

PARTICULARITĂȚI ALE TRATAMENTULUI ANTIBIOTIC ÎN PROSTATITELE ACUTE ȘI CRONICE

V. Jinga *, Mariana Jinga **

REZUMAT

Lucrarea încearcă să răspundă la întrebarea: cum alegem antibioticele pentru tratamentul prostatitelor acute și cronice. Prostata aparține din punct de vedere farmacologic unui compartiment profund și în plus bacteriile se găsesc alipite de epiteliul glandular, formând mici colonii învelite într-o bio-peliculă. Se analizează influența asupra acțiunii antibioticelor, a bio-peliculei, pH-ului, osmolarității, fixării de proteine. Se stabilește un protocol de tratament.

Cuvinte cheie: prostatite, tratament.

ABSTRACT

Particularities in the treatment of acute and chronic prostatitis

The paper is trying to answer the question "how do we chose the antibiotics for the acute and chronic prostatitis' treatment?". From the pharmacological point of view, the prostate belongs to a deep compartment and, in addition, the bacteria are annexed to the glandular epithelium, forming small colonies covered by a biofilm. We analyse the influence of the biofilm, pH, osmolarity, proteine fixing ont he antibiotics' action. A treatment protocol is established.

Key words: prostatitis, antibiotics treatment.

Termenul prostatită semnifică literar inflamarea prostatei. El grupează o serie de entități nosologice care prezintă aspecte clinice polimorfe, câteva dintre ele greu de diagnosticat și cu etiologie variabilă. În teorie, termenul inflamație indică prezența unei infiltrații leucocitare focale sau difuze a parenchimului prostatic, care nu este întotdeauna de origine infecțioasă. De aceea, pentru a aborda în mod rațional un tratament, a fost necesară o clasificare a prostatitelor.

S-au făcut diferite încercări care de-a lungul timpului s-au simplificat din ce în ce mai mult. Actualmente se acceptă clasificarea acestora în trei mari grupuri: prostatite acute, prostatite cronice și prostatodinia.

În funcție de aspectele clinice locale și generale, de infiltratul polimorfonuclear și etiologia infecțioasă se subîmpart ținând cont și de prezența sau nu a patologiei urologice preexistente, în complicate și necomplicate.

Prostatitele cronice a căror clinică este numai locală, se clasifică după tipul de infiltrat și probabila etiologie, în bacteriene, eoxinofilice și granulomatoase. Prostatodinia numită și prostatalgie se referă la clinica locală, lipsa de infiltrat leucocitar, origine neinfecțioasă, dar multiplă.

În ansamblu, prostatita este o patologie comună care poate afecta bărbatul de-a lungul întregii vieți, deși în mod particular are caracteristici demografice individualizate.

Tratamentul antibiotic al prostatitelor acute

Tratamentul prostatitelor acute se bazează pe administrarea antibioticelor fără să se aștepte rezultatele bacteriologice. Pericolul diseminării bacteriemice face ca acțiunea să fie rapidă și energică, de aceea folosim într-o fază inițială calea parenterală până la încetarea simptomatologiei generale. Apoi se recomandă calea orală timp de cel puțin

încă trei săptămâni, deși s-a produs dispariția simptomelor locale. Motivul se bazează pe faptul că trebuie să se garanteze eradicarea microbiană la nivelul parenchimului prostatic și acest obiectiv se obține numai prelungind tratamentul (indice mai mic de recăderi).

Dată fiind încărcătura lipidică, membrana bazală a celulei glandulare prostatice acționează ca o membrană biologică semipermeabilă. În ciuda faptului că este presărată cu mici orificii, dimensiunea lor nu permite trecerea pasivă a moleculelor de antibiotice care posedă o configurație moleculară mult mai mare.

Inflamarea locală acută alterează considerabil proprietățile restrictive ale membranei bazale făcând-o mai permeabilă. Totuși progresiva rezoluție a tabloului restabilește caracterul său selectiv motiv pentru care este posibilă menținerea focarelor bacteriene chiar în ciuda dispariției simptomelor.

Prima concluzie care se desprinde din acest fenomen este că alegerea antibioticului pentru faza acută a tratamentului trebuie să demonstreze o eficiență empirică asupra agenților microbieni implicați. Aminoglicozidele, cefalosporinele din a treia generație (Cefotaxim, Ceftriaxon, Cefizoxim) și monobactame (Aztreonam) sunt antimicrobienele ce trebuie alese. Dată fiind repercusiunea generală a tabloului infecțios este recomandabilă folosirea tehnicii dozei de atac pentru a asigura maxima distribuire a medicamentului în cel mai scurt timp posibil. Dozele sugerate se pot mări după gradul de afectare al pacientului, cu excepția aminoglicozidelor a căror dozare trebuie să fie evaluată cu grijă.

