

دارو درمانی عفونت‌های غیراختصاصی مجاری ادراری

دکتر مرتضی شمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه

درمانی بیماری‌های عفونی غیراختصاصی
مجاری ادراری می‌پردازیم.

عفونت‌های مجاری ادراری را می‌توان بدو

گروه تقسیم نمود:

اهداف درمان

اهداف درمان عفونت‌های غیراختصاصی
مجاری ادراری شامل برطرف کردن علائم
عفونت در قسمت تحتانی یا فوقانی مجاری
ادراری، جلوگیری از عفونت و مرگ، جلوگیری
از عفونت مجدد و محافظت عملکرد کلیه
می‌باشند. علائم عفونت حاد قسمت تحتانی
مجاری ادراری (تکرر ادرار، ادرار کردن دردناک
یا dysuria، تب) و قسمت فوقانی مجاری ادراری
(درد پهلو، تب، ادرار کردن دردناک، تکرر ادرار)
با آنتی‌بیوتیک درمانی مناسب فروکش می‌کنند.

۱- عفونت‌های اختصاصی یا عفونت‌های منتقل
شونده از طریق جنسی (STD) که شامل التهاب
پیشابراه یا میزراه (urethritis)، التهاب دهانه رحم
(Cervicitis)، التهاب مهبل (Vaginitis)، عفونت‌های
همراه با زخم‌های تناسلی مثل سیفلیس، هرپس و
شانکر نرم (chancroid) و بیماری‌های التهابی لگنی
یا PID (pelvic inflammatory disease) می‌باشند.
۲- عفونت‌های غیراختصاصی مجاری ادراری که
شامل پیلونفریت یا عفونت قسمت فوقانی
مجاری ادراری، سیستیت یا عفونت قسمت‌های
تحتانی مجاری ادراری، باکتریوری بدون

●● اهداف درمان عفونت‌های غیراختصاصی مجاری ادراری شامل برطرف کردن علائم
عفونت در قسمت تحتانی یا فوقانی مجاری ادراری، جلوگیری از عفونت و مرگ، جلوگیری
از عفونت مجدد و محافظت عملکرد کلیه هستند. ●●

گاهی عفونت گرم منفی و مرگ، عفونت دستگاه
ادراری را پراهمیت‌تر می‌کنند و با آنتی‌بیوتیک
درمانی می‌توان از وقوع حوادث بد جلوگیری
نمود. آنتی‌بیوتیک‌ها میزان عود را کاهش
می‌دهند و بالاخره در افراد خاصی مثل خانم‌های
حامله و بچه‌های در سن قبل از مدرسه مبتلا به

علامت، عفونت مربوط به سوند، عفونت راجعه
قسمت تحتانی مجاری ادراری و التهاب
باکتریائی پروستات می‌باشند. سل دستگاه
ادراری - تناسلی و سیندرم نقص ایمنی اکتسابی
(AIDS) نیز در مبحث عفونت‌های مجاری ادراری
قابل بحث هستند. در این مقاله فقط به شرح دارو

باکتریوری، آنتی‌بیوتیک‌ها پیدایش پیلونفریت را کاهش می‌دهند.

موارد مصرف عوامل شیمی درمانی در عفونت‌های مجاری ادراری

موارد مصرف شامل پیلونفریت، سیستیت، باکتریوری بدون علامت، عفونت ناشی از سوندگذاری، عفونت‌های راجعه قسمت تحتانی مجاری ادراری و پروستاتیت باکتریال حاد یا مزمن می‌باشند که در هر مورد به داروی انتخابی برای شروع درمان، دوز دارو، مدت درمان اولیه، درمان جایگزین در مواردی که درمان اولیه با شکست مواجه می‌شود، و مدت درمان اشاره خواهد شد.

۱- دارو درمانی پیلونفریت

(Upper urinary tract infection)

پیلونفریت التهاب چرکی لگنچه و کلیه است که منشأ آن ممکن است از حالب یا خون باشد. وقتی علائم بالینی وجود داشته باشند و آزمایشات باکتریولوژی وجود عفونت را تایید کند بیمار باید درمان شود.

بیماران مبتلا به پیلونفریت را می‌توان به دو گروه تقسیم نمود: (الف) بیمارانی که بیماری آنها بسیار سخت است. (ب) بیمارانی که بیماری آنها با شدت خفیف تا متوسط می‌باشد.

