

ASPECTE TERAPEUTICE ÎN PIELONEFRITA CRONICĂ

D. Olteanu, D. Andronescu*

Terapia pielonefritei cronice (P.N.C.) recunoaște o terapie antiinfecțioasă, terapia hipertensiunii arteriale și aspecte terapeutice ale insuficienței renale cu trăsăturile specifice ale acesteia în P.N.C.

Tratamentul antiinfecțios în lipsa insuficienței renale semnificative

Deoarece pielonefrita (P.N.C.) apare de obicei secundar unor anomalii anatomice sau funcționale ale tractului urinar, prima problemă a terapiei P.N.C. constă în identificarea și tratarea, pe cât posibil, a acestor anomalii. În scopul identificării leziunii este suficientă, de obicei, urografia, dar alteori sunt necesare tehnici urologice suplimentare, ca cistoscopia sau ureterografia retrogradă.

Dacă obstrucția tractului urinar nu se corectează, infecția nu răspunde la tratament și există riscul înlocuirii germenului cu un altul, mai virulent. Focare septice rezistente, inabordabile pentru antibiotice, pot determina reinfecții primejdiașe. Condițiile favorizante persistând, infecțiile reapar, o floră din ce în ce mai antrenantă și mai puțin abordabilă. În plus, obstrucția alterează, prin hiperpresiune, funcția renală. Totuși, când obstrucția persistă și nu se poate înlătura și există infecții acute recurente frecvente, se poate administra o terapie de supresie pe termen lung, cu cotrimoxazol sau nitrofurantoin, fără limitarea terapiei numai la antibiotice la bolnavii cu P.N.C. obstructivă este calea cea mai sigură spre dezvoltarea insuficienței renale (I.R.). Astfel, adesea bolnavii cu P.N.C. secundară hipertrofiei de prostată sunt tratați numai cu antibiotice, fără a se înlătura obstacolul în drenajul vezicii, ori, înlăturarea acestuia este capabilă chiar singură, fără antibioticoterapie, să ducă la eradicarea infecției. Trebuie făcute toate eforturile pentru înlăturarea obstacolului, gest care este cheia succesului. Se recurge uneori la dializă pentru a pregăti un bolnav pentru intervenție chirurgicală, dacă se apreciază că ridicarea obstacolului va permite o ameliorare a funcției renale.

Înainte de tratamentul chirurgical trebuie încercată sterilizarea urinei sau reducerea numărului de germeni sub $10^3/ml$. pentru a reduce incidența complicațiilor infecțioase postoperatorii. Intervenția chirurgicală în prezența unei infecții prezintă riscul unei septicemii postoperatorii. După înlăturarea obstacolului se urmărește eradicarea germenilor, sterilizarea urinei. Eficacitatea tratamentului trebuie verificată prin uroculturi repetate pentru că germenii pot deveni rezistenți sau pot fi înlocuiți cu alții, rezistenți. Tratamentul antibiotic în P.N.C. are ca scop sterilizarea urinei și menținerea sterilității ei. Antibioticele se administrează după identificarea germenului și testarea sensibilității lui prin antibiogramă atât înainte cât și după intervenția chirurgicală. Dozele inițiale sunt cele din P.N.A.,

