

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wydział Farmaceutyczny

mgr farm. Urszula Grzegorzek

„Analiza wpływu flozyn na częstość ZUM”

Praca w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

Kierownik specjalizacji: dr hab. n. farm. Andrzej Czyrski

WSTĘP

Zakażenia układu moczowego (ZUM) stanowią około 10-20% wszystkich zakażeń pozaszpitalnych i około 40-50% zakażeń szpitalnych. 80% spośród zakażeń szpitalnych wiąże się z obecnością cewnika [1], ale występuje wiele innych aspektów sprzyjających rozwojowi zakażenia.

Zebrano dane pacjentów Zakładu Opiekuńczo-Leczniczego dotyczące wybranych czynników wpływających na podatność na tego rodzaju zakażenie (choroby takie jak cukrzyca, niewydolność nerek, obecność cewnika w układzie moczowym, zlecony lek z grupy flozyn - inhibitorów SGLT-2 – dapagliflozyna lub empagliflozyna).

W pracy podjęto próbę analizy występowania ww. czynników, chcąc przede wszystkim zbadać, czy zlecony lek grupy flozyn istotnie wpływa na prawdopodobieństwo wystąpienia ZUM.

W badaniu retrospektywnym grupa badana stanowiła wszystkich pacjentów przebywających w strukturach ZOL w badanym roku 2023.

U 28% pacjentów z grupy badanej stosowano w leczeniu leki z grupy flozyn (u 26% lek dapagliflozyna). W wyodrębnionej grupie, w której potwierdzono ZUM grupa pacjentów przyjmujących flozyny stanowiła 38% (około 36% pacjentów przyjmujących lek dapagliflozyna).

Zgłoszone do działu epidemiologii zakażenie układu moczowego ZUM na tym oddziale w badanym roku dotyczyło 61% wszystkich pacjentów.

DEFINICJA I PODZIAŁ ZUM

ZUM to obecność drobnoustrojów w drogach moczowych powyżej zwieracza pęcherza moczowego, rosnących na podłożach rutynowo stosowanych w laboratoriach mikrobiologicznych.

Klasyfikacja ZUM w zależności od przebiegu naturalnego i koniecznego postępowania diagnostycznego oraz leczniczego:

- 1) bakteriomocz bezobjawowy
- 2) ostre zapalenie pęcherza moczowego u kobiety
- 3) nawracające zapalenie pęcherza moczowego u kobiety
- 4) niepowikłane ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek u kobiety
- 5) powikłane ZUM

Bakteriomocz bezobjawowy - obecność bakterii (jednego lub więcej szczepów) w mianie ≥ 10 do 5 CFU, niezależnie od sposobu pobrania próbki moczu (ze środkowego strumienia, czy przez cewnik w drogach moczowych) u osoby bez podmiotowych i przedmiotowych objawów ZUM.

Powikłane ZUM:

- każde ZUM u mężczyzny
- ZUM u kobiet z zaburzeniem utrudniającym odpływ moczu lub z upośledzeniem ogólnoustrojowych lub miejscowych mechanizmów obronnych
- ZUM wywołane nietypowymi drobnoustrojami

Niepowikłane ZUM - występuje u kobiet z prawidłowym układem moczowo-płciowym oraz bez zaburzeń mechanizmów obronnych, wywołane przez drobnoustroje typowe dla ZUM.

ETIOLOGIA

W prawidłowych warunkach w drogach moczowych nie ma bakterii rosnących na podłożach rutynowo używanych w laboratoriach mikrobiologicznych. Wyjątek stanowi dalszy odcinek cewki moczowej, w której bytują głównie saprofityczne gronkowce koagulozoujemne (np. *Staphylococcus epidermidis*), pałeczki pochwowe (*Haemophilus vaginalis*), paciorkowce

niehemolizujące, maczugowce i pałeczki kwasu mlekowego. Wraz z florą bakteryjną pochwy zapobiegają one kolonizacji przez bakterie uropatogenne i rozwojowi ZUM.

Mocz jest bardzo dobrą pożywką dla większości drobnoustrojów, a bakterie słabo rosnące w moczu rzadko wywołują ZUM.

Niepowikłane i nawracające zapalenie pęcherza moczowego wywoływane jest przez:

- *Escherichia coli* - 70-95 % przypadków. Jest to główna bakteria prawidłowej mikrobioty jelita grubego.

