

Postępowanie u chorych na cukrzycę i zakażenia układu moczowego

Prof. dr hab. n. med. Michał Holecki
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Autoimmunologicznych i Metabolicznym SUM

Postępowanie w przypadku zakażeń układu moczowego u chorych na cukrzycę budzi sporo kontrowersji, szczególnie w sytuacji bezobjawowego bakteriomoczu. Niniejszy newsletter ma za zadanie rozwianie Państwa wątpliwości co do zasad postępowania. Ale zacznijmy od początku.

U chorych na cukrzycę (niezależnie zresztą od typu cukrzycy) istnieje wiele czynników, które predysponują do wystąpienia zakażeń układu moczowego. Do czynników tych należą:

- **hiperglikemia**, która wiąże się z upośledzeniem odporności swoistej i nieswoistej (w tym fagocytozy, chemotaksji, adhezji);
- **mikroangiopatia** — będąca czynnikiem wywołującym miejscowe niedokrwienie błony śluzowej pęcherza i nerek, upośledzającym tym samym odpowiedź immunologiczną;
- **neuropatia**, która może być przyczyną atonii pęcherza moczowego i w konsekwencji niekompletnego opróżniania pęcherza i zastój moczu;
- **upośledzenie perystaltyki** miedniczek i moczowodów, co powoduje zastój moczu;
- **glukozuria** sprzyjająca rozwojowi bakterii; jak również częste hospitalizacje, częsta instrumentacja dróg moczowych czy podeszły wiek.

W związku ze współistnieniem powyższych czynników chorzy na cukrzycę charakteryzują się częstszym występowaniem bezobjawowego bakteriomoczu (około 2–4-krotnie częściej) oraz klinicznie jawnych zakażeń układu moczowego niż osoby bez cukrzycy. Ponadto w tej grupie chorych obserwuje się większą częstość bakteriemii oraz większą śmiertelność pozaszpitalną związaną z zakażeniem układu moczowego. Zakażenie dolnego odcinka dróg moczowych u chorych na cukrzycę stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju odmiedniczkowego zapalenia oraz niewydolności nerek. Zakażenie mięszu nerek obserwuje się u około 80% kobiet chorych na cukrzycę z bakteriomoczem stwierdzanym na początku badania, już po 7 tygodniach.

Nie mniej jednak, należy zwrócić uwagę, że współistnienie cukrzycy **nie upoważnia** do antybiotykoterapii u osób z bezobjawowym bakteriomoczem. Stosowanie antybiotyków w sytuacji bezobjawowego bakteriomoczu u chorego na cukrzycę **jest błędem w sztuce**. Również leukocyturia współistniejąca z bezobjawowym bakteriomoczem nie stanowi wskazania do antybiotykoterapii. Zastosowana antybiotykoterapia może spowodować zastąpienie szczepu wrażliwego szczepem wieloantybiootykoopornym, który jest bardziej zjadliwy.

Etiologia ZUM u chorych na cukrzycę nie różni się istotnie od etiologii tej choroby u osób zdrowych. Głównym czynnikiem wywołującym ZUM u chorych na cukrzycę, podobnie jak u zdrowej populacji, pozostaje *Escherichia coli* (ok. 80% przypadków), natomiast u chorych na cukrzycę obserwuje się większą częstość nawrotów ZUM, mimo dłuższego stosowania antybiotykoterapii. Cechą charakterystyczną ZUM u chorych na cukrzycę jest obecność w moczu bakterii opornych na rutynowo stosowane antybiotyki. W tej populacji obserwuje się większą częstość nawrotów ZUM, niezależnie od czasu antybiotykoterapii oraz częściej niż w innych populacjach dochodzi do zakażeń wywołanych przez bakterie *Proteus sp.*, *Klebsiella sp.* czy *Pseudomonas sp.*; grzyby *Candida albicans* (60% przypadków wśród grzybiczych), *Candida glabrata* i *Candida parapsilosis* (10–15% przypadków). U chorych na cukrzycę wszystkie postaci ZUM występują częściej, a ich przebieg jest zwykle cięższy.

