

ZNAČAJ DUŽINE EMPIRIJSKE TERAPIJE NORFLOKSACINOM U LEČENJU NEKOMPLIKOVANIH INFEKCIJA DONJEG UROTRAKTA

Bratislav Vasiljević¹, Darko Laketić¹, Zvonimir Pešić¹, Jelena Stojiljković², Srđan Mijatović¹ i Bojan Milošević³

U radu je ispitivan značaj dužine terapije Norfloksacin-om kao monoterapije u lečenju infekcija donjeg urinarnog trakta i kolika je efikasnost ovog antibiotika u sadašnjem vremenu jer u dužem vremenskom periodu nije korišćen (bio je nedostupan na našem tržištu).

Ispitivano je 80 bolesnika sa infekcijom donjeg urotrakta. Bolesnici su podeljeni na dve grupe u odnosu na dužinu terapije i godine starosti. Pre i nakon terapije bolesnici su podvrgnuti sledećim ispitivanjima: klinički pregled, urin (opšti nalaz), krvna slika, sedimentacija, urea, kreatinin, urinokultura, EHO urotrakta.

Ne postoji statistički značajna razlika u broju bolesnika sa infekcijom donjeg urotrakta nakon 3 i 7 dana terapije Norfloksacin-om. Najčešći uzročnik infekcije donjeg urotrakta je bila *Escherichia coli*. Ne postoji statistički značajna razlika u broju bolesnika sa infekcijom donjeg urotrakta nakon terapije Norfloksacin-om u odnosu na godine.

Nema razlike u efektima Norfloksacin-a kod grupe kod koje je terapija trajala tri u odnosu na grupu gde je terapija trajala sedam dana. Takođe, nema razlike u efektima Norfloksacin-a bez obzira na starost bolesnika. *Acta Medica Medianae* 2008;47(4):5-8.

Ključne reči: infekcija, norfloksacin, donji urotrakt, uroantiseptik

Urološko odeljenje Zdravstvenog centra Toplica u Prokuplju¹
Farmaceutska kuća Slavamed²
Klinika za hirurgiju Kliničkog centra u Kragujevcu³

Kontakt: Bratislav Vasiljević
Urološko odeljenje Zdravstvenog centra "Toplica"
Ul. Pasjačka b.b.
18400 Prokuplje
Tel.: 027/324000

Uvod

Norfloksacin je peroralni baktericidni uroantiseptik iz grupe hinolona. Vrlo je delotvoran protiv većine gram-negativnih bakterija (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providentia*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Citrobakter*, *Serratia*, *Pseudomonas*) i nekih gram-pozitivnih bakterija (stafilokoke)(1).

Posle peroralne primene, Norfloksacin se brzo ali nepotpuno apsorbuje (30-40%). Najvišu serumsku koncentraciju postiže 60 do 90 minuta nakon peroralne primene. U mokraći postiže 200 do 300 puta više koncentracije nego u serumu. Vreme polueliminacije iznosi dva i po do četiri i po sata (2).

U savremenoj kliničkoj praksi postoje mnogobrojne dileme oko dužine antibiotske terapije kod infekcija donjeg urotrakta (3). Ranije je standardan način lečenja bio 7 do 10 dana antibiotske terapije, dok se danas terapija u trajanju od tri dana smatra najmanje ravnopravnim načinom lečenja (4). Takođe, postoje problemi vezani za efikasnost antibiotika u odnosu

na starost bolesnika, kao i promenljiva rezistencija bakterija na antibiotike (5).

Cilj studije

Cilj ispitivanja bio je da se ispita efikasnost Norfloksacin tableta kao monoterapije u lečenju infekcija donjeg urinarnog trakta u odnosu na dužinu lečenja. Takođe, ispitano je kolika je ukupna efikasnost ovog antibiotika u sadašnjem vremenu, jer ovaj lek nije korišćen na našem tržištu u jednom dužem vremenskom periodu.

Materijal i metode

Ispitivana je efikasnost Norfloksacin tableta kod 80 bolesnika obolelih od infekcije donjeg urotrakta na Urološkom odeljenju u Prokuplju. Ovim istraživanjem je obuhvaćen period od početka bolesti do 15. dana od početka bolesti.

Prosečna starost bolesnika bila je 59 godina. Bolesnici su podeljeni u dve grupe od po 40 bolesnika u odnosu na dužinu terapije (prva grupa 3 dana i druga grupa 7 dana terapije).

