

Obsah

Racionální léčba močových infekcí, včetně strategie dlouhodobé profylaxe u rekurencí..... 1
 Hydrochlorothiazid a riziko rozvoje nemelanomových kožních nádorů 4

RACIONÁLNÍ LÉČBA MOČOVÝCH INFEKČÍ, VČETNĚ STRATEGIE DLOUHODOBÉ PROFYLAXE U REKURENCÍ

Pokračování z FI 1/12019

Akutní cystitida

Akutní cystitida je nejčastější infekcí močových cest. Jde o značně benigní onemocnění, které, i kdybychom neléčili, do pyelonefritidy progreduje jen raritně. Cílem je tedy odstranění symptomů^{11/}. Mezi projevy cystitidy patří suprapubická bolestivost, urgencye, polakisurie, strangurie. Diagnóza cystitidy stojí na klinickém obraze, nálezu pyurie, někdy také nitritů a krve v moči, dále na pozitivní kultivaci. K nasazení terapie však kultivace není vyžadována.

Mezi léky první volby patří kotrimoxazol, nitrofurantoin a fosfomycin. V případě selhání užíváme antibiotika druhé volby: ciprofloxacin či beta-laktamová antibiotika^{12/}. Dávkování a komentáře jsou uvedeny ve shrnující tabulce 1.

K ciprofloxacinu patří dvě poznámky. V současné době platné preskripční omezení neumožňuje předepisovat toto ATB praktickým lékařům. Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) v současnosti provádí hodnocení nežádoucích účinků chinolonů a fluorochinolonů, především neuromuskuloskeletální. Obojí přispívá k faktu, že ciprofloxacin není lékem první volby.

Rekurentní cystitida

Rekurentní cystitida se vyskytuje u 20 – 30 % žen. Rozlišujeme relaps a reinfekci. Relaps je způsoben stejným mikroorganismem i přes adekvátní léčbu. Reinfekce je způsobena odlišným mikroorganismem.

Rekurence je obvykle způsobena relapsem v důsledku infekce rezistentním kmenem, reinfekce je méně častá^{12/}. Za zdroj opakované infekce je tradičně považováno rektum či pochva, nicméně ukazuje se, že zdrojem mohou být také dormantní („spící“) intracelulární kolonie ve sliznici močového měchýře.

Výběr antibiotik se řídí časovými vlastnostmi rekurence. V případě, že rekurence probíhá v rámci 1 - 2 týdnů, bakterie je pravděpodobně rezistentní, je tedy potřeba provést kultivaci moči a mezitím podávat antibiotika druhé volby. Pokud rekurence probíhá alespoň 1 měsíc po úspěšném залечení cystitidy, přítomnost rezistentního kmene je méně pravděpodobná, a proto je indikováno použití antibiotika první volby.

Tab. 1. Terapie cystitidy

Antibiotikum	Denní dávkování	Trvání terapie	Komentáře
Léky první volby			
Kotrimoxazol	960 mg	2x denně 3 dny	93 % efektivita, hypersenzitivní reakce
Nitrofurantoin	100 mg	2x denně 5 dnů	93 % efektivita, 3denní režim nestačí, minimální rezistence
Fosfomycin-trometamol	3000 mg	1 dávka	91 % efektivita, minimální rezistence
Léky druhé volby			
Ciprofloxacin	250 mg	2x denně 3 dny	85 % efektivita, rychle rostoucí rezistence, rezervovat pro pyelonefritidu či prostatitidu

V případech přetrvávajících recidiv jsou k dispozici neantibiotické postupy a podávání antibiotik. Neantibiotické postupy jsou shrnuty v tabulce 2, důkazy o jejich efektivitě jsou slabé, ale vzhledem k nízkému výskytu nežádoucích účinků není na škodu je minimálně vyzkoušet^{13/}. Antibiotická profylaxe snižuje riziko rekurence o 95 %^{14/}. Měla by být indikována především u žen, které měly tři a více močových infekcí za 12 měsíců^{12/}. Souhrn naleznete v tabulce 3.

