

616.61/.63-085.7-092.22

SLEDOVÁNÍ ÚČINKU CHEMOTERAPIE INFEKČNÍCH ONEMOCNĚNÍ MOČOVÉHO TRAKTU

Plk. MUDr. Vladislav SEDMIDUBSKÝ

Vojenský ústav hygieny, epidemiologie a mikrobiologie Praha

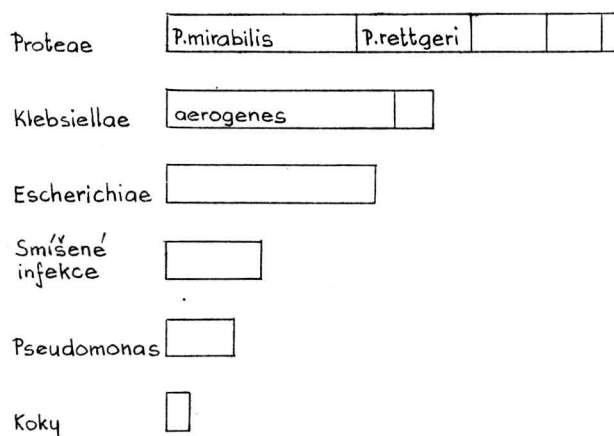
(náčelník: plk. MUDr. Vladimír Kotlář, CSc.)

Močové infekce jsou často se vyskytující těžká onemocnění, která v posledních letech znamenávají vzestupný počet případů. Nezávis-

le na použití vysoce účinných antibiotik a chemoterapeutik představuje léčení močových infekcí problém, zvláště když onemocnění velmi

často vzniká jako nozokomiální infekce. Dlouhodobé léčení močových onemocnění způsobuje vzestup bakteriální rezistence. Na tomto podkladě by měl být podán, obzvláště při léčbě chronických močových infekcí s charakterem recidiv, takový léčebný prostředek, který je co nejméně toxický a s minimálními vedlejšími účinky a který dovolí dlouhodobé použití preparátu a oddaluje navození rezistence. Význam má i možnost kombinace zvoleného preparátu s dalším antibiotikem nebo chemoterapeutikem. Rezistence, navozená opakovanými reinfekcemi a relapsy onemocnění, však neustále zužuje možnosti výběru antibiotik podle tohoto schématu, zvláště začínou-li se jako původci onemocnění objevovat rezistentní kmeny enterobakterové, proteové a pseudomonádové. Výběr antibiotik se pak zužuje, pomíne-li dosud u nás pro běžnou praxi nedostupné moderní cefalosporiny (cefotaxim, cefradin, cefadroxil, cefsulodin), většinou na preparáty aminoglykosidové řady, tedy na antibiotika vylučovaná sice v aktivní formě renálním mechanismem, avšak poškozující nefron ve vyšších hladinách (přes 12 mg/l v krevní plazmě) u gentamicinu a sisomicinu. Situaci zhoršuje zmenšení exkreční kapacity ledvin způsobené negativními vlivy opakované nebo chronicky probíhající infekce postihující ledvinové intersticiu a postupně ničící další a další nefrony. Toto zmenšení exkreční kapacity ledvin vyžaduje určitou modifikaci v použití antibiotika. Musíme znát jednak metabolismus léku, jednak způsob jeho vylučování v ledvinách. Komplikace nastanou, když potencionálně nefrotoxické antibiotikum je nutno použít k léčbě pacienta s renální insuficiencí, někdy i v uremickém stavu, nebo u pacienta dialyzovaného pro těžkou renální insuficiencí, a to pro rezistenci původce a jeho citlivosti právě jen na toto potencionálně nefrotoxické antibiotikum nebo z důvodu nedostupnosti méně toxického antibiotika. Navíc u pacientů s takovým chronickým onemocněním, jako je pyelonefritida, může dojít k exacerbací, kdy se rozvine septikémie, která nás nutí nasadit právě takové ATB, které samo o sobě interferuje s renálními mechanismy. Za těchto okolností vystává celý komplex zhoršujících faktorů, které mohou potencovat toxicitu léku.