- *Staphylococcus saprophyticus* – 5-10% przypadków

- *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.* – poniżej 5% przypadków

Powikłane ZUM wywoływane jest przez *Escherichia coli* u poniżej 50% przypadków, większy udział mają drobnoustroje *Enterococcus* (do 20% przypadków), *Klebsiella* (10-15% przypadków), *Pseudomonas* (około 10% przypadków), *Proteus mirabilis* oraz więcej niż 1 patogen.

Bakteriomocz bezobjawowy u kobiet jest najczęściej spowodowany przez *E. coli*. U chorych z długotrwale utrzymywanym cewnikiem w pęcherzu moczowym zwykle obecnych jest kilka drobnoustrojów, wśród nich często *Pseudomonas spp.* i bakterie ureazododatnie (np. *Proteus spp.*).[2]

Zakażenia układu moczowego u osób przebywających w domach długoterminowej opieki medycznej rozpoznaje się na podstawie objawów klinicznych. Mocz pobiera się na posiew przed podaniem antybiotyku. Przyczyną mogą być pałeczki Gram(-) z rodziny *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp.*, paciorkowce gr. B, *Staphylococcus ureus*. [3] Na oddziale ZOL w 2023 dominujące były pałeczki *Enterobacterales*, a spośród nich *Escherichia coli* (Rycina 1 - mapa mikrobiologiczna szpitala 2023).

LECZENIE

CELOWANE – po uzyskaniu wyniku badania mikrobiologicznego

EMPIRYCZNE – jak w powikłanych zakażeniach układu moczowego:

Leki I rzutu:

- Fluorochinolony (np. ciprofloksacyna, lewofloksacyna)
- Cefalosporyny II/III generacji (np. cefuroksym aksetyl, cefotaksym, ceftriakson)

- Kotrimoksazol (gdy odsetki szczepów ochronnych nie przekraczają 20%)
- Aminoglikozyd (gentamycyna i.v.)

Leki II rzutu (przy niepowodzeniu terapii I rzutu lub ciężkim stanie klinicznym jako rzut I):

- Piperacylina/tazobactam
- Parenteralne cefalosporyny III/IV (nie stosować w zakażeniach szczepami ESBL(+)-patogeny alarmowe)
- Fluorochinolon i.v.
- Karbapenemy [3,4]
- Ceftozolan/tazobactam oraz ceftazydym/awibaktam – niewystępujące w receptariuszu szpitala

Terapia skojarzona (przy niepowodzeniu wcześniejszego leczenia):

- Aminoglikozyd + penicylina/inhibitor lub cefalosporyna/inhibitor
- Aminoglikozyd + fluorochinolon (cyprofloksacyna, lewofloksacyna)
- Aminoglikozyd + karbapenem [3]

Posiewy moczu z ZOL-u w 2023 r.			
Z posiewów moczu dostarczonych z ZOL-u w 2023 r. wyizolowano 21 drobnoustrojów .			
▶ Dominujące były pałeczki <i>Enterobacterales</i> a spośród nich <i>Escherichia coli</i> .			
antybiotyk	% wrażliwe	% odporne	% WZE
Ampicylina	20	80	-
Amoksycylina/kwas klawulanowy	38	62	-
Amikacyna	55	36	9
Gentamycyna	86	14	-
Ciprofloksacyna	17	83	-
Cefuroksym p.o.	33	67	-
Cefotaksym	42	58	-
Piperacylina/tazobaktam	43	57	-
Trimetoprim/sulfametoksazol	8	92	-

Rycina 1. Mapa Mikrobiologiczna Szpitala 2023

OBRAZ KLINICZNY

Obraz kliniczny ZUM jest bardzo zróżnicowany – od bezobjawowego po urosepsę.

Objawy podmiotowe

- miejscowe – dysuria (bolesne oddawanie moczu), częstomocz, nykturia, ból (okolicy nadłonowej w zapaleniu pęcherza lub okolicy lędźwiowej (szczególnie podczas wstrząsania-objaw Goldflama), mimowolne oddawanie moczu – u chorych na zapalenie pęcherza moczowego, częściej u starszych kobiet z obniżeniem narządu rodnego; może mieć charakter wysiłkowy lub niezależny od wysiłku
- ogólne - występują w zakażeniach górnego odcinka układu moczowego (gorączka, dreszcze, nudności, wymioty, ból brzucha, ból głowy)

