

Антибиотикотерапия инфекций мочевой системы: от стереотипных решений к рациональному выбору



И.А. Дударь

До недавнего времени внебольничные инфекции мочевой системы (ИМС) не представляли собой сложной клинической проблемы с точки зрения выбора и эффективности лечения, что было обусловлено ограниченным спектром их потенциальных возбудителей (в подавляющем большинстве случаев – *E. coli*) и их высокой чувствительностью к противомикробным препаратам. Однако в последние годы отмечается неуклонный рост лекарственной устойчивости уропатогенов, что приводит к снижению эффективности широко применявшихся ранее антибактериальных средств и, соответственно, снижению эффективности терапии, повышению частоты осложнений и хронизации процесса.

В настоящее время выбор препарата для лечения ИМС должен основываться и на данных о резистентности наиболее распространенных возбудителей заболевания. На этом акцентировала внимание участником IV Национального конгресса «Человек и лекарство – Украина» **руководитель отдела эфферентных технологий ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», доктор медицинских наук Ирина Алексеевна Дударь**, доклад которой был посвящен рациональной антибиотикотерапии ИМС.

– ИМС представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной нефрологии. Ежегодно в мире регистрируют около 150 млн случаев ИМС. В структуре амбулаторных инфекционных заболеваний они занимают второе место после респираторных инфекций.

Следует отметить, что среди женщин заболеваемость ИМС значительно выше, чем среди мужчин, превышая 23 случая на 1 тыс. в год. Каждая вторая женщина хотя бы один раз в жизни переносит ИМС (цистит, пиелонефрит и др.). При этом в 25-40% случаев в течение 6-12 мес после эпизода ИМС возникает рецидив заболевания (S. Salvatore et al., 2011).

Среди мужчин ИМС встречаются гораздо реже, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями мочеиспускательного канала (длинная и узкая уретра препятствует проникновению инфекции в вышерасположенные отделы мочевыделительной системы). Так, заболеваемость ИМС среди мужчин в возрасте 21-50 лет составляет всего 6-8 случаев на 10 тыс. мужчин в год. Рецидивы ИМС среди лиц мужского пола также возникают реже – в 15-20% случаев. Только в возрастной категории старше 50 лет частота ИМС у мужчин и женщин практически уравнивается в связи с ростом патологии предстательной железы у мужчин.

Необходимо обратить внимание на очень высокие показатели распространенности хронического пиелонефрита в нашей стране по сравнению с таковыми в странах Западной Европы. Так, в Украине заболеваемость хроническим пиелонефритом составляет 150 случаев на 1 млн населения (Н.А. Колесник, 2009), тогда как, например, в Швеции этот показатель находится на уровне 4,3 случая, в Бельгии – 14,6 случая на 1 млн населения. Создается впечатление о гипердиагностике хронического пиелонефрита в Украине, что указывает на необходимость проведения более тщательной топической диагностики ИМС.

В зависимости от локализации инфекционного процесса ИМС классифицируют на цистит, пиелонефрит и ИМС с точно не установленной локализацией. В зависимости от длительности течения заболевания выделяют острые (<3 мес) и хронические (≥3 мес) ИМС. В свою очередь, острые и хронические ИМС разделяют на осложненные и неосложненные (табл.), что определяет выбор терапевтической тактики. Разделение ИМС на осложненные и неосложненные формы проводят в соответствии с критериями, приведенными в таблице. Неосложненные ИМС вызваны преимущественно одним возбудителем (*E. coli*), тогда как развитие осложненных ИМС обусловлено, как правило, сочетанием нескольких микроорганизмов. Лечение неосложненных и осложненных ИМС может быть проведено как амбулаторно, так и в условиях стационара – в зависимости от клинической картины заболевания.

