

Ведення хворих на пієлонефрит: огляд вітчизняних та європейських настанов

Гострий неускладнений пієлонефрит є однією з найпоширеніших бактеріальних інфекцій. У статті представлені особливості діагностики та лікування цього захворювання відповідно до чинних вітчизняних та європейських настанов. Ключові слова: гострий неускладнений пієлонефрит, антибіотикотерапія, фторхінолони, ципрофлоксацин.

Гострий пієлонефрит (ГП) — це інфекція верхніх сечовивідних шляхів, зокрема ниркової паренхіми та ниркової миски. Він вважається неускладненим, якщо інфекція спричинена типовим збудником в імунокompетентного пацієнта з нормальною анатомією сечовивідних шляхів та не порушеною функцією нирок.

За оцінками, щорічна захворюваність на пієлонефрит становить від 459 тис. до 1 млн випадків у США й від 10,5 до 25,9 млн випадків у всьому світі (Czaja S.A., 2007). Жінки приблизно у п'ять разів частіше, ніж чоловіки, потребують госпіталізації у зв'язку із цим захворюванням (11,7 проти 2,4 на 10 тис. випадків), однак у жінок рівень смертності нижчий порівняно із чоловіками (7,3 проти 16,5 смертей на 1000 випадків) (Foxman B., 2003).

Більшість паренхіматозних інфекцій нирки виникають внаслідок висхідного поширення збудників (Stamm W.E., 2001). У більш ніж 80% випадків етіологічним агентом ГП є *Escherichia coli* (Scholes D., 2005). Інші етіологічні причини включають аеробні грамнегативні бактерії, *Staphylococcus saprophyticus* та ентерококи. У пацієнтів літнього віку *E. coli* є менш частою (60%) причиною ГП. Поширене використання катетерів серед цих пацієнтів сприяє їх інфікуванню грамнегативними мікроорганізмами, такими як *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia* або *Pseudomonas* (Ramakrishnan K., 2005). Бактеріурія, яка часто є полімікробною, розвивається у понад 50% пацієнтів, які потребують катетеризації протягом більш ніж п'яти днів, і практично в усіх пацієнтів, які використовують постійні сечові катетери більше місяця (Bass P.F., 2003).

Клінічні прояви гострого пієлонефриту

Спектр проявів ГП досить широкий. Пієлонефрит зазвичай проявляється раптово

ознаками та симптомами як системного запалення (лихоманка, озноб і нездужання), так і запалення сечового міхура (часте, невідкладне сечовипускання, дизурія) (Piccoli G.B., 2006). Однак майже 20% пацієнтів не мають симптомів із боку сечового міхура, а у частини відсутня лихоманка, наприклад у пацієнтів літнього віку, у яких переважають симптоми з боку шлунково-кишкового тракту або легень (Bass P.F., 2003). До 30% жінок із симптомами, схожими на цистит, мають ураження верхніх сечовивідних шляхів (субклінічний пієлонефрит) (Scholes D., 2005).

Згідно з настановами Європейської асоціації урології (EAU, 2021) та Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги «Діагностика та лікування хворих на гострий неускладнений пієлонефрит» 2017 року (УКП17), симптомами, що дозволяють запідозрити ГП, є озноб, біль у ділянці нирок, нудота і блювання, гарячка (температура тіла >38 °C) або болісність при пальпації в ділянці реберно-хребтового кута із симптомами циститу (дизурія, підвищення частоти сечовипускання) або без таких.

Через досить загальну клінічну картину диференціальна діагностика гострого неускладненого пієлонефриту включає запальні захворювання органів малого таза, холецистит, апендицит, нижньодольову пневмонію та продромальний період оперізуючого герпесу.

Діагностика гострого пієлонефриту

Згідно з УКП17, загальний аналіз сечі та крові є обов'язковими методами дослідження при ГП до початку емпіричної терапії. Для підтвердження діагнозу рекомендований аналіз сечі з визначенням кількості лейкоцитів, еритроцитів та нітритів. Піурія присутня майже у всіх пацієнтів із ГП і може бути швидко

виявлена за допомогою лейкоцитарної естеразної або нітритної проби (Moyer V.A., 2004). Хоча лейкоцити у сечі можуть спостерігатися й при інших станах, вони, поряд з іншими ознаками інфекцій сечовивідних шляхів, є специфічними для ГП (Ramakrishnan K., 2005).