Experiența clinică acumulată indică faptul că viteza de rezoluție a simptomatologiei generale este diferită după medicamentul folosit și variază de la 2 (beta-lactamine de generația a 3-a), 5 (aminoglicozide) la 7 - 10 (beta-lactamine din prima generație) zile. Rata de vindecare în primele două grupuri la sfârșit este similară (diferență nesemnificativă), în timp ce este semnificativ inferioară în ceea ce privește al treilea grup. Cu privire la viteza diferită de vindecare între

*Dr. Viorel Jinga - medic primar urolog, asistent universitar U.M.F. "Carol Davila", București, Clinica de Urologie "Prof. Th. Burghel"

** Dr. Mariana Jinga - medic primar boli interne Spitalul Militar Central, București

grupurile unu și doi, explicația se pare că se datorează diferenței între pH-ul plasmii (7,4) și fluidul prostatic alterat în faza acută (pH 8,3). Datorită alterării proprietăților restrictive ale membranei bazale importanța fenomenului de sechestrare ionică este minimalizată, pentru că atât fracțiunea ionizată a antibioticului ca și cea apolară vor fi difuzibile. Totuși, fracțiunea ionizată va avea întotdeauna o difuziune inferioară celei apolare. Din acest motiv, există, deși la scară mică, un gradient de potențial ionic care stimulează în mai mare sau mai mică măsură sechestrul sau prezența moleculelor acide (beta-lactamice) în țesutul prostatic. Odată depășită membrana bazală, caracterul alcalin al mediului provoacă o marcată ionizare care îngreunează ieșirea antibioticului. Invers se întâmplă cu moleculele bazice (aminoglicozide) care în faza aceiași mediu alcalin vor suferi un proces de apolarizare creând o tendință către fuga acestora (circulația inversă).

Alegerea antibioticului în tratamentul de consolidare pe cale orală trebuie să se facă cu grijă. Vindecarea progresivă prin tratamentul de atac promovează restabilirea proprietăților selective ale membranei bazale. pH-ul fluidului prostatic revine încet la valorile sale normale (pH 6,4). Această revenire la aciditate face ca procesul anterior să se inverseze, fiind atunci preferabile moleculele antibiotice cu caracter bazic. Inconvenientul este că în arsenalul terapeutic pe cale orală și cu activitate asupra gram negativilor nu se dispune de antimicrobieni bazici activi. De aceea se recomandă folosirea antibioticelor a căror configurație ionică să fie dipolară (amfoteră), acestea acționând neselectiv de-a lungul întregului proces, independent de pH-ul fluidului prostatic și selectivitatea membranei bazale. Fluorochinolonele și cotrimoxazolul constituie medicamentele ce trebuie alese.

Măsurile generale (odihnă, hidratare) și farmacologice (antipiretice, analgezice, laxative ușoare) complementare pot fi necesare în faza acută.

Tratamentul antibiotic al prostatitelor cronice

Răspunsul terapeutic este mai slab în cazul prostatitelor cronice. Mulți se întrebă de ce atâtea eforturi pentru o patologie care nu omoară pe nimeni. În orice caz este evident că îmbunătățirile în diagnostic și înțelegerea fiziopatologiei au determinat un progres în ultimele decenii privind administrarea de antibiotice, stimularea răspunsului imun, aplicarea unor noi tehnici chirurgicale.

Cu excepția prostatodinii și adevăratelor prostatite cronice abacteriene, cele de origine infecțioasă ar trebui să fie, cel puțin în teorie, tratate cu antibiotice. Rezultatele nu foarte bune pe termen lung (sub 50% din cazuri) obligă la recapitularea și încercarea de a ști care sunt cauzele unor asemenea eșecuri. Chiar și aceste rate pot fi în mod considerabil mai mici, pentru că studiile protocolizate realizate nu cer controale pe termen lung (mai mult de 2 ani). Din această cauză rata reală de vindecări absolute este necunoscută. Prezența unei patologii urologice preexistente perpetuează infecția și este logică recurența, dacă nu se încearcă corectarea. Când se însușează rezultatele unei antibioterapii ar trebui să se aibă în vedere și să se separe de grupul de studiu, acele prostatite cronice de tip complicat. Astfel, rata de vindecare s-ar îmbunătăți, deși încă s-ar afla departe de o completă eficiență. Mai există și alte probleme care sunt independente de prezența sau nu a unei cauze predispozante.

Cum alegem antibioticul?