Tab. 2. Neantibiotické postupy

Neantibiotický postup	Komentář
Redukce frekvence pohlavního styku	Pohlavní styk je nejsilnější rizikový faktor močové infekce, compliance je nízká.
Vymočení brzy po pohlavním styku, vyhnout se těsnému spodnímu prádlu, zvýšit příjem tekutin	Ve studiích případů a kontrol nebyla žádná z těchto strategií popsána jako efektivní, nicméně neexistují prospektivní práce. Na druhou stranu postupy jsou to logické, v podstatě bez rizika a mohou být efektivní.
Vyměnit spermicid za jinou metodu kontracepce	Spermicidy mění vaginální floru a jsou výrazným rizikovým faktorem.
Brusinky (přesněji Klikva velkoplodá)	In vitro prokazatelný mechanismus inhibice adheze uropatogenů na sliznici. Recentní randomizovaná studie neprokázala efekt džusu z brusinek na výskyt močových infekcí.
Topické estrogény	U některých postmenopauzálních žen normalizují topicky aplikované estrogény vaginální flóru a snižují tak frekvenci močových infekcí, perorální estrogény nejsou efektivní.
D-manóza	Blokuje adhezi UPEC na urotel, perorální podávání snižuje výskyt příznaků.

Vysvětlivky: UPEC - uropatogenní *Escherichia coli*

Tab. 3. Terapie rekurentních infekcí

Postup	Komentář
Samoléčba	Pacientce je předepsáno ATB první volby pro léčbu cystitidy, je poučena, že v případě rozvoje příznaků cystitidy užije ATB v běžné dávce. Snižuje množství vyšetření, návštěv u lékaře a celkovou dávku antibiotika.
Profylaxe postkoitální	V kontrolované studii snížilo postkoitální podávání ATB riziko infekce o 92 %. Nižší expozice ATB než u kontinuální profylaxe. Doporučuje se nitrofurantoin 50-100 mg, kotrimoxazol 480 mg.
Profylaxe kontinuální	Snižuje riziko rekurentní infekce o 95 %. Jsou časté vyrážky a mykotické kolpitidy. Obvykle podávány po dobu 6 měsíců. Nitrofurantoin 50-100 mg, kotrimoxazol 480 mg (stačí obden), fosfomycin 3000 mg (stačí jednou za 10 dnů).

Vysvětlivky: ATB - antibiotika;

Uretritida

Uretritida je zánět močové trubice. Obvykle je asociována s pohlavním stykem. U žen se uretritida vzhledem k délce uretry samostatně v podstatě nevyskytuje, naopak obvykle doprovází cystitidu či kolpitudu. U mužů může být uretritida samostatnou klinickou jednotkou, obvykle je však spojena s prostatitidou nebo cystitidou. Uretritida je charakterizována výtokem z močové trubice, pálením či řezáním

v průběhu močení, bývá zarudnutí ústí močové trubice, někdy bývá asymptomatická. Uretritida je potvrzena přítomností polymorfonukleárů ve stěru z ústí močové trubice, může být použita také první porce moči.

Stran termínu nespecifická uretritida panuje řada nejasností. Dříve byly rozlišovány dva typy: gonokoková a non-gonokoková (v některé literatuře odpovídá termínu nespecifická). Posléze byla z okruhu nespecifických vyňata chlamydiová uretritida, nespecifická by pak tedy měla znamenat non-gonokoková a non-chlamydiová, nicméně dle aktuálních doporučení by měl být termín nespecifická uretritida úplně opuštěn^{15/}. Tato část se zabývá non-gonokokovou uretritidou.

Nejčastější příčinou jsou *Chlamydia trachomatis* a *Mycoplasma genitalium*. Další agens jsou *Ureaplasma urealyticum* a *parvum* (v asi 30 %), vzácněji adenoviry, Herpes simplex viry a další.

Každý pacient s uretritidou by měl být testován na *Neisseria gonorrhoeae* (kultivace ze stěru z uretry), na *Chlamydia trachomatis* (PCR z moči) a na *Mycoplasma genitalium*^{15/}. Léčbou volby je doxycyklin 100 mg 2x denně po dobu jednoho týdne. Druhou volbou je azithromycin 500 mg v jedné dávce a poté 250 mg jednou denně po dobu 4 dnů. Dříve užívané schéma 1 g v jedné dávce není dále doporučováno pro vzrůstající rezistenci *Mycoplasma genitalium* na terapii^{15/}.

Akutní pyelonefritida

Akutní pyelonefritida může, ale nemusí být provázena příznaky cystitidy. Současně se projevuje bolestmi zad, horečkou, třesavkou, zimnicí, nauzeou, zvracením, bolestmi břicha. Diagnóza je klinická a laboratorní: močový nález, laboratorní nález odpovídající systémovému zánětu a kultivace moči.

Doporučené postupy řadí mezi léky první volby fluorochinolony a potencované aminopeniciliny. Druhou volbou jsou cefalosporiny. V případě, že se jedná o závažnou infekci vyžadující parenterální podávání antibiotik, pak je první volbou opět fluorochinolon, poté beta-laktamová antibiotika či aminoglykosidy. Shrnutí poskytuje tabulka 4.

