

Antybiotyki w nefrologii (Część II) – zasady leczenia najczęstszych schorzeń i ich powikłań u hospitalizowanych pacjentów

Antibiotics in nephrology (Part II) – principles of treatment of the most frequent diseases and their complications in hospitalized patients

Ewa Mierzyńska, Zofia I. Niemir

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Celem tej pracy jest omówienie zastosowania antybiotyków w oddziale nefrologicznym, z uwzględnieniem najczęstszych schorzeń i ich powikłań. W zakażeniach układu moczowego w leczeniu początkowym zaleca się fluorochinolony, natomiast w zakażeniach odcewnikowych i zapaleniu otrzewnej cefalosporyny I i III generacji. Alternatywnie stosuje się aminoglikozydy i glikopeptydy, które rezerwuje się dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, dostosowując dawkę do wydolności nerek. Omówiono też leczenie powikłań bakteryjnych u chorych po przeszczepie nerki. Początkową terapię empiryczną, szybko zastępuje się terapią celowaną. (*Farm Współ 2009; 2: 102-109*)

Słowa kluczowe: nefrologia, hospitalizowani chorzy, antybiotyki, zasady dawkowania

Summary

The aim of this work is the analysis of antibiotics used in a nephrological ward, focusing on the most frequent diseases and their complications. Fluoroquinolones are recommended as the first choice therapy in urinary tract infections. Cephalosporins are mostly used in the treatment of catheter's complications and peritonitis. Aminoglycosides and glycopeptides are reserved for the patients at high risk of sepsis. Their doses should be adapted to the kidney function. Furthermore, the cure of bacterial complications after kidney transplantation is also discussed. The basic rules of empirical and guided use of antibiotics are presented. (*Farm Współ 2009; 2: 102-109*)

Keywords: nephrology, hospitalized patients, antibiotics, rules of administration

Wstęp

Powikłania infekcyjne leczenia nerkozastępczego oraz zakażenia dróg moczowych są przyczyną częstych powrotów pacjentów do oddziału nefrologicznego. Konieczność częstego wdrażania terapii przeciwbakteryjnej w oddziale nefrologicznym zmusza do poznania zasad stosowania antybiotykoterapii. Racjonalne korzystanie z antybiotyków umożliwia szybkie

uzyskanie efektu leczniczego i uniknięcie zagrożenia zdrowia pacjenta. Do modyfikacji w leczeniu antybiotykami w oddziale nefrologicznym, u chorych z wyższym stopniem upośledzenia funkcji nerek, przyczynia się konieczność leczenia cukrzycy. Stosuje się przede wszystkim leczenie drogą parenteralną, a także, aby zapobiec selekcjonowaniu się szczepów opornych bakterii, co jakiś czas zmienia się antybiotyk. Skolonizowanie chorych przez oporne szczepy bakterii

zmusza do ich rejestrowania w systemie informatycznym szpitala.

Stosowanie antybiotyków w zakażeniach układu moczowego (ZUM)

W prawidłowych warunkach drogi moczowe powyżej zwieracza pęcherza moczowego są jałowe. Gdy pojawią się tu bakterie, wirusy, grzyby i wystąpi reakcja zapalna błony śluzowej dróg moczowych, to jest to zakażenie dróg moczowych. Już w ogólnym badaniu moczu stwierdza się wtedy leukocyturię (zwiększoną ilość krwinek białych) oraz zwiększoną liczbę nabłonków, świeżych erytrocytów i liczną florę bakteryjną, a także różną ilość białka. Obecność bakterii w moczu nazywa się bakteriomoczem, ale klinicznie rozpoznane zakażenia układu moczowego uzasadniają stwierdzenie znamiennej bakteriurii.

Znamienna bakteriuria to taka liczba bakterii, która świadczy nie o zanieczyszczeniu, ale o prawdziwej infekcji dróg moczowych. Zanieczyszczeniem mogą być bakterie zasiedlające okolicę cewki moczowej lub też flora nieswoista, namnażająca się wskutek zbyt długiego czasu między pobraniem moczu, a wykonaniem posiewu. Granicą, która mówi o zakażeniu dróg moczowych jest wynik posiewu moczu wskazujący na jeden szczep bakterii w ilości co najmniej 100000 koloni bakteryjnych na 1 mililitr moczu (10^5). Kiedy bakterie namnażają się wolniej i gdy stosuje się leczenie środkami moczopędnymi liczba ta może być czasami niższa. Decydujące znaczenie ma wtedy fakt uzyskania tego samego typu bakterii z kilku kolejnych posiewów [1-3]. Nasilonej infekcji bakteryjnej towarzyszy zwykle wysoka leukocytoza w badanej próbce krwi oraz przyspieszone opadanie krwinek. Dodatkowo występują takie objawy, jak: pieczenie w cewce moczowej, wzmożone parcie i częste oddawanie moczu, ból nad spojeniem łonowym oraz podwyższona temperatura ciała i dreszcze [4]. Wśród izolowanych drobnoustrojów dominują pałeczki Gram-ujemne z rodziny *Enterobacteriaceae*, głównie *Escherichia coli* (60%), pałeczki niefermentujące z rodzaju *Pseudomonas* oraz ziarniaki Gram-dodatnie z rodzaju *Staphylococcus* [5]. Głównym patogenem pochodzącym z zakażeń jednorodnych oraz mieszanych jest *Escherichia coli*. Izolowane są także takie drobnoustroje, jak *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus morgani*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* i inne [5].