administrare oral sau, în acutizări grave, injectabil. Răspunsul la tratament este controlat prin uroculturi la 48 și 72 de ore de la începerea tratamentului. Dacă uroculturile sunt pozitive, tratamentul trebuie adaptat la antibiogramă. Dacă uroculturile sunt negative, tratamentul de atac va fi continuat cel puțin 10 zile (10 - 14 zile) după care se va trece la un tratament continuu de supresie pe termen lung cu cotrimoxazol, nitrofurantoin sau metenamin. La bolnavii care nu prezintă anomalii ale tractului urinar, tratamentul continuu poate fi efectuat cu $1/4$ din doza de antibiotic folosită inițial. Durata acestui tratament trebuie să fie de cel puțin 3 luni dar se poate prelungi până la 3 ani. Vor fi efectuate periodic uroculturi și se vor evalua funcția renală și toxicitatea tratamentului. La gravidele cu P.N.C. se poate folosi ampicilină sau amoxicilină. Indiferent de germele care a produs infecția, terapia specifică inițială va duce la sterilizarea urinei la 70 - 85 % din pacienți. Dintre cei care nu răspund la prima tentativă terapeutică, o parte vor răspunde la a doua sau a treia tentativă de tratament; nu apar utile mai mult de trei tentative. Problema cea mai dificilă în aceste cazuri este însă menținerea sterilității urinei. Bolnavii cu infecție urinară cu E.Coli fără cauze favorizante, răspund bine la tratament. Cei cu anomalii necorectabile se situează la polul opus, având un prognostic mult mai prost. La bolnavii cu infecție de Proteus, care dezvoltă calculi secundari, prognosticul este nefavorabil dacă calculul nu poate fi îndepărtat. Infecția cu Proteus indol pozitiv răspunde rareori la tratament. Infecțiile mixte, se suprapun de obicei unor anomalii urologice și au prognostic defavorabil.

Tratamentul antiinfecțios în PNC cu insuficiență renală cronică (IRC) semnificativă.

Bolnavii cu insuficiență renală semnificativă nu beneficiază de aceleași scheme și doze de antibiotice. Ei nu pot beneficia de terapia de supresie de lungă durată (6-24 luni), deoarece antibioticul se elimină renal insuficient, ceea ce conduce la ineficiența terapiei și la efecte toxice grave.

Probleme de ajustare a dozelor de antibiotice nu se pun până la creșteri ale creatininei peste 2,5 mg. % și mai ales la peste 5 mg. %

Administrarea cu cotrimoxazol în cură scurtă este lipsită de pericol chiar la bolnavii cu I.R.C. semnificativă; o doză redusă la 50 % se recomandă la creatinine peste 5 mg. % Totuși, mulți încep să evite sulfamidele și trimetoprimul de la un clearance al creatininei sub 15 ml./min. Pentru a evita acumularea antibioticelor în PNC cu IRC avansată trebuie ajustate dozele sau mărit intervalul lor de administrare. Este comodă administrarea substanțelor antimicrobiene conform tabelului nr.1 și nomogramei din fig.1.

*Prof. Dr. D. Olteanu, Conf. Dr. D. Andronescu - Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", Clinica II Medicală, Spitalul Universitar București.

Tabelul nr 1

Farmacocinetica antibioticelor în insuficiența renală
(Modificat după Whelton A.)

Agent farmacologic	Timp de înjumătățire seric (ore)		Dializa		Doza adultului cu funcție renală 10% și concentrația serică a creatininei > 5mg/d
	Funcție renală normală	Funcție renală <10%	Legare de proteinele serice %	Epurare semnificativă prin dializă	
<i>Aminoglicozide</i>					
Amikacin	2-4	30-70	nesemnificativ	da	folosește nomograma
Gentamicin	2-4	30-70	nesemnificativ	da	folosește nomograma
Kanamycin	2-4	30-70	nesemnificativ	da	folosește nomograma
Tobramicin	2-4	30-70	nesemnificativ	da	folosește nomograma
Streptomycin	2-4	30-70	30-35	da	folosește nomograma
<i>Cefalosporine</i>					
Cefaclor	1/2-1	3 sau >	25	încet	1/3 din doza uzuală
Cefamandole	1	10 sau >	75	da	1/4 din doza uzuală
Cefazolin	1 1/2-2	15 sau >		da	1/4 din doza uzuală
Cefoxitin	3/4-1	20 sau >	70	da	1/3 din doza uzuală
Cefalotin	1/2-1	4 sau >	40-50	da	1/3 din doza uzuală
Cefolexim	1-1 1/2	10 sau >	10-15	da	1/3 din doza uzuală
Cefoperazon		2	90	încet	doza uzuală
Cefotoximă	1 1/2	2-3	25-40	da	doza uzuală
Cefapirin	1/2-1	3 sau >	45	da	1/3 din doza uzuală
Cefradine	1-1 1/2	10 sau >	10	da	1/4 din doza uzuală
Moxalactam	2-3	20 sau >	40-50	da	doza uzuală