пространенными ИМС. Для острого пиелонефрита или обострения хронического пиелонефрита характерны такие симптомы, как боль в поясничном отделе, локализованная в косточечерепном углу; повышение температуры тела; пиурия и лейкоцитоз. Для подтверждения диагноза следует провести общий анализ и бактериологическое исследование мочи (посев), общий анализ крови, ультразвуковое исследование органов мочевой системы. Пациент с острым или обострением хронического пиелонефрита должен получать лечение в условиях стационара. Назначают один из перечисленных антибиотиков парентерально с последующим переходом на прием пероральной формы в течение 7-14 дней: фторхинолоны, цефалоспорины II-III поколения, защищенные аминопенициллины, аминогликозиды. Контроль эффективности терапии подразумевает выполнение общего анализа мочи на 4-й и 10-й день лечения и бактериологическое исследование мочи через 10 дней после завершения антибиотикотерапии с целью подтверждения эрадикации возбудителя.

Гораздо чаще врачу приходится сталкиваться с неосложненной ИМС или ИМС без четко установленной локализации процесса. Такие пациенты, как правило, предъявляют жалобы на неприятные ощущения внизу живота, боли при мочеиспускании, субфебрильную температуру. Подтверждает диагноз ИМС наличие лейкоцитурии. Такие пациенты могут проходить лечение в амбулаторных условиях, получая фторхинолоны, цефалоспорины II-III поколения, нитрофураны, защищенные аминопенициллины в пероральной форме с длительностью курса 5-7 дней. Для оценки эффективности терапии рекомендуется провести общий анализ мочи на 4-й и 8-й день лечения. При отсутствии положительной динамики (снижения лейкоцитурии) необходимо провести более тщательное обследование больного, включая бактериологическое исследование мочи для более прицельного выбора антибиотика.

При назначении препарата для эмпирической антибиотикотерапии ИМС следует прежде всего принимать во внимание наиболее значимые возбудители этих заболеваний. В подавляющем большинстве случаев ИМС вызваны *E. coli* (89%). Значительно реже этиологическими факторами ИМС выступают *Enterococcus* spp. (3,7%), *K. pneumoniae* (3,7%), *Proteus* spp. (1,2%), *Enterobacter* spp. (1,2%), *Staphylococcus* spp. (1,2%) случаев.

Безусловно, при выборе антибиотика следует учитывать не только природную чувствительность перечисленных возбудителей к антибактериальным препаратам, но и уровни приобретенной устойчивости. Отечественные данные о резистентности *E. coli* к антибиотикам были получены в исследовании профессора Н.А. Колесника и соавт. (2008). Кишечная палочка продемонстрировала высокую чувствительность к фторхинолонам и цефалоспорином II-III поколений (более 90% чувствительных штаммов). Именно эти антибиотики рекомендованы в качестве препаратов первого выбора. Альтернативными средствами могут быть нитрофураны и макролиды (около 80% чувствительных штаммов). Отмечается очень высокий уровень резистентности *E. coli* к цефалоспорином I поколения (46%), пенициллинам (35%), аминогликозидам (29%) и триметоприму/сульфаметоксазолу (38%) резистентных штаммов. Представленные данные должны лежать в основе эмпирической антибиотикотерапии ИМС у пациентов нашей страны.

Высокая чувствительность основных возбудителей ИМС к цефалоспорином II поколения была продемонстрирована и в более крупных международных исследованиях. Так, в международном многоцентровом проспективном эпидемиологическом исследовании ARESC (2003-2006 гг.) с участием более 4 тыс. женщин с неосложненной инфекцией нижних мочевыводящих путей, которое было посвящено изучению распространенности и антибиотикорезистентности возбудителей цистита; было показано, что *E. coli* чувствительна к цефуроксиму аксетилу у 82,4% пациентов. Наиболее высоким был уровень резистентности кишечной палочки к ампициллину (48,3%), триметоприму/сульфаметоксазолу (29,4%) и налидиксовой кислоте (18,6%). Штаммы *K. pneumoniae* были чувствительны к цефуроксиму в 78,6% случаев. В исследовании L.M. Valdes и соавт. (2007) *E. coli* продемонстрировала

наиболее высокую чувствительность к цефуроксиму аксетилу (95,5%). В то же время отмечался сравнительно высокий уровень резистентности *E. coli* к фторхинолонам (более 18% резистентных штаммов).

