

Bakteryjne zakażenia układu moczowego u kobiet w ciąży *Urinary tract infections during pregnancy*

Edyta Szalek¹, Hanna Tomczak², Agnieszka Kamińska¹, Katarzyna Korzeniowska³,
Edmund Grześkowiak¹

¹ Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Centralne Laboratorium Mikrobiologiczne, Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

³ Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Zwiększona podatność na zakażenia układu moczowego (ZUM) u kobiet ciężarnych wynika przede wszystkim z utrudnionego odpływu moczu, obniżonego pH moczu oraz glikozurii. ZUM u ciężarnych zwiększa ryzyko wcześniactwa, urodzenia dziecka z niską masą ciała oraz śmiertelności okołoporodowej, stąd tak istotne jest wdrożenie skutecznego leczenia przeciwbakteryjnego. Najczęściej stosowane antybiotyki w bakteryjnych infekcjach dróg moczowych u kobiet w ciąży to beta-laktamy, nitrofurantoina oraz fosfomycyna, które wg klasyfikacji FDA należą do kategorii B. (*Farm Współ 2011; 4: 166-170*)

Słowa kluczowe: ciąża, antybiotyki, infekcje dróg moczowych

Summary

Pregnant women are more susceptible to urinary tract infections chiefly due to the impaired flow of urine, its reduced pH and glycosuria. A urinary tract infection in pregnant women increases the risk of preterm birth, giving birth to a child with a low body weight and perinatal death. Therefore, the implementation of antibacterial treatment is so important. The most frequently applied antibiotics in bacterial infections of the urinary tract in pregnant women are beta-lactams, nitrofurantoin and fosfomycin, which belong to category B, according to the FDA classification. (*Farm Współ 2011; 4: 166-170*)

Keywords: pregnancy, antibiotics, urinary tract infections

Bakteryjne infekcje dróg moczowych są najczęstszym powodem stosowania antybiotyków w okresie ciąży [1]. Zwiększona podatność na zakażenia układu moczowego (ZUM) u kobiet ciężarnych wynika przede wszystkim z utrudnionego odpływu moczu (na skutek wolniejszej perystaltyki moczowodów i ucisku na drogi moczowe), obniżonego pH moczu oraz glikozurii [2,3]. Dodatkowe zmiany w obrębie układu moczowego obejmują przesunięcie pęcherza moczowego ku górze i do przodu (co powoduje zaleganie moczu po mikcji), wzrost GFR (ang. glomerular filtration rate) o 30-40% oraz ucisk moczowodów przez powiększającą się

macicę, co może prowadzić do ich poszerzenia i zastoju moczu. Największe ryzyko ZUM występuje między 9. a 17. tygodniem ciąży [1]. Zakażenie układu moczowego u ciężarnych zwiększa ryzyko wcześniactwa, urodzenia dziecka z niską masą ciała (< 2500 g) oraz śmiertelności okołoporodowej. Możliwość wystąpienia ZUM w czasie ciąży oraz związanych z nim poronień jest istotnie większa u kobiet, które w dzieciństwie były leczone z powodu odpływu pęcherzowo-moczowodowego [4].

Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2011 roku ZUM dzielą się na:

Tabela 1. Leki przeciwbakteryjne stosowane w infekcjach dróg moczowych [2]

Table 1. Antibacterial drugs used in urinary tract infections [2]

lek	wpływ na płód	kategoria wg FDA*
antybiotyki betalaktamowe	• bezpieczne	B
aminoglikozydy	• działanie nefro- i ototoksyczne • leczenie < 10 dni w III trymestrze może być bezpieczne	C lub D
fluorochinolony	• ryzyko artropatii	C
fosfomycyna	• unikać w I trymestrze	B
nitrofurantoina	• unikać w III trymestrze (ryzyko niedokrwistości hemolitycznej)	B
trimetoprim / sulfametoksazol	• unikać w I trymestrze (działanie antagonistyczne wobec kwasu foliowego) • unikać w III trymestrze (ryzyko niedokrwistości hemolitycznej)	C

*klasyfikacja leków wg FDA [8]: B - badania na zwierzętach nie wykazały ryzyka dla płodu, lecz nie potwierdzono tego u kobiet w ciąży; C - badania na zwierzętach wykazały działanie niepożądane na płód, lecz brak jest badań kontrolowanych u kobiet ciężarnych; leki te można stosować tylko w przypadkach, gdy korzyść wynikająca ze stosowania ich u matki przewyższa ryzyko niepożądanego działania u płodu; D - istnieje udokumentowane ryzyko dla ludzi wynikające ze stwierdzonego szkodliwego działania leków na płód.

