

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ ORIGINAL ARTICLES

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОСТЪР И ОБОСТРЕН ХРОНИЧЕН ПИЕЛОНЕФРИТ

Недялко Григоров¹, Тодор Найденов², Емине Калвичева¹, Станислава Баракова¹

¹Клиника по вътрешни болести, Военномедицинска академия – София

²Факултет по фармация, Медицински университет – Варна

PHARMACOTHERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE AND EXACERBATED CHRONIC PYELONEPHRITIS

Nedyalko Grigorov¹, Todor Naydenov², Emine Kalvicheva¹, Stanislava Barakova¹

¹Clinic of Internal Medicine, Military Medical Academy, Sofia

²Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Инфекциите на пикочните пътища са едни от най-често срещаните нозокомиални инфекции. Най-честият причинител на уроинфекции в световен мащаб е *Ешерихия коли* - грам-отрицателна бактерия, която нормално обитава стомашно-чревния тракт на човека. Попадайки в други органи и кухини, може да предизвика възпаление. Възможни клинични случаи при инфектиране на уринарния тракт с *Е. коли* са от безсимптомна бактериурия, за която невинаги е необходимо специално лечение, до остър пиелонефрит или обострен хроничен пиелонефрит. Лечението е комплексно, като изборът на антибиотик играе основна роля. Целта на статията е да покаже позитивния ефект от лечението с антибиотици, главно флуорохинолони, при пациенти с уроинфекция, както и клинични случаи, свързани с диагнозата пиелонефрит, лекувани в Клиниката по вътрешни болести на Военномедицинска академия – София.

Ключови думи: инфекции на пикочните пътища, *Е. коли*, антибиотици

ABSTRACT

Urinary tract infections are one of the most common nosocomial infections. The most common cause of urinary tract infections worldwide is *Escherichia coli* – a Gram (-) bacterium that normally inhabits the human gastrointestinal tract. When the bacterium enters other organs and cavities, it can cause inflammation. Possible clinical cases of infection with *E. coli* range from asymptomatic bacteriuria, which does not always require special treatment, to acute pyelonephritis or exacerbated chronic pyelonephritis. Treatment is complex, with the choice of antibiotic playing a major role. The aim of the article is to show the positive effect of antibiotic treatment, mainly fluoroquinolones, in patients with urinary tract infections and clinical cases related to the diagnosis of pyelonephritis, treated at the Clinic of Internal Medicine in the Military Medical Academy in Sofia.

Keywords: urinary tract infections, *E. coli*, antibiotics

ВЪВЕДЕНИЕ

Инфекциите на пикочните пътища са една от трите най-често срещани назокомиални инфекции (след пневмониите и раневите инфекции) (1,2). Всяка втора жена страда от уроинфекция поне веднъж в живота си. По-високата честота на уроинфекции при жените се дължи на наличието на къса уретра в непосредствена близост до аналната област. В зряла възраст жените са застрашени особено силно по време на бременност и кърмене. С напредване на възрастта честотата на инфекциите на пикочните пътища се увеличава. При мъжете пиелонефритът зачестява в по-напреднала възраст и се дължи на обструктивни причини (напр. заболяване на простатата) (2).

Пиелонефритът е възпалително заболяване на бъбречния паренхим и легенче, предизвикано от директно попадане на бактерии в тях. Най-честият причинител на уроинфекции в световен мащаб е Ешерихия коли - грам-отрицателна бактерия, която нормално обитава стомашно-чревния тракт на човека (5). Заболяването изисква незабавна медицинска помощ (1). В мнозинството от случаи с остър пиелонефрит се касае за моноинфекция с *E. coli* - 70–85%. При обострен хроничен пиелонефрит и инструментални манипулации са налице смесени инфекции с *Proteus mirabilis* - 10–15%, *Klebsiella* - 10%, *Pseudomonas aeruginosa* - 5%. Пътят на инфекцията е най-често асцендентен (98%), по-рядко хематогенен (2%), при предварително увреден бъбрек. Патогенезата на острия пиелонефрит включва наличието на едностранно или двустранно разположени клиновидни абсцеси в бъбречния паренхим в зоната между папилата и кората (лентовидно натрупване на левкоцити). При хроничен огнищен пиелонефрит се откриват клиновидни ръбцови образувания със сбръчкване повърхността на бъбреците, деформиране на бъбречните чашки, евентуално папиларна некроза. Хистологичната картина показва клиновидно хронично деструктивно възпаление в зоната на тубулите (2).