Objawy przedmiotowe

- wyciek z cewki moczowej – głównie przy zapaleniu cewki moczowej
- cuchnący zapach moczu – głównie u chorych na niebakteryjne zapalenie pęcherza moczowego lub zapalenie pochwy
- objaw Goldflama [2] -w [badaniu fizykalnym](#) wywołany przez uderzanie pięści badającego w grzbiet drugiej rozwartej ręki, przyłożonej w okolicy kąta kręgosłupowo-żebrowego. Pojawiający się ostry ból stanowi dodatni objaw Goldflama [5]

CZYNNIKI SPRZYJAJĄCE ROZWOJOWI ZUM

Do czynników sprzyjających rozwojowi ZUM zaliczyć można:

- utrudniony odpływ moczu - najważniejszy czynnik predysponujący. Prawdopodobieństwo zakażenia nerek wzrasta wraz z czasem pozostawiania bakterii w pęcherzu. U osób ze sprawnymi mechanizmami obronnymi kolonizacja kończy się na wysokości pęcherza moczowego.
- płeć kobieca /krótsza długość cewki - w tej populacji dochodzi łatwiej do pierwszego etapu zakażenia, czyli kolonizacji ujścia cewki moczowej przez bakterie uropatogenne. Drobnoustroje chorobotwórcze kolonizują układ moczowy głównie drogą wstępującą. U

kobiet często rezerwuarem drobnoustrojów uropatogennych jest przedsionek pochwy; mniejsza jest też odległość ujścia cewki moczowej od odbytu.

Czynniki ryzyka powikłanego ZUM możemy podzielić na następujące grupy:

Fizjologiczne:

- starszy wiek – czynniki sprzyjające to: zmniejszenie aktywności przeciwbakteryjnej wydzieliny gruczołu krokowego, zmiana fizjologicznej flory pochwy w wyniku ustania hormonalnej czynności jajników, częstsze występowanie niektórych chorób, takich jak: cukrzyca, rozrost gruczołu krokowego, obniżenie narządu rodnego

- ciąża i połóg

Stany chorobowe:

- zakażenie nabyte w szpitalu

- zastój moczu (nefropatia zaporowa)

- refluks pęcherzowo-moczowodowy

- kamica moczowa

- leczenie immunosupresyjne

- cukrzyca, zwłaszcza niewyrównana – częstsze występowanie ZUM jest spowodowane glikozurią i neuropatią cukrzycową, powodującą upośledzenie opróżniania pęcherza moczowego

- cewnik w pęcherzu moczowym

CEWNIKOWANIE

Jednorazowe cewnikowanie pęcherza moczowego wiąże się z ryzykiem bakteriomoczu 1-3%. Częstość występowania bakteriomoczu rośnie o 3-10% na każdy dzień utrzymywania cewnika w pęcherzu i po 30 dniach sięga blisko 100%. Drobnoustroje mogą się dostać do pęcherza w trakcie wprowadzania lub usuwania cewnika, mogą również migrować wzdłuż cewnika po jego zewnętrznej lub wewnętrznej powierzchni. Czynności związane z obsługą cewnika i drenu z workiem na mocz mogą prowadzić do zanieczyszczenia ich bakteriami.

Objawowe ZUM rozwija się u niewielu chorych z cewnikiem w pęcherzu, nie zaleca się więc wykrywania bakteriomoczu bezobjawowego i jego leczenia, gdyż prowadzi to do lekooporności. Po usunięciu cewnika bakteriomocz zwykle ustępuje samoistnie i tylko u <1% chorych rozwija się objawowe ZUM.

Zasady zapobiegania ZUM związanemu z cewnikowaniem pęcherza moczowego [2]:

- cewnikowanie tylko w razie bezwzględnej konieczności i utrzymywanie cewnika w pęcherzu możliwie najkrócej. Lepszym rozwiązaniem jest wielokrotne cewnikowanie jednorazowe cewnikiem o najmniejszej średnicy zapewniającej skuteczny drenaż, wprowadzanym za pomocą jałowego sprzętu, z zachowaniem zasad antyseptyki
- utrzymanie jałowości zamkniętego układu cewnik-dren-zbiornik. Pozwala zmniejszyć częstość bakteriomoczu do <25% w przypadku cewnika utrzymywanego do 30 dni.
- nie zaleca się wymiany cewnika w odgórnie ustalonych odstępach czasu [2]

LEKI SPRZYJAJĄCE ROZWOJOWI ZAKAŻEŃ UKŁADU MOCZOWEGO

Pacjenci przebywający na ZOL z reguły przyjmują szereg leków związanych z chorobami przewlekłymi. Które zostały u niego stwierdzone. Jedną z nich jest cukrzyca i związane z nim przyjmowanie leków hipoglikemizujących, flozyn, które zwiększają wydalanie glukozy z moczem. Stanowi to główny czynnik lekowy.