У настановах ЄАУ всім пацієнтам із ГП на додаток до загального аналізу сечі необхідно виконувати посів сечі на стерильність. В УКП17 культуральне дослідження сечі з визначенням чутливості збудника інфекції до антибіотиків рекомендовано проводити за умови збереження симптомів після 3 діб лікування.

Пацієнтам із сечокам'яною хворобою в анамнезі, порушенням функції нирок або високим рівнем рН сечі у УКП17 та рекомендаціях ЄАУ показана сонографія з метою виключення обструкції сечової системи. За збереження у пацієнта лихоманки протягом >72 год від початку терапії або у разі погіршення клінічного стану слід провести додаткові дослідження, такі як спіральна комп'ютерна томографія, рентгенографія, реносцинтиграфія або екскреторна урографія (van Nieuwkoop C., 2010).

Лікування гострого пієлонефриту

Антимікробну терапію ГП слід розпочинати негайно. Її ефективність залежить від дози препарату в адекватних концентраціях до вогнища інфекції (ниркова тканина, кров або й те й інше — не тільки сеча); препарат має бути передбачувано активним проти збудника інфекції, мати доведену клінічну ефективність при пієлонефриті й не бути протипоказаним через алергію або можливу взаємодію лікарських засобів (Johnson J.R., 2018). Хоча пацієнтів із ГП традиційно госпіталізували та лікували внутрішньовенними антибіотиками, амбулаторна пероральна терапія є успішною у 90% випадків гострого неускладненого пієлонефриту (Ramakrishnan K., 2005). Це підтверджують рекомендації УКП17, згідно з якими лікування захворювання легкого та середнього ступеня тяжкості здійснюється амбулаторно. Проте за необхідності парентерального введення антибактеріальних засобів або за неефективності пероральної антибіотикотерапії впродовж 3 днів лікування проводять у умовах стаціонару.

Вибір антибактеріальних засобів має базуватися на чутливості найбільш поширених збудників пієлонефриту, а також на місцевих даних чутливості збудників до антибіотиків. Серед поширених уропатогенів стійкість до фторхінолонів залишається низькою (1-3%) (Nicolle L.E., 2002). До того ж фторхінолони добре всмоктуються зі шлунково-кишкового тракту й мають відмінне проникнення в нирки. Тому препаратами першої лінії для емпіричної терапії гострого неускладненого пієлонефриту у УКП17 та настановах ЄАУ як для амбулаторного, так і для стаціонарного лікування є саме фторхінолони (табл. 1, 2).

Для лікування гострого неускладненого пієлонефриту легкого і середнього ступеня тяжкості, як правило, достатньо 10-14 днів перорального прийому фторхінолонів за умови рівня резистентності в регіоні *E. coli* <10%. Ципрофлоксацин — антибактеріальний препарат групи фторхінолонів широкого спектра дії — чинить бактерицидний ефект, інгібуючи фермент ДНК-гіразу, внаслідок чого порушується реплікація ДНК та синтез клітинних білків бактерій. Ципрофлоксацин діє як на мікроорганізми, що розмножуються, так і на ті, що перебувають у фазі спокою. До ципрофлоксацину чутливі грамнегативні аеробні бактерії, у т.ч. найбільш поширені збудники інфекцій сечовивідних шляхів — *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*. Також препарат активний проти грампозитивних аеробних бактерій, таких як *Staphylococcus spp.* (*S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*), *Streptococcus spp.* (*St. pyogenes*, *St. agalactiae*). Відповідно до настанов ЄАУ та УКП17, при гострому неускладненому пієлонефриті саме ципрофлоксацин

є препаратом першого вибору. Він призначається перорально по 500-750 мг 2 рази на добу при лікуванні в амбулаторних умовах та по 400 мг парентерально — в умовах стаціонару.

Цефалоспорины III покоління є альтернативними засобами для емпіричної терапії ГП. Амоксицилін у даному випадку не рекомендований як препарат першої лінії, його призначення регламентовано виявленням грампозитивних мікроорганізмів, які мають до нього чутливість.