در درمان پیلونفریت بسیار سخت، درمان انتخابی آمپی‌سیلین همراه جنتامایسین است که فعالیت بر علیه اورگانایسم‌هایی دارد که معمولاً ایجاد عفونت در مجاری ادراری می‌کنند. این اورگانایسم‌ها شامل اشریشیاکولی، انواع پروتئوس، کلبسیلا، سودوموناس آئروژینوزا و

آنتروکوکوس‌ها مثل استرپتوکوک ویریدانس و فکالیز می‌باشند. بیماران مبتلا به تب و لرز، تهوع و استفراغ و هیپوتانسیون در معرض خطر هستند و نیاز به درمان با آنتی‌بیوتیک تزریقی دارند. در صورتیکه مصرف جنتامایسین در بیماری ممنوع باشد می‌توان برای درمان پیلونفریت حاد از سف‌تری‌آکسون یا سفوتاکسیم استفاده نمود. در بیمارانی که عفونت آنها از نوع کسب شده از بیمارستان باشد معمولاً سودوموناس یا سایر اورگانایسم‌های مقاوم وجود دارد و توام درمانی انتخابی در آنها استفاده از سف‌تازیدیم و توبرامایسین است. اگر این بیماران بدکاری کلیوی داشته باشند، سف‌تازیدیم تنها می‌تواند مصرف شود. اگر بیمار به آنتی‌بیوتیک‌های بتا-لاکتام آلرژی داشته باشد می‌توان از سیپروفلوکساسین تزریقی استفاده نمود. سیپروفلوکساسین خوراکی همچنین بعنوان Step-down therapy بجای آمینوگلیکوزیدها و سفالوسپورینها، پس از آنکه بهبودی نسبی در بیمار ایجاد شود، مصرف می‌شود. در درمان پیلونفریت با شدت خفیف تا متوسط داروی انتخابی کوتری‌موکسازول (تری‌متوپریم + سولفامتوکسازول) است که اگر اورگانایسم به آن حساس باشد بهتر از آموکسی‌سیلین است. این دارو دو حسن ارزان بودن قیمت آن و دو بار در روز بودن دوز آن را دارد. در بیمارانی که به تری‌متوپریم یا سولفامتوکسازول حساسیت داشته باشند، از سیپروفلوکساسین استفاده می‌شود.

در پیلونفریت حاد، وقتی لرز و تهوع و استفراغ با درمان اولیه فروکش کرد و فشار خون به حد طبیعی رسید و بیمار حداقل به مدت

۴۸ ساعت بدون تب بود، می‌توان بجای آمپی‌سیلین + جنتامایسین از کوتری‌موکسازول استفاده نمود. دوز آمپی‌سیلین از راه داخل وریدی ۱ گرم هر ۶ ساعت است که داخل ۱۰۰ میلی‌لیتر نرمال سالین یا ۵% DW ریخته شده و

❖ **پیلونفریت التهاب چرکی لگنچه و کلیه است که منشاء آن ممکن است از حالب یا خون باشد، گلوپروپیلونفریت التهاب غیرچرکی کلیه می‌باشد.** ❖

در عرض ۳۰ دقیقه اینفیوژن می‌شود. دوز جنتامایسین ۲ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن بیمار هر ۸ ساعت است که از راه داخل وریدی تزریق می‌شود. دوز کوتری‌موکسازول ۲ قرص هر ۱۲ ساعت است. دوره درمان مجموعاً ۱۴ روز می‌باشد. اگر بیمار آلرژیک به کوتری‌موکسازول باشد. آموکسی‌سیلین ۵۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز مصرف می‌شود. بجای آموکسی‌سیلین، آمپی‌سیلین خوراکی مناسب نیست زیرا اولاً دوز آن چهار بار در شبانه‌روز است، ثانیاً با غذا جذب آن کم می‌شود و ثالثاً اثر جانبی گوارشی آن بیشتر است. دوز سف‌تری - آکسون ۱ گرم هر ۲۴ ساعت از راه داخل وریدی و دوز سفوتاکسیم ۱ گرم هر ۸ ساعت از راه داخل وریدی است. دوز سف‌تازیدیم ۱ گرم هر ساعت داخل وریدی و دوز توپرامایسین ۲ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بیمار هر ۸ ساعت از راه داخل وریدی است.