Tabelul 1 (continuare)

<i>Peniciline</i>					
Amoxicilin	1-2	5 sau >	15-25	da	¹ / ₃ din doza uzuală
Ampicilin	1-1½	10 sau >	15-20	da	1/3 din doza uzuală
Azlacilin	1	3-4	20-40	da	1/3 din doza uzuală
Carbencicilin	1-1½	10- sau >	40-50	da	2g la 12 ore
Cloxacilin	½-1	1	94	nu	doza uzuală
Dicloxacin	½-1	1-3	90-98	nu	doza uzuală
Mezlocilin	1	3-8	16-42	da	¹ / ₃ din doza uzuală
Meticilin	½	3	20-30	nu	½ din doza uzuală
Nafcilin	½	1	90	nu	doza uzuală
Oxacilin	½	½-1	90	nu	doza uzuală
Penicilin G	½	7-10	45-50	da	2 mil. unități la 24 ore
Ticarcilin	1-1½	10 sau >	40-50	da	1-2g la 12 ore
<i>Macrolide</i>					
Eritromicin	1-1½	5-6	20-70	încet	0,25-0,5g la 8 ore
Lincomicin	4-5	10-13	80-90	nu	0,25-0,5g la 8 ore
Clindamicin	2-3	3-3½	95	nu	doza uzuală
<i>Diverse</i>					
Cloramfenicol	1½-3½	3-4½	30-60	da	doza uzuală
Metenamine mandelate	3-6	?	?	?	de evitat
Metronidazol	6-14	8-15	20	da	doza uzuală
Acid nalidixic	1½	21	93	?	de evitat
Nitrofurantion	¹ / ₃	½-1	60	da	de evitat
Sulfisoxazol	5-7	10 sau >	85	da	de evitat
Sulfametoxazol	9-11	15 sau >	60	da	½ din doza uzuală; de evitat la clearance al creatininei < 15 ml/min
Trimetoprim	8-15	23	40-70	da	½ din doza uzuală; de evitat la clearance al creatininei < 15 ml/min
Vancomicin	6-8	120-216	10	nu	1g la fiecare 5-8 zile

Tabelul 1 (continuare)

<i>Tetraciline</i>					
Clortetraciclina	5-6	7-11	45-50	da	de evitat
Demethylclortetraciclina	10-13	?	50-40	da	de evitat
Doxiciclina	15-25	15-30	80-95	nu	100mg la 24 ore
Minociclina	12-15	15-30	75-90	nu	de evitat
Oxitetraciclina	8-9	48-66	10-15	da	de evitat
Tetraciclina	5-8	30-110	20-25	da	de evitat

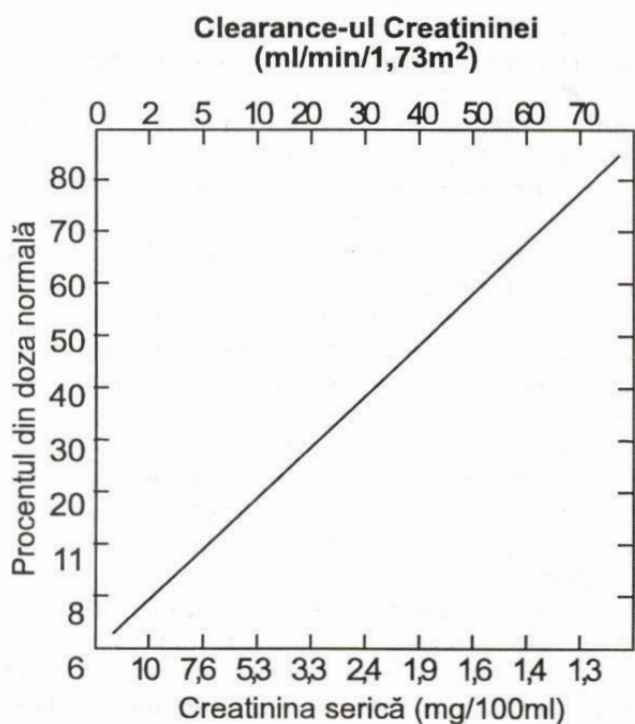


Fig.1. Nomograma pentru dozajul aminoglicozidelor în insuficiența renală

(Modificat după Whelton)