- niepowikłane zakażenia układu moczowego (u chorego z prawidłową budową układu moczowego),
- powikłane zakażenia układu moczowego (u chorego z zaburzeniami czynnościowymi lub zmianami w budowie układu moczowego),
- ciężkie zakażenia układu moczowego z występującą sepsą (urosepsa) [5].

Zakażenia dróg moczowych mogą dotyczyć cewki moczowej, pęcherza moczowego, nerek lub mogą mieć postać uogólnioną [6]. Diagnostyka niepowikłanego ZUM w obrębie cewki moczowej lub pęcherza moczowego obejmuje badanie ogólne i posiew moczu. W przypadku niepowikłanego ZUM w obrębie nerki, powikłanego ZUM oraz podejrzenia urosepsy badania

diagnostyczne uwzględniają dodatkowo USG nerek, urografię i tomografię komputerową nerek [5]. W leczeniu ZUM wykorzystuje się antybiotyki betalaktamowe, fluorochinolony, aminoglikozydy, fosfomycynę, nitrofurantoinę, trimetoprim i sulfametoksazol (Tabela 1). Najczęstszym patogenem odpowiedzialnym za infekcje w układzie moczowym jest *Escherichia coli*. W celu wdrożenia skutecznej antybiotykoterapii zaleca się jednak wykonanie posiewu moczu, ponieważ coraz częściej izoluje się z moczu inne drobnoustroje Gramujemne (m.in. *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*) oraz Gram-dodatnie (gronkowce, enterokoki) [7]. Gdy stan pacjentek jest ciężki, pobiera się próbkę moczu na posiew i natychmiast empirycznie włącza antybiotyk, natomiast po wykonaniu antybio-



Rycina 1. Podstawowe objawy zakażenia dróg moczowych [5,6]

Figure 1. Symptoms of urinary tract infections [5,6]

Tabela 2. Dawkowanie leków przeciwbakteryjnych w leczeniu bakteriomoczu bezobjawowego u kobiet w ciąży według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2011 [5]

Table 2. Treatment regimens for asymptomatic bacteriuria in pregnant women according to European Association of Urology 2011 [5]

lek	dawkowanie	kategoria wg FDA
amoksycylina	500 mg/8 h, 3-5 dni	B
amoksycylina z kwasem klawulanowym	500 mg/12 h, 3-5 dni	B
cefaleksyna	500 mg/8 h, 3-5 dni	B
nitrofurantoina	100 mg/12 h, 3-5 dni	B
fosfomycyna	3 g (jednorazowo)	B
trimetoprim i sulfametoksazol	12 h, 3-5 dni	C

gramu wdraża się terapię celowaną.

U 1-2% kobiet w ciąży zakażeniom układu moczowego towarzyszą objawy kliniczne [1]. Objawy podmiotowe zakażenia układu moczowego (Rycina 1) obejmują:

- częste bolesne oddawanie moczu (częstomocz),
- oddawanie moczu częściej niż dwa razy w ciągu nocy (nykturia),
- częste oddawanie małych ilości moczu (pollakizuria),
- piekący ból w cewce moczowej podczas mikcji (dyzuria),
- wysiłkowe lub niezależne od wysiłku nietrzymanie moczu,
- ból w okolicy lędźwiowej (podejrzenie odmiedniczkowego zapalenia nerek) lub w okolicy nadłonowej (podejrzenie zapalenia pęcherza moczowego) [6].

Oprócz wymienionych objawów ZUM mogą wystąpić objawy przedmiotowe (wyciek z cewki moczowej, przykry zapach moczu, bolesność okolicy lędźwiowej) oraz objawy ogólne (gorączka, dreszcze, bóle głowy, bóle brzucha, nudności, wymioty) [6].

U około 4-7% kobiet w ciąży stwierdza się bakteriomocz bezobjawowy, który jest wskazaniem do eradykacji czynnika etiologicznego zakażenia. Konieczność leczenia przeciwbakteryjnego wynika z ryzyka odmiedniczkowego zapalenia nerek, które rozwija się u ok. 20-40% pacjentek. Rozpoznanie bakteriomoczu bezobjawowego dokonuje się przez wykonanie dwóch kolejnych posiewów moczu w odstępach 24 godzin i wyhodowanie z nich identycznych szczepów bakteryjnych [1]. Bezobjawową bakteriurię u ciężarnych należy bezwzględnie leczyć, ponieważ stanowi zagrożenie zarówno dla matki, jak i płodu [9]. Lekami pierwszego rzutu są aminopenicyliny z inhibitorem β -laktamaz,

cefalosporyny II i III generacji oraz nitrofurantoina (Tabela 2). Po zakończonej terapii należy wykonać badanie kontrolne.

