

## Rola fluorochinolonów w urologii

### *Role of the fluoroquinolones in urology*

Roland Dadej<sup>1</sup>, Agata Jędrzejczak-Dadej<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Indywidualna Specjalistyczna Praktyka Lekarska

<sup>2</sup> Apteka „Przy Grobli”, Poznań

#### Streszczenie

Omówiono rolę fluorowanych pochodnych chinolonów stosowanych w leczeniu zakażeń układu moczowego. Zakażenia układu moczowego stanowią jedną z najczęstszych jednostek chorobowych rozpoznawanych u chorych zgłaszających się do urologa. Leczenie powinno być możliwie ujednoczone, by po pierwsze – w sposób szybki i bezpieczny zlikwidować dolegliwości z użyciem skutecznych i bezpiecznych leków, po drugie zaś – uniknąć rozwoju szczepów wieloopornych. Warunkiem skutecznej terapii jest znajomość zarówno jednostki chorobowej jak i leków. Zaznajomienie się z farmakologią poszczególnych substancji pozwala na optymalną terapię bez generowania powikłań, kosztów i niepowodzeń. Fluorochinolony wydają się być doskonałym środkiem w uzyskaniu równowagi pomiędzy skutecznością a odległymi następstwami. Znane są jednak konsekwencje ich nadużywania w codziennej praktyce. *Geriatría 2008; 1: 45-54.*

*Słowa kluczowe: układ moczowy, zakażenia, leczenie, fluorochinolony, urologia*

#### Summary

The role of the fluoroquinolones in urology was discussed. UTI is the most common diagnosed disease in urological patients. Treatment should be carried out with the usage of the clear stated scheme. It allows to treat the patient with the best, cost-effective and quickest method. In the same way there is less risk of developing multi-resistant bacteria strains. Fluoroquinolones are seemed to be a good option between the risk and positive effects of the proposed therapy. On the other hand there are reports of misuse consequences. Forms of UTI and the treatment possibilities were discussed. *Geriatría 2008; 1: 45-54.*

*Keywords: urinary tracts, infection, treatment, fluoroquinolones, urology*

#### Omówienie

Rosnąca oporność bakterii na tradycyjnie stosowane w terapii antybiotyki, wraz z coraz częstszym występowaniem zakażeń powikłanych lub infekcji wewnątrzszpitalnych, zmusza klinicystów do szukania nowych, bardziej efektywnych środków przeciwbakteryjnych. Dzięki szeroko prowadzonym badaniom możliwe jest zastąpienie środków obciążonych znaczną toksycznością i wymagających podawania parenteralnego, antybiotykami o mniejszej szkodliwości

i szerokim spektrum działania, które można stosować doustnie. Niestety, od chwili zsyntetyzowania substancji chemicznej o aktywności przeciwbakteryjnej do wprowadzenia jej na rynek w postaci nowego leku przeciwbakteryjnego mija średnio 7 lat. Wymaga to także wielkich nakładów finansowych. Tymczasem drobnoustroje potrzebują niekiedy tylko kilku miesięcy na wytworzenie nowego mechanizmu oporności.

W latach osiemdziesiątych dwudziestego wieku wprowadzono do stosowania fluorowane chinolony, które, mimo iż często nadużywane, nadal pozostają

skuteczną bronią w leczeniu większości zakażeń układu moczowego (ZUM).

Fluorochinolony działają przeciw wszystkim patogenom układu moczowego włączając pałeczkę rosy błękitnej i *Staphylococcus saprophiticus*, a ich efektywność w niepowikłanych zakażeniach dolnego odcinka jest porównywalna z efektywnością trimetoprimu z sulfametoksazolem. Wysokie stężenie tych antybiotyków w tkankach decyduje o ich stosowaniu w przewlekłych i powikłanych zakażeniach także i górnych dróg moczowych.

## Charakterystyka leków

Fluorochinolony (fluorowane pochodne chinolonów) to grupa chemioterapeutyków o działaniu bakteriobójczym. Ich działanie przeciwbakteryjne zależy od inhibicji gyrazy DNA (bakteryjna topoisomeraza II i IV). Enzym przy wykorzystaniu energii chemicznej pochodzącej z ATP rozplata helisę DNA, udostępniając tym samym matrycę dla enzymów replikacji DNA lub transkrypcji. Uniemożliwiając odczytanie informacji genetycznej leki blokują rozmnażanie i rozwój komórki bakteryjnej. Szeroką grupę antybiotyków dzieli się na kilka generacji różniących się komplikacją budowy i ilością fluorowych podstawników – a tym samym siłą i zakresem przeciwbakteryjnego działania. Najczęstszy ze spotykanych podziałów przedstawiono w tabeli.