Flozyny ograniczają wchłanianie zwrotne glukozy z moczu. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem tworzy korzystne dla bakterii środowisko rozwoju, a więc i zwiększone ryzyko wystąpienia ZUM. Leki z tej grupy powodują częstsze infekcje dróg moczowych u kobiet niż u mężczyzn. Ryzyko wystąpienia infekcji rośnie ze wzrostem dawki. Leki te powodują również zwiększone ryzyko infekcji narządów płciowych. [6,7]

Substancje czynne z tej grupy oraz przykładowe nazwy handlowe:

dapagliflozyna (*Forxiga*, w: *Xigduo*)

kanagliflozyna (*Invokana*)

empagliflozyna (*Jardiance*, w: *Synjardy*) [6]

Grupy leków wpływające pośrednio na skłonność do zakażeń - poprzez powodowanie nietrzymania moczu, jako działanie niepożądane to diuretyki (nadmierne ciśnienie wewnątrzpęcherzowe spowodowane przepełnionym pęcherzem) oraz leki zmniejszające mięśnie zwieracza (blokada receptorów alfa). Do inhibitorów receptorów alfa należą doksazosyna oraz benzodiazepiny (alprazolam, clonazepam) [6] – również pośrednie działanie, poprzez sedację układu nerwowego

Leki antycholinergiczne (rozkurczowe, ipratropium) antagonizują efekt acetylocholiny nie tylko w ośrodkowym układzie nerwowym, ale także w obwodowym powodując m.in. atonię mięśni gładkich pęcherza moczowego. [8]

FLOZYNY

Flozyny są to doustne leki przeciwcukrzycowe. Jako inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) blokują go w kanalikach proksymalnych nefronu i w ten sposób ograniczają wchłanianie zwrotne glukozy z moczu. Prowadzi to do zwiększenia eliminacji glukozy z moczem, a więc i do obniżenia stężenia glukozy we krwi. Mechanizm ten skorelowany jest również ze zwiększoną diurezą i zwiększonym wydalaniem sodu. Jest niezależny od komórek beta trzustki, więc nie powoduje hipoglikemii [9].

Empagliflozyna w porównaniu z dapagliflozyną:

- bardziej obniża poziom glukozy na czczo

- bardziej zmniejsza parametr HbA – hemoglobina glikolowana (parametr ten pozwala ocenić glikemię pacjenta w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed oznaczeniem, pozwala na ocenę skuteczności leku)

- wykazuje mniejsze ryzyko zakażenia dróg moczowych i narządów płciowych [9]

Dapagliflozyna jest zarejestrowana do stosowania u pacjentów dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2, w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową oraz u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek. 21 marca 2021 komunikatem bezpieczeństwa producent wycofał się ze wskazania w cukrzycy typu 1, ze względu na działanie niepożądane dapagliflozyny - cukrzycową kwasicę ketonową (ang. diabetic ketoacidosis, DKA). W badaniach dotyczących cukrzycy typu 1 z użyciem dapagliflozyny DKA zgłaszano z częstością występowania „często” (zdarzenie występuje u co najmniej 1 na 100 pacjentów).[9]

ANALIZA

Dokonano analizy, czy Lek z grupy inhibitorów SGLT-2 – głównie dapagliflozyna jest również jednym z czynników występujących u pacjentów u których zaraportowano ZUM w 2023 na oddziale ZOL.

Pacjenci na oddziale ZOL stanowią specyficzną grupę z wieloma czynnikami ryzyka infekcji ZUM takimi jak: podeszły wiek, a co za tym idzie obniżona odporność, wielochorobowość, w tym często cukrzyca, obniżenie narządu rodne u kobiet; zmniejszona sprawność ruchowa samodzielność pacjenta, którą można ocenić wg skali Barthel, potrzeba używania środków pomocniczych przy nietrzymaniu moczu.

Skala Barthel odnosi się do 10 czynności życia codziennego: karmienie, higienę osobistą, kąpiel, ubieranie się, przemieszczanie się z krzesła na łóżko, korzystanie z toalety, kontrolowanie oddawania moczu i stolca, chodzenie lub korzystanie z wózka inwalidzkiego oraz wchodzenie po schodach.

