

Современные подходы к лечению неосложненного пиелонефрита

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) относят к наиболее распространенным инфекционным заболеваниям в амбулаторной и стационарной практике. В соответствии с современными подходами классификация ИМП базируется на 4 основных параметрах, таких как локализация процесса, степень тяжести, факторы риска по шкале ORENUC, уровень чувствительности патогенов (данный пункт введен в классификацию впервые) [1].

Выделяют ИМП верхних (пиелонефрит) и нижних мочевыводящих путей (цистит, уретрит), отдельно рассматривают уросепсис и бессимптомную бактериурию (последняя не требует лечения в случае отсутствия беременности и показаний к хирургическим вмешательствам). Каждая из патологий может иметь острое либо хроническое течение; трактоваться как осложненная или неосложненная.

Высокую актуальность сохраняет проблема острого пиелонефрита (ОП), заболеваемость которым оценивают как 15,7 случая на 100 тыс. населения в год [2]. Среди пациентов с ОП преобладают женщины [3].

ОП характеризуется возникновением лихорадки, боли в боку и/или поясничном отделе позвоночника, тошноты, рвоты, которые могут сочетаться с дизурией, учащением, urgen-тностью и болезненностью мочеиспускания. Выбор лечебной тактики в значительной мере зависит от наличия/отсутствия отягощающих факторов. Неосложненным условно считается течение ИМП (цистита и пиелонефрита) у женщин, не имеющих структурных и функциональных нарушений мочевыводящего тракта и почек, а также тяжелой коморбидной патологии. В случае обструкции, аномалии и конкрементов в мочевыводящих путях, пузырно-мочеточникового рефлюкса, госпитальной инфекции, указаний на выполнение инвазивных урологических процедур в анамнезе, катетера или дренажа в мочевых путях, трансплантированной почки, азотемии, сахарного диабета или иммуносупрессивных состояний заболевание классифицируют как осложненное, равно как и все эпизоды ИМП у мужчин [4].

В 95% случаев неосложненные ИМП обусловлены моноинфекцией, основными возбудителями, в т. ч. при ОП, признаны грамотрицательные микроорганизмы (этиологическая роль *Escherichia coli* доказана приблизительно в 70-95% случаев заболевания, реже выявляются *Proteus mirabilis* и *Klebsiella spp.*), а также *Staphylococcus saprophyticus* (5-10%) [2; 4].

При подозрении на ОП (неосложненный) рекомендуются выполнение анализа мочи с использованием тест-полосок, бактериологическое исследование мочи; при наличии типичных клинических симптомов, а также на фоне отсутствия ответа на антибактериальную терапию (АБТ) могут применяться дополнительные методы диагностики.

Количество бактерий в 1 мл средней порции мочи у женщин определяется как:

- ✓ до 1000 – вариант нормы;
- ✓ 1000-10 000 – признак острого цистита;
- ✓ 10 000-100 000 – признак острого неосложненного пиелонефрита;
- ✓ >100 000 – признак острого осложненного пиелонефрита.

В комплексном лечении неосложненных ИМП рекомендуется применение АБТ, поскольку доказана ее достоверно более высокая эффективность в сравнении с использованием плацебо [5]. При выборе антибиотика следует учитывать его спектр действия и чувствительность предполагаемых уропатогенов; эффективность препарата в конкретной клинической ситуации, подтвержденную результатами научных работ; профиль переносимости и возможные побочные реакции; стоимость; доступность в регионе.

При легком и умеренном течении ОП оптимальной признана пероральная АБТ курсом 10-14 дней (у мужчин – не менее 2 нед). В качестве первой линии терапии рекомендуется использовать фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин) или цефалоспорины III поколения (цефподоксим проксетил, цефтибутен), если существует риск выявления штаммов *E. coli*, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра действия, целесообразно назначение аминогликозидов или карбапенемов до определения профиля чувствительности возбудителя [4]. Если пероральное применение затруднено (в силу тошноты и рвоты, АБТ назначается парентерально (возможна ступенчатая терапия). Эффективность лечения оценивают через 3 дня.

Профилактика рецидивов ОП может включать прием иммунотерапевтических продуктов, пробиотиков, спорные данные получены в отношении потребления клюквы.

В фокусе — цефуроксима аксетил

Клиницистами накоплен положительный опыт применения в терапии ОП цефуроксима аксетила. Высокую

результативность препарата в популяции пациентов с ИМП обеспечивают широкий профиль его антибактериальной активности, хорошая переносимость и удобный режим приема, способствующий сохранению комплайенса.