Згідно з УКП17, у регіонах із високим рівнем резистентності до фторхінолонів та наявністю β-лактамаз-продукуючої *E. coli* (>10 %) емпірична терапія має розпочинатися з аміноглікозиду або карбапенему. У настановах ЄАУ при алергії або доведеній резистентності до фторхінолонів інші прийнятні препарати включають триметоприм/сульфаметоксазол або пероральні β-лактами за підтвердженої чутливості. Якщо такі препарати призначаються до отримання результатів посіву, необхідно спочатку внутрішньовенно ввести парентеральний препарат тривалої дії. Натомість карбапенемами та нові препарати широкого спектра дії показані лише пацієнтам, у яких у перших результатах посіву передбачаються полірезистентні штами (Pitout J.D., 2010).

Слід уникати використання таких препаратів, як нітрофурантоїн та пероральний фосфоміцин, оскільки вони не створюють достатньої концентрації у тканинах нирки (Gupta K., 2011).

У пацієнтів із тяжким перебігом пієлонефриту, за відсутності можливості орального застосування антибіотиків через системні симптоми, такі як нудота й/або блювання, слід розпочинати лікування одним із наступних парентеральних антибіотиків:

- фторхінолони, якщо рівень резистентності *E. coli* <10%;
- цефалоспорин III покоління, якщо наявність β-лактамаз-продукуючої *E. coli* <10%;
- пеніцилін + інгібітор β-лактамаз — у випадках виявлення грампозитивних патогенів;
- аміноглікозид або карбапенем, якщо резистентність *E. coli* до фторхінолонів >10%.

При покращенні стану пацієнта подальшу антибактеріальну терапію рекомендовано продовжувати перорально, до завершення 1-го або 2-го тижня лікування.

Дві найпоширеніші причини неефективності початкового лікування — резистентні мікроорганізми та нефролітаз. За УКП17, неефективність призначеної терапії за відсутності ускладнюючих факторів слід розглядати як резистентність використовуваних антибіотиків і скоригувати лікування відповідно до результатів культурального дослідження сечі.

Таким чином, для терапії гострого неускладненого пієлонефриту у якості емпіричних антибіотиків першого ряду вітчизняними та міжнародними настановами рекомендовані фторхінолони, а саме ципрофлоксацин. Враховуючи високу біодоступність цих антибіотиків при пероральному прийомі, швидкість виведення із сечею та низьку стійкість до них бактерій, вони є оптимальним варіантом для лікування інфекцій нирок та сечовивідних шляхів.

Література

1. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan Italy 2021. ISBN 978-94-92671-13-4.
2. Колесник М.О., Степанова Н.М., Лебідь Л.О., Сташевська Н.В., Снісар Л.М. Національний нирковий фонд України. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги з діагностики та лікування хворих на гострий неускладнений пієлонефрит.
3. Johnson J.R. Acute Pyelonephritis in Adults. N Engl J Med 2018;378:48-59. DOI: 10.1056/NEJMcpi1702758
4. Ramakrishnan K. Diagnosis and Management of Acute Pyelonephritis in Adults Am Fam Physician. 2005 Mar 1;71(5):933-942.
5. Clinical Practice Guidelines for the Antibiotic Treatment of Community-Acquired Urinary Tract Infections Cheol-In Kang Infect Chemother. 2018 Mar; 50(1):67-100. English.

ЦИПРОЛЕТ®

ЦИПРОФЛОКСАЦИН 250мг/500мг №10

ВПЕВНЕНІСТЬ У РЕЗУЛЬТАТІ



**Терапевтично еквівалентний
оригінальному ципрофлоксацину
згідно FDA США ¹**



**Терапевтично еквівалентний оригінальному
ципрофлоксацину згідно Довідника
з еквівалентності лікарських засобів ²**



**Один з перших генеричних ципрофлоксацинів
у США ^{1,3}**



1. Як ципрофлоксацин виробництва "Dr.Reddy's" U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations 36th EDITION, 2016.

2. Довідник еквівалентності лікарських засобів. Rx index. За редакцією проф. Зупанця І.А. та проф. Черника В.П. Київ, 2016.