Czynnikami sprzyjającymi zakażeniu układu moczowego są: pęcherz neurogeny, ciąża, cukrzyca, u kobiet okres przed menopauzą, u mężczyzn przerost gruczołu krokowego oraz każda przewlekła choroba, w przebiegu której wymagane jest założenie cewnika do pęcherza moczowego. ZUM jest również powszechne u osób po przeszczepie nerki. W pierwszym roku po przeszczepie aż około 63% biorców nerki przechodzi ZUM [4,6]. Występuje ono częściej u kobiet niż u mężczyzn. Osłabienie mechanizmów przeciwbakteryjnych doprowadza do rozprzestrzenienia się zakażenia na górne odcinki układu moczowego, jak miedniczki nerkowe (ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek), które pozostawione bez leczenia, lub też źle leczone, przechodzi w stan przewlekły [2]. U chorych na cukrzycę ZUM często przyjmuje postać obustronnego odmiedniczkowego zapalenia nerek i posocznicy. Gdy podejrzewa się posocznice trzeba pobrać krew na posiew na szczycie gorączki [3].

Wybór leczenia zależy od obrazu klinicznego. Terapię empiryczną (wymagającą znajomości lokalnego spektrum bakteryjnego i oporności patogenów) trzeba szybko zastąpić terapią celowaną. Przed podaniem pierwszej dawki antybiotyku należy pobrać materiał do badania bakteriologicznego. W leczeniu początkowym zaleca się fluorochinolony, gdyż cechują się one dobrą penetracją do tkanek układu moczowego [6]. Fluorochinolony należą do preparatów bakteriobójczych stosowanych w leczeniu zakażeń układu moczowego, pokarmowego, kości, skóry, stawów oraz posocznicy [7]. Najbardziej aktywna z fluorochinolonów jest ciprofloksacyna (fluorochinolon III generacji). Działa ona również na pałeczki *Pseudomonas*. Zaletą ciprofloksacyny w leczeniu ZUM jest możliwość stosowania jej w terapii sekwencyjnej. Leczenie rozpoczyna się od podania preparatu dożylnie, a po ustąpieniu objawów ostrego zapalenia stosuje się preparat doustny. Ponieważ ciprofloksacyna osiąga wysokie stężenie w surowicy i w tkankach jest ona rekomendowana do leczenia powikłań zakażeń układu moczowego przez Polską Grupę Roboczą ds. Profilaktyki i Terapii Zakażeń [8]. Oporność na ciprofloksacynę występuje w Polsce rzadziej niż w innych krajach europejskich, gdyż została ona tutaj później wprowadzona do leczenia. Oporność dotyczy przeważnie metacyklinoopornych szczepów *Staphylococcus aureus* [7]. Ze względu na potencjalne działanie teratogenne, ciprofloksacyny nie podaje się dzieciom i kobietom w ciąży [8]. Ciprofloksacyna może wywołać ostrą niewydolność nerek u osób z istniejącą

wcześniej chorobą nerek. Dlatego w trakcie leczenia ciprofloksacyną konieczne jest bieżące monitorowanie parametrów wydolności nerek, a w razie ich podwyższenia lek należy odstawić [9].