Vzhledem k tomu, že jsme se v posledních letech setkávali velmi často právě s takovými nemocnými, kde zbytek fungujících nefronů byl doutnající infekcí, která intermitentně exacerbovala, čímž dále prohlubovala vážnost onemocnění, sledovali jsme v první řadě bakteriální agens způsobující tyto exacerbace s důrazem na zjišťování citlivosti na antibiotika u těchto původců (graf 1). Na prvním místě v našem souboru stály proteové kmeny, které jsme zachytili u 42 % pacientů s chronickým zánětem ledvin a močových cest, přičemž převážoval *Proteus mirabilis* (40 %), do popředí se v poslední době dostává vysoce rezistentní *Proteus rettgeri* (25 %). Na druhém místě stojí



Graf. 1. Původci chronických močových infekcí v % výskytu

dnes původci ze skupiny enterobakter-klebsiella ve 21 % případů, dále *E. coli* u 18 % případů, *Pseudomonas aeruginosa* v 6 % — zde se jednalo o pacienty, kde byl prováděn během léčby urologický zákrok nebo vyšetření. V 9 % se jednalo o smíšené infekce, nejčastěji *E. coli*—*Proteus*, *E. coli*—*Enterobacter*, v některých případech o směs dvou proteových kmenů (*Proteus morgani* — *Proteus rettgeri*), někdy kombinace *E. coli* nebo jiná gramnegativní střevní tyčinka — *Streptococcus faecalis*. Z uvedeného vyplývá, že na prvním místě u chronických močových infekcí stojí proteové kmeny, které jsou zároveň s kmeny pseudomonádovými, ale dnes i enterobakterovými, nejrezistentnější vůči celému spektru antibiotik, kde nakonec zůstává citlivost kromě málo dostupných cefalosporinů pouze na některé aminoglykosidy (gentamycin, tobramycin, sisomicin, amikacin, netilmicin), tedy na antibiotika s výrazným nefrotoxickým účinkem (týká se hlavně kmenů *Proteus morgani* a *rettgeri*). Navíc v poslední době zachycujeme stále větší počet kmenů rezistentních i na gentamycin — tyto kmeny pečlivě sledujeme. Výrazná je i rezistence kmenů enterobakterových, které si však navíc u většiny kmenů zachovávají citlivost na polymyxin B. I kmeny *E. coli* zachycené od pacientů s chronickým ledvinovým bakteriálním zánětlivým onemocněním jsou rezistentnější než kmeny *Escherichiae* zachycené z čerstvých akutních infekcí.

Vzhledem k tomu, že právě u pacientů s těžkým poškozením ledvinových funkcí a zvláště pak také u pacientů dialyzovaných jsme nejčastěji zachycovali tyto rezistentní původce s citlivostí převážně pouze na nefrotoxická aminoglykosidová antibiotika, event. na nefrotoxický polymyxin B, viděli jsme nutnost monitorovat podávání těchto preparátů u každého takového nemocného. Vypracovali jsme systém laboratorních vyšetření a sledování směřující k tomuto účelu.

1. Před nasazením chemoterapie provádíme opakované kvantitativní vyšetření moči a zachycení kmenů vyskytujících se ve vzorku moči v rozsahu signifikantní bakteriurie. Provádíme

antibiogram zachycených kmenů na celou šíři v úvahu přicházejícího antibiotického spektra — v našem případě na 26 antibiotik a chemoterapeutik — dále provádíme stanovení MIC a MBC vybraných preparátů vůči zachycenému etiologickému agens.

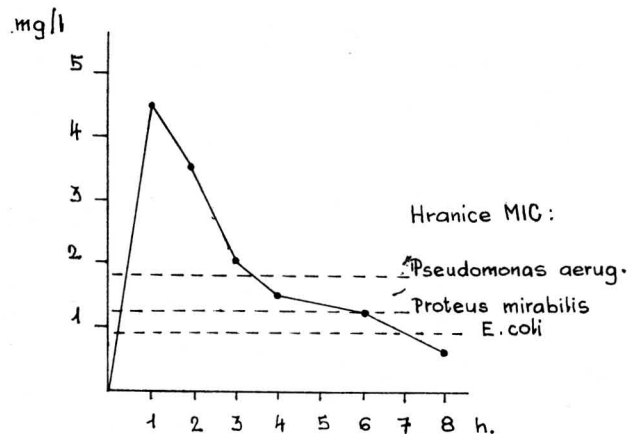
2. Po nasazení cílené antibiotické terapie provádíme vyšetření krve na hladinu antibiotika, kdy odebíráme venosní, případně arteriální krev v intervalech zpravidla za 1, 2, 4 a 6 hodin po poslední dávce antibiotika. Vyšetření provádíme zkumavkou diluční metodou podle stavu selhání ledvin buď už v první den léčby, nebo druhý den po nasazení terapie. Dle výsledků a výšky hladiny antibiotika v krvi provádíme úpravu jednak výšky jednotlivé dávky antibiotika, jednak délky intervalu mezi jednotlivými dávkami. Toto sledování považujeme zároveň za „Safety test“ u podávání kanamycinu, gentamycinu, amikacinu, sisomicinu, colistinu a netilmicinu, kdy je nutností kontrolovat, zda hladina nepřesahuje toxický práh. Hladinu antibiotika v krvi sledujeme i v dalších dnech, kdy na základě kumulace antibiotika v organismu může docházet k dalšímu nebezpečnému zvyšování hladiny.