Takođe, bolesnici su podeljeni u dve grupe od po 40 bolesnika u odnosu na starost (prva grupa do 45 godina i druga grupa od 46 i više godina). Prosečna starost bila je 41 godina u prvoj i 64 godine u drugoj grupi.

Dat je savet za adekvatni higijensko-dijetetski režim ishrane, jer resorpcija leka zavisi i od tog parametra.

Za statističku procenu ciljeva istraživanja korišćen je Willcoxon-ov test.

Bolesnici su obrađivani na sledeći način: kliničkim pregledom, opštim nalazom urina, analizom krvne slike, sedimentacije, uree, kreatinina, urinokulture srednjeg mlaza urina, EHO-om urotrakta. U cilju isključenja komplikovanih infekcija urotrakta kod 9 (devet) bolesnika urađen je Rtg urotrakta a kod 3 (tri) je urađena intravenska urografija.

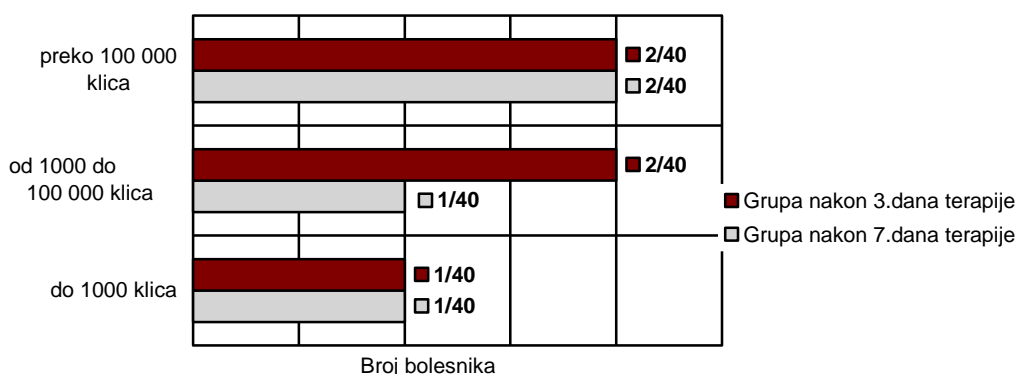
Nalaz pozitivne urinokulture i klinički i laboratorijski znakovi infekcije donjeg urotrakta bili su signifikantani.

Ispitivanje je obavljano na početku bolesti i 3-5 dana nakon prestanka terapije.

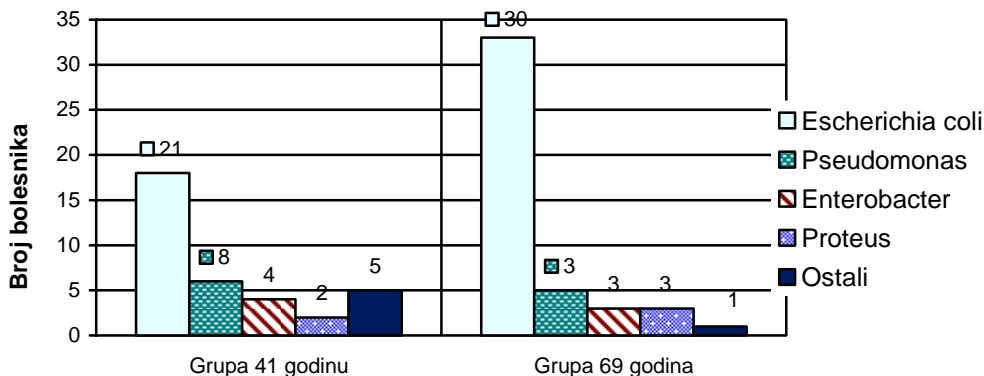
Primenjene su tablete Norfloksacina od 400 mg. Lek je davan oralno, u dozi od 400 mg dva puta dnevno tokom 3-7 dana.