Alternatywnie do ciprofloksacyny stosować można aminoglikozydy (amikacyna), karbapenemy, aminopenicyliny z inhibitorem β -laktamaz oraz cefalosporyny II i III generacji, zwłaszcza przy zapaleniu układu moczowego rozwijającego się w szpitalu. Gdy zapalenie wywołane jest przez *Pseudomonas aeruginosa* lekami wyboru są ceftazydim i cefoperazon (cefalosporyny III generacji) oraz imipenem [6,8]. Aminoglikozydów powinno się unikać u chorych z niewydolnością nerek, mimo że mają one szybkie działanie bakteriobójcze i charakteryzuje je efekt poantybiotykowy, a także nie narasta oporność podczas leczenia [6]. Aminoglikozydy rezerwuje się tutaj dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka oraz uczulonych na aminopenicyliny, dostosowując dawkę do wydolności nerek, czyli do stężenia kreatyniny w surowicy i klirensu kreatyniny. Równolegle podaje się często leki rozkurczowe, przeciwbólowe, wyrównuje się zaburzenia gospodarki elektrolitowej i uzupełnia płyny [2,6]. Czasami u chorych leczonych z powodu zapalenia układu moczowego wykrywa się cukrzycę typu 2, która dotychczas przebiegała bezobjawowo. Dlatego trzeba u tych chorych zbadać glikemię [3].

Przy nawracających zakażeniach układu moczowego powinny być wykonane badania umożliwiające wyjaśnienie przyczyny nawrotów. Czynniki sprzyjającymi występowaniu nawracającego ZUM mogą być: refluks pęcherzowo-moczowodowy, torbielowatość nerek, kamica nerkowa oraz bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego [3,10]. W torbielach nerek często dochodzi do wzrostu bakterii i w następstwie tego do rozwinięcia zakażenia. Niektóre antybiotyki trudno przenikają do wnętrza torbieli, dlatego są nieprzydatne w leczeniu tego rodzaju zakażeń. Zaliczają się do nich aminoglikozydy, cefalosporyny i penicyliny. Do wnętrza torbieli nerek dobrze przenikają natomiast ciprofloksacyna oraz antybiotyki rozpuszczalne w tłuszczach, takie jak doksycyklina i trimetoprim [10]. Przy braku efektu terapeutycznego po około trzech tygodniach leczenia, lub w przypadku pojawienia się posocznicy, wystąpienia roponercza oraz ropnia okołonerkowego rozważa się możliwość wykonania nefrektomii. W przypadku stwierdzenia refluksu, przerostu gruczołu krokowego, kamicy lub znacznych uchyłków pęcherza konieczne może być leczenie ope-

racyjne. Jednym z warunków wykonania przeszczepu nerki u chorych dializowanych jest trwałe odkażenie układu moczowego [10].

Stosowanie antybiotyków u chorych leczonych nerkozastępczo (powikłania bakteryjne)

Chorzy ze skrajną niewydolnością nerek wymagają leczenia nerkozastępczego, polegającego na odwodnieniu chorego i wyrównaniu zaburzeń jonowych krwi, a przede wszystkim na oczyszczeniu krwi z toksycznych produktów przemiany materii za pomocą hemodializy lub dializy otrzewnowej. Leczenie nerkozastępcze dostępne jest dla wszystkich chorych potrzebujących tej formy leczenia. Wybór techniki dializacyjnej zależy od stanu klinicznego pacjenta i możliwości ośrodka dializacyjnego [10,11].

Hemodializa (HD) działa na zasadzie sztucznej błony półprzepuszczalnej, przez którą krew jest wielokrotnie przepompowywana na zewnątrz organizmu do dializatora (sztucznej nerki). W przypadku dializy otrzewnowej (DO), półprzepuszczalną błoną dializacyjną jest otrzewna wyścielająca jamę brzuszną oraz pokrywająca znajdujące się w niej narządy. Do jamy brzusznej wprowadza się i wyprowadza płyn za pomocą cewnika Tenckhoffa, który umieszczony jest na stałe [10,11]. DO jest metodą leczenia z wyboru dla dzieci, pacjentów w starszym wieku oraz z powikłaniami sercowo-naczyniowymi i cukrzycą [12]. Słabą stroną DO są powikłania infekcyjne, takie jak zapalenie otrzewnej, zapalenie ujścia zewnętrznego i tunelu cewnika Tenckhoffa, które są jedną najczęstszych przyczyn hospitalizacji w oddziale nefrologicznym (do 23%) oraz przyczyną zgonów (5-10%) [11].