Eficiența clinico-terapeutică a unui antibiotic se bazează pe activitatea sa asupra agentului etiologic la locul infecției. Pe de o parte, prostatita aparține din punct de vedere farmacologic unui compartiment profund și, pe de altă parte, așa cum arată Nickle într-o microfotografie la microscopul electronic a unei biopsii prostatice provenind de la un bolnav cu prostatită cronică, bacteriile se găsesc alipite de epiteliul glandular formând mici microcolonii învelite într-o biopelliculă. Acest lucru înseamnă că moleculele antibiotice trebuie să fie capabile să ajungă la structurile profunde ale gazdei și să traverseze biopellicula ca să-și exercite efectul letal. Concentrația unui medicament oarecare în centrul țintei va depinde de caracteristicile fizico-chimice ale locus-ului, de proprietățile antibioticului și de starea în care se găsește bacteria infectantă.

Cum influențează producția de biopelliculă?

Odată aderată la epiteliu, microorganismele tind cu timpul să secrete un exopolizaharid care va cuprinde în interiorul său mai mulți indivizi. Această proprietate le protejează de acțiunea macrofagelor, anticorpilor și antibioticelor. Difuzarea tuturor antibioticelor va fi redusă fie prin respingere electrostatică fie prin simplul baraj fizic. Poate că aceasta este principala cauză a eșecurilor terapeutice în administrarea de antibiotice. Nu se cunoaște modul cum poate fi evitată această evoluție, deși există studii in vitro care semnalează că unele substanțe cum ar fi sulfatul de protamină împiedică fenomenul.

Cum influențează potențialul oxido-reducător?

Prostatita posedă un potențial oxido-reducător scăzut din cauza prezenței de ioni reducători ca cel de Zn. Mediul creat are anumite caracteristici de anaerobioză (presiunea parțială de oxigen scăzută). Activitatea unor antibiotice va fi influențată negativ (redușă sau anulată) de atmosfera anaerobă - aminoglicozide, în timp ce altele va spori - fluorochinolone, macrolide, diaminopirimidine, tetraciline, cloramfenicol și rifampicinele care sunt puțin afectate sau mențin o postură indiferentă.

Cum influențează pH-ul?

Liposolubilitatea unei molecule depinde de gradul său de ionizare, care este caracteristic pentru fiecare structură chimică, în consonanță cu ecuația lui Henderson-Hasselbach. Gradul de ionizare depinde de pH și cum acesta este variabil într-o infecție, atunci și difuzibilitatea unui antibiotic este variabilă. În acest sens, antibioticele se pot clasifica: neionice, mono, di- tri- poliionice și dipolare sau amfotere.

Antibioticele cu caracter bazic se concentrează în interiorul celulei când pH-ul este inferior celui plasmatic. Fenomenul se inversează când acesta este în favoarea compartimentului plasmatic.

La antibioticele cu caracter acid este exact invers.

Pentru antibioticele amfotere sechestrarea ionică se produce între pH 6,4 - 8,3.

Aceste date scot în relief importanța cunoașterii pH-ului fluidului prostatic în momentul alegerii antibioticului și pe parcursul evoluției bolii. În faza de vindecare, tendința este de scădere a pH-ului spre valorile normale (6,4). De aceea, în funcție de antibioticul ales inițial, este posibil ca în anumite

faze evolutive să fie necesară înlocuirea acestuia cu unul corespunzător noii situații, pentru a beneficia de avantajele fenomenului de sechestrare ionică intracelulară prostatică.

Cum influențează prezența ionilor divalenți?

Concentrația ridicată a ionilor divalenți în fluidul prostatic (Ca, Mg, Zn) acționează în mod negativ prin două mecanisme. Pe de o parte consolidează peretele celular bacterian favorizându-i dezvoltarea și limitând acțiunea antibioticelor cu mecanisme de acțiune la acest nivel (betalactamice, fosfomicina). Pe de altă parte pot rămâne la anumite antibiotice (tetraciclina) prin formarea de complexe inactivă și insolubile, incapabile să penetreze în interiorul bacteriei.

Cum influențează osmolaritatea?

Secreția prostatică este hipoosmolară, fapt care favorizează bacteria prin intermediul a două mecanisme: producția de protoplaști și activarea sintezei proteice. Primul efect înseamnă o adaptare ambientală a bacteriei care reduce sau anulează sinteza peretelui său celular și provoacă o insensibilitate pentru beta-lactamine și fosfomicină. Izolarea agentului cauzal prin intermediul cultivării în medii artificiale duce la regenerarea peretelui celular și o sensibilitate dovedită in vitro la betalactamine. Totuși, aceasta poate să nu fie situația reală in vivo, explicând unele eșecuri terapeutice. Al doilea mecanism îmbunătățește producția de proteine de suprafață și adeziune, mărinđ patogenitatea bacteriei.