3. Center for Infectious Disease Research and Policy, Jun 14, 2004. <http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2004/06/fda-approves-generic-forms-ciprofloxacin>

Під впевненістю у результаті мається на увазі бактерицидна дія препарату на чутливі мікроорганізми. Абстрактний супергерой символізує активність проти бактерій.

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату Ципролет®
Склад: діюча речовина: ципрофлоксацин; 1 таблетка містить ципрофлоксацину гідрохлориду еквівалентно 250 мг або 500 мг ципрофлоксацину; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, тальк, крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, натрію кроскармеллоза, гіпромелоза, кислота сорбінова, титану діоксид (Е 171), макрогол 6000, полісорбат 80, диметикон.
Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолонів. Оторхінолонів. Код АТХ J01M A02.
Фармакокінетика. Ципролет® є антимікробним препаратом групи фторхінолонів. Механізм дії ципрофлоксацину пов'язаний з впливом на ДНК-гіразу (топізомеразу) бактерій, яка відіграє важливу роль у репродукції бактеріальної ДНК. Ципролет® чинить швидку бактерицидну дію на мікроорганізми, які перебувають як у стані спокою, так і в розмноження.
Фармакокінетика. Ципролет® швидко і добре всмоктується після прийому препарату (біодоступність становить 50-85 %). Максимальні концентрації у плазмі крові досягаються через 60-90 хв. Об'єм розподілу – 2-3 л/кг. Зв'язування з білками плазми крові незначне (20-40 %). Ципролет® добре проникає в органи і тканини, кістки. Приблизно через 2 години після прийому внутрішньо він виявляється у тканинах і рідинах організму у концентраціях, які в багато разів перевищують його концентрацію у сироватці крові. Ципролет® виводиться з організму в основному у незміненому вигляді: головним чином нирками (50-70 %). Період напіввиведення з плазми крові після прийому внутрішньо становить від 3 до 5 годин. Значна кількість препарату виводиться також з жовчю і калом (до 30 %), тому лише значні порушення функції нирок призводять до сповільнення виведення.
Показання. Дорослі: Інфекції нижніх дихальних шляхів, спричинені грамнегативними бактеріями. Хронічний гнійний отит середнього вуха. Загострення хронічного синуситу, особливо якщо він спричинений грамнегативними бактеріями. Інфекції сечового тракту. Гонококовий уретрит і цервіцит. Орхоепідидиміт, зокрема спричинений *Neisseria gonorrhoeae*. Запальні захворювання органів малого таза, зокрема спричинені *Neisseria gonorrhoeae*.
Протипоказання. Препарат не слід застосовувати при підвищеній чутливості до діючої речовини – ципрофлоксацину – або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Одночасне застосування ципрофлоксацину та тизанидину протипоказане (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Діти та підлітки. Застосування ципрофлоксацину дітям та підліткам потрібно проводити згідно з чинними офіційними рекомендаціями. Лікування із застосуванням ципрофлоксацину проводять лише лікар із досвідом ведення дітей та підлітків хворих на кістковий фіброз та/або тяжкі інфекції. Застосування у період вагітності або годування груддю. Вагітність. НЕ СПІД ЗАСТОСОВУВАТИ. Слідів застосування та дози. Дозу визначають згідно з показаннями, тяжкістю та місцем інфекції, чутливістю організму(організмів) збудника(збудників) до ципрофлоксацину, нирковою функцією пацієнта, а у дітей та підлітків – згідно з масою тіла.
Передозування. Поділялося, що передозування викликало прийому 12 г препарату призводило до симптомів помірно токсичності. Гостре передозування у дозі 16 г призводило до розвитку гострої ниркової недостатності. Побічні реакції. Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції на препарат, як нудота та діарея. З боку системи кровообігання та лімфатичної системи: Еозинофілія, Лейкопенія, анемія, нейтропенія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, гемолітична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія (небезпечна для життя), пригнічення функції кісткового мозку (небезпечне для життя), та інші. Термін придатності. 3 роки. Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Упаковка. По 10 таблеток у блистері, по 1 блистеру у паці. Категорія відпуску. За рецептом. РС лікарського засобу: N° UA/2034/02/01, N° UA/2034/02/02; Наказ МОЗ України від 13.05.2020 N° 1128.