Ważnym czynnikiem oddziaływującym na mechanizmy odpornościowe otrzewnej i przebieg zapalenia jest stała obecność płynu dializacyjnego w jamie otrzewnej. Częstym patogenem, izolowanym z płynu dializacyjnego u chorych z zapaleniem otrzewnej, jest koagulazo-ujemny *Staphylococcus epidermidis*, o małej wirulencji, który w innych warunkach rzadko jest przyczyną zapaleń [10]. Głównym czynnikiem etiologicznym zapalenia otrzewnej są bakterie Gram-dodatnie (65%), w tym głównie koagulazo-ujemne: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* i *Streptococcus*. Wśród nich znalazły się gronkowce metycylinooporne (Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus*; MRSA). Wśród bakterii Gram-ujemnych dominują *Escherichia*

coli Pseudomonas aeruginosa i *Klebsiella*. Rzadko, w około 1-2%, zapalenie otrzewnej wywołują grzyby i prątki gruźlicy [10,12]. Za najbardziej typowy objaw zapalenia otrzewnej uważa się zmętnienie płynu dializacyjnego. Chory skarży się często na ból brzucha, któremu towarzyszy tkliwość w obrębie jamy brzusznej i objawy otrzewnowe. Mogą pojawić się nudności, wymioty oraz gorączka z dreszczami, której towarzyszy leukocytoza we krwi obwodowej [10,12].

Przed rozpoczęciem terapii antybiotykowej należy wykonać badanie dializatu poprzez barwienie osadu metodą Grama w celu oceny rodzaju bakterii. Trzeba również wykonać posiew płynu dializacyjnego na podłoże tlenowe i beztlenowe [10,12]. W celu usunięcia prozapalnych cytokin i zminimalizowania bólu, po pobraniu płynu dializacyjnego na powyższe badania, wykonuje się płukanie otrzewnej trzema szybkimi wymianami płynu dializacyjnego [12]. Następnie, w leczeniu empirycznym, stosuje się dootrzewnowo cefalosporyny I i III generacji (cefazolina, ceftazydim). Są one podawane dootrzewnowo. U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek w leczeniu początkowym należy unikać podawania aminoglikozydów, gdyż mogą powodować szybką utratę resztkowej funkcji nerek, która jest ważnym czynnikiem rokowniczym. Aminoglikozydy mogą być tylko alternatywą dla cefalosporyn. Ze względu na narastającą oporność, w leczeniu początkowym nie zaleca się również stosowania wankomycyny [12].

Po uzyskaniu wyniku posiewu dializatu, terapię antybiotykową dostosowuje się do antybiogramu i kontynuuje od 14 do 21 dni [12]. Zalecenia dotyczące leczenia zapalenia otrzewnej są stale nowelizowane i uaktualniane. Decyzje terapeutyczne muszą być podejmowane indywidualnie i dostosowywane do stanu pacjenta. Powinny uwzględniać dawkę dializy, diurezę resztkową, uczulenie na leki oraz stan lokalnego środowiska mikrobiologicznego [13]. Częste zapalenie otrzewnej doprowadza do tworzenia się zrostów i upośledzenia transportu i ultrafiltracji otrzewnej, a tym samym zmusza do przerwania DO i zmiany metody dializowania.

Przyczyną zapalenia otrzewnej są również (około 20%) infekcje związane z zapaleniem ujścia cewnika. Czynnikiem zmniejszającym liczbę powikłań jest przestrzeganie zasad aseptyki przy zakładaniu cewnika oraz profilaktyka antybiotykowa. Rutynową czynnością przed zabiegiem jest kąpiel z użyciem mydła antybakteryjnego, a po zabiegu ważne jest przestrzeganie zasad

opieki nad cewnikiem [10,13]. Istotne są próby usunięcia *Staphylococcus aureus* u nosicieli w jamie nosowej za pomocą mupirocyny, co zmniejsza ilość występowania zakażeń otrzewnej o około 3-4 razy [10,13].

Chorzy dializowani mają zmniejszoną odporność komórkową i humoralną i dlatego narażeni są na powikłania bakteryjne. Pogłębia się to jeszcze w trakcie zabiegów hemodializy, gdy dochodzi do kontaktu krwi z błoną dializacyjną i po 30 minutach od jej rozpoczęcia występuje leukopenia [10].

Szczególnym problemem są zakażenia krwiopochodne związane z dostępem naczyniowym, dającym częste powikłania, takie jak: bakteriemia, sepsa, czy infekcyjne zapalenie wsierdza (IZW). IZW może przebiegać początkowo bezobjawowo i bezgorączkowo, by dalej osiągnąć burzliwy, często śmiertelny przebieg zakażenia [14]. Bez dostępu naczyniowego, który jest podstawą dializoterapii, nie można wykonać hemodializy. Dostępem naczyniowym może być przetoka tętniczo-żylna, cewnik w żyłę centralnej lub proteza naczyniowa. Najmniej powikłań infekcyjnych występuje, gdy używa się przetoki tętniczo-żylną, która jest wytworzona z własnych naczyń chorego [14,15]. Obejmuje ona „wszystkie naczynia doprowadzające krew z lewej komory serca do miejsca połączenia tętnicy z żyłą, oraz wszystkie naczynia żyłne odprowadzające krew z tego połączenia do prawego przedsionka” [16]. Przetoka dzieli się na trzy części: ramię tętnicze, zespolenie tętnicy z żyłą i ramię żyłne, zwane naczyniem odprowadzającym. Infekcje przetoki dializacyjnej można podzielić na wczesne, związane z zabiegiem chirurgicznym oraz późne, związane z nieodpowiednią aseptyką i postępowaniem higienicznym pacjenta [16]. W przypadku, kiedy nie ma przetoki żyłnej (ostra niewydolność nerek, zły stan naczyń obwodowych) konieczne jest używanie cewników dializacyjnych. Infekcje cewników dializacyjnych (44%) mogą być związane z zakażeniem tunelu cewnika, zakażeniem ujścia zewnętrznego oraz zakażeniem wewnętrznej powierzchni cewnika [15,16].