Rezultati

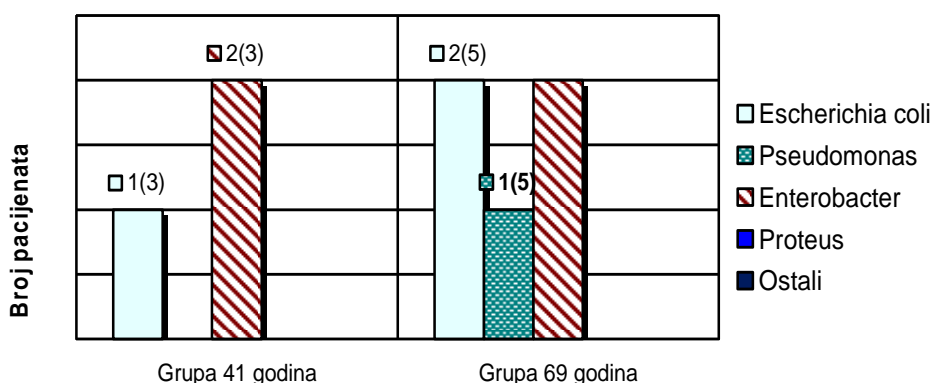
Na Grafikonu 1. prikazani su bolesnici sa infekcijom urina nakon tri i sedam dana terapije. Nakon terapije Norfloksacinom, koja je trajala tri dana, broj bolesnika sa infekcijom bio je 5 (12,5%). Od tog broja, kod jednog bolesnika broj izolovanih klica se kretao u rasponu do 103/ml urina, kod dva u rasponu 103-105/ml urina, dok je kod dva bolesnika broj izolovanih klica bio preko 105/ml urina. Nakon sedmodnevne terapije Norfloksacin-om broj bolesnika sa infekcijom je bio 4 (10%). Od tog broja, kod jednog bolesnika broj izolovanih klica kretao se u rasponu do 103/ml urina i u rasponu 103-105/ml urina, dok je kod dva broj izolovanih klica bio preko 105/ml urina.



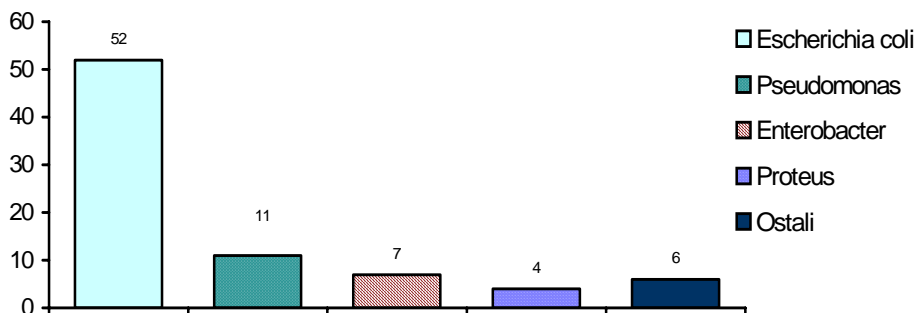
Grafikon 1. Bolesnici sa infekcijom urina nakon tri i sedam dana terapije norfloksacinom



Grafikon 2. Uzročnici infekcije donjeg urotrakta pre terapije norfloksacinom u odnosu na godine bolesnika



Grafikon 3. Uzročnici infekcije donjeg urotrakta nakon terapije norfloksacinom u odnosu na godine bolesnika



Grafikon 4. Najčešći uzročnici infekcije donjeg urotrakta

Na osnovu statističke analize utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u broju bolesnika sa infekcijom donjeg urotrakta nakon 3 i 7 dana terapije Norfloksacin-om ($p < 0,001$).

Na Grafikonu 2. su prikazani uzročnici infekcije donjeg urotrakta pre terapije Norfloksacin-om u odnosu na godine bolesnika. U grupi od 40 bolesnika sa prosečnom 41-om godinom kod 21-og bolesnika infekcija donjeg urotrakta uzrokovana je *Escherichia coli*, kod 8 (osam) *Pseudomonas*-om, kod 4 (četiri) *Enterobacter*-om, kod 2 (dva) *Proteus*-om i kod 5 (pet) bolesnika ostalim uzročnicima. Kod grupe od 40 bolesnika sa prosekom 69 godina, kod 30 (trideset) bolesnika infekciju donjeg urotrakta uzrokovala je *Escherichia coli*, kod 3 (tri) bolesnika *Pseudomonas*, *Enterobacter* i *Proteus* i kod jednog je to bio drugi uzročnik.

