikrobiálními účinky proti střevním parazitům jako jsou *Giardia lamblia* a *Entamoeba histolytica*.

Nifuratel je lipofilní molekula, která se velmi dobře vstřebává a je vylučována močí v nezměněné podobě, čímž je dosahováno vysoké koncentrace nifuratelu v močových cestách. Standardní podávání nifuratelu je třikrát denně, u pacientů s jaterním a ledvinovým onemocněním není třeba dávku upravovat. Nifuratel je velmi dobře snášen, jeho gastrointestinální nežádoucí účinky jsou mírnější ve srovnání s nežádoucími účinky nitrofurantoinu. Při užívání nifuratelu, na rozdíl od nitrofurantoinu, nebyly popsány plicní ani jaterní či neurologické nežádoucí účinky. V laktaci se užívání nifuratelu nedoporučuje, k jeho použití v těhotenství chybí data (ve studiích u zvířat nebyla jeho te-

ratogenita popsána). Nifuratel lze využít k léčbě močových infekcí u těhotných jen po pečlivém zvážení přínosu a rizika této léčby, přednostně by měla být užitá bezpečnější antibiotika z pohledu potencionální teratogenity – například penicilinová řada.

V případech využití nifuratelu u nekomplikovaných uroinfekcí se citlivost patogenů k nifuratelu specificky netestuje, nicméně bakteriální kmeny citlivé k nitrofurantoinu jsou rovněž citlivé k nifuratelu. U genitálních infekcí využíváme nifuratel u vulvovaginitid včetně anaerobních kolpitid a trichomonádových infekcí. V případech současného výskytu nekomplikované cystitidy a vulvovaginitidy, tedy u tzv. urogenitálních infekcí, lze nifuratel využít k léčbě obou problémů současně. Nifuratel je rovněž indikován v léčbě střevních amébióz a giardióz.

Závěr

Nekomplikované komunitní infekce močových cest jsou v 90 % způsobené endogenní infekcí *E. coli*. Díky velkému využívání antibiotik dochází v populaci k nárůstu bakteriální rezistence. Asi nejvíce viditelná je tato problematika v sektoru hospitalizační péče, nicméně jednoznačný nárůst bakteriální rezistence je velmi dobře zmapován i v sektoru ambulantním, kde se setkáváme převážně s léčbou komunitních infekcí. Dle analýz citlivosti zachycených kmenů *E. coli*, jakožto typického a nejčastějšího původce nekomplikovaných infekcí močových cest, došlo od roku 2005 k vzestupu rezistence k aminopenicilinům na více než 40 %, v případě ko-trimoxazolu pak na téměř 25 %. Tento vývoj nás tedy nutí neustále revidovat doporučené postupy a racionalizovat preskripci antimikrobiální terapie. Z pohledu komunitních močových infekcí a empirické antibiotické terapie se v současnosti jako nejvhodnější jeví využití furanů, jakožto dobře účinných léčiv s nejnižším výskytem bakteriální rezistence. V doporučených postupech je tedy jako lék volby empirické antibiotické terapie nekomplikované cystitidy asi nejčastěji zmiňován nitrofurantoin. V současnosti je v České republice dostupný i blízký příbuzný nitrofurantoinu – nifuratel. Nifuratel je molekula ze stejné třídy jako nitrofurantoin, jeho antimikrobiální spektrum se z pohledu uroinfekcí s nitrofurantoinem shoduje, tedy kmeny citlivé k nitrofurantoinu jsou citlivé i k terapii nifuratelem. Nifuratel vykazuje

navíc oproti nitrofurantoinu i antimikrobiální účinek vůči řadě původců vulvovaginitid a proti některým střevním parazitům jako jsou *Giardia lamblia* či *Entamoeba histolytica*. Nifuratel se tedy s efektem využívá v lokálním podání k léčbě vulvovaginitid a využití nachází i při terapii giardiózy a entamoébové infekce. Nifuratel se dává třikrát denně a je dobře snášen. Ve

srovnání s nitrofurantoinem má nifuratel menší množství nežádoucích účinků, a to nejen těch akutních gastrointestinálních – u nifuratelu nebyla, na rozdíl od nitrofurantoinu, popsána poškození plic, jater či nervového systému. Nifuratel se vylučuje v nezměněné podobě do moči, kde, v místě jeho chtěného účinku, dochází k jeho koncentraci. Dávkování nifura-

telu u pacientů s chorobami ledvin a jater není třeba upravovat. Díky svému mnohočetnému působení na bakteriální buňku má nifuratel velmi vysoký práh pro vznik bakteriální rezistence. Nifuratel je tedy vysoce účinnou alternativou bezpečné léčby nekomplikované močové infekce s dobrou tolerancí a velmi nízkou bakteriální rezistencí.