Wprowadzone do dużych naczyń żylnych cewniki wymagają starannego nadzoru. Nie wolno używać tych cewników do rutynowego pobierania krwi i podawania leków, za wyjątkiem zagrożenia życia [10]. Zalecenia K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) z 2000 roku mówią o konieczności pielęgnacji skóry w miejscu założenia cewnika powidonem po każdej hemodializie [15]. W oficjalnych zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Nefrologicznego nie

podano antybiotyków, które mogą mieć zastosowanie w leczeniu zakażenia odcewnikowych [15]. Zaleca się w tym przypadku wymianę cewnika dializacyjnego.

Infekcyjne zapalenie cewnika powinno być leczone antybiotykiem około dwóch tygodni, a przy stwierdzonej bakteriemii około cztery. Z powodzeniem stosuje się wankomycynę, ceftazydim, cefazolinę i gentamycynę [15]. Gdy bakterie wywołują metycylinooporne i wankomycynooporne szczepy zalecane jest stosowanie linezolidu lub quinupristinu/dalforpristinu [10].

Istotnym źródłem zakażenia u chorych dializowanych (10%) są bakterie pochodzące z układu moczowego oraz z płuc (6%). Czynnikiem etiologicznym są tutaj bakterie Gram-dodatnie (72%), zwłaszcza *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis* (60%). Następne, co do częstotliwości występowania są tlenowe pałeczki Gram-ujemne (25%), zwłaszcza *Escherichia coli* i *Pseudomonas* [16]. Bakterie Gram-dodatnie są przeważnie powiązane z infekcją występującą u chorych dializowanych, którzy mają dostęp naczyniowy, a pałeczki Gram-ujemne z innymi, niż dostęp naczyniowy [16].

W przypadku zakażenia przetoki wykonanej z zastosowaniem protezy naczyniowej (będącej często jedyną ostatnią możliwością wytworzenia dostępu naczyniowego) dokładnie ocenia się czy należy usunąć protezę w całości, czy tylko częściowo. U chorych z posocznicą i w przypadkach, gdy cała proteza jest ropna, usuwa się ją całkowicie [16]. Prowadzenie terapii zakażeń dostępu naczyniowego jest wyzwaniem dla nefrologów, chirurgów naczyniowych i radiologów, a celem jej jest jak najdłuższe utrzymanie dostępu naczyniowego.

Ze względu na infekcje, a także choroby układu sercowo-naczyniowego, które są częstą przyczyną śmierci chorych dializowanych, rekomendacje europejskie zalecają stosowanie w codziennej praktyce markerów zapalenia. Dają one możliwość wykrycia utajonych infekcji. Najczęściej używanym markerem jest białko C-reaktywne (C-Reactive Protein; CRP), które wraz z oznaczeniem prokalcytoniny (marker infekcji bakteryjnej) pozwala na odpowiednie postępowanie diagnostyczne i lecznicze [16].

Stosowanie antybiotyków przed i po przeszczepie nerki

Przeszczepianie nerki stało się najlepszą metodą leczenia przewlekłej niewydolności nerek. Wykorzystuje

się nerkę pobraną od dawcy. Nerkę można pobrać od dawców żywych lub ze zwłok. Dawcą nerki może zostać osoba zdrowa, spokrewniona (rodzeństwo, rodzice, dzieci) oraz osoba niespokrewniona genetycznie (małżonek) lub za pozwoleniem sądu, osoba pozostająca z biorcą w stosunku emocjonalnym (konkubin/a). Dawcami nerki nie mogą być osoby poniżej 18 roku życia. Decyzja, którą podejmuje dawca powinna być decyzją świadomą, ryzyko dla dawcy małe, a przeszczep powinien mieć dużą szansę powodzenia [10]. Dawcą nerki może zostać obca osoba, u której stwierdzono śmierć pnia mózgu. Nerka musi być dobrana na podstawie wyników typowania antygenów zgodności tkankowej pomiędzy biorcą i dawcą, ale dopiero po stwierdzeniu zgodności w układzie głównych grup krwi (ABO). Ujemny wynik próby krzyżowej krwi jest podstawą do dalszych badań [10,17].