3. Po nasazení cílené terapie zjišťujeme hladinu antibiotika v moči, eventuálně provádíme stanovení baktericidního účinku vůči etiologickému agens.

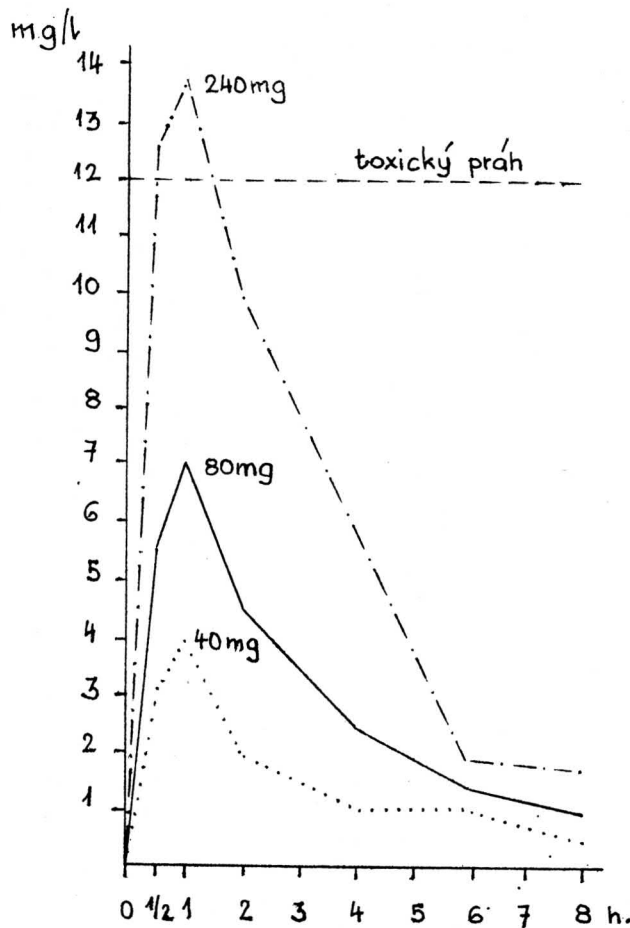
V období uplynulých let jsme takovýmto způsobem monitorovali antibiotickou terapii celkem u 59 pacientů, z nichž velká část byla hospitalizována na 3. oddělení pro choroby vnitřní ÚVN. Z antibiotik volených k terapii jsme jednak používali aminoglykosid Sisomicin firmy Shering, ampule po 75 mg, jednak antibiotikum s obdobnými účinky, avšak s určitým kolísáním množství účinné látky v jednotlivých ampulích a tudíž méně vhodný pro výzkum, preparát Gentamycin, amp. po 80 mg, event. po 40 mg, firmy Pharmachim.

Křivka hladiny sisomicinu v krevním séru u pacientů s neporušenou funkcí ledvin se obvykle vyznačuje průběhem, který zachycuje křivka průměrných koncentrací sisomicinu v séru po dávce 75 mg (průměr je vzat z hodnot u 18 pacientů) a křivka průměrných koncentrací gentamicinu v séru (graf 2 a 3). Na tomto podkladě je odůvodněno běžné dávkování gentamycinu, sisomicinu, tobramycinu rozdělené do 3 denních dávek po 80 mg (event. po 75 mg) i. m. Na příkladu dvou nemocných z našeho souboru, kdy se jednalo o nemocné s těžkou renální insuficiencí a kdy jsme byli nuceni z důvodů vysoké rezistence zachycených kmenů nasadit sisomicin nebo gentamycin, chceme doložit, jak se podstatně změnil výška a průběh této hladiny v krvi u těchto nemocných a jak snadno může dojít k předávkování přes nefrotoxický a ototoxický práh.