Wskazania do stosowania fluorowanych chinolonów są bardzo szerokie i obejmują:

- zakażenia układu moczowego,
- rzeżączkę,
- zakażenia ginekologiczne,
- zakażenia układu oddechowego,
- infekcje skórne i tkanek miękkich
- zakażenia przewodu pokarmowego,
- zakażenia kości i stawów,
- posocznice.

Jednym z najszerzej stosowanych obecnie antybiotyków drugiej generacji jest ciprofloksacyna i to do tej substancji warto odnieść charakterystykę pozostałych

leków tej grupy.

Ciprofloksacyna ma największą aktywność i najszersze działanie przeciwbakteryjne. Działa silnie bakteriobójczo na *Haemophilus influenzae*, *Neisseria spp.*, *Mycoplasma Sp.*, pałeczki *Enterobacteriaceae* (zwłaszcza rodzaje *Salmonella* i *Shigella*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Escherichia coli*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Campylobacter spp.*, *Staphylococcus ureus* (także na szczepy metacylloporne i koagulazoujemne), *Streptococcus pyogenes*, prątki gruźlicy i prątki atypowe. Wykazuje zmienne działanie wobec niektórych szczepów *Bacteroides* i *Clostridium spp.*, *Chlamydia*, *Ureaplasma urealyticum*, *Streptococcus pneumoniae*, enterokoków, *Mycobacterium tuberculosis*. Nie działa na *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*, *Pseudomonas cepacia* i *P. maltophilia*, *Spirocheta*. Wykazuje całkowitą oporność krzyżową z innymi związkami fluorochinolonowymi, ale działa na niektóre szczepy bakterii odporne na kwas nalidyksowy, aminoglikozydy i antybiotyki beta-laktamowe.

Jak zatem widać szeroki zakres działania przeciwbakteryjnego w pełni uzasadnia jej stosowanie w urologii.

Lek dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, obecność pokarmu spowalnia wchłanianie, jednak nie zmniejsza całkowitej ilości absorbowanego leku. Maksymalne stężenie w krwi ciprofloksacyna osiąga w 1-2 godziny od chwili podania. Doskonale przenika do tkanek, płynów ustrojowych i komórek fagocytowych (m.in. do płuc, gruczołu krokowego, migdałków podniebiennych, kości, mięśni, płynu otrzewnowego i płynu mózgowo-rdzeniowego). Okres półtrwania to ok. 3,5-4,5h. Jest częściowo metabolizowana. Duże ilości ciprofloksacyny biorą udział w krążeniu wątrobowo-jelitowym, co znacznie wydłuża okres półtrwania. Wydalana jest w 60-70% z moczem, głównie w postaci niezmienionej. Fakt występowania wysokich stężeń w moczu predestynuje lek do stosowania w ZUM.

Wykazuje interakcje z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi – pochodnymi warfaryny. Hamuje

I generacja (chinolony)	II generacja (fluorochinolony)	III generacja (wielofluorowane chinolony)
Kwas nalidyksowy Kwas pipemidynowy Cinoksacyna Kwas oksolinowy	Pefloksacyna Ciprofloksacyna Norfloksacyna Ofloksacyna Enoksacyna Lewofloksacyna	Moksifloksacyna Lomefloksacyna Fleroksacyna Gemifloksacyna, Grepafloksacyna, Trowafloksacyna Gatifloksacyna

klirens wątrobowy teofiliny i kofeiny – tym samym zwiększając ich toksyczne działanie. Po łącznym podaniu z lekami przeciwzapalnymi (zwłaszcza fenbufenem) może wywoływać napady padaczkowe. Z lekami psychotropowymi może nasilać działania niepożądane – zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Środki zawierające jony wapnia, magnezu, żelaza zmniejszają wchłanianie ciprofloksacyny. Lek może zmniejszać skuteczność środków antykoncepcyjnych oraz opioidów.

Przeciwwskazania nie są szczególnie szerokie i obejmują: nadwrażliwość na składniki preparatu, niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, miażdżyca tętnic mózgowych i padaczka. Podczas stosowania leku należy unikać intensywnego nasłonecznienia (do 4 dni po stosowaniu leku), może on bowiem indukować lub nasilać reakcje fotochemiczne. Należy też zwrócić uwagę na możliwe interakcje opisane powyżej. Leku nie powinno się stosować w ciąży i podczas laktacji. Według US FDA ma kategorię C, co oznacza, iż może być stosowany u kobiet w ciąży jedynie w przypadku, gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu. U dzieci lek może uszkodzić chrząstkę stawową, co często prowadzi do rozwoju odwracalnych arthropatii.

Wśród działań niepożądanych najczęściej wymienia się reakcje uczuleniowe (pokrzywka), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności, wymioty, brak łaknienia, podwyższone poziomy aminotransferaz). Mogą wystąpić zaburzenia neurologiczne objawiające się oszołomieniem, zwiększeniem ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Znacznie rzadziej zaburzenia widzenia, bezsenność, omamy, parestezje, drgawki. Opisywano też bóle kostno-mięśniowe, stany zapalne ścięgien. Warto uprzedzić chorego o zakazie prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń w ruchu. Chory powinien być dobrze nawodniony, aby uniknąć kryształurii.