Biorcy nerki muszą zażywać leki zapobiegające odrzuceniu obcej nerki przez organizm (leki immunosupresyjne). Przeszczep nerki jest metodą leczenia z wyboru. Pierwszy rok po przeszczepie przeżywa około 90% nerek, a około 75% narządów funkcjonuje dłużej [17]. Postępy w leczeniu immunosupresyjnym i chirurgicznym pozwalają chorym na dłuższe życie bez objawów odrzucenia przeszczepu. Powikłania po przeszczepie nerki mogą decydować o powodzeniu zabiegu oraz mogą być zagrożeniem dla życia biorcy. Dlatego ważne jest wczesne ustalenie kolonizacji bakteryjnej. Samo już leczenie immunosupresyjne powoduje obniżoną odporność i dochodzić może do zakażeń układu moczowego, zapalen płuc oraz trudności w gojeniu się ran [17,18].

Najczęstsze powikłania po przeszczepie to zakażenia, powikłania naczyniowe i urologiczne. W pierwszym miesiącu po przeszczepie najczęściej stwierdza się zakażenia bakteryjne, w drugim wirusowe, a następnie oportunistyczne oraz grzybicze i pasożytnicze [18]. Bakteriami oportunistycznymi mogą być drobno-ustroje izolowane z wymazów z dłoni, z gardła, które w trakcie leczenia immunosupresyjnego, przy osłabionej odporności mogą prowadzić do powikłań po przeszczepie [18]. Powikłania septyczne u biorców nerki może wywołać uczynnienie przewlekłego ogniska zakażenia, obecnego przed przeszczepieniem nerki. Istnieje też możliwość przeniesienia zakażenia od dawcy do biorcy wraz z nerką [17]. Również zakażenie szczepami szpitalnymi i kolonizacja chorego własnymi szczepami patogennymi prowadzi do powikłań septycznych [17].

Z uwagi na to, że biorca nerki narażony jest na przeniesienie zakażenia wraz z przeszczepioną nerką, profilaktyka bakteriologiczna powinna obejmować także dawcę, zwłaszcza, gdy przebywał on długo w oddziale intensywnej terapii (liczne zakażenia wewnątrzszpitalne). Jednym z wielu przeciwwskazań do przeszczepu nerki są cechy jawnego klinicznego zakażenia [17]. Dawca, po stwierdzeniu śmierci pnia mózgu, przed pobraniem narządu powinien otrzymać profilaktycznie antybiotyk o szerokim spektrum działania, aby zapobiec ciężkim powikłaniom septycznym u biorcy nerki, które mogą być również następstwem utajonego klinicznie zakażenia. Antybiotyk powinien osiągać wysokie stężenie w nerce, płynach ustrojowych oraz obejmować swym działaniem pałeczki jelitowe. Takie działanie ma cefoperazon i pefloksacyna, które wykazują podobną skuteczność [17]. Podanie dawcy antybiotyku zmniejszyło liczbę zakażeń, powikłania septyczne mają lżejszy przebieg i lepsze jest gojenie się ran.

Najczęściej izolowanymi drobnoustrojami u dawców są pałeczki Gram-ujemne *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* oraz bakterie Gram-dodatnie *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, a także *Staphylococcus epidermidis*. Bakterie izolowane są z krwi, moczu i pola operacyjnego dawcy oraz z płynu konserwującego nerkę. Na zanieczyszczenie płynu konserwującego nerkę może wpływać flora bakteryjna od dawcy nerki, przechowywanie, transport i czynności związane pobraniem narządu [18]. U biorcy nerki najczęściej izolowane są te same bakterie, co u dawcy [17]. Aby zapobiec ciężkim klinicznym zakażeniom, które mogą rozwinąć się u biorcy, konieczne jest wykonanie badań bakteriologicznych u biorcy tuż przed pobraniem narządu. Wykonuje się je u dawcy tuż przed pobraniem narządu, a także u biorcy przed rozpoczęciem zabiegu [17,18]. Biorca powinien również mieć wcześniej zastosowaną antybiotykoterapię okołoperacyjną. Najczęściej podaje się cefoperazon, ceftazydim, ceftriakson, cefuroksym, ciprofloksacynę, amikacynę i flukonazol. Leczenie kontynuuje się przez 36-48 godzin po transplantacji, do czasu uzyskania wyników badań bakteriologicznych z próbek płynu, w których przechowuje się nerkę [18].