První nemocný je pacient J. Z., narozený 1925, s velmi krátkou anamnézou od srpna 1978, léčený původně s diagnózou vertebrogenní sy a



Graf. 2. Průměrné koncentrace sisomicinu v séru po dávce 75 mg i. m. u nemocných s neporušenou funkcí ledvin



Graf. 3. Sérové hladiny gentamycinu

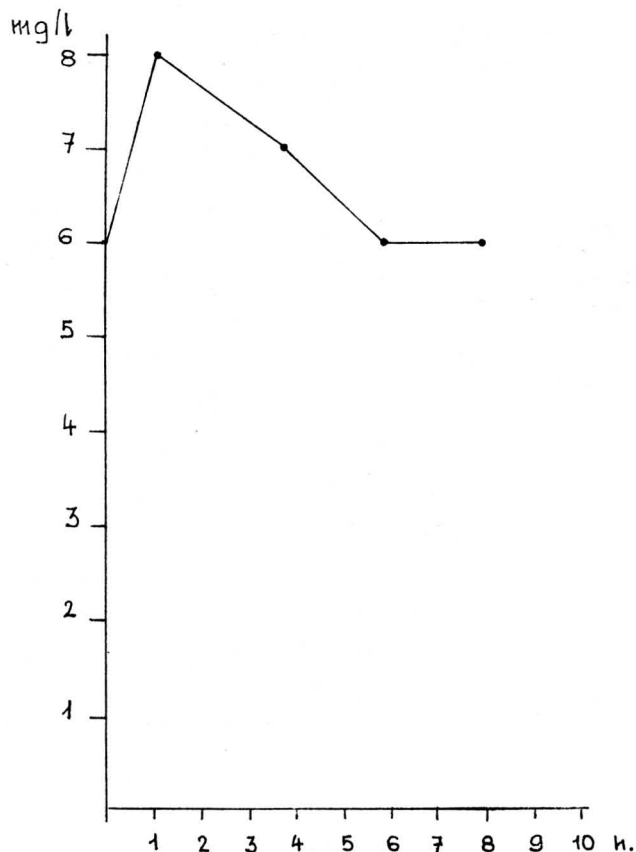
lumbalgie, než se během lázeňské léčby přišlo na to, že se jedná o těžkou renální insuficienci s hodnotami kreatininu 2766 $\mu\text{mol/l}$, kyseliny močové 849 $\mu\text{mol/l}$, močoviny 47,4 mmol/l. Po 14 dialýzách v jiném ústavu byl nemocný přeložen na 3. vnitřní oddělení, kde renální biopsie prokázala maligní nefrosklerózu a chronickou pyelonefritidu. Během hospitalizace byl opětovně zachycován při kvantitativní kultivaci z moči *Proteus* morgani v signifikantních hodnotách 10^7 zárodků v 1 ml moči. Tento kmen byl citli-

vý pouze na aminoglykosidy streptomycin, kanamycin, gentamycin a sisomicin. Byl nasazen sisomicin v dávce 3krát 75 mg i. m. a po 24 hodinách terapie byla provedena kontrola hladin (graf 4). Za 1 h po podání byla hladina v séru 8 mg/l, za 4 h 7 mg/l, za 6 až 8 h setrvala na 6 mg/l. Na základě tohoto zjištění bylo provedeno prodloužení intervalu podávání antibiotika na 1 dávku 75 mg v intervalu 24 hodin. Po dvou dnech takto upravené léčby byla provedena další kontrola hladin, při níž se zjistilo, že došlo k dalšímu jejich vzestupu, tentokrát už výrazně nad nefrotoxický práh (za 1 h 18 mg/l, za 3 h na 14 mg/l, za 5 h 12 mg/l, za 7 h setrvala hladina na 12 mg/l, což je potenciálně nefrotoxický práh).

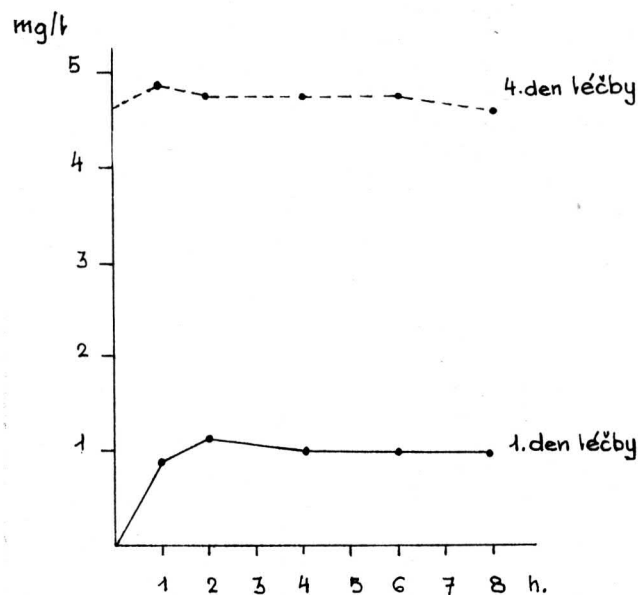
Na základě tohoto zjištění bylo nutno navrhnout další prodloužení intervalu na 36 hodin mezi jednotlivými dávkami a zároveň i snížení jednotlivé dávky na polovinu (37,5 mg pro dospělou osobu). Nadále se už hladiny pohybovaly pod nefrotoxickým prahem, přičemž hladina neklesla pod mez baktericidity ani po 24 hodinách od poslední dávky, kdy byla ještě 1,4 mg/l. Nutno k tomu dodat, že krátkodobé překročení nefrotoxického prahu nezanechalo žádnou odezvu ve smyslu zhoršení biochemických parametrů, naopak 10 dní po nasazení terapie sisomicinu došlo k poklesu kreatininu z 2766 $\mu\text{mol/l}$ na 617 $\mu\text{mol/l}$ při hodnotách močoviny kolem 23,3 mmol/l. Proteová infekce vymizela druhý den po nasazení terapie.