Tab. 4. Terapie akutní pyelonefritidy

Antibiotikum	Denní dávkování	Trvání terapie	Komentáře
Léky první volby			
Ciprofloxacin	500 - 750 mg	2x denně 7-10 dnů	96 % efektivita, rychlý nárůst rezistence
Amoxicilin s kyselinou klavulanovou	1 g	2x denně 14 dnů	dle studií inferioritní vůči ciprofloxacinu, ale méně rezistence
Léčba v případě nutnosti parenterálního podávání			
Ciprofloxacin	400 mg	2x denně	viz výše
Amoxicilin s kyselinou klavulanovou	1,2 g	3x denně	viz výše
Gentamicin	3-6 mg/kg	1x denně	nutnost měření hladiny před podáním, riziko nefrotoxicity

Infekce močových cest starších pacientů

Klinické syndromy jsou stejné. V této věkové kategorii je výskyt u mužů a žen podobný, především kvůli subvesikální obstrukci při hyperplazii prostaty, která navíc často vyžaduje permanentní močový katetr, jenž je dalším významným rizikovým faktorem. Základním rozdílem je možnost chybění klasických příznaků, a projevy tak mohou být značně nespecifické. Zahrnují letargii, delirium, zvýšenou agresivitu, zhoršení kognitivní dysfunkce, horečku, hypotermii, snížení perorálního příjmu; často se pod „zhoršením stavu“ skrývá právě močová infekce. U pacientů žijících v sociálních zařízeních je močová infekce vůbec nejčastější infekcí. U mužů je také častý výskyt cystitidy společně s prostatitidou, kterou prokážeme bolestivou palpací při per rectum vyšetření.

Laboratorní diagnostika je totožná, je ale nutno upozornit, že pacienti s permanentním močovým katetrem mají ve většině případů bakteriurii. Jedná-li se o asymptomatickou bakteriurii, neměla by se léčit.

Terapeuticky se přístupy výrazně neliší, je však potřeba očekávat, že se častěji setkáme s rezistentními kmeny, především u pacientů s rekurujícími infekcemi. Dále je nutné brát v úvahu možnost zhoršené funkce ledvin (viz níže), další komorbidity a omezené kompenzační mechanismy, které lékaře vedou k častější léčbě těchto infekcí parenterálními antibiotiky.

Závěr

Infekce močových cest jsou velmi časté, většinu péče o cystitidy poskytují praktičtí lékaři. Cílem léčby u cystitidy je odstranění symptomů. Asymptomatickou bakteriurii řešíme především u gravidních pacientek. Pyelonefritidu je potřeba léčit vždy širokospektrým antibiotikem, dle závažnosti je nutno rozhodnout o podávání perorálního či parenterálního antibiotika. Zásadním problémem u močových infekcí je vzestup rezistence, antibiotika je třeba vybírat pečlivě, v případě rezistencí a rekurencí kombinovat postupy neantibiotické a antibiotické.

Upozorňujeme ještě na úskalí spojená se sníženou funkcí ledvin. Nitrofurantoin i kotrimoxazol se dostávají do místa působení

v dutém systému především díky glomerulární filtraci. S poklesem glomerulární filtrace klesá expozice dutého systému těmto antibiotikům, čímž jednak selhává terapie a jednak stoupá riziko systémových nežádoucích účinků, dávku je tedy třeba upravovat dle glomerulární filtrace.

Literatura

- Christiaens TCM, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseneer JM. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract.* 2002; 52(482):729–734. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12236276%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1314413>.
- Hooton T. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med.* 2012; 366(11):1028–1037. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/Nejmcp1104429>.
- Hooton TM. Uncomplicated Urinary Tract Infection — NEJM. *N Engl J Med.* 2012;366(11):1028–1037. doi:10.1056/NEJMc1104429
- Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents.* 2001; 17(4):259–268. doi:10.1016/S0924-8579(00)00350-2
- Horner PJ, Blee K, Falk L, Meijden W van der, Moi H. 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS.* 2016; 27(11):928–937. doi:10.1177/0956462416648585

HYDROCHLOROTHIAZID A RIZIKO ROZVOJE NEMELANOMOVÝCH KOŽNÍCH NÁDORŮ

Převzato ze Zpravodaje nežádoucí účinky léčiv 3-4/2018

V září 2018 ukončil farmakovigilanční výbor PRAC Evropské agentury pro léčivé přípravky bezpečnostní přehodnocení zvýšeného rizika rozvoje nemelanomových kožních nádorů (bazocelulární karcinom a spinocelulární karcinom) v souvislosti s dlouhodobým užíváním hydrochlorothiazidu.

