

Pilot ispitivanje djelotvornosti i podnošljivosti cefaleksina u infekcijama mokraćnog sustava

**Višnja ŠKERK¹, prof. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog**
Jerko JAKŠIĆ², mr. pharm.
Adela KOLUMBIĆ LAKOŠ², dr. med.
Mirjana MATRAPOZOVSKI², dr. med.
**Velena RADOŠEVIĆ³, dr. med.,
specijalist ginekolog**

- ¹) Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«, Zagreb
²) Pliva Hrvatska d.o.o., Zagreb
³) Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Zagreb

Ključne riječi

*infekcije mokraćnog sustava
liječenje
cefaleksin*

Key words

*urinary tract infections
treatment
cefalexin*

Primljeno: 2007–10–29

Received: 2007–10–29

Prihvaćeno: 2007–12–11

Accepted: 2007–12–11

Stručni članak

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) najčešći su opravdan razlog za propisivanje antimikrobnih lijekova. Cilj ovog prospektivnog rada bio je istražiti kliničku djelotvornost i podnošljivost cefaleksina u liječenju simptomatskih nekomplikiranih IMS. U šestmesečnom razdoblju u 50 ordinacija obiteljske medicine u gradovima Republike Hrvatske i u Urološkoj ambulanti u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević« u Zagrebu, cefaleksinom u dozi 2×1 g po. kroz 8 dana liječeno je 1 000 epizoda simptomatskih nekomplikiranih IMS u 920 žena starijih od 18 godina. Klinička djelotvornost i podnošljivost primijenjenog lijeka ocijenjene su 5–9 dana nakon završenog liječenja. Od ukupno 1 000 liječenih epizoda IMS, bilo je 894 epizode akutnog nekomplikiranog cistitisa (ANC), 26 epizoda akutnog nekomplikiranog pijelonefritisa (ANP), 80 rekurentnih IMS od čega 61 epizoda rekurentnog ANC i 19 epizoda rekurentnog ANP. Kliničko liječenje postiglo se u 920 (92 %) epizoda IMS. Od 80 neizliječenih epizoda u 53 je terapija cefaleksinom prekinuta unutar prvih 72 sata liječenja, u 12 radi izoliranog enterokoka, a u 41 epizodi radi kliničkih neuspjeha. U 27 je ocjena neizliječenja postavljena na redovitoj kontroli. Nije bilo nuspojava liječenja. Urinokultura je prije započete terapije bila učinjena u 380 epizoda. Izolirani uzročnici su bili *E. coli* u 315, *P. mirabilis* u 10 i *Enterococcus* u 12 epizoda IMS. Ovo naše ispitivanje je pokazalo da je cefaleksin u simptomatskim nekomplikiranim IMS djelotvorna, dobro podnošljiva i farmakoekonomski prihvatljiva terapija, te da zaslužuje mjesto u empirijskoj antimikrobnoj terapiji ANC.

Pilot research on the efficacy and tolerability of Cefalexin in the treatment of urinary tract infections

Professional article

Urinary tract infections (UTI) are the most common reason for justified prescription of antimicrobial drugs. The aim of this prospective research was to investigate clinical efficacy and tolerability of cefalexin in the treatment of symptomatic uncomplicated UTI. In a six month period, in 50 general practitioners' offices throughout Croatia as well as in the Outpatient Department for Urinary Tract Infections at the University Hospital for Infectious Diseases »Dr Fran Mihaljevic« in Zagreb, cefalexin 2×1 g p.o. was used for 8 days to treat 1 000 episodes of symptomatic uncomplicated UTIs in 920 women older than 18 years. Clinical efficacy and tolerability of the drug were rated 5–9 days after completion of treatment. Out of the total of 1 000 treated UTI episodes, 894 accounted for acute uncomplicated cystitis (AUC), 26 for acute uncomplicated pyelonephritis (AUP), 80 recurrent UTIs of which 61 episodes of recurrent AUC and 19 episodes of recurrent AUP. Clinical cure was recorded in 920 (92 %) of UTI episodes. Out of 80 uncured episodes, in 53 cefalexin therapy was terminated within the first 72 hours of treatment, in 12 episodes due to an isolated enterococcus, and in 41 due to clinical failure. In 27 episodes the uncured outcome was recorded during regular follow-up visit. There were no treatment side effects recorded. Urine culture was analysed in 380 episodes before the initiation of therapy. Isolated pathogens were *E. coli* in 315, *P. mirabilis* in 10 and *Enterococcus* in 12 episodes of UTI. This research has shown that cefalexin in symptomatic uncomplicated UTIs is an efficacious, well tolerated and pharmaco-economically acceptable therapy and that it deserves its place in the empirical antimicrobial therapy of AUC.