Cum influențează prezența enzimelor?

Secrețiile prostatice sunt bogate în enzime hidrolizante, ceea ce constituie un inconvenient pentru anumite antibiotice care își pierd stabilitatea chimică (penicilina G, cefalotină, oxacilina, ampicilina).

Cum influențează fixarea de proteine?

Moleculele de antibiotice se fixează în mod reversibil în proporții foarte variabile pe proteinele plasmatice (fracțiunea neactivă). Această unire comportă o sporire spectaculoasă a masei moleculare care o face incapabilă pentru difuzarea sa. Antibioticele în mod particular sensibile la acest mecanism sunt polimidinele și polienicele.

Nivelurile de antibiotice în prostată

Date fiind condițiile teoretice de difuzare ale medicamentelor în țesutul prostatic s-a încercat căutarea unei reprezentări reale a prostatei pentru a determina niveluri de antibiotice după o doză experimentală. S-au folosit trei tipuri de mostre pentru cercetare: biopsia țesutului prostatic, ejaculatul seminal și fluidul prostatic. Inconvenientul comun al celor trei tipuri de mostre este că în general se folosesc pentru cercetare subiecții care nu au prostatită cronică (normali sau cu adenom de prostată). Marea majoritate a studiilor care folosesc țesut prostatic utilizează probe de la cazuri chirurgicale la care s-au administrat preoperator o doză de antibiotic. Rezultatele sunt contradictorii din două motive: prezența contaminată a sângelui/limfei, care modifică semnificativ rezultatele și reprezentativitatea țesutului folosit (în mod obișnuit țesut adenomatos), ale cărui proprietăți selective sunt diferite de original (modifică în mod variabil rezultatele).

Determinările în plasma seminală sunt încă și mai inconsistente deoarece fracțiunea de origine prostatică reprezintă numai o parte, restul fiind de origine veziculară.

Determinarea concentrației medicamentului în fluidul prostatic pare să fie metoda cea mai credibilă dacă nu este expusă și la contaminare cu resturi de urină. De aceea este necesară utilizarea unei serii de marcatori (ureea sau creatinina pentru urină, fructoza pentru lichidul vezicular) care să permită detectarea calitativă și cantitativă a prezenței unei contaminări. În caz pozitiv, rezultatele obținute trebuie să fie modificate prin intermediul aplicării unui factor de corecție corespunzător cu gradul de contaminare. Alte date interesante ar fi să se determine pH-ul fluidului prostatic al voluntarilor înscriși în cercetare pentru a cunoaște în ce condiții se produc nivelurile obținute.

Determinarea dozei/intervalului

Condiționanții și dificultățile semnalate pentru a obține nivelurile de antibiotic în focarul prostatic "a priori" indică faptul că dozele trebuie administrate conform schemei, nefiind recomandabilă utilizarea minidozelor sau prelungirea intervalelor, pentru că nu se ating niveluri efective la locul infecției.

Un medicament în drumul său către punctul țintă (bacteriile localizate în prostată) suferă o mulțime de pierderi, care sunt definite de către biodisponibilitatea orală, distribuția în compartimentul central și în profunzime.

Biodisponibilitatea orală este procentajul de medicament nealterat absorbit, adică fracțiunea din doza administrată care ajunge la compartimentul central. Distribuția în acesta din urmă comportă noi scăderi în concentrația sa care depind de metabolismul său (pierdere irecuperabilă), legare de proteine (pierdere recuperabilă), capacitate de ionizare (pierdere recuperabilă) și viteza de eliminare (pierdere irecuperabilă). Numai fracțiunea restantă este susceptibilă de a difuza către compartimentul profund. Cum acesta din urmă posedă proprietăți diferite de ale plasmei (pH, prezența ionilor divalenți, enzime hidrolitice) concentrația de medicament va suferi noi procese de reducere prin ionizare (recuperabilă), posibila chelare (irecuperabilă), degradare (irecuperabilă) sau legare de proteine (recuperabilă). În final fracția care rămâne este în realitate cantitatea de medicament care într-un timp dat ajunge la bacteria din focarul infecțios.

Cum aceasta este dificil de imaginat cantitativ s-au confecționat niște modele cu antibiotice administrate în doze clasice într-o infecție cu *E. coli* în funcție de proprietățile fizico-chimice și farmacologice. Concentrația de antibiotic estimată la nivelul țintei (per gram de țesut) permite să se evalueze eficiența terapeutică. S-a observat că reducerile suferite sunt întotdeauna foarte mari și în anumite ocazii presupun cifre spectaculoase, ca în cazul ampicilinei cu o reducere a dozei administrate de aproape 6.000.000 de ori.