Клинична картина

Пациентите с остър пиелонефрит са във влошено общо състояние, с наличието на фебрилитет, втрисане, дизурични оплаквания и болки при перкусия в зоната на засегнатия бъбрек. Пациентите с хроничен пиелонефрит имат нехарактерни симптоми, включващи главоболие, замаяване, тъпи болки в гърба и загуба на тегло. Атипичните форми протичат с неясни фебрилни състояния, неясна анемия, неясно ускорено СУЕ (2).

Диагностични методи

Диагнозата се поставя въз основа на комбинираното приложение на лабораторни, микробиологични и образни методи.

Лабораторни методи:

1. Изследване на урината: наличие на левкоцитурия, левкоцитни цилиндри, бактериурия. Необходимо е правилно добиване на урина за точно интерпретиране на резултата (3);

2. Изследване на кръвта: данни за левкоцитоза при гнойни бъбречни усложнения, ускорена утайка и повишен С-реактивен протеин, възможно е наличие на анемия. Бъбречните показатели креатинин и урея в повечето случаи се повишават, но има и изключения.

Микробиологични методи:

1. Урина за микробиологично изследване преди започване на антибиотично лечение (3);

2. При съмнение за уросепсис се вземат два или повече сета хемокултури (3).

Образни методи:

1. Ехографско изследване: положение, форма и големина на бъбреците. Доказване на камъни и застой в бъбречното легенче (2);

2. Урография: доказване на анатомични аномалии, обструкции и камъни. При хроничния пиелонефрит се наблюдават деформации и заличаване на бъбречните чашки (2);

3. КТ с контрастна материя - по-информативен от урографията (2);

4. ЯМР - алтернативен метод при контраиндикации за използване на йод-съдържащо контрастно вещество (2);

5. Доказване на везико-уретрален рефлукс (ВУР) чрез микционна цистоуретрография (2).

ЦЕЛ

Целта на тази статия е да се наблегне на важността на фармакотерапията при уроинфекциите. В зависимост от състоянието на пациента една уроинфекция може да протече като безсимптомна бактериурия, друга - да доведе до уросепсис и летален изход. Изследователите искат да проучат също ефекта от приложението на химиотерапевтици от групата на флуорохинолоните, които са основните медикаменти използвани при лечението на уроинфекциите.

МЕТОДОЛОГИЯ

Изследването е проведено в Клиниката по вътрешни болести на Военномедицинска академия – София, и обхваща двама пациенти с диагноза остър или обострен хроничен пиелонефрит, лекувани в

период от един месец в началото на 2025 г. и последващо наблюдение.

Дизайнът на изследването е: ретроспективно, клинично-описателно, с цел да се оцени ефективността на антимикробната фармакотерапия, основно на химиотерапевтици от групата на флуорохинолоните. Критериите за включване са: 1. Пациенти на ВМА, над 18 г., хоспитализирани с потвърдена диагноза остър или обострен хроничен пиелонефрит; 2. Наличие на микробиологично доказана инфекция на пикочните пътища (бактериурия $\geq 10^5$ CFU/ml); 3. Пълна медицинска документация за клинично проследяване и проведена терапия; 4. Възможност за събиране на допълнителни медицински данни.

РЕЗУЛТАТИ

Изборът на антибиотик винаги трябва да се базира на клиничното състояние и резултата от антибиограмата. Основно приложение за лечение на остър или обострен хроничен пиелонефрит намира ципрофлоксацинът (флуорохинолон) в стандартни интравенозни или перорални дози. Важно е да се проследяват времето до клинично подобрене, динамиката на възпалителните маркери и наличието на странични реакции.

Препоръки за лечение: Безсимптомната бактериурия не изисква лечение освен при бременни, диабетици, пациенти след трансплантация на бъбрек, наличие на неутропения (7). Сигнификантна бактериурия има при бактериален брой 10^5 или повече на ml прясно обработена средна порция урина (истинска бактериурия) (2). При неусложнен остър цистит средство на първи избор при жени е фосфомицин трометамол 3.0 г п.о. еднократно или триметоприм/сулфаметоксазол 960 мг на 12 часа за 3 дни. Алтернативно средство е ципрофлоксацин 250 мг п.о. на 12 часа за 3 дни (7). Средство на първи избор при остър или обострен пиелонефрит е ципрофлоксацин 200–400 мг и.в. на 12 часа за 7 дни или цефподоксим 100 мг п.о. на 12 часа за 14 дни. Алтернативно средство е цефепим 1.0 г и.в. на 8 часа за 7 дни или пиперацилин/тазобактам 4.5 г и.в. на 8 часа за 5 дни (7).