U pacjentów, u których zaraportowano ZUM sprawdzono skalę Barthel w zakresie dwóch czynników:

Korzystanie z toalety (WC)

0= nie korzysta w ogóle z toalety

5= potrzebuje lub częściowo potrzebuje pomocy przy korzystaniu z toalety

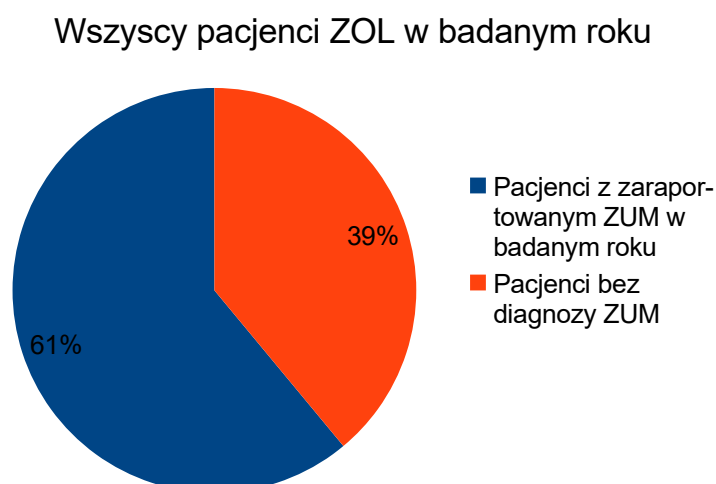
Kontrolowanie moczu/zwieracza pęcherza moczowego

0= nie panuje nad oddawaniem moczu

5= sporadycznie bezwiednie oddaje mocz

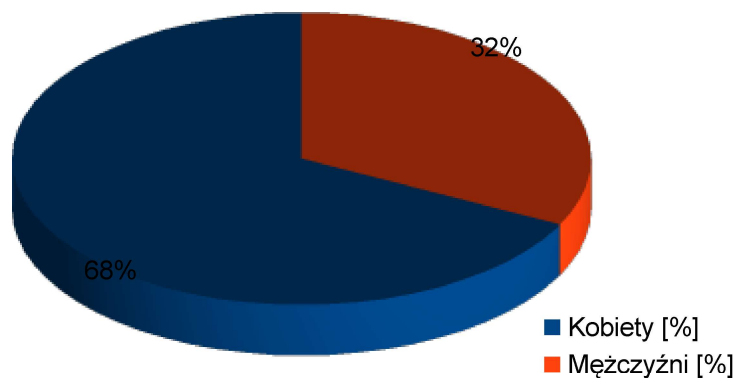
U pacjentów z zaraportowanym ZUM skala Barthel dla tych dwóch czynników wynosiła maksymalnie 5.

Rycina 2 Ze wszystkich pacjentów leżących na oddziale zaraportowano ZUM u 61%.



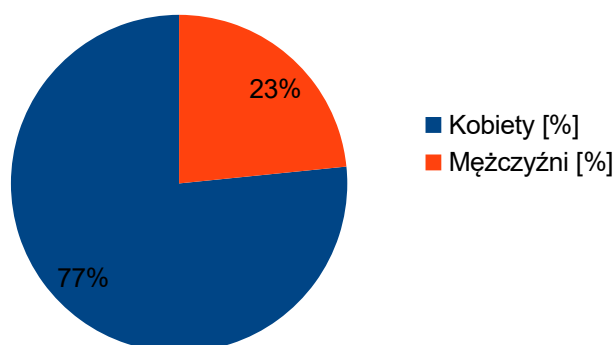
Badaną grupę wszystkich pacjentów charakteryzował podział ze względu na płeć – 67,5% kobiet oraz 32,5% mężczyzn (Rycina 3). Dokonując podziału na grupy z ZUM i bez ZUM

zwiększa się procentowy udział kobiet w grupie z ZUM (do 77%-Rycina 4).