Lek stosowany zgodnie ze wskazaniami jest jednak lekiem bezpiecznym a działania uboczne stosunkowo rzadkie i przemijające. Wielość i częstość zastosowań w codziennej praktyce potwierdza tylko wyniki badań naukowych.

## Leczenie zakażeń układu moczowego

Wprowadzano wiele podziałów ZUM. Najprostszą klasyfikację – przydatną w podejmowaniu decyzji terapeutycznych można przedstawić następująco:

Zakażenia układu moczowego:

- proste (pierwotne lub niepowikłane) zazwyczaj występujące u chorych bez dodatkowych czynników obciążających – takich jak wady anatomiczne, towarzysząca kamica, zaburzenia odporności, choroby układowe, czy inne schorzenia ogólne
  - o ostre zapalenia dolnych dróg moczowych
    - zapalenie cewki moczowej (urethritis)
    - zapalenie pęcherza moczowego (cystitis)
  - o nawrotowe zapalenie dolnych dróg moczowych
  - o ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek (pyelonephritis)
- złożone (wtórne, powikłane) rozpoznaje się u chorych z dodatkowymi czynnikami obciążającymi
  - o ostre zapalenia dolnych dróg moczowych
  - o przewlekłe zapalenia dolnych dróg moczowych
  - o ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek (pyelonephritis)
  - o nawrotowe i przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek
  - o zakażone wodonercze lub roponercze
  - o ropień nerki
  - o ropień okołonerkowy
  - o czyrak gromadny nerki
  - o martwica brodawek nerkowych
- bezobjawowa bakteruria

Plan terapii powinien uwzględniać zarówno etiologię zakażenia układu moczowego jak i stan ogólny chorego oraz wszelkie korzyści i czynniki ryzyka wynikające z podjętego sposobu leczenia. Niezależnie od powyższych danych, naczelnym regułą jest możliwie najszybsze podjęcie kuracji. Służyć temu winna sprawna, wstępna diagnostyka (np. z wykorzystaniem testów paskowych) pozwalająca na rozpoczęcie leczenia jeszcze przed uzyskaniem wyników pełnych i rozszerzonych badań laboratoryjnych. Leczenie zazwyczaj trzeba zastosować jeszcze przed uzyskaniem wyników badania antybiogramu. Znajomość obecnej w danym środowisku oporności patogenów w obrębie dróg moczowych pozwala na właściwy dobór antybiotyków w okresie leczenia empirycznego. Po empirycznym leczeniu farmakologicznym – a szczególnie w wypadku jego niepowodzenia zawsze stosujemy terapię celowaną. W przypadku schorzeń złożonych – ważne jest leczenie przyczynowe. Usunięcie patologii, na podłożu której rozwija się ZUM, stanowi o możliwości wyleczenia. Leczenie farmakologiczne rzadko bywa wystarczające i nie przynosi długotrwałych efektów.

Wielokrotnie podkreślano znaczenie zmian w stylu życia. Działalność prozdrowotna pozwala na zmniejszenie kosztów leczenia i ułatwia prowadzenie terapii. Zmniejsza też ilość powikłań wynikających z działań ubocznych jak i pogarszaniu się stanu ogólnego chorych. Poinformowanie chorego o konieczności zwiększenia podaży płynów – w niewielkich porcjach podczas całego dnia – poprzez zwiększenie diurezy ułatwia oczyszczenie dróg moczowych, ma też korzystny wpływ na fizjologię układu moczowego. Dieta łatwoprzyswajalna, wysokoenergetyczna, bogata w witaminy, ułatwiająca kontrolę nad defekacją, etc. Ruch i ogólnie pojęty „dobry stan zdrowia” oraz podtrzymywana sprawność fizyczna zmniejszają ryzyko wystąpienia schorzeń i podnoszą naturalną odporność organizmu. Warte rozważenia jest włączenie leków przeciwzapalnych. Ograniczenie stanu zapalnego znacząco przyspiesza proces gojenia. W niektórych przypadkach ułatwia także wydalanie moczu (np. zmniejszenie obrzęku ujść moczowodowych – poprawia odpływ do pęcherza). Niestety istnieje też znaczne prawdopodobieństwo wystąpienia działań ubocznych i możliwych interakcji lekowych.

Często stosowane są leki pochodzenia ziołowego. Poprzez swe łagodne i długotrwałe działanie przeciwzapalne, przeciwbakteryjne, moczopędne, wreszcie dostarczając witamin – korzystnie wpływają na ograniczenie stanu zapalnego i zakażenia. Także sama forma przyjmowania leków – często w postaci naparów zmusza chorego do przestrzegania zaleceń odnośnie zwiększonej podaży płynów. Pozwala też urozmaicić dietę.