سیپروفلوکساسین اگر از راه داخل وریدی تزریق شود، دوزش ۲۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت است ولی از راه خوراکی ۲۵۰ میلی‌گرم دو بار در

روز مصرف می‌شود. در مواردی که بیمار تحت درمان با تتوفیلین باشد، مصرف سیپروفلوکساسین باعث می‌شود که غلظت تتوفیلین در عرض ۳ تا ۵ روز ۱۰۰ درصد افزایش یابد. این تداخل با مهار آنزیم‌های میکروزومی کبدی ایجاد می‌شود. باین جهت در این بیماران بجای سیپروفلوکساسین، باید از نورفلوکساسین خوراکی (۴۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت) استفاده شود. تداخل مشابهی بین سیپروفلوکساسین و وارفارین نیز وجود دارد. در موارد دیگر سیپروفلوکساسین ارجحیت دارد.

داروهائی مثل مدرها، آسفوتریسین B، وانکومایسین و سیس‌پلاتین، سمیت جنتامایسین را افزایش می‌دهند. پنی‌سیلین‌های ضدسودوموناس اگر در خارج از بدن با جنتامایسین مخلوط شوند، اثر جنتامایسین را کاهش خواهند داد.

اگر درمان اولیه، پیلونفریت حاد با شکست مواجه شود و در عرض ۴۸ تا ۷۲ ساعت علائم بیماری فروکش نکند باید درمان بر اساس تست حساسیت آنتی‌بیوتیک، عوض شود و درمان مجموعاً ۱۴ روز ادامه یابد و در صورت عودهای مکرر عفونت، درمان بیمار باید ۲ هفته، ۶ هفته و ۶ ماه، ادامه پیدا کند.

۲- دارو درمانی سیستیت و باکتریوری بدون علامت

با عدم وجود علامت ولی با مثبت بودن کشت از یک اورگانیزم در دو تست متوالی (10^5 CFU/ml)، در موارد مختلف باید درمان انجام شود. داروی انتخاب اول

کوتری موکسازول است. اگر شخصی نسبت به این دارو آلرژی داشته باشد آموکسی سیلین مصرف می شود و اگر بیماری به کوتری موکسازول و بتا-لاکتامها آلرژی داشته باشد از سیپروفلوکساسین استفاده می شود. مدت درمان سه روز است. اگر درمان اولیه موفق نباشد، درمان مجدد باید براساس نتایج تست حساسیت باکتریهای مسبب عفونت به آنتی بیوتیکها باشد و دوره درمان مجدد نیز سه روز است ولی در شرایطی به ۷ تا ۱۰ روز می رسد.

۳- دارو درمانی عفونت ناشی از سوند

فقط در صورتیکه بیمار دارای علامت باشد باید باکتریوری درمان شود. برای ریشه کنی کامل عفونت باید سوند برداشته شود. درمان انتخابی با کوتری موکسازول است و در مراحل بعدی از آموکسی سیلین یا سیپروفلوکساسین استفاده می شود. دوره درمان اولیه و ثانویه پنج روز است.

۴- دارو درمانی عفونت راجعه قسمت تحتانی مجاری ادراری

در خانمهایی که بیش از ۳ بار در سال عود با علامت (3 symptomatic recurrences a year) داشته باشند پروفیلاکسی با دوز کم دارو و بمدت طولانی باید انجام شود. استفاده از تری متوپریم - سولفامتوکسازول یک روش پیشگیری موثر و ارزان قیمت است. اگر بیمار به این داروها آلرژی داشته باشد از نیتروفورانتوئین استفاده می شود. دوز کوتری موکسازول در خانمهایی که عفونتهای آنها در ارتباط با فعالیت جنسی اتفاق می افتد، نصف قرص موقع خوابیدن یا پس از اینترکورس است. نیتروفورانتوئین با دوز ۵۰ میلی گرم موقع

خواب یا پس از اینترکورس مصرف می شود. طول

۹۹ داروهای مثل مدرها، آمفوتریسین B، وانکومایسین و سیس پلاتین، سمیت جنتامایسین را افزایش می دهند. ۶۶

مدت درمان شش ماه بوده و سپس مصرف دارو قطع و ارزیابی مجدد انجام می شود. اگر درمان اولیه با شکست مواجه شود، درمان بعدی با توجه به نتایج حساسیت اورگانسیم به آنتی بیوتیک تعیین می شود و درمان ثانویه نیز شش ماه ادامه یافته و سپس متوقف شده و ارزیابی مجدد انجام می شود.