Na Grafikonu 3. su prikazani uzročnici infekcije donjeg urotrakta nakon terapije Norfloksacin-om u odnosu na godine bolesnika. Kod grupe od 3 (tri) bolesnika prosečne starosti 41 godina, koji su nakon terapije imali infekciju donjeg urotrakta, kod jednog je uzročnik infekcije bila *Escherichia coli*, dok je kod dva bolesnika uzročnik *Enterobacter*. Kod grupe od 5 (pet) bolesnika prosečne starosti 69 godina, koji su nakon terapije imali infekciju donjeg urotrakta, kod dva je uzročnik infekcije bila *Escherichia coli*, kod jednog *Pseudomonas*, dok je kod dva bolesnika uzročnik *Enterobacter*.

Kliničke simptome infekcije urotrakta nakon terapije Norfloksacinom imali su svi bolesnici sa nalazom u urinu.

Na osnovu statističke analize utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u broju bolesnika sa infekcijom donjeg urotrakta kod grupe sa prosekom godina 41 nakon terapije Norfloksacin-om u odnosu na grupu sa prosečnih 69 godina ($p < 0,001$).

Na Grafikonu 4. su prikazani najčešći uzročnici infekcije donjeg urotrakta. Najčešći uzročnik je bila *Escherichia coli*. *Escherichia coli* poseduje izraženu sposobnost da adherira na uroepitel što uz smanjenu lokalnu produkciju polisaharida (otežavaju adheziju mikroorganizma) u starosti dovode do čestih infekcija donjeg urotrakta (6).

Diskusija

Razlika u efikasnosti između trodnevne i sedmodnevne terapije nije statistički značajna.

Razlog u gotovo identičnim rezultatima je u tome što se sterilizacija urina postiže već nakon prvog dana terapije te nema bitne razlike u dužini terapije od 3 (tri) i 7 (sedam) dana (7).

Najčešći uzročnik bila je *Escherichia coli*, koja je odlično reagovala na norfloksacin (8). Analizom rezistencije bakterija na antibiotik dolazi se do rezultata da se samo kod 8/80 (10%) izolata javlja rezistencija. Relativno nizak stepen rezistencije se tumači time što Norfloksacin nije korišćen duži vremenski period a upravo visoka rezistencija nastaje uglavnom kao rezultat nekritične primene antibiotika (9). Za ispitivanje multiple rezistencije uzročnika na antibiotike koristi se Index multiple antibiotske rezistencije (MAR). Metoda određivanja vrednosti MAR indeksa opisana je 1983. godine od strane Krupermana (10).

Analizom najčešćih uzročnika infekcije vidi se da je *Escherichia coli* najčešći uzročnik infekcije u obe grupe ali dominantno u starijoj grupi, što je u skladu sa nalazima drugih autora (11). To autori objašnjavaju činjenicom da upravo sa rastom godina bolesnika raste i učešće ove bakterije kao izazivača infekcije urotrakta, verovatno kao posledica smanjenja lokalne otpornosti uroepitela na pomenuti mikroorganizam (12). Takođe, razlog leži u tome što sam proces starenja utiče na donji urinarni trakt tako što izaziva fibrozu zida bešike i ultrastrukturne promene na detrusoru (13). Opisano je smanjenje kontrakcione sposobnosti detrusora povezano sa starenjem (14). Takođe, nešto veći broj bolesnika sa infekcijom urotrakta nakon terapije Norfloksacin-om pripadao je starijoj grupi, verovatno iz razloga što je uroepitel kod starijih ljudi prijemčljiviji za infekciju zbog oslabljene kontraktilnosti detrusora i smanjene lokalne ćelijske otpornosti na adheziju mikroorganizama (15,16).

Zaključak

Nema razlike u efektima Norfloksacin-a kod grupe kod koje je terapija Norfloksacin-om trajala tri u odnosu na grupu gde je terapija trajala sedam dana. Takođe, nema razlike u efektima leka bez obzira na starost bolesnika.

Tri dana lečenja mogu se uzeti kao standardna dužina lečenja zbog značajne uštede i identičnih postterapijskih efekata a Norfloksacin je pogodan za korišćenje i kod starije populacije zbog dobre efikasnosti, niskih neželjenih efekata i svog profila davanja.