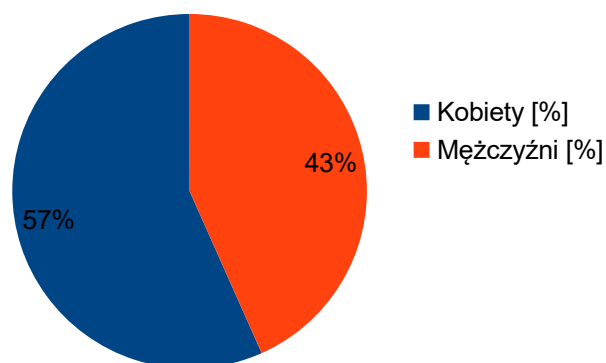
Rycina 3

Wszyscy pacjenci ZOL, u których zareportowano ZUM w badanym roku



Rycina 4

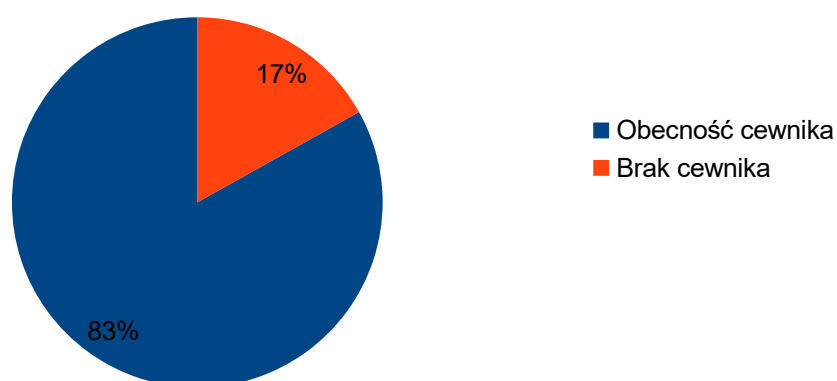
Pacjenci ZOL bez ZUM w badanym roku



Rycina 5

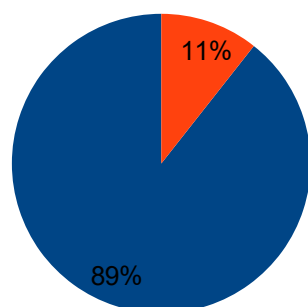
Pacjenci z cewnikiem stanowili grupę około 83% (Rycina 6). Jest to zgodne z ilością cewnikowanych pacjentów ogólnie w szpitalach. W grupie wyodrębnionej ze względu na ZUM procent pacjentów z cewnikiem wzrasta do 89% (Rycina 7).

Wszyscy pacjenci ZOL w badanym roku



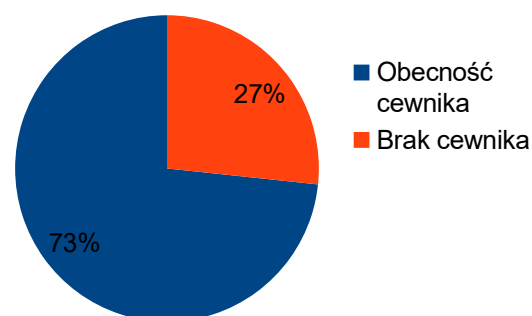
Rycina 6

Wszyscy pacjenci ZOL, u których zareportowano ZUM w badanym roku



■ Obecność cewnika
■ Brak cewnika

Pacjenci ZOL bez ZUM w badanym roku

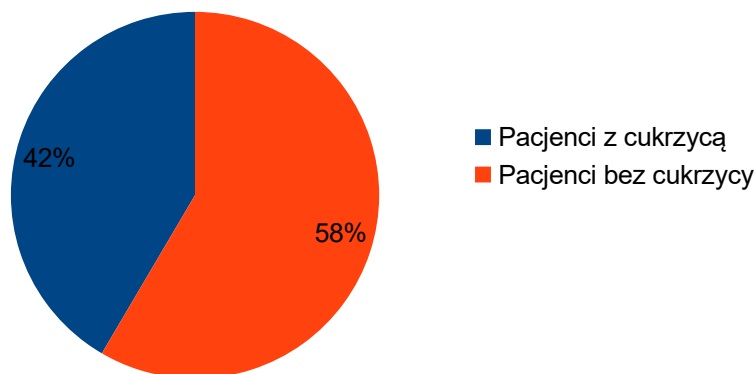


■ Obecność cewnika
■ Brak cewnika

Rycina 7
Rycina 8

Około 42% całej grupy pacjentów stanowią cukrzycy (Rycina 9). Potwierdzając to, że cukrzyca stanowi czynnik ryzyka zakażenia, u pacjentów z ZUM cukrzyca wynosi większy udział procentowy (wzrost do 51% - Rycina 10).