نیتروفورانتوئین بر ارگانسیمهای گرم مثبت و گرم منفی (غیراز سودوموناسها) موثر است. درجه تاثیر آن در ادرار اسیدی بیشتر و در ادرار قلیائی کمتر است. پیدایش مقاومت به این دارو در اورگانسیمهای حساس نادر است و با داروهای دیگر مقاومت متقاطع ندارد. این دارو احتمالاً با مهار تعدادی از آنزیمهای باکتریائی و به احتمال زیاد DNA - جی راز عمل می کند. در نارسائی کلیوی، غلظت سمی آن در خون ایجاد می شود. ضمن اینکه اگر بیماری کلیرنس کره آتی نین کمتر از ۴۰ میلی لیتر در دقیقه داشته باشد در ادرار غلظت کافی برای تاثیر روی باکتریها ایجاد نمی کند. این دارو در صورت مصرف توام با کینولونها، در اثر درمانی کینولونها مداخله می کند. از عوارض جانبی این دارو می توان به عوارض گوارشی (تهوع، استفراغ، بی اشتهائی) آلرژیک (بثورات، تباداروئی و آنافیلاکسی)، ریوی (پنومونیت حاد و تحت حاد و مزمن)، عصبی (نوروپاتی محیطی) اشاره کرد. در افراد با کمبود

G6PD همولیز و آنمی همولیتیک ایجاد می‌کند. این دارو در عفونت‌های غیراز عفونت‌های مجاری ادراری غلظت مناسب ایجاد نمی‌کند و نباید بعنوان عامل شیمی درمانی مصرف شود. در پیلونفریت و در عفونت‌های مجاری ادراری مردها نیز داروی

99 نیتروفوران‌توئین بر ارگان‌سیم‌های گرم مثبت و گرم منفی (غیر از سودوموناس‌ها) مؤثر است. البته درجه تأثیر آن در ادرار اسیدی بیشتر و در ادرار قلیایی کمتر است. 66

خوبی نیست زیرا در مردها عفونت مجاری ادراری معمولاً با آلودگی پروستات هم همراه است که به آسانی به نیتروفوران‌توئین پاسخ نمی‌دهد. دوز نیتروفوران‌توئین در درمان سیستیت، ۱۰۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز بمدت ۳ روز می‌باشد.

5 - دارو درمانی پروستاتیت باکتریائی حاد یا مزمن

در بیماران مبتلا به التهاب باکتریائی پروستات که بشدت بیمار باشند (severely ill) داروی انتخابی آمپی‌سیلین + جنتامایسین است، که فعالیت علیه اورگان‌سیم‌هایی دارند که معمولاً ایجاد پروستاتیت می‌کنند. در بیمارانی که آلرژی به بتالاکتامها داشته باشند سیپروفلوکساسین از راه تزریق داخل وریدی مصرف می‌شود. در بیمارانی که شدت بیماری آنها خفیف تا متوسط است (mildly to moderately ill)، کوتریموکسازول داروی انتخابی است که داروهای سازنده آن بخوبی به بافت پروستات نفوذ می‌کنند و ضمناً روزانه ۲ بار مصرف شده و

ارزان قیمت است. اگر بیمار به کوتریموکسازول حساسیت داشته باشد، سیپروفلوکساسین خوراکی مصرف می‌شود که به بافت پروستات خوب نفوذ کرده و علیه باکتری‌هایی که معمولاً ایجاد پروستاتیت می‌کنند مؤثر است. دوز آمپی‌سیلین یک گرم هر ۶ ساعت، دوز جنتامایسین ۲mg/kg هر ۸ ساعت از راه داخل وریدی است. دوز سیپروفلوکساسین داخل وریدی ۲۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت است. کوتریموکسازول، ۲ قرص صبح و شب از راه خوراکی و سیپروفلوکساسین ۵۰۰ میلی‌گرم صبح و شب مصرف می‌شود. طول درمان اولیه برای پروستاتیت حاد ۳۰ روز و برای پروستاتیت مزمن ۶ هفته است. علائم معمولاً ۷ روز پس از درمان فروکش می‌کنند ولی درمان طولانی برای ریشه‌کن کردن عفونت ضروری است. اگر علائم بیماری پروستاتیت حاد پس از ۷ روز فروکش نکند درمان باید براساس نتایج تست حساسیت به آنتی‌بیوتیک‌ها (آنتی‌بیوگرام) عوض شود و مدت درمان مجدداً ۳۰ روز است. اگر علائم بیماری پروستاتیت مزمن، پس از ۱۴ روز فروکش نکند درمان باید براساس کشت و تست حساسیت