Din tabel rezultă medicamente care ar trebui evitate. În lipsa tabelului de tipul tabelului 1 se poate folosi o formulă de calcul a dozei de antibiotice:

$$\text{Doza de AB pentru o dată ce se va administra la bolnavii cu IRC} = \text{Doza de AB pentru o dată la omul sănătos} \times \frac{\text{Clearance creatinină la bolnav}}{\text{Clearance creatinină la normal}}$$

Calculul clearance-ului creatininei la bolnav se deduce din cifrele creatininitei serice endogene după formula:

$$\text{Clearance creatinină la bolnav} = \frac{(140 - \text{vârsta în ani}) (\text{Greutatea în kg.})}{(72) (\text{Creatinina serică la bolnav mg. \%})}$$

Intrucât infecția agravează insuficiența renală, tratarea ei, înlăturând un factor reversibil, ameliorează, uneori substanțial, insuficiența renală. De aceea, deși în general se evită AB toxice pentru parenchimul renal sau pentru sistemul nervos, care se acumulează, totuși, atunci când antibiograma o indică ar trebui folosite aceste AB, chiar dacă sunt aminoglicozide, dar în doze ajustate. Trebuie încercată cu orice preț eradicarea infecției prin 1 - 2 cure antibiotice *specifice* de durată medie. Dacă aceste încercări eșuează, trebuie urmărit pacientul și tratată fiecare exacerbare a simptomelor. Din păcate, încercările repetate de a trata acești bolnavi vor selecționa germeni rezistenți la tratament și evoluția acestor bolnavi nu va fi, în final, favorabilă.

Principalele efecte nefrotice ale antibioticelor aparțin *aminoglicozidelor*. Ele pot determina insuficiență renală acută (IRA) prin efect direct asupra filtrării glomerulare și ca rezultat al necrozei tubulare acute (toxicitate tubulară). Cca. 12 % din I.R.A. sunt datorate aminoglicozidelor și cel mult 10 % din cei ce primesc aminoglicozide dezvoltă un grad de I.R.A. Cel mai des creatinina crește în ser, dar diureza se menține (varietate nonoligurică a I.R.A.); rareori apare oliguria. Cea mai nefrotică este neomicina care din acest motiv se administrează numai oral; cea mai puțin nefrotică este streptomycină care însă are neurotoxicitate. Tobramicina este mai puțin nefrotică decât gentamicina și amikacina. Prezența I.R.C. în P.N.C. reprezintă un factor de risc pentru nefrotoxicitatea aminoglicozidelor.

În cazul instalării I.R.A. se sistează administrarea antibioticului și se substituie cu un altul, dacă starea bolnavului impune continuarea terapiei. *Dacă nu există altă posibilitate se poate continua același aminoglicozid în doze ajustate cifrelor creatininei. Prognosticul I.R.A., la aminoglicozide este bun: ea este reversibilă în câteva zile.*

Cefalosporinele determină rareori I.R.A. prin necroză tubulară acută și nefrită interstițială acută. Asocierea aminoglicozid+cefalosporină are însă risc de I.R.A. mai mare decât pentru fiecare drog în parte.

Tetraciclinele ar trebui evitate în P.N.C. cu I.R.C.. Excepție fac doxiciclina și aminociclina care nu se acumulează în I.R.. Celelalte tetracicline pot produce la cei cu I.R.C. creșteri dramatice ale ureei. Ele inhibă sinteza proteică și șuntând aminoacizii spre sinteza de uree, determină creșteri ale ureei fără creșteri paralele ale creatininei.