Najczęstszą postacią ZUM objawowego u kobiet w ciąży jest zapalenie pęcherza moczowego, którego leczenie jest analogiczne jak w przypadku bakteriomoczu bezobjawowego. Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek rozwija się częściej w bardziej zaawansowanej ciąży. Objawy kliniczne są podobne jak u chorych niebędących w ciąży (ból w okolicy lędźwiowej, wysoka temperatura ciała, nudności i wymioty) [4]. Antybiotykami pierwszego rzutu w przypadku niepowikłanego ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek u ciężarnych są aminopenicyliny z inhibitorem β -laktamaz, cefalosporyny II i III generacji oraz aminoglikozydy [4]. Usta i wsp. [10] wykazują, iż w leczeniu infekcji dolnych dróg moczowych w okresie ciąży efektywnym i jednocześnie wygodnym w użyciu lekiem, ze względu na możliwość stosowania pojedynczej dawki, jest fosfomycyna. Terapię z wykorzystaniem tego antybiotyku porównano ze stosowaniem amoksycyliny i cefuroksymu, które podawano pacjentkom przez 5 dni [10]. Niektórzy autorzy sugerują, iż w celu osiągnięcia terapeutycznych stężeń fosfomycyny w moczu w ciągu 7 dni, lek należałoby podawać w dwóch dawkach co 72 godziny [11]. Dodatkowymi zaletami stosowania tego antybiotyku są: bardzo dobra tolerancja, korzystny profil działań niepożądanych oraz niewielka oporność bakterii (ok. 1%) w porównaniu np. z trimetoprimem, czy amoksycyliną (30-50%) [12] oraz fluorochinolonami [13,14].

Ustalając schemat dawkowania leków przeciwbakteryjnych u kobiety w ciąży należy uwzględnić zachodzące w tym czasie zmiany fizjologiczne, które rzutują na ich wchłanianie, dystrybucję oraz eliminację [15,16] i w konsekwencji wpływają na stężenie leku we krwi.

Zmiany w absorpcji leków wynikają ze zmniejszenia motoryki przewodu pokarmowego (wydłużenie czasu opróżniania żołądka i jelit o ok. 30-50%), zmniejszenia napięcia zwieracza przełyku, zmniejszenia sekrecji kwaśnego soku żołądkowego i wzrostu pH w żołądku oraz nudności i wymiotów. Zmiany w dystrybucji leków w okresie ciąży wynikają natomiast z przyrostu objętości krwi (35-40%) i osocza (40-50%), zwiększenia objętości płynów organizmu (nawet do 8 L), zwiększenia rzutu serca, zmniejszenia stężenia albumin (ok. 20%), wypierania leków z połączeń z białkami przez m.in. hormony łożyskowe, przyrostu tkanki tłuszczowej, nasilenia procesów lipolizy i powstawania wolnych kwasów tłuszczowych wypierających leki z połączeń z białkami. Zmiany w eliminacji leków w ciąży mogą być także konsekwencją indukcji enzymów CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, UGT1A4, UGT2B7, inhibicji enzymów CYP1A2, CYP2C19, zaburzeń procesów detoksykacyjnych II fazy, zwłaszcza sprzęgania z kwasem glukuronowym i siarkowym oraz wzrostu nerkowego przepływu osocza (60-80%) podczas I i II trymestru ciąży (z pewnym osłabieniem w III trymestrze) [17-19]. Powyższe zmiany mogą rzutować na obniżone stężenia leku we krwi, stąd wielu autorów sugeruje

potrzebę zwiększania dawki lub skrócenia przedziałów dawkowania niektórych antybiotyków u pacjentek w ciąży (m.in. dla penicyliny V [20], ampicyliny [21], piperacyliny [22], klindamycyny [23]). Lekiem często wykorzystywanym w leczeniu zakażenia dróg moczowych u kobiet ciężarnych, którego farmakokinetyka nie ulega zmianie w ciąży jest amoksycylina [24,25]. Ze względu na lepsze właściwości od ampicyliny (dobre wchłanianie z przewodu pokarmowego, większa aktywność przeciwbakteryjna) jest najczęściej stosowaną aminopenicyliną [7].