Проанализировав данные, полученные в вышеперечисленных исследованиях, можно выбрать наиболее эффективные антибиотики для эмпирической терапии ИМС. Однако следует учитывать, что назначаемый препарат, помимо высокой активности в отношении предполагаемых возбудителей, должен соответствовать еще ряду требований. В частности, антибиотик должен быстро проникать в очаг воспаления и создавать стабильную терапевтическую концентрацию в моче. Одним из важных критериев выбора препарата является также его минимальная токсичность (нефротоксичность) по сравнению с другими антибиотиками, обладающими такой же противомикробной активностью и создающими такие же терапевтически эффективные концентрации в моче. Следует обязательно оценивать наличие противопоказаний к назначению препарата у конкретного пациента (возраст, сопутствующие заболевания, прием препаратов для их лечения, которые могут вступать с антибиотиками в лекарственное взаимодействие, беременность, лактация и др.). Желательно, чтобы антибиотик не оказывал выраженного влияния на микробиоценоз кишечника.

С учетом вышеизложенного попробуем выбрать антибиотик для эмпирической терапии ИМС. Напомним, что возбудители ИМС обладают высокой резистентностью к ампициллину, амоксициллину и цефалоспорином I поколения за счет синтеза β-лактамаз. Для аминогликозидов характерна ототоксичность и нефротоксичность. Нефторированные хинолоны имеют узкий спектр действия. Фторхинолоны противопоказаны детям до 14 лет и беременным, также они часто вызывают побочные реакции. Фосфомицин создает высокую концентрацию препарата в моче, но сравнительно низкую концентрацию в почечной ткани, что ограничивает его применение при пиелонефрите. Перечисленных недостатков лишены цефалоспорины II поколения, которые могут с успехом применяться для эмпирической терапии ИМС.

Особого внимания среди этого класса антибиотиков заслуживает цефуроксим – единственный из цефалоспоринов II поколения, который выпускается как в пероральной (цефуроксим аксетил, Зиннат™), так и в парентеральной (цефуроксим, Зинацеф™) формах. Цефуроксим имеет широкий спектр противомикробной активности в отношении практически всех потенциальных возбудителей ИМС (как грамотрицательных, так и грамположительных аэробов). Кроме того, из цефалоспоринов II поколения только цефуроксим обладает устойчивостью к β-лактамазам за счет наличия в его молекулярной структуре оксим-группы.

Цефуроксим аксетил является пролекарством, которое в стенке тонкого кишечника подвергается гидролизу и превращается в активную форму (цефуроксим), попадая в таком виде в системный кровоток.

Наличие как пероральной, так и парентеральной форм выпуска цефуроксима позволяет проводить ступенчатую антибактериальную терапию при осложненных ИМС. В то же время цефалоспорины III поколения не представлены в Украине в двух лекарственных формах (цефтриаксон только в парентеральной, цефподоксим – в пероральной), что затрудняет проведение ступенчатой терапии.

Зиннат™ может назначаться взрослым, детям начиная с 3 мес и беременным, что свидетельствует о высоком профиле его безопасности.

Фармакокинетические характеристики дают возможность применять препарат только 2 раза в сутки, обеспечивая при этом оптимальные концентрации антибиотика в тканях и жидкостях.

Резюмируя представленную информацию, можно заключить, что цефуроксим (Зиннат™, Зинацеф™) является рациональным выбором для проведения эмпирической антибиотикотерапии при ИМС.

Подготовил Вячеслав Килимчук

Статья печатается при поддержке ООО «ГласкоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина»

ZNNT/10/UA/30.08.2011/5330



Критерии	Неосложненные ИМС	Осложненные ИМС
Демографические	Молодые небеременные	Женщины пожилого возраста, мужчины
Состояние мочевыводящих путей	Анатомические аномалии и функциональные нарушения отсутствуют	Наличие анатомических и функциональных нарушений
Инвазивные урологические процедуры	Не проводились	Цистоскопия, уретроскопия, катетеризация почки и другие эндоуретральные манипуляции
Сопутствующие заболевания	Отсутствуют	Мочекаменная болезнь, поликистозная болезнь почек, сахарный диабет и др.
Репродуктивный статус	Сексуально активные женщины	Беременность, постменопаузальный период

Рассмотрим тактику ведения пациентов с наиболее рас-