## Proste zakażenia układu moczowego

### 1. Ostre zakażenie dolnych dróg moczowych

Najczęstszą postacią ZUM dotyczącą chorych bez dodatkowych czynników obciążających jest ostre niepowikłane zakażenie dolnych dróg moczowych. Zakażenia dotyczą głównie kobiet. Wystąpieniu infekcji sprzyja aktywność seksualna i stany zapalne narządów rodnych.

Leczenie polega na krótkotrwałym stosowaniu terapii antybiotykowej. Krótka – 3-5 dniowa kuracja zwykle jest wystarczająca i skuteczna. Przed włączeniem leczenia pobiera się próbkę moczu do badań bakteriologicznych.

Proponowany schemat leczenia początkowego (doustne ambulatoryjne): kotrimoksazol, trimeto-

prim, ciprofloksacyna, ofloksacyna, norfloksacyna, pefloksacyna.

Leczenie alternatywne: trometamol fosfomicyny lub nitrofurantoina, cefalosporyna I lub II generacji p.o. penicylina półsyntetyczna (amoksycylina, ampicylina) p.o.

2. Nawrotowe zakażenie dolnych dróg moczowych rozpoznaje się, gdy wystąpią przynajmniej trzy epizody ZUM w ciągu roku. Takie zakażenia występują u 20% chorych z uprzednio rozpoznawanym ostrym zakażeniem. Leczenie każdorazowo winno być celowane, zaś diagnostyka znacząco poszerzona. Należy każdorazowo wykluczyć istnienie innej – istotnej przyczyny występowania ZUM (zakażenie złożone):

Leki – jak w przypadku ostrego ZUM – po uzyskaniu antybiogramu. Terapia prowadzona zwykle przez 7-10 dni, następnie stosuje się chemioprophylaktykę z wykorzystaniem trimetoprimu, nitrofurantoiny, kotrimoksazolu, fluorochinolonów, cefalosporyn I generacji. Schemat stosowania leków dobiera się indywidualnie, np. 1x24 h lub 1x48 h przed snem (powtórzone 2-3 razy), dawka leku po stosunku płciowym, lub natychmiast po pojawieniu się typowych dolegliwości.

Ciprofloksacyna jest także wskazana w samoleczeniu nawrotowych zakażeń dolnych dróg moczowych u kobiet. Chora, która zdolna jest rozpoznać początkowe dolegliwości, jeszcze przed kontaktem z lekarzem prowadzącym zażywa lek przez 3 dni w dawce 1,0g dziennie (2x500mg). Taka terapia ogranicza częstość nawrotów, odsetek występowania powikłań, przewlekłych i uogólnionych zakażeń układu moczowego. Obniża też znacząco koszty leczenia. Pacjentka musi jednak być świadoma możliwości powikłań lub nieprawidłowego i niecelowego zastosowania antybiotyku w przypadku błędnej samooceny. Zatem terapia taka jest wskazana tylko u kobiet aktywnie współpracujących w procesie terapeutycznym.

Istnieje możliwość stymulacji układu odpornościowego. W urologii powszechnie stosowanym środkiem zwiększającym naturalną odporność są derywaty bakterii występujących w układzie moczowym. Nawrotowe zakażenia tym samym patogenem skłonić mogą do ich zastosowania. Poza przygotowywanymi autosczipionkami (których przygotowanie bywa dość kłopotliwe i kosztowne a skuteczność często jest kwestionowana) można zastosować w leczeniu dostępny w Polsce preparat *Uro-Vaxom*. Odbudowa

naturalnej flory bakteryjnej pochwy (pałeczki kwasu mlekowego) oraz ewentualne stosowanie preparatów estrogenowych poprawiających możliwości regeneracyjne i obronne nabłonka również może mieć znaczenie u niektórych chorych.

### **3. Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek**

Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek (OOZN). Leczenie zależy od ciężkości schorzenia. Nasilenie i przebieg schorzenia pozwala na wydzielenie 3 grup chorych wymagających zróżnicowanej terapii:

1. z lekkim przebiegiem OOZN, których można leczyć ambulatoryjnie lekami doustnymi;
2. z ciężkim przebiegiem niepowikłanym, wymagających hospitalizacji oraz leczenia antybiotykami podawanymi pozajelitowo i płynami podawanymi dożylnie;
3. z powikłanym OOZN - także wymagających hospitalizacji i leczenia przyczynowego (kamica, nefropatia refluksowa, zaburzenia czynności i funkcji dolnych dróg moczowych, wady wrodzone, etc).

1. W przypadkach o lekkim przebiegu zaleca się w leczeniu początkowym (trwającym 10-14 dni, w ciężkich przypadkach 14-21 dni): kotrimoksazol lub fluorochinolony doustnie.