Podnětem pro zahájení hodnocení byly výsledky 2 nedávno publikovaných farmakoepidemiologických studií provedených s údaji z dánských národních registrů.

Studie Pedersen et al^{1/} ukázala, že užívání vysokých dávek hydrochlorothiazidu ($\geq 50\ 000$ mg kumulativně) bylo spojeno se zvýšeným rizikem rozvoje bazocelulárního karcinomu (OR 1,29; 95 % interval spolehlivosti: 1,23-1,35) a spinocelulárního karcinomu (OR 3,98; 95 % interval spolehlivosti: 3,68-4,31). U obou patofyziologických jednotek bylo pozorované riziko závislé na kumulativní dávce - 50 000 mg odpovídá 12,5 mg hydrochlorothiazidu užívaného denně po dobu 11 let.

Publikace Pottegard et al^{2/} byla zaměřena na vztah mezi rozvojem spinocelulárního karcinomu rtu a kumulativně se zvyšující dávkou hydrochlorothiazidu. Výsledky ukazují, že riziko rozvoje se zvyšuje u pacientů, kteří užili kumulativně velkou dávku hydrochlorothiazidu (25 000 mg) na OR 3,9 (3,0-4,9). U pacientů vystavených kumulativně velmi vysokým dávkám hydrochlorothiazidu (přibližně 100 000 mg) bylo pozorováno riziko s OR 7,7 (5,7-10,5).

Předpokládá se, že mechanismus vzniku nemelanomových kožních nádorů pravděpodobně souvisí s fotosenzibilizačními účinky hydrochlorothiazidu.

Na základě prozkoumání všech dostupných informací (preklinická i klinická literární data, spontánní hlášení podezření na nežádoucí účinky) dospěl výbor PRAC k závěru, že mezi zvýšeným rizikem rozvoje nemelanomových nádorů a kumulativně se zvyšujícími dávkami hydrochlorothiazidu existuje souvislost. Přínosy terapie hydrochlorothiazidem nadále převyšují nad identifikovanými riziky, avšak k zajištění co nejbezpečnějšího používání této léčivé látky byla přijata

následující doporučení, která by měla riziko rozvoje bazaliomu a spinaliomu co nejvíce minimalizovat:

- Je na zvážení ošetřujícího lékaře, zda při předpokládané dlouhodobé terapii nelze použít jiné diuretikum, např. indapamid.
- Lékaři by měli přehodnotit potřebu dalšího užívání hydrochlorothiazidu u pacientů s dřívějším výskytem kožních malignit v anamnéze a měli by zvážit možnost jeho náhrady jiným léčivým přípravkem.
- Jelikož je fotosenzibilizace důležitým předpokládaným faktorem v rozvoji kožních nádorů, všichni pacienti, kteří používají hydrochlorothiazid delší dobu, by měli být poučeni, jak se správně chránit před sluncem a UV zářením (oděv, opalovací krém, vyhýbání se přímému slunečnímu záření v poledních hodinách) a také o důležitosti pravidelného samovyšetření a preventivních prohlídek vč. vyšetření kůže.

V průběhu měsíce října obdrželi lékaři Informační dopis pro zdravotnické pracovníky, který informoval o tomto nově zjištěném riziku. Dopis byl schválen Státním ústavem pro kontrolu léčiv a rozeslán firmami, které jsou držiteli rozhodnutí o registraci přípravků s obsahem hydrochlorothiazidu. Tento dopis lze nalézt i na webových stránkách SÚKL^{3,4/}. Výše uvedené informace budou v blízké době doplněny do souhrnu údajů o přípravku (SPC) a příbalové informace všech léčivých přípravků obsahujících hydrochlorothiazid.

Literatura

1. Pedersen et al., Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018;78: 673-681
2. Pottegard A, Hallas J, Olesen M, Svendsen MT, Habel LA, Friedman GD, Friis S. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med* 2017; 282: 322-331.
3. <http://www.sukl.cz/leciva/informacni-dopis-hydrochlorothiazid>
4. <https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-3-6-september-2018-prac-meeting-en-0.pdf>

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin. Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; PharmDr. M. Halačová, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. F. Málek, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2.LF UK; Prof. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12.000 výtisků ISSN 1211 - 0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz).