Czynnikami wpływającymi na zwiększenie ryzyka powikłań są: wartość odsetka HbA_{1c}, czas trwania cukrzycy, glukozuria oraz obecność ropomoczu. Prawdopodobieństwo poprawy bądź wyleczenia ZUM zwiększa się zdecydowanie w razie uzyskania dobrego wyrównania metabolicznego, zatem najistotniejszym warunkiem skutecznego leczenia ZUM u chorych na cukrzycę jest normoglikemia i nieobecność glukozy w moczu.

Leczenie empiryczne ZUM u chorych na cukrzycę powinno trwać dłużej (7–14 dni - w zależności od stanu klinicznego chorego oraz wyników badań laboratoryjnych). Cukrzyca stanowi czynnik ryzyka powikłanego ZUM, nie mniej jednak współistnienie cukrzycy nie czyni ZUM powikłanym.

W warunkach POZ spotkają się Państwo najczęściej z 3 sytuacjami klinicznymi:

1. zapaleniem pęcherza moczowego,
 2. nawracającym zapaleniem pęcherza moczowego,
 3. niepowikłanym ostrym bakteryjnym cewkowo-śródmiąższowym zapaleniem nerek.
- Dlatego leczenie osób z tymi trzema postaciami klinicznymi zostały omówione poniżej.

■ A. **Antybiotykoterapia u chorych na zapalenia pęcherza moczowego ma charakter empiryczny i obejmuje następujące leki:**

- **furazydynę** (50 mg doustnie, 4 razy dziennie),
- **trimetoprim** (100 mg doustnie, 2 razy dziennie),
- **trimetoprim + sulfametoksazol** (kotrimoksazol) (160/800 mg 2 razy dziennie),
- **fosfomycynę** (3 g doustnie jednorazowo) (Fosfomycyna podobnie jak nitrofurantoina wykazują in vitro aktywność wobec szczepów ESBL),
- **beta – laktamy** (amoksycylina z kwasem klawulanowym, cefaklor).

Amoksycylina bez inhibitora betalaktamaz **nie powinna być stosowana** ze względu na dużą oporność. **Fluorochinolony powinny być zarezerwowane do leczenia innych postaci ZUM, a nie niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego (co stanowi często popełniany błąd!).**

■ B. **Profilaktyka farmakologiczna nawracających ZUM obejmuje podawanie leków w systemie ciągłym wieczorem (zwykle przez 3-6 miesięcy, w razie potrzeby nawet lata), po stosunku lub w razie wystąpienia objawów.**

a. W profilaktyce ciągłej nawrotów stosuje się:

- | | |
|----------------------------------------------|-------------------------------|
| - kotrimoksazol 240 mg (1 x dz lub 3 x tydz) | - cefaklor 250 mg 1 x dz |
| - trimetoprim 100 mg 1 x dz | - cefaleksynę 250 mg 1 x dz |
| - furazydynę 50 mg 1 x dz | - norfloksacyne 200 mg 1 x dz |

b. W profilaktyce nawrotów ZUM po stosunku płciowym stosuje się:

- | | |
|----------------------------|--------------------------|
| - kotrimoksazol 240-480 mg | - cyprofloksacyne 125 mg |
| - furazydynę 50 mg | - norfloksacyne 200 mg |
| - cefaleksynę 250 mg | - ofloksacyne 100 mg |

Nie należy przy tym zapominać, że w przypadku nawracającego zapalenia pęcherza moczowego najistotniejsze jest niefarmakologiczne postępowanie profilaktyczne, które obejmuje:

- zapewnienie możliwie największej diurezy (>3-4 l),
- częste mikcje (w tym przed snem i wyprzedzające, tj. bez odczuwania parcia na mocz),
- unikanie zaparć,
- wypicie szklanki wody przed i mikcją po stosunku,
- właściwą higienę osobistą (unikanie kąpieli bąbelkowych i dezodorantów intymnych),
- zmianę stosowanej antykoncepcji, przede wszystkim unikanie środków plemnikobójczych,
- sok z żurawiny lub preparaty z ekstraktami z żurawiny,
- dopochwowe podawanie estrogenów.

c. Do doustnych leków pierwszego wyboru u chorych na ostre cewkowo-sródmiaższowe zapalenie nerek zalecanych w leczeniu empirycznym należą:

- cyprofloksacyne 500 -750 mg (2 x dz przez 7 dni – 10 dni) lub 1000 mg 1 x dziennie przez 7 dni,
- lewofloksacyne 250-500 mg (1 x dz przez 7-10 dni) lub 750 mg (1x dziennie przez 5 dni).