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) općenito su druge po učestalosti infekcije ljudi, a najčešće su bakterijske infekcije. Najčešći su razlog za opravdano propisivanje antimikrobnih lijekova. IMS je naziv za infekciju na bilo kojem dijelu urotrakta [1]. To je heterogena skupina kliničkih sindroma i bolesti počam od asimptomatske bakteriurije do akutnog pijelonefritisa s urosepsom [2].

IMS se dijele na akutni nekomplicirani cistitis žene, akutni nekomplicirani pijelonefritis žene, komplicirane IMS i IMS u muškaraca, asimptomatsku bakteriuriju i rekurentne IMS bilo da se radi o relapsu ili reinjektu [3, 4].

Cilj ove prospektivne nekomparativne, nerandomizirane pilot studije bio je istražiti kliničku djelotvornost i podnošljivost cefaleksina u liječenju simptomatickih nekompliciranih IMS.

Bolesnici i metode

U šestmesečnom razdoblju od 1.7.2006. – 31.12.2006. godine u 50 ordinacija obiteljske medicine u gradovima Republike Hrvatske – Zagreb, Split, Rijeka, Zadar, Pula, Osijek, Slavonski Brod, Varaždin, Karlovac, Labin – i u Urološkoj ambulanti u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević« u Zagrebu, cefaleksinom je liječeno 1 000 epizoda simptomatickih nekompliciranih IMS u 920 žena starijih od 18 godina. Dijagnoza je u svih bolesnica postavljena na temelju kliničke slike, a u većine i biokemijskom pretragom mokraće, pretragom test trakom – testom leukocitne esteraze i testom nitrita, mikroskopskim pregledom sedimenta urina pod velikim povećanjem te urinokulturom. Mokraća za pretrage uzimana je metodom čistog srednjeg mlaza i to uzorak prve jutarnje mokraće ili uzorak mokraće nakon barem 3 sata nemokrenja.

Akutni nekomplicirani cistitis (ANC) žene akutna je sporadična nekomplicirana infekcija mokraćnog mjehura žena u premenopauzi koje nisu trudne, bez urinarnih simptoma 4 tjedna prije ove epizode, bez vrućice, bez prisutnosti komplicirajućih čimbenika za IMS. Tipični simptomi su dizurija, urgencija, učestalo mokrenje, te suprapubična bol. Dijagnoza se potkrepljuje nalazom ≥ 10 leukocita/mL mokraće ili pozitivnim testom leukocitne esteraze \pm pozitivnim testom nitrita. Za dijagnozu ANC nije potreban dokaz signifikantne bakteriurije ($\geq 10^3$ bakt/mL).

Akutni nekomplicirani pijelonefritis (ANP) akutna je upala bubrega žena u premenopauzi koje nisu trudne, praćena signifikantnom bakteriurijom. Tipični simptomi su vrućica, mukla bol lumbalno, opći simptomi infekta. Potrebno je isključiti druge dijagnoze i abnormalnosti urotrakta. Za dijagnozu ANP potreban je nalaz ≥ 10 leukocita/mL mokraće ili pozitivan test leukocitne esteraze \pm pozitivan test nitrita. Signifikantna bakteriurija za ANP je $\geq 10^4$ bakt/mL. U ovu studiju uključene su samo klinički blaže epizode ANP, odnosno one u kojih tjelesna

temperatura bolesnice nije prelazila 38 °C i koje su mogle uzimati lijek peroralno.

Rekurentne IMS – rekurentni nekomplicirani cistitis i rekurentni nekomplicirani pijelonefritis – su najmanje tri epizode ANC ili ANP dokazane u kulturi u posljednjih 12 mjeseci ili dvije epizode u posljednjih 6 mjeseci u žena bez strukturnih/funkcionalnih abnormalnosti urotrakta. Za dijagnozu je potreban nalaz od ≥ 10 leukocita/mL i signifikantna bakteriurija za ANC $\geq 10^3$ bakt/mL, a za ANP $\geq 10^4$ bakt/mL.

Antimikrobno liječenje

Ovo je prospektivna, nekomparativna, nerandomizirana studija. Sve istraživane epizode ANC i ANP liječene su empirijski cefaleksinom u dozi 2 \times 1 g. po. i nisu konsekutivno uključivane u studiju. Predviđena duljina liječenja bila je 8 dana. Kriteriji za isključivanje iz ispitivanja su bili urinokulturom izoliran uzročnik rezistentan na cefaleksin, izostanak kliničkog poboljšanja nakon barem 48 sati liječenja te pojava nuspojava.