99 در بیماران مبتلا به التهاب باکتریائی پروستات که بشدت بیمار باشند، داروی انتخابی آمپی‌سیلین + جنتامایسین است، که فعالیت علیه ارگان‌سیم‌هایی دارند که معمولاً ایجاد پروستاتیت می‌کنند. 66

عوض شود و مدت درمان در ابتدا ۶ هفته است که اگر عود وجود داشته باشد درمان سه ماهه برقرار می‌شود و اگر مجدداً عود دیده شود درمان ۶ ماهه

و بعد از ماساژ پروستات لازم است.
اگر از داروهائی که در درمان عفونت‌های غیراختصاصی مجاری ادراری از آنها نام بردیم، بخواهیم در بیماری که بدکاری کلیوی (renal dysfunction) دارد استفاده کنیم شاید نیاز به تعدیل دوز باشد که در جدول شماره (۱) بطور خلاصه به تعدیلات لازم اشاره شده است.

برقرار می‌شود و در صورت وجود عود، درمان سرکوبگر طولانی با سیپروفلوکساسین (۲۵۰ میلی‌گرم در روز) برقرار می‌گردد. ماساژ پروستات در بیماران مبتلا به پروستاتیت حاد باکتریائی ممنوع است زیرا خطر ایجاد باکتری می‌وجود دارد. تشخیص افتراقی بین پروستاتیت باکتریائی مزمن و پروستاتیت غیرباکتریائی با استفاده از جمع کردن یک سری نمونه ادرار قبل

فاصله دوزها با توجه به کلیرنس کره‌آتی‌نین			جدول (۱)	
$Cl_{cr} < 30\text{ml/min}$	$Cl_{cr} 30 - 60\text{ml/min}$	$Cl_{cr} > 60\text{ ml/min}$	فاصله نرمال دوز	دارو
q12h	q8h	نیازی به تعدیل دوز نیست	q6h	آمپی‌سیلین
q24h	q12h	نیازی به تعدیل دوز نیست	q8h	جنتامایسین
q24h	q12h	نیازی به تعدیل دوز نیست	q8h	آموکسی‌سیلین
از مصرف دارو اجتناب شود	q24h	نیازی به تعدیل دوز نیست	q12h	کو‌تریموکسازول
q24h	q12h	نیازی به تعدیل دوز نیست	q8h	سفتازیدیم
q24h	q12h	نیازی به تعدیل دوز نیست	q8h	سفتواکسیم
نیازی به تعدیل دوز نیست	نیازی به تعدیل دوز نیست	نیازی به تعدیل دوز نیست	q24h	سفت‌تری‌آکسون
q12h	نیازی به تعدیل دوز نیست	نیازی به تعدیل دوز نیست	q8h	سیپروفلوکساسین (۵۰۰ میلی‌گرم خوراکی)
q24h	نیازی به تعدیل دوز نیست	نیازی به تعدیل دوز نیست	q12h	(۲۰۰ میلی‌گرم داخل‌وریدی)
نباید مصرف شود زیرا بی‌تاثیر است	نیازی به تعدیل دوز نیست	نیازی به تعدیل دوز نیست	q6h	نیتروفوران‌توئین

منابع:

- Allaire, C and McCormack, J. Drug therapy for sexually transmitted diseases, in: Drug therapy decision making guide McCormack J et al, eds, 1996, pp: 85 - 90.
- Zhanel, G.G. Drug therapy for urinary tract infection. In: Drug therapy decision making guide, McCormack, J. et al, eds; 1996, pp: 69 - 74
- Zhanel, G. Nitrofurantion, in: Drug therapy decision making guide, McCormack, J. et al, eds, 1996, pp: 426 - 427.