Druhý případ je nemocná J. P., narozená 1941, která byla přijata na 3. oddělení pro choroby vnitřní ÚVN ve stadiu renální insuficience s podezřením na akutní exacerbaci chronické pyelonefritidy, která byla prokázána histologicky. Močovina v krvi nemocné dosahovala hodnot 98,3 mmol/l, kreatinin 1038 $\mu\text{mol/l}$ a kyselina močová 1053 $\mu\text{mol/l}$. Po jediné dialýze se stav nemocné dramaticky zlepšil, nastala polyurická fáze, avšak v moči byl nadále opakovaně zjišťován nález smíšené G-flóry *E. coli* a *Proteus*. Nemocná byla léčena přes 3 týdny cotrimoxazolem, za 5 dní po jeho vysazení se znovu objevila *E. coli* v hodnotách 10^6 , citlivá pouze na aminoglykosidy, colistin a cotrimoxazol. Nasazen byl Sisomicin 3krát 75 mg, moč byla po 48 hodinách od zahájení terapie sterilní. Při sledování hladin v den nasazení antibiotika jsme pozorovali prodloužený poločas vylučování, hladiny byly na terapeutické úrovni hluboko pod nefrotoxickým prahem (graf 5). Avšak při kontrole po 4 dnech jsme pozorovali opět prodloužený poločas vylučování, kdy došlo ke kumulování antibiotika ve vyšších hladinách. Byla provedena úprava intervalu na 1 amp. po 75 mg pro die. Při této dávce už bylo možno zůstat, protože ještě i před podáním další dávky po 24 hodinách byla hladina baktericidním prahem. Kdyby však nedošlo k úpravě intervalu, mohli bychom předpokládat dosažení nefrotoxických hodnot.

Z uvedeného sdělení vyplývá, jak je důležitá spolupráce nefrologa, ale i urologa s bakterio-



Graf 4. Hladiny u nemocného J. Z.



Graf 5. Hladiny u nemocné J. P.

logem a s antibiotickým střediskem, a to nejen v otázkách nasazení cílené chemoterapie u nemocných podle zjištěné kvalitatívni i kvantitativní citlivosti původce zánětlivého procesu. Tato spolupráce se zvláště týká nemocných s renální insuficiencí, kdy je nutné zajišťovat optimální dávky, které by byly vysoce účinné vůči bakteriálnímu agens, které by však zároveň

nepoškozovaly ledvinový parenchym, už tak značně rozvrácený infekcí.

Souhrn

Autor na příkladech nemocných s chronickým zánětlivým onemocněním močových cest komplikovaným různým stupněm renální insuficience upozorňuje na závažnost spolupráce kliniků s bakteriologem a s antibiotickým střediskem v otázkách monitorování chemoterapie účinnými, avšak zároveň nefrotoxickými antibiotiky.

Literatura

1. Blumberg, A.: Diagnose, Bedeutung und Behandlung von Harnwegsinfektionen. Schweiz. Med. Wochenschr., 111, č. 9, 1981.
2. Prát, V. a spol.: Účelná protibakteriální terapie infekcí močových cest. Sborník I. čs. Farmakoterapeutické dny, Gottwaldov 1978.
3. Prát, V.: Antimikrobiální chemoterapie močových infekcí. Vnitřní lékařství 25, 1979, č. 12.
4. Prát, V. a spol.: Praktika léčení komplikovaných infekcí močových cest. Vnitřní lékařství, 23, 1977, č. 6.
5. Rosin, H. - Königshausen, Th.: Diagnostik und Aktuelle Antibiotikatherapie der Harnwegsinfektionen. Urologe A, 20, 1981, 1.

Klíčová slova: Močové infekce. Antibiotická terapie.