Leczenie alternatywne to: penicylina półsyntetyczna z inhibitorem beta-laktamaz (amoksycylina + kw. klawulanowy, ampicylina + sulbaktam) lub cefalosporyna II generacji. Alternatywnym leczeniem w niepowikłanych OOZN jest stosowanie dożylnie kotrimoksazolu z cefalosporyną III generacji, a także ciprofloksacyny. Jeśli po 72 h mimo stosowania właściwego leczenia przeciwbakteryjnego nie ma poprawy klinicznej, należy podejrzewać istnienie czynników sprzyjających utrzymywaniu się zakażenia. Aby wykluczyć powikłane ZUM należy wykonać badania obrazujące układ moczowy (USG, urografia, tomografia komputerowa), a w razie potwierdzenia powikłanego OOZN leczyć chorego w sposób celowany – dla usunięcia przyczyny. Terapię można modyfikować na podstawie oceny lekooporności bakterii. Jeśli po 48 h nie obserwuje się poprawy klinicznej – wymaga ono zmiany. Jeżeli zastosowane leczenie jest skuteczne, powinno się kontynuować je przez 2 tygodnie. W przypadku nawrotu dolegliwości po 14 dniach terapii należy ją przedłużyć do 6 tygodni. W leczeniu podtrzymującym warta polecenia jest nitrofurantoina lub kotrimoksazol w typowych dawkach.

2. Przypadki o średnio ciężkim i ciężkim przebiegu

Leczenie początkowe: fluorochinolony lub kotrimoksazol.

Leczenie alternatywne: penicylina półsyntetyczna z inhibitorem beta-laktamaz (j.w. lub piperacylina + tazobaktam) lub cefalosporyna II lub III generacji. Leczenie pozajelitowe chorych drugiej grupy z OOZN o średnim lub ciężkim przebiegu prowadzi się zgodnie z wynikami badania oporności na poszczególne leki, oznaczając stężenie kreatyniny w surowicy krwi dla dostosowania dawki antybiotyków do stopnia wydolności nerek.

Posocznica z układu moczowego:

Leczenie początkowe: cefalosporyna III generacji z lub bez aminoglikozyd albo penicylina półsyntetyczna z inhibitorem beta-laktamaz + aminoglikozyd iv.

Leczenie alternatywne - karbapenem lub aztreonam iv.

Najczęściej stosuje się cefalosporyny III generacji lub antybiotyki  $\beta$ -laktamowe. Jakkolwiek terapia skojarzona ampicyliny z aminoglikozydem ma szeroki zakres działania przeciwbakteryjnego, obejmujący obok pałeczek Gram-ujemnych *Pseudomonas* i enterokoki, jednak winno się jej unikać ze względu na możliwe poważne działania uboczne. W sytuacji bezwzględnej konieczności stosowania aminoglikozydów należy pamiętać o prawidłowym nawodnieniu chorej i stałym monitorowaniu funkcji nerek oraz stężenia leku.

### **Złożone ZUM**

Jak uprzednio wspomniano, schorzenia te dotyczą chorych z czynnikami predysponującymi do inwazji bakteryjnej dróg moczowych i rozwoju szczepów patogennych. Wszelkie czynniki utrudniające naturalny odpływ moczu – zarówno anatomicznie jak i czynnościowo upośledzające fizjologiczne funkcje układu moczowego – sprzyjają rozwojowi zakażenia. Niekiedy występuje jako wynik działalności medycznej – np. zwężenia moczowodu po przebytych zabiegach operacyjnych, stosowanie leków upośledzających funkcje mięśnia wypieracza moczu, etc.

Każdorazowo jednak należy spodziewać się, iż wdrożenie wyłącznie leczenia farmakologicznego w zakresie przeciwbakteryjnym a bez usunięcia pierwotnej przyczyny, będzie wyjątkowo mało efektywne

i prowadzić może do gwałtownego rozwoju szczepów opornych. Podejrzenie powikłanej postaci ZUM wymaga przeprowadzenia dodatkowych badań, dla ustalenia podłoża schorzenia. Jeśli przyczyna jest chirurgicznie usuwalna, zwykle działania te leżą w kompetencjach urologa. Zwykle też to urolog decyduje o sposobie terapii. Jeśli u podstaw znajduje się schorzenie upośledzające odporność chorego (cukrzyca, choroby układowe, AIDS, etc.) leczyć należy równocześnie chorobę zasadniczą i jej powikłanie, jakim jest ZUM.

### 1. Ostre złożone zapalenia dolnych dróg moczowych

#### A. Przypadki średniociężkie

Leczenie początkowe: p.o. lub leczenie sekwencyjne do 14 dni: penicylina półsyntetyczna z inhibitorem beta-laktamaz lub cefalosporyna II generacji.

Leczenie alternatywne: fluorochinolon.

Leczenie można rozpocząć ambulatoryjnie. Po zakończeniu terapii obowiązuje badanie bakteriologiczne. Brak poprawy po 2-3 dniach leczenia wymaga rozważenia zmiany antybiotyku i hospitalizacji.