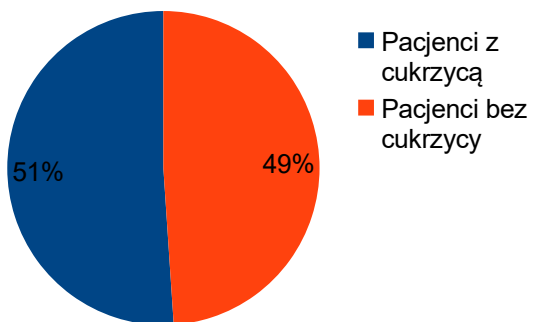
Wszyscy pacjenci ZOL w badanym roku



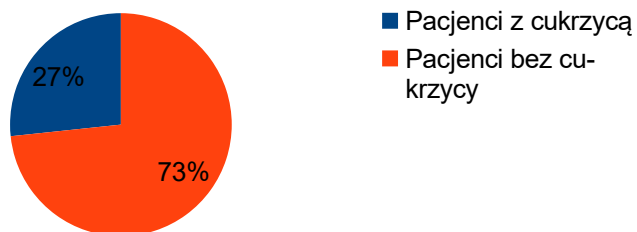
Pacjenci ZOL bez ZUM w badanym roku

Rycina 9

Wszyscy pacjenci ZOL, u których zareportowano ZUM w badanym roku



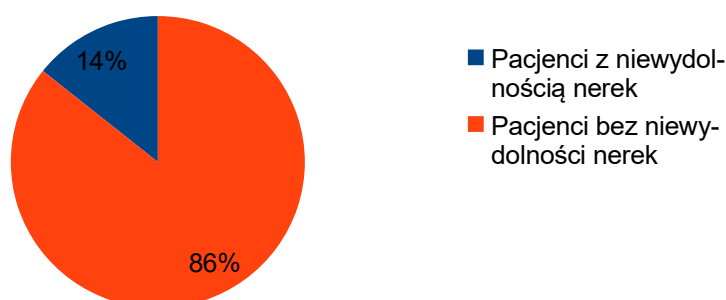
Rycina 10



Rycina 11

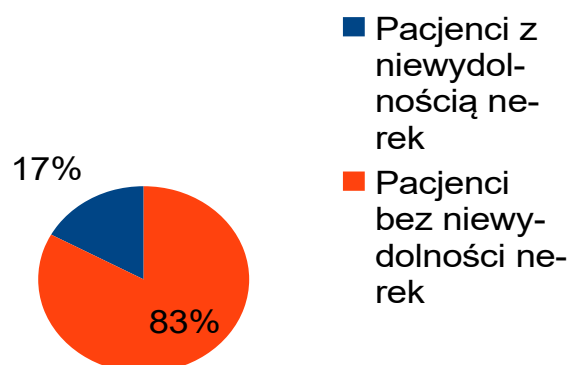
Drugim schorzeniem będącym jednocześnie czynnikiem ryzyka jest niewydolność nerek występująca u 14% wszystkich pacjentów (Rycina 13). Mniejszy procent (10%) występuje w grupie pacjentów bez zakażenia układu moczowego (Rycina 15), większy (17%) w grupie z ZUM (Rycina 14).

Wszyscy pacjenci ZOL w badanym roku



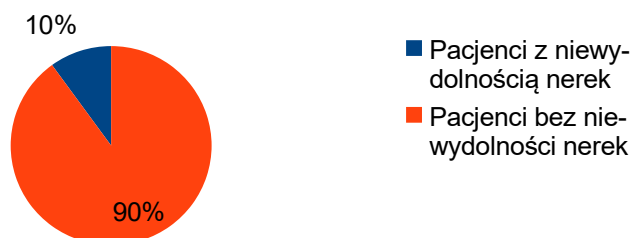
Rycina 13

Wszyscy pacjenci ZOL,
u których zareportowa-
no ZUM w badanym
roku



Rycina 14

Pacjenci ZOL bez ZUM w badanym roku

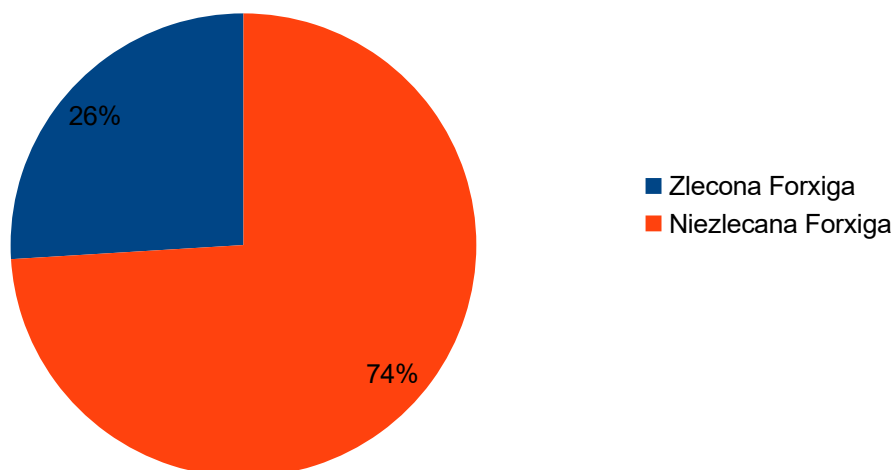


Rycina 15

W badanym roku, wyodrębniając grupę pacjentów, której zlecono lek dapagliflozynę, aż u 85% tej grupy zaraportowano ZUM.