Представяме два клинични случая на пациенти, лекувани в Клиниката по вътрешни болести на ВМА-София, с диагноза остър тубулоинтерстициален нефрит и провеждано лечение с ципрофлоксацин.

Клиничен случай 1

Пациентка на 47 г. постъпва в спешния терапевтичен кабинет на ВМА с оплаквания от обща отпадналост, болка в лумбалната област и фебрилитет

до 39°C с давност от 5 дни. Не съобщава за придружаващи и минали заболявания. Не приема редовно медикаменти, отрича вредни навици и алергии (8).

От обективното състояние - с данни за видима възраст, отговаряща на календарната. В леко увредено общо състояние, контактна, адекватна, субфебрилна. Положително сукусио реналис двустранно (8).

От пълната кръвна картина при постъпването се установяват нормални стойности на хемоглобин 134.0 (120–160 г/л), еритроцити 4.51 (4.2–5.4 10^{12} /л), левкоцити 10.01 (3.5–10.5 10^9 /л), тромбоцити 171.0 (140–440 10^9 /л), с данни за гранулоцитоза - гранулоцити 75.1 (34–71.1%) и 7.52 (1.56–6.13 10^9 /л), лимфопения - 14.2 (19.3–53.1%) и 1.42 (1.18–3.74 10^9 /л) лимфоцити, еозинофилия - 0.1 (0.7–7%) и 0.01 (0.04–0.54 10^9 /л) еозинофили, СУЕ 58.0 (0–30 мм/ч). От биохимичните изследвания CRP 166.89 (0–5.0 мг/л), феритин 176.0 (10–120 уг/л), креатинин 95 (58–100 мкмол/л), урея серум 5.3 (2.8–8.3 ммол/л), калий 4.7 (3.5–5.5 ммол/л). От хемостазните показатели д-димер 1.19 (0–0.5 мкг/мл), фибриноген 7.12 (2–4.5 г/л). От урината с данни за 3+ левкоцити, 2+ кръв, 1+ белтък и положителен резултат за нитрити на сухи тестове. От ориентировъчното изследване на седимент наличие на 234 левкоцита и 74 еритроцита на зрително поле, бактерии - 439/мкл. От ултразвуковото изследване на отделителната система с данни за уголемен ляв бъбрек - без хидронефроза и без конкремент. Десен бъбрек с нормални размери и форма. Креатининов клирънс - 82 мл/мин. От микробиологичното изследване на урината се изолира *Escherichia coli* - количество $>10^5$, чувствителна на ципрофлоксацин от изготвената антибиограма (8).

В клиниката се започна антибиотично лечение с ципрофлоксацин в терапевтични дози, пробиотик, гастропротектор, спазмолитици и водно-солеви вливи. В хода на лечението се редуцираха възпалителните маркери в кръвта и в урината, наблюдава се обратно развитие на оплакванията и симптомите. Пациентката бе изписана в подобро общо състояние, без риск от основното заболяване, с терапия за дома, включваща ципрофлоксацин, пробиотик, гастропротектор и имуностимулатор (8).

Клиничен случай 2

Жена на 62 г. постъпваща в спешния терапевтичен кабинет на ВМА с фебрилитет до 40 градуса, силни болки в дясната лумбо-сакрална област, гадене и позиви за повръщане, дизурични смущения. Отрича наличието на придружаващи заболявания и редовен прием на амбулаторна терапия (8).

От физикалния статус - в леко увредено общо състояние, субфебрилна с $37,6^{\circ}\text{C}$ температура, положително сукуσιο реналис вдясно (8).

От лабораторните изследвания при постъпването с данни за остро възпаление с хемоглобин 126.0 г/л , еритроцити $4.01 \cdot 10^{12}/\text{л}$, левкоцити $11.65 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцити $191.0 \cdot 10^9/\text{л}$, с данни за гранулоцитоза - гранулоцити 79.9% и $9.31 \cdot 10^9/\text{л}$, лимфопения - 10.4% и $1.21 \cdot 10^9/\text{л}$ лимфоцити, еозинофилия - 0.1% и $0.01 \cdot 10^9/\text{л}$ еозинофили, СУЕ 34.0 мм/ч , CRP 167.72 мг/л , креатинин 56.0 мкмол/л , калий - 3.6 ммол/л , д-димер 0.62 мкг/мл , фибриноген 6.66 г/л . От урината с данни за $2+$ левкоцити, $1+$ кръв, наличие на белтък и кетотела на сухи тестове. От ориентировъчното изследване на седимент наличие на 24.0 левкоцити и 14.0 еритроцити на зрително поле, бактерии - $47/\text{мкл}$. От проведеното ултразвуково изследване на отделителна система - с данни за хиперехогенен паренхим и неравен контур на десен бъбрек. От микробиологичното изследване на стерилна урина се изолира *E. coli* в количество $>10^5$ (8).