Aspecte ale tratamentului HTA din PNC

HTA din PNC poate fi de obicei tratată medicamentos. Rareori a fost necesară la adult rezecția unor zone cicatriciale sau nefrectomia unilaterală (în condițiile unei integrități funcționale convenabile a rinichiului contralateral). Numai la copiii cu nefropatie de reflux a fost uneori necesară rezecția electivă a zonelor renale afectate cicatricial și ischemice.

HTA agravează și grăbește evoluția spre IR terminală a bolnavilor cu PNC, agravând leziunile arteriolelor renale și capilarelor glomerulare. Tratarea HTA încetinește evoluția bolii renale.

Nu se cunoaște precis nivelul ideal al TA pentru a împiedica progresiunea bolii renale. La pacienții care suferă de glomeruloscleroză diabetică s-a putut dovedi că este necesară o scădere a TA sistolice sub 130 mm Hg, pentru a încetini procesul de diminuare a funcției renale. Plecând de la acest studiu, pare rezonabilă recomandarea aceleiași cifre a TA sistolice și pentru bolnavii cu PNC. Nu mai sunt actuale concepțiile care recomandau în nefropatiile cronice cu HTA, menținerea unei TA sistolice de 170-180 mm Hg spre a asigura o bună filtrare. Leziunile renale și în final deci și IRC, sunt frenate în evoluție la valori normale ale TA

sistolice (≤ 130 mm Hg); după scăderea TA poate apare o creștere temporară a retenției azotate, dar aceasta nu reprezintă un pericol și se reechilibrează în 14-20 zile. Nu au fost litigii asupra necesității ca tensiunea arterială diastolică să fie menținută în limite normale.

Medicamentele folosite sunt diuretice (furosemidul - care nu este toxic renal), hidralazină, alfa-metildopa, propranolol, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, minoxidil (HTA refractară), antagoniști ai canalelor de calciu. Studii recente sugerează că terapia care folosește antagoniști ai canalelor de calciu și inhibitori de enzimă de conversie este mai eficace decât utilizarea altor agenți antihipertensivi în încetinirea degradării funcției renale.

Glomerulii restanți sunt hiperperfuzați (hipertensiune glomerulară) prin dilatarea arteriolei aferente. Rezultă creșterea ratei filtrării glomerulare, dar întinderea celulelor mezangiale determină creșterea producției de colagen de către aceste celule, mediată prin eliberarea indusă de tensionarea prin întindere, a factorului transformant de creștere beta. Acumularea de colagen ar putea explica pierderea progresivă de glomeruli prin fibroză.

Normalizarea presiunii de perfuzie glomerulară frenează pierderea progresivă de glomeruli. Captoprilul și alți inhibitori ai enzimei de conversie dilată arteriolele eferente, anulând hipertensiunea intraglomerulară determinată de dilatarea arteriolei aferente. De asemenea, dieta cu reducerea proteinelor alimentare la 0,58 g/kg corp în 24 ore și chiar la 0,28 g/kg corp în 24 ore determină constricția arteriolelor aferente, reducând hipertensiunea capilară intraglomerulară.

Nu este stabilit dacă, după normalizarea TA prin inhibitori ai enzimei de conversie, se mai poate obține un beneficiu suplimentar prin instituirea în plus a unei diete hipoproteice.

Deși unele studii afirmă un beneficiu, acesta este minor. Rămâne însă un câștig recent în terapie, reducerea ratei de pierdere a nefronilor prin instituirea precoce a terapiei cu inhibitori ai enzimei de conversie și a dietei hipoproteice.

Paralel cu terapia HTA se vor urmări *aspectele specifice ale terapiei PNC*: terapia infecției, corecția anomaliilor electrolitice, chiar dializă în perioade de infecție acută ori necroză capilară, ori în vederea unei intervenții chirurgicale. În PNC cu HTA, dieta este hiposodată.