Adres do korespondencji:

Edyta Szalek
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
UM w Poznaniu
ul. Św. Marii Magdaleny 14
61-861 Poznań
☎ (+48 61) 668 78 53
✉ szalekedyta@wp.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Dzierżanowska D. Stosowanie antybiotyków w okresie ciąży i laktacji. Antybiotykoterapia praktyczna. Wydanie IV. Bielsko-Biała: alfa-medica press; 2008; str. 30-33.
2. Wencka B. Leki stosowane w ciąży. *Terapia* 2011;5(2):73-81.
3. Grzesiowski P. Leczenie i profilaktyka zakażeń układu moczowego. Antybiotyki w profilaktyce i leczeniu zakażeń. Warszawa: PZWL; 2001.
4. Kupilas A. Zakażenie układu moczowego. *Przegląd Urologiczny* 2006;7/4(38).
5. European Association of Urology Guidelines. 2011 ed.
6. Różański W, Lipiński M. Zakażenia układu moczowego. *Terapia* 2011;5(2):67-70.
7. Hryniewicz W, Meszaros J. Antybiotyki w profilaktyce i leczeniu zakażeń. Warszawa: PZWL; 2002.
8. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998.
9. Myśliwiec M. Zakażenia układu moczowego. *Zakażenia* 2008;3:34-41.
10. Usta TA, Dogan O, Ates U, Yucel B, Onar Z, Kaya E. Comparison of single-dose and multiple-dose antibiotics for lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;114:229-33.
11. Sádaba-Díaz de Rada B, Azanza-Perea JR, García-Quetglas E, Honorato-Pérez J. Fosfomicin trometamol: multiple-dose regimen for the treatment of lower urinary tract infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:546-50.
12. Schito GC. Why fosfomicin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? *Int J Antimicrob Agents* 2003;22 Suppl 2:79-83.
13. Wagenlehner FM, Naber KG, Weidner W. Rational antibiotic therapy of urinary tract infections. *Med Monatsschr Pharm* 2008;31:385-90.
14. Wagenlehner FM, Vahlensieck W, Watermann D, Weidner W, Naber KG. Uncomplicated urinary tract infection and treatment. *Aktuelle Urol* 2011;42:33-7.
15. Szalek E, Grzeskowiak E. Bezpieczeństwo farmakoterapii w okresie ciąży. *Farm Wspólcz* 2008;1:109-115.

16. Szałek E, Tomczak H, Grzeškowiak E, Kamińska A, Cerbin M. Bezpieczeństwo stosowania antybiotyków makrolidowych w ciąży. *Farm Pol* 2010;66:9-12.
17. Kmieciak-Kołada K, Tomala J. *Farmakoterapia w okresie ciąży*. Warszawa: PZWL; 1998.
18. Lincir I, Rosin-Grget K. Pharmacotherapy of the dental patient during pregnancy and lactation. *Acta Stomat Croat* 2001;35:103-8.
19. Zhang H, Wu X, Wang H, Mikheev AM, Mao Q, Unadkat JD. Effect of pregnancy on cytochrome P450 3a and P-glycoprotein expression and activity in the mouse: mechanisms, tissue specificity, and time course. *Mol Pharmacol* 2008;74:714-23.
20. Heikkilä AM, Erkkola RU. The need for adjustment of dosage regimen of penicillin V during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;81:919-21.
21. Chamberlain A, White S, Bawdon R, Thomas S, Larsen B. Pharmacokinetics of ampicillin and sulbactam in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:667-73.
22. Heikkilä A, Erkkola R. Pharmacokinetics of piperacillin during pregnancy. *J Antimicrob Chemother* 1991;28:419-23.
23. Muller AE, Mouton JW, Oostvogel PM, Dörr PJ, Voskuyl RA, DeJongh J, et al. Pharmacokinetics of clindamycin in pregnant women in the peripartum period. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2175-81.
24. Muller AE, Dörr PJ, Mouton JW, De Jongh J, Oostvogel PM, Steegers EA, et al. The influence of labour on the pharmacokinetics of intravenously administered amoxicillin in pregnant women. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:866-74.
25. Muller AE, DeJongh J, Oostvogel PM, Voskuyl RA, Dörr PJ, Danhof M, et al. Amoxicillin pharmacokinetics in pregnant women with preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(1):108.e1-6.