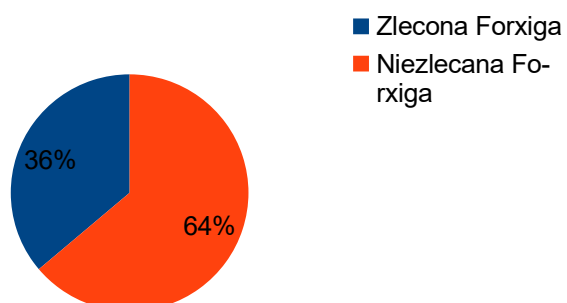
Forxigę przyjmowało 26% wszystkich pacjentów (Rycina 16). Wśród tych, u których zaraportowano ZUM procent wzrósł do wartości 36% (Rycina 17).

Wszyscy pacjenci ZOL w badanym roku



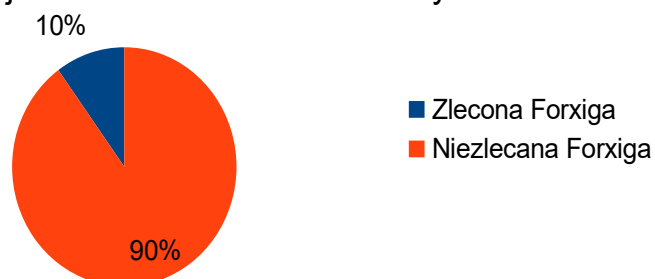
Rycina 16

Wszyscy pacjenci ZOL, u których zaraportowano ZUM w badanym roku



Rycina 17

Pacjenci ZOL bez ZUM w badanym roku



Rycina 18

Podsumowanie

Dokonano retrospektywnej analizy pacjentów leżących w Zakładzie Opiekuńczo-Lecznicznym pod względem występowania czynników ryzyka zakażeń układu moczowego. Porównując grupę wszystkich pacjentów z wyodrębnionymi (z ZUM lub nie) częstość występowania czynników ryzyka była większa w grupie z zaraportowanym zakażeniem. Analizowanymi czynnikami ryzyka były cukrzyca, niewydolność nerek, obecność cewnika, płeć kobieca.

Porównując dane z czynnikiem zleconego leku Forxiga zauważono takie same zależności (częstość występowania jest większa w grupie z wyodrębnionym ZUM).

Można przyjąć, że lek ten również stanowi czynnik ryzyka, wymaga to jednak dalszych badań.

Bibliografia

1. Prewencja zakażeń układu moczowego u pacjentów z cewnikiem moczowym Katarzyna Babska, Forum Nefrologiczne 2020
2. Interna Szczeklika 2023 red. Dr n. med. Piotr Gajewski, prof. Roman Jaeschke
3. Przewodnik antybiotykoterapii szpitalnej, wyd. II (2016), red. prof. dr hab. med. Danuta Dzierżanowska
4. Diagnostyka ogólna chorób wewnętrznych Edward Szczeklik, Andrzej Szczeklik (1979)
5. Działania niepożądane leków wyd. I (2023) red. mgr farm. Paweł Konrad Tuszyński
6. Niepożądane działania leków Iris Hinneburg wyd. I polskie red. Anna Wiela-Hojeńska
7. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych www.antybiotyki.edu.pl data wejścia: 14.01.2025
8. <https://www.mp.pl/geriatria/wytyczne/315080,kryteria-poprawnosci-farmakoterapii-geriatrycznej-w-praktyce-klinicznej> data wejścia: 15.01.2025
9. 50 leków RX, które musi znać farmaceuta – leki przeciwcukrzycowe, wyd. I 2024, red. Mgr farm. Paweł Konrad Tuszyński
10. KOMUNIKAT DO FACHOWYCH PRACOWNIKÓW OCHRONY ZDROWIA FORX/21/10/03 AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.