Kada je epizoda IMS liječena cefaleksinom punih 8 dana, klinička djelotvornost i podnošljivost primijenjenog liječenja ocjenjene su 5–9 dana nakon završenog liječenja.

Sve epizode IMS liječene su cefaleksinom prema nađenju nadležnog liječnika. Podaci su prikupljeni prema posebnom upitniku i naknadno brojčano obrađeni.

Klinička djelotvornost:

- izlječenje: potpun nestanak kliničkih simptoma pa daljnja terapija nije potrebna,
- poboljšanje: nekompletno povlačenje kliničkih simptoma, ali daljnja terapija nije potrebna,
- neizlječenje: bez poboljšanja ili progresija kliničkih simptoma te je potrebno daljnje liječenje.

Rezultati

Od ukupno 1000 epizoda IMS bilo je:

- 894 epizoda akutnog nekompliciranog cistitisa,
- 26 epizoda akutnog nekompliciranog pijelonefritisa,
- 80 epizoda rekurentnih IMS od čega:
 - 61 epizoda rekurentnog nekompliciranog cistitisa i
 - 19 epizoda rekurentnog nekompliciranog pijelonefritisa.

Kliničko izlječenje postiglo se u 920 (92 %) epizoda IMS, a kliničko neizlječenje u 80 epizoda. U 53 epizode IMS terapija cefaleksinom je prekinuta treći dan liječenja, u 12 radi izoliranog enterokoka, a u 41 epizodi radi kliničkog neuspjeha. U ostalih 27 epizoda ocjena neizlječenja postavljena je na kontroli 5–9 dana nakon završenog liječenja. Od ukupno 80 epizoda rekurentnih IMS klinički izlječeno bilo je 45 epizoda.

Leukociturija je dokazana u 650 epizoda, a leukociturija i bakterijuriya u 308 epizoda.

Urinokultura je prije započete terapije bila učinjena u 380 epizoda. U 18 epizoda urinokultura je bila sterilna, a u 25 kontaminirana.

Izolirani uzročnici su bili:

<i>E. coli</i>	315	(93,5%)
<i>P. mirabilis</i>	10	(3,0%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	12	(3,5%)
Ukupno:	337	

Od ukupno 337 bakteriološki dokazanih IMS, kontrolna urinokultura je učinjena u 20 i u svih je bila sterilna. Nije bilo nuspojava liječenja

Diskusija i zaključak

Već niz godina cefaleksin (C) se nalazi u preporukama za antimikrobno liječenje i profilaksu IMS [5–9]. Cefaleksin je polusintetski antimikrobni lijek, cefalosporin prve generacije i druge grupe [10]. Djeluje baktericidno kočenjem sinteze stanične stijenke bakterije. Njegov antibakterijski spektar uključuje gram-pozitivne i gram-negativne bakterije. Djeluje na stafilokoke, uključujući koagulaza pozitivne i koagulaza negativne i sojeve koji stvaraju penicilinazu, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (osim penicilin rezistentnih). Od gram-negativnih uzročnika osjetljivi su *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Neisseria spp.*, *Moraxella catarrhalis* i *Haemophilus influenzae* [11].

Cefaleksin je stabilan u kiselom želučanom soku. Brzo se i potpuno apsorbira ako se uzima natašte. Hrana samo usporava apsorpciju. Poluvrijeme eliminacije iznosi oko 1 sat kad se uzima natašte, a oko 1,5 sat kad se cefaleksin uzima s hranom. U osoba s bubrežnom insuficijencijom poluvrijeme eliminacije se produljuje ovisno o klirensu kreatinina. Poluvrijeme eliminacije je produljeno i u novorođenčadi zbog nezrelosti bubrežne funkcije. U osoba s normalnom bubrežnom funkcijom nema nakupljanja i cjelokupna doza se izluči tijekom 24 sata. U bolesnika na hemodijalizi poluvrijeme eliminacije je približno kao u bolesnika s klirensom kreatinina 25 mL/min.

Cefaleksin se dobro raspodjeljuje u većini tkiva i tjelesnih tekućina. Ima ga u sluzi, sekretu dišnih organa, posteljici, mlijeku, prostati, bubregu, jetri i ostalim organima, intersticijskoj tekućini, kostima i zglobovima. Oko 95 % cefaleksina izluči se u aktivnom obliku mokraćom [12].

Laboratorijsko i kliničko iskustvo ne pokazuje dokaze teratogenosti no cefaleksin se u trudnoći treba primjenjivati s oprezom. Nuspojave cefaleksina su rijetke i blage, a najčešće su probavne smetnje i reakcije preosjetljivosti.