След оценка на рисковия профил се проведе комплексно лечение с химиотерапевтик, пробиотик, спазмолитици, антипиретици, обезболяващи медикаменти, вливания на водно-солеви разтвори. В резултат на терапията настъпи обратно развитие на възпалението и общото състояние на пациентката значително се подобри. Изписа се без медицински риск от основното заболяване с терапия за вкъщи, включваща ципрофлоксацин и пробиотик и насока за проследяване от нефролог (8).

РЕЗУЛТАТ

И в двата случая излекуване на пациентките е постигнато с химиотерапевтика ципрофлоксацин (първо поколение флуорохинолон).

Флуорохинолоните са синтетични флуорирани производни на налидиксовата киселина с висока активност, разширен антибактериален спектър, бавно развитие на резистентност, по-добро проникване в тъканите и добра поносимост. Флуорохинолоните се резорбират добре след перорално приложение. Оралната им бионаличност е $80\text{--}95\%$. Имат широко разпределение в тъканите и телесните течности, но не могат да преминават хемато-енцефалната бариера (ХЕБ) (с изключение на офлоксацин). Метаболизират се в черния дроб в различна степен. По-голяма част от флуорохинолоните се излъчват с урината чрез тубулна секреция и гломерулна филтрация. Плазменият им полуживот варира: ципрофлоксацин

- 3 часа , левофлоксацин - 6 часа , моксифлоксацин - 12 часа .

Флуорохинолоните инхибират синтезирането на бактериалната ДНК. В грам-отрицателните бактерии флуорохинолоните блокират ДНК гиразата (топоизомераза II), която въвежда отрицателните суперспирали и след това запечатва нишките от ДНК. Флуорохинолоните действат бактерицидно. Притежават дълъг постантибиотичен ефект. Имат широк противомикробен спектър, включващ грам-отрицателни коки (*Neisseria*), грам-отрицателни бацили (*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*), грам-положителни коки (*S. aureus*), грам-положителни бацили (*Bacillus anthracis*) (4).

Флуорохинолоните са широко признати като опция за лечение на първа линия за остър, неусложнен и някои форми на усложнен пиелонефрит при възрастни пациенти.

Изданието „2025 EAU Guidelines on Urological Infections“ посочва, че флуорохинолоните и цефалоспорините са единствените антимикробни средства, които могат да бъдат препоръчани за перорално емпирично лечение на пиелонефрит при пациенти за домашно лечение, както и че при пациенти, настанени за болнично лечение, трябва да се прилага първоначално интравенозен режим, например флуорохинолон, аминогликозид (със или без ампицилин) или цефалоспорин с широк спектър на действие или пеницилин. При пациенти, първоначално лекувани с парентерална терапия, които се подобряват клинично и могат да понасят перорални течности, се препоръчва да преминат към перорална антимикробна терапия (9).

ДИСКУСИЯ

Ципрофлоксацинът обикновено е по-скъп от други терапевтични алтернативи като Trimethoprim-sulfamethoxazole или амоксицилин. Въпреки това, когато се вземат предвид клиничните резултати, честотата на нежеланите събития, нуждите от хоспитализация и честотата на рецидивите, ципрофлоксацинът демонстрира превъзходство по отношение на разход-ефективност (10,11).

М. Barnawi и съавт. (2023 г.) правят заключение, че ципрофлоксацинът има сравними нива на показателите за постигане на ефект от лечението с карбапенемите, по-нисък риск от повторна хоспитализация в рамките на 30 дни и е стойностно-ефективен при лечение на инфекции на пикочните пътища, причинени от ентеробактерии, продуциращи β -лактамаза с широк спектър на действие (ESBL-PE). Следователно той трябва да се разглежда като

ценна опция, ако ESBL-PE показват чувствителност към него (12).

А. Rusu и съавт. (2023 г.) разглеждат страничните ефекти на флуорохинолоните и обобщават, че те са ценен клас антибиотици, но в същото време изискват разумно предписване и множество предпазни мерки поради потенциала за свързани тежки нежелани реакции (13).

Според В. Гетова и съавт. (2021 г.) флуорохинолоните имат важно място в съвременната антимикробна терапия, но изискват прецизна оценка на риска, като авторите препоръчват да се има предвид потенциалът за редки, но тежки нежелани реакции, както и новите и по-прецизни индикации на флуорохинолоните, за да се гарантира положителното съотношение полза/риск от терапията (14).