Do doustnych leków drugiego wyboru zalecanych, **gdy znana jest lekowrażliwość patogenu należą:**

- kotrimoksazol 960 mg (2 x dz przez 14 dni),
- amoksycylina z klawulanianem 500/125 mg (3 x dz przez 10-14 dni), (podanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym powinno być poprzedzone dożylnym podaniem jednorazowej dawki długo działającego antybiotyku, np. ceftriaksonu, 1g).

Pewien problem kliniczny stanowią zakażenia układu moczowego u chorych na cukrzycę stosujący inhibitory SGLT2 (flozyny) indukujące cukromocz. Leki z tej grupy zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia ZUM około 4-6 krotnie. Brak jest wytycznych co do sposobu postępowania. Oczywiście wydaje się zaprzestanie stosowania leku i leczenie objawowego zakażenia. Nawrót zakażenia po ponownym zastosowaniu leku stanowi przeciwwskazanie do leczenia. Najistotniejsza wydaje się profilaktyka w rozumieniu skrupulatnego przestrzegania higieny intymnej.

Podsumowując, autor niniejszego opracowania ma nadzieję, że pomoże ono uporządkować Państwa wiadomości i ułatwi podjęcie decyzji terapeutycznych. Dla porządku należy przede wszystkim zapamiętać, że:

1. Leczenie empiryczne ZUM u chorych na cukrzycę powinno trwać dłużej (**10–14 dni**).
2. W leczeniu empirycznym **niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego nie należy stosować fluorochinolonów**.
3. Warunkiem skutecznego leczenia ZUM u chorych na cukrzycę jest **dobrze wyrównanie metaboliczne i nieobecność glukozy w moczu**.
4. Cukrzyca **nie stanowi wskazania do antybiotykoterapii** u osób z **bezobjawowym bakteriomoczem**.

Piśmiennictwo:

1. Hooton T.: Urinary tract infection in adults. In: *Comprehensive Clinical Nephrology* (5th edition). Floege J., Johnson R., Feehally J. (edit.), Elsevier, 2015.
2. Naber K., Wullt B., Wagenlehner F.: Antibiotic treatment of uncomplicated urinary tract infection in premenopausal women. *Int J Antimicrob Agents* 2011; Suppl 38: 21-35.
3. Sobel J. D.: Pathogenesis of urinary tract infection. Role of host defenses. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 531-549.
4. Grabe et al.: Guidelines on urological infections. *European Association of Urology* 2015.
5. Gupta K., Hooton T. M., Naber K. G., Wullt B. et al.: International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011; 52(5): e103-120.
6. Dason S., Dason J. T., Kapoor A.: Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol Assoc J* 2011; 5: 316-22.
7. Gupta K., Trautner B. W.: Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *BMJ* 2013; 346: 3140.
8. Turan H., Serefhanoglu K., Torun A. N., Kulaksizoglu M., Pamuk B., Arslan H.: Frequency, risk factors and responsible microorganisms of asymptomatic bacteriuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ipn. J. Infect. Dis.* 2008; 61: 236-238.
9. Zhanel G.G., Nicolle L.E., Harding G.K. Prevalence of asymptomatic bacteriuria and associated host factors in women with diabetes mellitus. The Manitoba Diabetic Urinary Infection Study Group. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 21: 316-322.
10. Wheat L. J.: Infection and diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1980; 3: 187-197.
11. Geerlings S.: Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: epidemiology, pathogenesis and treatment. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31 (suppl 1): 54-57.