#### B. Przypadki o ciężkim przebiegu

Leczenie początkowe: i.v. penicylina półsyntetyczna z inhibitorem beta-laktamaz +/- aminoglikozyd lub cefalosporyna II/III generacji +/- aminoglikozyd.

Leczenie alternatywne: fluorochinolon +/- aminoglikozyd iv. 24-48 h, następnie p.o. 6-14 tyg.

Hospitalizacja chorego i baczne monitorowanie stanu ogólnego. Po uzyskaniu poprawy – leczenie ambulatoryjne.

### 2. Ostre złożone odmiedniczkowe zapalenie nerek

Poniżej przedstawiony schemat leczenia obejmuje również istotne stany zagrożenia życia i następstwa powikłanego OOZN. Rzadko zdarza się, by diagnostykę i terapię w całej rozciągłości można było przeprowadzić w warunkach ambulatoryjnych. Zwykle chory wymaga przeprowadzenia szeregu badań pracownianych, a szybkość działania i reagowania na zmiany jego stanu zdrowia jest warunkiem powodzenia leczenia, zaś niepowodzenie zwykle niesie poważne konsekwencje.

#### A. Przypadki o średnio ciężkim przebiegu

Leczenie początkowe: penicylina półsyntetyczna z inhibitorem beta-laktamaz, cefalosporyna II/III generacji lub fluorochinolon późnej generacji iv.

Leczenie alternatywne: aminoglikozyd lub karbapenem lub aztreonam.

#### B. Przypadki o ciężkim przebiegu

Leczenie początkowe: penicylina półsyntetyczna z inhibitorem beta-laktamaz + aminoglikozyd lub cefalosporyna III generacji + aminoglikozyd lub fluorochinolon nowej generacji + aminoglikozyd iv.

Leczenie alternatywne: karbapenem +/- aminoglikozyd lub aztreonam +/- aminoglikozyd iv.

Leczenie przy podejrzeniu *Pseudomonas sp.*: cefalosporyna III generacji aktywna wobec *Pseudomonas* (ceftazydim) + aminoglikozyd lub penicylina półsyntetyczna aktywna wobec *Pseudomonas* (piperacylina +/- tazobaktam) + aminoglikozyd lub karbapenem iv.

Przy podejrzeniu G+: cefalosporyna I/II generacji lub penicylina półsyntetyczna z inhibitorem beta-laktamaz.

Przy podejrzeniu G+ szpitalnych: metycylinooporne gronkowce (MRSA, MRSE) - glikopeptyd iv., *Enterococcus spp.* - ampicylina + aminoglikozyd (gentamycyna) lub aminoglikozyd + glikopeptyd iv.

Przy podejrzeniu *Candida*: Flukonazol +/- 5-fluorocytozyna lub amfoteracyna B +/- 5-fluorocytozyna (p.o.? iv.)

Pacjenci z cukrzycą w podeszłym wieku lub z opóźnionym rozpoznaniem: cefalosporyna II/III generacji + aminoglikozyd lub fluorochinolon + aminoglikozyd lub kotrimoksazol + aminoglikozyd iv.

Zakażenia szpitalne po operacjach urologicznych: leczenie wg antybiogramu (do czasu uzyskania wyniku leczenia empiryczne).

### 3. Przewlekłe i nawrotowe odmiedniczkowe zapalenie nerek

Przy zaostrzeniach postępowanie jest takie samo jak w OOZN, jednakże wskazane jest przedłużenie leczenia podtrzymującego aż do 3 miesięcy. W trakcie terapii należy co 2-3 tygodnie przeprowadzić badanie bakteriologiczne moczu a w razie pojawienia się znamiennej bakteriurii należy zmienić rodzaj stosowanych leków, opierając się na oznaczonej lekooporności izolowanych drobnoustrojów. Jeśli mimo kilkukrotnego powtórzenia leczenia nadal dochodzi do nawrotów zakażenia, a nie towarzyszą temu objawy kliniczne, to kontynuowanie terapii przeciwbakteryjnej nie jest celowe.

Leczenie przeciwbakteryjne jest zasadniczym sposobem terapii zakażenia układu moczowego. Prócz tego jednak zazwyczaj konieczne jest leczenie objawowe, uzależnione w znacznym stopniu od charakteru

występujących dolegliwości. U chorych z ostrymi epizodami zapalnymi nierzadko, zwłaszcza na samym początku choroby, niezbędne jest stosowanie środków przeciwbólowych i rozkurczowych w celu osłabienia bólów. Przy tym należy również zapewnić podaż płynów w takich ilościach, aby diureza dobową była nie mniejsza niż 2 l.