Антимикробната резистентност (AMR) нараства в световен мащаб поради неправилна и прекомерна употреба на антибиотици и химиотерапевтици. До тази негативна тенденция допринасят ниската информираност, ограничените ресурси, неправилното предписване и неконтролираното разпространение на лекарства. В отговор на тези негативни констатации е необходимо да се засили (15) значението на програмите за антимикробен надзор, които поставят акцент върху превенцията на инфекции, а не върху рутинното антибиотично лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармакотерапията при пациенти с остър и обострен хроничен пиелонефрит изисква бърза диагностика, адекватен избор на антибактериално средство и стриктно проследяване на клиничния отговор. Резултатите от представените клинични случаи показват, че приложението на флуорохинолони, и по-специално ципрофлоксацин, осигурява бързо клинично подобрене, намаляване на възпалителните маркери и добра поносимост. Подходът, основан на микробиологично изследване и антибиотикограма, остава ключов за постигане на оптимален терапевтичен ефект и за ограничаване на развитието на резистентност. Навременното и индивидуализирано лечение с подходящ химиотерапевтик е от съществено значение за успешното овладяване на пиелонефрита и за намаляване на риска от усложнения и рецидиви.

ЛИТЕРАТУРА

1. Feather A, Randall, D, Waterhouse M. Clinical Medicine Kumar and Clark's tenth edition. Elsevier, London, 2021. - xix, 1544 p. <https://library.usmf.md/ro/intrari-noi-292021>.

2. Херолд, Г. и сътр. Вътрешни болести, част II - пето основно преработено и актуализирано българско издание под редакцията на доц. д-р Михаил Боянов, дмн, Издат.: Мед. Изд. „Шаров“, 2011,
3. Николов, Ф. и сътр. Вътрешни болести, първо издание. Издателство “Лаксбук”, Пловдив, 2020; ISBN 978-619-189-145-0
4. Сурчева, С. и сътр. Фармакология, учебник за студенти по дентална медицина. Изд.: Мед. изд. Арсо, София, 2020, ISBN - 978-619-197-047-6
5. Митов, И. и сътр. Ръководство за практически упражнения по медицинска микробиология (част 2). Изд.: Мед. изд. Арсо, София, 2018, ISBN - 978-619-197-019-3
6. Гачев, Е. Клинична фармакология и терапия. Изд.: Мед. изд. Арсо, София, 2018, ISBN - 978-619-197-031-5
7. Мутафчийски, В. и сътр. Справочник за емпирична терапия на най-честите инфекции във ВМА и подчинените и структури. Изд.: Военномедицинска академия, София, 2019, ISBN - 978-619-7196-48-1
8. Вътрешен медицински архив на ВМА (достъпен през м. септември 2025 г.)
9. Bonkat G, et al. EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology, 2025.
10. Leloir J, et al. Ciprofloxacin is more successful and cost-effective than trimethoprim/sulfamethoxazole in the oral ambulatory treatment of women with uncomplicated acute pyelonephritis. Value in Health. 1999;2(1):12. DOI: 10.1016/S1098-3015(11)70070-5
11. Talan DA, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. JAMA. 2000;283(12):1583. DOI: 10.1001/jama.283.12.1583
12. Barnawi MH, et al. Clinical and cost-effectiveness analysis of carbapenems versus ciprofloxacin in the treatment of urinary tract infections due to extended spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales. European Journal of Clinical Pharmacology. 2023;79:399. DOI: 10.1007/s00228-022-03392-0
13. Rusu A, et al. Overview of side-effects of antibacterial fluoroquinolones: new drugs versus old drugs, a step forward in the safety profile? Pharmaceutics. 2023;15(3):804. DOI: 10.3390/pharmaceutics15030804
14. Гетова, В. Момеков, Г., Гетов, И. Флуорохинолони – обобщен преглед на проблеми на безопасността и свързаните с тях ограничения. Обща медицина, 2021;23(1):27.
15. Belcheva V, Grigorov E, Balkanski S. Rational use of antibiotics and the importance of pharmacists' support. Scripta Scientifica Pharmaceutica. 2022;9(1):21. DOI: 10.14748/ssp.v9i1.8593

✉ **Адрес за кореспонденция:**
доц. д-р Недялко Григоров, дм
Военномедицинска академия
бул. „Георги Софийски“ 3
София, 1606
e-mail: n_grigorov@gbg.bg

ORCID: 0009-0001-1979-0298