Najlepsze wyniki w przeszczepianiu nerek uzyskuje się, gdy przeszczep wykonany jest w okresie przeddializacyjnym i gdy przeszczep pochodzi od dawcy żywego. Pacjenci dializowani są kwalifikowani

do przeszczepu nerki przy barku przeciwwskazań do tego zabiegu i dobrym rokowaniu. Udany przeszczep umożliwia około 50% pacjentom sprawne funkcjonowanie nerki przez około 13 lat [10].

Znajomość zasad dawkowania antybiotyków u chorych z upośledzoną funkcją nerek

Wprowadzenie antybiotyków do lecznictwa było prawdziwym przełomem w leczeniu zakażeń bakteryjnych, ale okazało się, że poza korzyściami, które przynosi leczenie antybiotykami, występuje szereg działań niepożądanych. Występują one głównie ze strony układu nerwowego, oddechowego, pokarmowego i krwionośnego. Wiele antybiotyków powoduje reakcje uczuleniowe, część działa szkodliwie na wątrobę, a szereg z nich działa szkodliwie na nerki [19].

Neurotoksyczność antybiotyków ujawnia się przy długotrwałym leczeniu dużymi dawkami antybiotyków, gdy stosuje się je u osób starszych i gdy istnieje upośledzenie funkcji nerek, odwodnienie, niedobory potasu oraz magnezu. Nefrotoksyczność antybiotyków objawia się w różny sposób. Pojawiać się może jako łagodnie przemijające cechy uszkodzenia cewek nerkowych, albo (gorzej rokujące) ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, czy ostra niewydolność nerek [19]. Zależy to od mechanizmu uszkadzającego nerki. Antybiotyk może bezpośrednio uszkadzać struktury komórkowe (aminoglikozydy), może wywoływać reakcje uczuleniowe (penicyliny, cefalosporyny) i prowadzić do rozwoju zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej. U tego samego pacjenta mogą wystąpić różne mechanizmy nefrotoksyczności [19].

Przy stosowaniu antybiotyków u chorych z upośledzoną funkcją nerek powinno uwzględnić się ich obniżoną eliminację przez nerki, nefrotoksyczność oraz zmiany w biodostępności leków. Zasady dawkowania przy upośledzeniu funkcji nerek mają znaczenie w leczeniu przeciwbakteryjnym. Dawkę antybiotyku modyfikuje się, gdy ich eliminacja nerkowa wynosi powyżej 50% całkowitego wydalania. Czynnikiem, który decyduje o nerkowej eliminacji leków i jego metabolitów jest wielkość przesączania kłębuszkowego (glomerular filtration rate; GFR), a jego miarą jest klirens kreatyniny. GFR można obliczyć także na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy krwi ze wzorów Cockrofta-Gaulta i MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [20]. Obniżenie GFR poniżej

60 ml/min/1,73m² wartości prawidłowych, które utrzymuje się dłużej niż trzy miesiące, jest podstawą do rozpoznania przewlekłej choroby nerek. Do grupy antybiotyków, których dawkowanie ulega wtedy zmniejszeniu, należą: aminoglikozydy i glikopeptydy, takie jak wankomycyna i teikoplanina [20]. Obecnie stosuje się zmniejszenie dawki, bez początkowej dawki nasycającej i pozostawienie niezmiennego odstępu między dawkami, lub wydłużenie odstępu między kolejnymi dawkami [20]. W tym celu oblicza się „okres półtrwania leku ($T_{1/2}$), czyli czas, po którym stężenie leku w surowicy zmniejsza się do połowy stężenia w czasie 0 i jest w warunkach fizjologicznych wprost proporcjonalny do całkowitego klirensu leku” [20]. Pozwala to zaplanować dobowy rytm przyjmowania i utrzymać stężenie lecznicze leku. Aby ustalić optymalną dawkę, należy oznaczyć stężenie minimalne (krew pobiera się bezpośrednio przed podaniem leku) i maksymalne (krew pobiera się 30 minut po podaniu) antybiotyku w surowicy. Krew pobiera się z żyły odległej od miejsca podania antybiotyku. Jest to monitorowanie stężenia antybiotyku [20]. W przypadku stwierdzenia nefrotoksyczności, dawka antybiotyku jest modyfikowana, względnie zaprzestaje się jego

podawania. Czasami, w uzasadnionych i niejasnych przypadkach, wykonuje się biopsję nerki w celu zróznicowania mechanizmu nefrotoksyczności i włączenia odpowiedniego leczenia [19]. HD i OD przyczyniają się w pewnym stopniu do eliminacji antybiotyków (resztkowe przesączanie wynosi poniżej 10 ml/min/1,73m²). Podaje się wtedy dawkę uzupełniającą antybiotyku po zakończonej hemodializie [20].