Nadciśnienie tętnicze pojawiające się u chorych z przewlekłym odmiedniczkowym zapaleniem nerek wymaga systematycznego leczenia środkami hipotensyjnymi. W przypadku rozwinięcia się ostrej niewydolności nerek obowiązuje takie samo postępowanie jak w ostrej niewydolności wywołanej innymi czynnikami, i co oczywiste – przy równoczesnym stosowaniu leczenia przeciwbakteryjnego. Przewlekła niewydolność nerek powstająca na tle przewlekłego odmiedniczkowego zapalenia nerek wymaga postępowania stosowanego w tym zespole chorobowym.

Leczenie nawrotowego OZN dotyczy około 1/3 chorych po przebytych ostrym OZN. Zwykle wymaga poszerzonej diagnostyki i specjalistycznego leczenia urologicznego – zwłaszcza, że w większości przypadków powstaje na podłożu zmian fizjologicznych i anatomicznych układu moczowego. Zmiany te wymagają leczenia przyczynowego w połączeniu z antybiotykoterapią.

#### **4. Zakażone wodonercze i roponercze.**

Wodonercze to stan, gdy na skutek pogorszenia odpływu moczu z nerki dochodzi do poszerzenia miedniczki i układu zbiorczego. Najczęściej występuje na skutek kamicy układu moczowego. Może wystąpić w przypadku zwężeń moczowodu (wady wrodzone, nowotwory, zmiany jatrogenne). Zastoinowy mocz – prócz pogorszenia funkcji wydalniczej nerki – jest doskonałą pożywką dla drobnoustrojów. Zatem dojść może błyskawicznie do rozwoju ZUM. W efekcie – mamy do czynienia z zakażonym wodonerczem i bardziej agresywną postacią – roponerczem. Obie wymagają intensywnego leczenia farmakologicznego, które tylko wyjątkowo jest wystarczającym. Poprawa warunków anatomicznych – przywrócenie prawidłowego odpływu moczu warunkuje powodzenie adjuwantowej terapii przeciwbakteryjnej. Wysoce celowym jest włączenie agresywnego i pilnego urologicznego leczenia na tym etapie schorzenia. Wspomnieć należy, iż dalszy rozwój zakażenia układu moczowego prowadzić może do najtragiczniejszej postaci – urosepsy (uogólnionego, ustrojowego zakażenia drobnoustro-

jami pochodzącymi z układu moczowego, kiedy to dochodzi do masywnej infekcji, zaś uropatogeny i ewentualne ich toksyczne produkty wykrywane są we krwi chorego), która mimo intensywnej terapii często jednak kończy się śmiercią chorego. Sepsa (urosepsis) może rozwinąć się w przeciągu kilku godzin, zatem należy pamiętać, by gorączkującego chorego z dolegliwościami sugerującymi zastój w układzie zbiorczym w trybie pilnym skierować do leczenia urologicznego. Terapia polega na odbarczeniu nerki (najczęściej za pomocą nakłucia układu zbiorczego) wraz z następującą antybiotykoterapią, nawodnieniem i leczeniem objawowym, a w późniejszym etapie – rozwiązaniem problemu blokującego odpływ moczu z nerki. Opóźnienie leczenia w wyjątkowo szybkim tempie prowadzi do rozwoju masywnego i uogólnionego zakażenia. Nie warto wspominać o kosztach leczenia rozwiniętej urosepsy, bowiem nawet do 40% chorych płaci najwyższą cenę.

#### **5. Ropień nerki, ropień okołonerkowy**

Biorąc pod uwagę charakter schorzenia oraz obowiązujące w chirurgii od starożytności „*ubi pus ibe evacua*”, co w najprostszym przekładzie mówi – w przypadku ropienia – tam miejsce dla drenażu, charakter postępowania narzuca się natychmiast. Antybiotykoterapia nie rokuje powodzenia bez uprzedniego opróżnienia ogniska zakażenia. Jednakże po usunięciu mas martwiczych i zakaźnych, szanse na wyleczenie znacznie rosną. Leczenie prowadzi się według ogólnych i wyżej ujętych preskrypcji.

#### **6. Czyrak gromadny nerki.**

Do wystąpienia schorzenia dochodzi zwykle u chorych z ogólnie obniżoną odpornością i osłabionych. Jest schorzeniem wywoływanym zwykle przez gronkowce, które z ogniska pierwotnego na skórze przedostały się drogą krwiopochodną do nerki. Wyrazem anatomicznym choroby są ogniska ropne w korze nerki. Przebieg schorzenia może być skąpoobjawowy lub burzliwy, septyczny. W trakcie rozwoju choroby możliwe jest przebicie się ropnia do torebki tłuszczowej nerki i powstanie ropnia okołonerkowego. Podstawą jest leczenie operacyjne i polega na odsłonięciu nerki, nacięciu lub wycięciu ogniska ropnego oraz drenowaniu okolicy. Można niekiedy pokusić się o leczenie zachowawcze, jednakże z wnikliwą obserwacją chorego. Czasem udaje się uzyskać sukces terapeutyczny przez przezskórne nakłucie jamy ropnia i drenaż.