Altfel, în PNC fără HTA sau insuficiență cardiacă, pierderea tubulară de Na^+ necesită aportul a 2 g NaCl pentru fiecare litru de urină eliminat în 24 ore, după corectarea deficitului inițial și fără a depăși 6 g/24 ore.

Alte tulburări electrolitice sunt pierderea de K^+ și Mg^{++} , care când sunt semnificative (aport scăzut, episod de diureză postobstructivă), pot fi implicate în geneza aritmiilor (deficit de Mg^{++}), în constituirea unei nefropatii kaliopenice pe un rinichi cu PNC, antrenarea toxicității tubulare a aminoglicozidelor.

Rezumat

Sunt prezentate aspectele tratamentului antibacterian și al hipertensiunii arteriale din pielonefrita cronică (PNC). Tratamentul antimicrobian în PNC fără fenomene de insuficiență renală semnificative se bazează pe antibiogramă și nu necesită ajustarea dozelor; corecția chirurgicală a obstacolului este esențială. Dozele de antibiotice și chimioterapice capabile de fenomene toxice trebuie reduse numai în prezența unei insuficiențe renale semnificative; nivelurile creatininei serice endogene peste 2,5 mg/100ml și mai ales peste 5 mg/100ml.

În tratamentul hipertensiunii arteriale din PNC au fost introduse noi concepte ca: tensiunea arterială trebuie scăzută sub 130/89 mm Hg; inhibitorii enzimei de conversie și dieta hipoproteică, sunt ambele mijloace capabile să reducă tensiunea de la nivelul glomerulilor.

Cuvinte cheie: pielonefrita cronică, tratament antibacterian, tratament antihipertensiv, insuficiență renală

Abstract

Recent aspects of the antimicrobial treatment and of the treatment of arterial hypertension in chronic pyelonephritis (CPN) are presented. The antimicrobial treatment in CPN without significant renal failure is guided by the antibiogram and doesn't need any adjustment of the doses; surgical correction of the anatomical obstacle is essential. The doses of the antimicrobial agents capable of toxicity need to be corrected (reduced) only in the presence of significant renal failure: endogenous serum creatinine levels above 2,5 mg/100ml and especially at 5 mg/100ml or more.

In the treatment of arterial hypertension of CPN the new concepts are: arterial tension has to be reduced under (or equal to) 130/89 mm Hg; angiotensin converting enzyme inhibitors and a hypoproteic diet are, both, means, which are capable to reduce the glomerular tension.

Key words: chronic pyelonephritis, renal failure, antibacterial treatment, antihypertensive treatment

Bibliografie

1. Andronescu, D., Greceanu, I., Olteanu, D., Fica, V., Aspecte hemodinamice în hipertensiunea arterială, Med. int. 2/1980.
2. Fica, V, Olteanu, D., Andronescu, D., Spînu, O., Actualități în etiologia și tratamentul infecțiilor urinare, Viața med. 5/1989.
3. Gherasim, L., Orientări actuale în tratamentul farmacologic al HTA, Medicina modernă, Nr. I-II, 1994.
4. Gower, P.E., Handbook of nephrology, Oxford Blackwell, Sc. Bibl. 2-nd Ed. 1991.
5. Johnson Caroline, Definition, classification and clinical presentation of urinary tract infections, Med. Clin. North AM. Mar. 1991, 45:2.
6. Klahr, S., and others : The effects of dietary protein restriction of chronic renal disease, The New England Journal of Medicine, Nr 13, 1994.
7. Korzenowski, O.M., Urinary tract infections in the impaired host, Med. Clin. North AM, 75 2.mar. 1991.
8. Narius, R.G. and Pyeritz, R.E., The role of dietary protein restriction in progressive azotemia, The New England J.M., Nr 13, 1994.
9. WexWhelton, A., Antibiotic Pharmacokinetics and Clinical Application in Renal Insufficiency, Jan 1982, 66:1.