Din toate aceste considerații se desprinde și faptul că administrarea trebuie să fie pe termen lung (luni), fiind în practică imposibil de fixat o durată exactă, pentru că depinde de fiecare caz și de evoluția sa. Unii autori sunt de părere că dacă se folosesc în tratamentul antimicrobian amfotere, ca norfloxacină, durata se poate scurta la 28 de zile.

Un studiu realizat pe 102 subiecți afectați de prostatită cronică arată că antibioterapia urmată de frecvente ejaculări triplează cel puțin eficiența terapeutică.

Calea de administrare

Dată fiind scăzuta sau nula repercusiune generală a infecției și durata tratamentului, pare logic să se recomande calea orală. Este evident că vor trebui alese antimicrobiene cu maxima absorbție gastro-intestinală, toleranță și cu minime efecte colaterale.

În ultima perioadă s-au descris două tehnici alternative pentru a îmbunătăți penetrarea antibioticului în prostată: depozitul direct prin injecție intraprostatică și depozitul selectiv în vene/vase limfatico-prostatice prin injecție subcutanată în orificiul anal. Acestea nu au intrat însă în rutina tratamentului prostatitelor cronice.

Protocolul de tratament al prostatitei cronice

În continuare se propune ceea ce ar putea să fie schema protocolului de tratament al prostatitei cronice, în care s-a încercat să se utilizeze tehnicile disponibile în condiții mai rezonabile.

Dacă se cunoaște etiologia infecțioasă a procesului, s-a izolat agentul cauzal și se cunoaște sensibilitatea sa, se determină pH-ul din fluidul prostatic. În concordanță cu aceste date se trece la alegerea specifică a unui antibiotic care să prezinte pe cale orală maximă activitate și capacitate difuzivă. Durata este estimată la 8 săptămâni.

Controlul la capătul perioadei poate să indice două posibilități: răspuns clinico-bacteriologic favorabil sau absența răspunsului (persistența).

Răspuns clinico-bacteriologic favorabil.

Pentru o evaluare sigură a rezultatelor, cazul trebuie să fie urmărit, la început prin controale lunare (trei luni) și apoi trimestriale cu o durată totală de 2 ani. La sfârșitul acestei perioade, în caz de silențiu clinic procesul se va considera vindecat definitiv. Dacă apare o recurență înainte de sfârșitul primului an de tratament se repetă doza de antibiotic. Dacă apare o recurență rapidă trebuie făcută diferența dacă se datorează aceluiași germen sau altuia diferit.

În caz că se izolează repetitiv același germen, este bolnavul ideal pentru prepararea unui autovaccin sau utilizarea altor imunoterapii alternative.

Dimpotrivă, dacă microorganismul izolat este de fiecare dată diferit, totul pare să indice existența unei cauze patologice subiacente care trebuie investigată și corectată. Odată asanată posibila cauză predispozantă se inițiază din nou ciclul cu aceeași doză de antibiotice. În cazul în care cauza predispozantă nu poate fi soluționată, alternativa cea mai rezonabilă va fi procedura chirurgicală.

Persistența

Dacă cu primul ciclu antibiotic nu se obține un răspuns clinico-bacteriologic, se trece la metode de administrare selectivă a antibioticului (injecție intraprostatică sau injecție anală submucoasă).

Dacă nu se obține nici un răspuns trebuie precizat dacă microorganismul este același sau diferit de cel original. În primul caz se aplică tehnici de imunoterapie (în special prepararea unui autovaccin). În al doilea caz trebuie cercetată existența unor cauze predispozante anterior ignorate. Dacă există posibilitatea farmacologică sau chirurgicală de corecție se aplică și apoi se începe un nou ciclu de tratament antibiotic.

BIBLIOGRAFIE

1. **Angelescu M.:** Terapia cu antibiotice, *Editura Medicală, București* 1998
2. **Dalet F., Del Rio G.:** Infecciones urinarias, *Ed. Fundacion Puigvert, 1997*
3. **Neber K.G.:** Use the quinolones in urinary tract infections and prostatitis, *Rev. Infect. Dis., 144 (suppl.): 1321 - 1337, 1989*
4. **Schaeffer J.A.:** Infections of the Urinary Tract. En.: PC Walsh, AB Retik, TA Stamey y ED Vaughan "Campbell's Urology", WB Saunders Co, Philadelphia, 6a edition, vol. 1 pag. 731 - 806, 1992