Niepowodzenie tego zabiegu zmusza do wykonania zabiegu chirurgicznego. Oczywiście nie ma miejsca dla leczenia wyłącznie zabiegowego – każdorazowo należy wdrożyć antybiotykoterapię.

### **7. Martwica brodawek nerkowych**

Zwykle na skutek niedokrwienia (miażdżyca, masywne zakażenie, cukrzyca) dochodzi do upośledzenia ukrwienia brodawek nerkowych. Niedokrwiona i zapalnie zmieniona tkanka ulega martwicy. Na skutek demarkacji i oddzielenia martwiczej tkanki dochodzi do oddzielenia jej od zdrowego mięszu. Obumarły artefakt wędruje z prądem moczu powodując niedrożność moczowodu, kolki nerkowe, zastój moczu w układzie zbiorczym nerki, ZUM o poważnym przebiegu, kamicę układu moczowego – a nawet w nasilonych i niekorzystnych warunkach – urosepsę i śmierć pacjenta. Występuje zwykle w przebiegu cukrzycy u kobiet – w postaci ostrego, czasami piorunującego zakażenia nerkowego. Sprzyjającymi martwicy są także choroby naczyń nerkowych, nadciśnienie tętnicze, hypokaliemia, hiperkalcemia, popromienne uszkodzenia. Mnoga martwica przebiega wśród objawów posocznicy moczowej ze wstrząsem septycznym. Rokowanie jest bardzo poważne.

Leczenie jak powyżej – odbarczenie układu zbiorczego i następową antybiotykoterapia i leczenie przeciwwstrząsowe z odroczonym anatomicznym postępowaniem przyczynowym.

### **Bezobjawowa bakteriuria**

Stan ten nie wymaga leczenia poza okresami zaostrzeń, lub w przypadku planowania zabiegu operacyjnego. Także pogorszenie ogólnego stanu zdrowia i ryzyko rozwoju zakażenia (u chorych z dodatkowymi czynnikami obciążającymi) wymusza włączenie farmakoterapii według zasad dla niepowikłanych zakażeń układu moczowego.

### **Dostępne w Polsce doustne fluorochinolony:**

Norfloksacyna: Nolicin 400 mg tabl.

Ciprofloksacyna: Cifran, Ciphin, Ciprinol, Ciprobay, Cipronex, Cipropol, Ciprum, Proxacin, Quintor tabl. w dawkach 250 i 500 mg Rzadko stosowane inne dawki: Ciprobay Uro 100 mg tabl., Ciprum 750 mg tabl., Ofloksacyna: Oflofinex 100, 200 mg tabl., Tarivid 200 mg tabl.

Pefloksacyna: Abaktal 400 mg tabl.

Moksyfloksacyna: Avelox 400 mg, tabl.

Dostępne są również postaci iniekcyjne poszczególnych substancji. W razie konieczności nie stanowi problemu sprowadzenie leków z obszaru UE.

### **Podsumowanie**

Fluorowane chinolony znajdują swe miejsce w urologii w leczeniu zakażeń układu moczowego zarówno u chorych pozostających w opiece ambulatoryjnej jak i hospitalizowanych. Praktycznie każdy stan, w którym dochodzi do rozwoju szczepów bakteryjnych w obrębie układu moczowego można leczyć z wykorzystaniem fluorowanych pochodnych chinolonów. Należy jednak pamiętać o szybko narastającej i co gorsza krzyżowej oporności bakterii w poszczególnych generacjach tych chemioterapeutyków. Zatem jak zawsze w przypadku terapii przeciwbakteryjnej – musi być ona skuteczna, możliwie krótkotrwała i w miarę możliwości celowana. Tylko dokładne rozpoznanie warunkuje prawidłową terapię. Leki są tylko dodatkiem codziennej praktyki medycznej. Prawidłowe ich wykorzystanie – umożliwia zmniejszenie kosztów i czasu prowadzenia terapii. Niewłaściwie użyte środki chemioterapeutyczne pogorszą wyniki i zwiększą koszty terapii a także zwiększają ryzyko powikłań. Fluorowane chinolony są lekami, których skuteczność trudno przecenić, jednak w przypadku nadużycia – następstwa ich stosowania mogą być znaczne.

Adres do korespondencji:

Roland Dadej, FEBU

e-mail: roland@onet.eu

### **Piśmiennictwo**

1. Podlewski JK(red). Leki Współczesnej Terapii, Wyd. XIII, Warszawa: Split Trading; 1998.
2. Grzesiowski P, Walory J. Nowe leki przeciwbakteryjne. Żyjmy dłużej 200; 4 (kwiecień).
3. Zakażenia układu moczowego – etiologia, rozpoznawanie, leczenie. Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Urologicznego – 2002.