

Novinky v léčbě infekcí močových cest



**MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.,
Ústavy farmakologie
2. a 3. LF UK, Praha**

Infekce močových cest (IMC) se svým výskytem řadí k nejčastějším infekčním onemocněním, což s sebou přináší i nemalé finanční náklady a sociální dopady. Každým rokem je ve vyspělých zemích pro IMC hospitalizováno více než 100 tisíc osob, přičemž nejčastěji se jedná o pyelonefritidu; velmi častou příčinou bývá zavedený močový katétr.

Pouze připomeňme, že IMC se může manifestovat jako zcela asymptomatická bakteriurie (často u seniorů), bakteriurie s typickými lokálními projevy (popřípadě s horečkou, únavou apod.) nebo jako IMC probíhající pod obrazem sepse. Stále většího významu nabývá rovněž přítomnost rezistence vůči stávající antimikrobiální léčbě. I v této oblasti medicíny je proto snaha o vývoj pokud možno účinných a zároveň bezpečných přípravků, u kterých zároveň bude nízká pravděpodobnost vzniku rezistentních kmenů. Z registrů, respektive studií SENTRY, ESGNI či PEP přitom vyplývá, že úroveň rezistence k aminopenicilinům dosahuje až 60%, v případě kombinace s inhibitory β-laktamázy 30%. U běžně užívané fixní kombinace trimethoprimu se sulfamethoxazolem činí rezistence 22–45%, u ciprofloxacinu 20–40%, u gentamicinu 18–34%, u ceftazidimu 13–28%, u piperacilinu/tazobactamu 8–15% a u imipenemu 7–14%. I přesto však včasné zahájení empirické antimikrobiální léčby významně snižuje mortalitu nemocných.^{1–3}

V současném výzkumu se nesetkáváme pouze s množstvím látek s novými názvy k zapamatování, ale též s látkami známými, u kterých je patrná snaha výrobce o dosažení vyšší biologické dostupnosti, delšího biologického poločasu či obecně lepších farmakodynamických a farmakokinetických vlastností.

Spíše jako zajímavost uvedme recentní kanadské doporučení SOGC (Society of Obstetrics and Gynaecologists of Canada) ohledně prevence rekurentních infekcí. Jeho autoři u žen s více než 2 IMC za 6 měsíců či více než 3 IMC za rok doporučují profylakticky užívat cotrimoxazol, nitrofurantoin, cephalixin, trimethoprim či některý z fluorochinolonů, a to po dobu 6–12 měsíců (doporučení I-A). Současně se vyjadřují kladně k profylaktickému užití antimikrobiálně působícího léčiva jako alternativě k předchozímu, a to bezprostředně post coitum (I-A).⁴

Nemalé naděje jsou stále vkládány do výzkumu **vakcín** (tj. různé analogy dnes dostupného přípravku Uro-vaxom), neboť dlouhodobé či postkoitální užívání antibiotik s sebou logicky přináší

riziko rozvoje rezistentních kmenů.⁵

Vedle recentně pozorovaných příznivých účinků bakteriocinů, zejména **mikrocínu**, izolovaného z *E. coli* 1917,⁶ či **lakticínu** z *Lactobacillus crispatus*,⁷, se setkáváme s látkami se zcela novým mechanismem účinku, jako jsou např. **antagonisté FimH** (např. indolinylfenyl mannosid aj.), cíleně zabírající bakteriální adhezi k urotelu. Jelikož nepůsobí bakteriostaticky ani baktericidně, nepředpokládá se ani významnější riziko rozvoje rezistence.^{8,9} Možnou brzkou novinkou je proteosyntézu inhibující aminoglykosid **plazomicin**, který ve 2. fázi vývoje vykazuje účinnost i u multirezistentních kmenů *E. coli* či *Klebsiella pneumoniae*.¹⁰



Z dalších nadějných antiinfektiv uvedme fixní kombinaci ceftozolonu s tazobaktamem (**CXA-201**), tč. ve 3. fázi výzkumu, zamýšlenou pro intravenózní léčbu těžkých gramnegativních infekcí^{11,12} (jistou obdobou je též fixní kombinace ceftazidimu s avibaktamem – **CAZ-AVI**). Společnost GSK v těchto dnech pomalu dokončuje klinickou studii porovnávající účinek látky pod kódovým označením **GSK2251052** oproti imipenemu-cilostatinu u osob s febrilní IMC či akutní pyelonefritidou.¹³ Jako rezervní antibiotikum v léčbě IMC je ponecháván např. již registrovaný **doripenem**.^{14,15}

Závěrem uvedme velice zajímavou snahu o modifikaci vnitřního povrchu močových katetrů s cílem zamezení tvorby biofilmu – jde především o impregnaci antibiotiky či antiseptiky.¹⁶

Literatura

- 1 Mathai D, Jones RN, Pfaller MA. Epidemiology and frequency of resistance among pathogens causing urinary tract infections in 1,510 hospitalized patients: a report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;40:129–136.
- 2 Bouza E, San Juan R, Munoz P, et al. A European perspective on nosocomial urinary tract infections I. Report on the microbiology workload, etiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-003 study). European Study Group on Nosocomial Infections. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:523–531.
- 3 Bjerklund Johansen T, ESIU-board members. **Pan-european prevalence study on nosocomially acquired UTI (NAUTI)**, 2004.
- 4 Epp A, Larochelle A, Lovattis D et al. Recurrent urinary tract infection. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32:1082–1101.
- 5 Hopkins WJ, Uehling DT. Vaccine Development for the Prevention of Urinary Tract Infections. *Curr Infect Dis Rep.* 2002;4:509–513.
- 6 Storm DW, Patel AS, Koff SA, Justice SS. Novel management of urinary tract infections. *Curr Opin Urol* 2011;21:328–333.
- 7 Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2011;52:1212–1217.
- 8 Abgottspon D, Ernst B. In vivo evaluation of FimH antagonists – a novel class of antimicrobials for the treatment of urinary tract infection. *Chimia (Aarau)* 2012;66(4):166–169.
- 9 Cusumano CK, Pinkner JS, Han Z, et al. Treatment and prevention of urinary tract infection with orally active FimH inhibitors. *Sci Transl Med* 2011;3:109–115.
- 10 Zhanel GG, Lawson CD, Zelenitsky S, et al. Comparison of the next-generation aminoglycoside plazomicin to gentamicin, tobramycin and amikacin. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10:459–473.
- 11 Sader HS, Rhomberg PR, Farrell DJ, et al. Antimicrobial activity of CXA-101, a novel cephalosporin tested in combination with tazobactam against Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Bacteroides fragilis* strains having various resistance phenotypes. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:2390–2394.
- 12 Titelman E, Karlsson IM, Ge Y, et al. In vitro activity of CXA-101 plus tazobactam (CXA-201) against CTX-M-14- and CTX-M-15-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;70:137–141.
- 13 <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/index.jsp>
- 14 Bazan JA, Martin SI, Kaye KM. Newer beta-lactam antibiotics: doripenem, ceftobiprole, ceftaroline, and cefepime. *Med Clin North Am* 2011;95:743–760.
- 15 Redman R, Damiao R, Kotey P, et al. Safety and efficacy of intravenous doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections and pyelonephritis. *J Chemother.* 2010;22:384–391.
- 16 Siddiq DM, Darouiche RO. New strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections. *Nat Rev Urol* 2012 Apr 17. doi: 10.1038/nrurol.2012.68.