Literatura

- Gobernado M, Valdes L, Alos JI, Garcia-Rey C, Dal-Re R, Garcia-de-Lomas J. Quinolone resistance in female outpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: Age-related differences. *Rev Esp Quimioterap* 2007;20:206-10.
- Pippo T, Pitkjarvi T, Salo SA. Three-day versus seven-day treatment with norfloxacin in acute cystitis. *Current therapeutic research* 1990;47:644-53.
- Karlowsky JA, Hoban DJ, DeCorby MR, Laing NM, Zhanel G. Fluoroquinolone-Resistant Urinary Isolates of *Escherichia coli* from outpatients Are Frequently Multidrug Resistant: Results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance-Quinolone Resistance Study. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2251-2.
- Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, Morin M, Grenier-Gosselin L, Rochette L. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women; a double-blind randomized controlled trial. *J Canad Medical Associat* 2004;4:469-73.
- Nys S, Terporten PH, Hoogkamp-Korstanje JA, Stobberingh E. Trends in antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* isolates from urology services in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2005; 151:1-7.
- Hald T, Horn T. The human urinary bladder in ageing. *Br J Urol* 1998;82:59-64.
- Russo TA, Stapleton A, Wenderoth S, Hooton TM, Stamm WE. Chromosomal restriction fragment length polymorphism analysis of *Escherichia coli* strains causing recurrent urinary tract infections in young women. *J Infect Dis* 1995;172(2):440-5.
- Mc Isaac WJ, Low DE, Biringer A, Pimlott N, Evans M, Glazier R. The impact of empirical management of acute cystitis on unnecessary antibiotic use. *Arch intern Med* 2002;162:600-5.
- Truls E, Johansen B. Nosocomially acquired urinary tract infections in urology departments. Why an international prevalence study is needed in urology. *J Antimicrob Chemother* 2004;1:30-4.
- Uzunovic-Kamberovic S. Antibiotic resistance of coliform organisms from community-acquired urinary tract infections in Zenica-Doboj Canton, Bosnia and Herzegovina. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:344-8.
- Potić M. Korelacija između bakterioloških, laboratorijskih i kliničkih parametara nozokomijalnih infekcija urinarnog trakta. *Acta Medica Medianae* 2007; 46(2):5-8.
- Drekonja DM, Johnson JR. Urinary Tract Infections. Primary Care. *Clinics in Office Practice* 2008; 35(2):345-67.
- Marković V. Uticaj starenja na detrusor i funkciju bešike u "Bolesti prostate" Savremena administracija 2000. str 47-8.
- Finer G, Landau D. Pathogenesis of urinary tract infections with normal female anatomy. *Lancet Infect Dis* 2004;4(10):631-5.
- Beyer I, Mergam A, Benoit F, Theunisson C, Peppersack T. Management of urinary tract infections in the elderly. *Z Gerontol Geriat* 2001; 34(2):153-7.
- Sahm DF, Thornsberry C, Mayfield DC, Jones ME, Karlowsky JA. Multidrug-Resistant Urinary Tract Isolates of *Escherichia coli*: Prevalence and Patient Demographics in the United States in 2000. *J Antimicrob Chemother* 2001;45:1402-6.

SIGNIFICANCE OF THERAPY LENGTH WITH NORFLOXACIN TREATMENT OF LOWER URINARY TRACT INFECTION

Bratislav Vasiljevic, Darko Laketic, Zvonimir Pesic, Jelena Stojilkovic, Srdjan Mijatovic and Bojan Milosevic

The aim of the paper was to examine the significance of the therapy with Norfloxacin as monotherapy in the treatment of the lower urinary tract infection and to examine the effectiveness of this antibiotic nowadays as it has not been used for a long time (it was not available on our market).

Eighty patients with the lower urinary tract infection were examined. Patients were divided into two groups according to the length of therapy and the age of patients. Before and after the therapy, some examinations were done: clinical check – up, urinary analysis (general check – up), KSL, SE, urea, creatinin, urino – culture, urinary tract EHO.

There was no statistically significant difference in the number of patients with the lower urinary tract infections after 3 and 7 days of therapy with Norfloxacin. Often, the cause of this infection was *Escherichia coli*. The highest frequency of this infection was reported in the aged and female population. There was no statistically significant difference in the number of the patients with the lower urinary tract infection after the therapy with Norfloxacin in relation to the age.

There were no differences in the effects of the medicine between the group whose therapy lasted for 3 days and the group whose therapy lasted for 7 days. There was no difference in the effects of the medicine without regard to the age of the patients, too. *Acta Medica Medianae* 2008;47(4):5-8.

Key words: infection, Norfloxacin, urinary tract, lower urinary tract, uroantiseptic