Rezistencija *E. coli* na cefaleksin u Hrvatskoj u razdoblju od 2002. do 2006. godine bila je relativno niska

(2002.– 11 %, 2003.– 9 %, 2004.– 9 %, 2005.– 11 % i 2006.– 8 %) uz također relativno mali broj intermedijarno osjetljivih sojeva (2002.– 5 %, 2003.– 4 %, 2004.– 6 %, 2005.– 8 % i 2006.– 5 %) [13–17]. S obzirom da je *E. coli* općenito najčešći uzročnik IMS te da uzrokuje > 80 % svih nekomplikiranih IMS opravdana je empirijska primjena cefaleksina u liječenju nekomplikiranih IMS [1, 18].

Prema ISKRA hrvatskim nacionalnim smjernicama za antimikrobno liječenje i profilaksu IMS (<http://iskra.bfm.hr>) cefaleksin se preporučuje kao empirijska terapija akutnog nekomplikiranog cistitisa u žena te za antimikrobnu profilaksu rekurentnog ANC i ANP [19]. U etiološki dokazanim IMS cefaleksin se može primijeniti kao ciljana terapija. Cefalexin se može primijeniti tijekom cijele trudnoće u ciljanoj terapiji akutnog cistitisa i pijelonefritisa, asimptomatskoj bakterijuri i u profilaksi.

Mogući prigovor ovom ispitivanju je što se inzistiralo samo na ocjeni kliničke djelotvornosti i podnošljivosti. Ukupno 894 ispitivane epizode bile su ANC u kojem se terapija ordinira prema kliničkim simptomima i nije obavezno prije započete terapije i na kontroli učiniti urinokulturu. Tako se i u svakodnevnoj kliničkoj praksi djelotvornost provedenog antimikrobnog liječenja ANC ocjenjuje klinički [20].

Cefaleksin se na tržištu nalazi u obliku kapsula i filmom obloženih tableta. Filmom obložene tablete cefaleksina ekonomski su isplativije s obzirom da je liječenje film tabletama u dozi 2×1 g kroz 8 dana jeftinije za 28 % od liječenja kapsulama u identičnoj dozi i trajanju.

Ovo naše ispitivanje o djelotvornosti i podnošljivosti cefaleksina u nekomplikiranih simptomatskih IMS pokazalo je da je cefaleksin djelotvoran i siguran lijek, a u formi film tableta i ekonomski povoljan.

Literatura

- [1] Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infection. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles & Practice of Infectious Diseases. New York: Elsevier/Churchill Livingstone; 2005:865–905.
- [2] Naber KG, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, et al. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections, European Association of Urology; 2006.
- [3] Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis 1992;15(suppl 1):S216–27.
- [4] Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE with modifications by a European Working Party (Norrby SR). General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Taufkirchen, Germany: The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 1993;294–310.
- [5] Škerk V. Infekcije urinarnog trakta. Medicus. 1999;8:207–13.

- [6] Škerk V. Infekcije mokraćnog sustava – novosti u patogenezi i liječenju. *Medicus*. 2003;12:197–204.
- [7] Škerk V, Krhen I, Kalenić S, et al. Guidelines for antimicrobial treatment and prophylaxis of urinary tract infections. *Lijec Vjesn* 2004;126:169–81.
- [8] Škerk V, Tambić Andrašević A, Andrašević S, et al. Guidelines for antimicrobial treatment and prophylaxis of urinary tract infections – year 2006. *Infektol Glas* 2006, 26:47–52.
- [9] Car J, Skheikh A. Recurrent urinary tract infection in women. *BMJ* 2003;327:1204.
- [10] Greenwood D. β -lactam antibiotics: cephalosporins. U Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ. ur. *Antibiotic and chemotherapy*. Edinburg: Churchill Livingstone; 2003:185–223.
- [11] Uputa o lijeku Ceporex
- [12] Uputa o lijeku Cefalin
- [13] Tambić T, Tambić Andrašević A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2002.g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2003.
- [14] Tambić T, Tambić Andrašević A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2003. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2004.
- [15] Tambić T, Tambić Andrašević A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2004. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2005.
- [16] Tambić T, Tambić Andrašević A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2005. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2006.
- [17] Tambić T, Tambić Andrašević A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2006. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2007.
- [18] Andrašević S. Research on urinary tract infection pathogens and their susceptibility to antimicrobial agents in outpatients and inpatients treated at the University Hospital for Infectious Diseases »Dr Fran Mihaljević«, Zagreb (Master's Thesis). Zagreb: School of Medicine; 2006.
- [19] ISKRA smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava – hrvatske nacionalne smjernice 2007. <http://iskra.bfm.hr>