Podsumowanie

Antybiotykoterapia w oddziale nefrologicznym ma swoją odrębną specyfikę, zależną od rodzaju leczonych schorzeń i ich powikłań oraz konieczności dostosowania dawki antybiotyku do funkcji wydalniczej nerek.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Zofia I. Niemir
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych UM w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49; 60-355 Poznań
Tel. 061-8691768, Faks: 061-8691688
E-mail: zniemir@ump.edu.pl

Piśmiennictwo

1. <http://www.resmedica.pl/zdart2995.html>. (09.02.2009).
2. Czekalski S. Cukrzycowa choroba nerek (nefropatia cukrzycowa) i inne choroby nerek w cukrzycy. Poznań: Termedia; 2007.
3. Semetkowska-Jurkiewicz E. Zakażenia układu moczowego u chorych na cukrzycę. Przegl Urol 2007; 8(2): 56-63.
4. Strycharczyk M, Markuszewski L, Denys A. Zakażenia powodowane przez bakterie z rodzaju *Enterococcus* sp. Na oddziałach urologii. Urol Pol 2005; 58(4): 257-60.
5. Wróblewska, Kępa M, Idzik D, i wsp. Czynniki bakteryjne w znamiennej bakteriiurii u pacjentów z zakażeniami dróg moczowych. Urol Pol 1996; 49(2): 211-6.
6. Głąb A, Łojewski M, Sikorski A. Antybiotykoterapia w urologii – wybrane zagadnienia. Lekarz 2004; 11: 56-63.
7. Kaczmarek A, Budzyńska A, Mikołajczyk D, Gospodarek E. Oporność na ciprofloksacynę gronkowców metycylinoopornych izolowanych z materiałów klinicznych w latach 2001 – 2003. Nefrol Dial Pol 2007; 11: 168-71.
8. Kamińska W. Odmiedniczkowe zapalenie nerek – postępowanie terapeutyczne. Zakażenia 2007; 1: 24-8.
9. Paszkowska M, Niemir ZI, Nowak A, Czekalski S. Indukowana ciprofloksacyną ostra niewydolność nerek przebiegająca bez skąpomoczu u chorej na przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek. Wiad Lek 2005; 58(1-2): 131-3.
10. Rutkowski B (red). Dializoterapia w praktyce lekarskiej – wydanie III. Gdańsk: MAKmedia; 2004.
11. Rutkowski B (red). Dializoterapia w praktyce pielęgniarskiej. Gdańsk: MAKmed; 1998.
12. Wojtaszek B, Niemczyk S, Ostrowski G, Matuszkiewicz-Rowińska J. Powikłania infekcyjne dializy otrzewnowej - doświadczenie kliniki nefrologii w 2004 roku - zapalenie otrzewnowej (cz. I). Zakażenia 2005; 3: 32-6.
13. Wojtaszek E, Niemczyk S, Matuszkiewicz-Rowińska J. Powikłania infekcyjne dializy otrzewnowej – czynniki ryzyka (cz. II). Zakażenia 2005; 4: 37-9.
14. Rychlewska B. Infekcyjne zapalenie wsierdza u chorych leczonych hemodializami. Probl Lek 2006; 46(3): 184-186.
15. Kościelnik K. Infekcje cewników dializacyjnych. Probl Lek 2006; 45(3): 172-4.
16. Stanek-Piotrowska M. Zakażenia przetoki tętniczo-żylny. Probl Lek 2006; 45(3): 175-7.

17. Pacholczyk M, Łągiewska B, Meszaros J, Szostek M, Rowiński W. Wpływ utajonego klinicznie zakażenia u dawcy na rozwój powikłań septycznych u biorców przeszczepu allogenicznego nerki. *Pol Przegl Chir* 1997; 69(8): 823-31.
18. Michalska A, Gospodarek E, Włodarczyk Z, Gierlotka K. Analiza profilu drobnoustrojów wyosobnionych od biorców nerki z kliniki transplantologii i chirurgii ogólnej SPSK AM w Bydgoszczy w 2001 roku. *Med Dośw* 2003; 55(3): 271-6.
19. Rutkowski B, Rutkowski P. Antybiotyki a nerki. *Nefrol Dial Pol* 1999; 3(1): 10-4.
20. Dzierżanowska D. Zakażenia szpitalne. Bielsko-Biała: Alfa Medica Press; 2008.