Спектр действия. Пероральные цефалоспорины подразделяют на 3 группы (рекомендации Paul Ehrlich Society for Chemotherapy) [6]:

- 1-я: цефалексин, цефадроксил, цефаклор;
- 2-я: цефпрозил, лоракарбеф, цефуроксима аксетил;
- 3-я: цефподоксим проксетил, цефетамет пивоксил, цефтибутен, цефиксим.

Цефуроксима аксетил имеет более высокую стабильность к действию β-лактамаз в сравнении с другими представителями 2-й группы и отличается более широким спектром активности.

Цефуроксима аксетил — представитель II поколения цефалоспоринов для перорального приема — характеризуется активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, устойчивостью к воздействию стафилококковой пенициллиназы, ограниченной стабильностью к влиянию β-лактамазпродуцирующих микроорганизмов.

Чувствительность предполагаемых патогенов. Группой испанских ученых оценивалась чувствительность изолятов *E. coli*, полученных в период с ноября 2003 по октябрь 2004 г. у женщин с ИМП, к наиболее часто используемым в амбулаторной практике антибиотикам с учетом возраста пациенток (<65, 65 и >65 лет). В общей сложности было изучено 2230 штаммов. Установлено, что уровень устойчивости возбудителя к цефуроксиму аксетилу, амоксициллину/клавуланату и фосфомицину не превышал 3%, тогда как к ампициллину, триметоприму/сульфаметоксазолу и хинолонам составил 52,1; 26 и 18% соответственно; существенные различия зафиксированы в отношении чувствительности в зависимости от возраста (после достижения 65 лет частота устойчивости возростала). Авторы сделали вывод, что оптимальным выбором для эмпирической АБТ в Испании следует считать цефуроксима аксетил, амоксициллин/клавуланат и фосфомицин [7].

Восприимчивость бактерий, вызывающих ИМП, к пероральным антибиотикам оценивалась в работе D. Prais и соавт. (2003) с участием 2 групп детей (142 пациента в 1991 г. и 124 в 1999 г.) с диагностированной внебольничной ИМП. Доминирующую роль в этиологии заболеваний играли *E. coli* (86% в 1991 г. и 82% в 1999 г.) и *Klebsiella spp.* (6 и 13% соответственно). Результаты обобщенного анализа показали, что к цефуроксиму аксетилу сохраняли чувствительность 95% штаммов [8].

Эффективность у особых групп пациентов. Отмечено, что риск развития ИМП в течение месяца у мальчиков, которым было выполнено обрезание, в 12 раз выше в сравнении с таковым в общей популяции. Как указывают израильские ученые D. Miron и Z. Grossman (2009), пероральная терапия может быть назначена с 2-месячного возраста, в качестве эмпирической терапии первого эпизода ИМП рекомендуется цефуроксима аксетил или амоксициллин/клавуланат [9].

В исследовании O. Bayrak и соавт. (2007) сравнивалась эффективность однократного приема фосфомицина трометамол и 5-дневного курса цефуроксима аксетила в лечении бессимптомной бактериурии, которая признана значимым фактором риска развития ОП и ассоциирована с тяжелыми осложнениями, у женщин во II триместре беременности: терапевтическая эффективность составила 93,2 и 95% соответственно [10].

Профиль безопасности и режим приема. Проведение АБТ у беременных часто сопряжено с рядом рисков для здоровья матери и плода. Группой ученых под руководством W. Manka и соавт. (2000) проведен ретроспективный анализ эффективности и безопасности приема цефуроксима аксетила беременными на различных сроках (учитывались данные 78 женщин в возрасте 19-38 лет и их 80 детей) не ранее, чем через 18 мес после проведенной терапии. Не было зарегистрировано ни одного случая физических или психических отклонений и анатомических аномалий, что позволяет рассматривать цефуроксима аксетил как возможный вариант АБТ для женщин в период беременности [11].

Цефуроксима аксетил характеризуется хорошим профилем безопасности, возможные неблагоприятные реакции (нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта), как правило, протекают в легкой форме и имеют преходящий характер [11]. Для большинства инфекций (включая пиелонефрит) целесообразной является доза 250 мг 2 р/сут, в случае цистита возможно использование препарата в режиме 125 мг 2 р/сут.

Преимущества цефуроксима аксетила

Важными преимуществами цефуроксима аксетила (на украинском рынке представлен оригинальный препарат Зиннат™ производства компании GSK) являются [12]:

- способность не только быстро проникать в пораженные органы и ткани (что особенно важно при пиелонефрите), но и создавать высокие концентрации в моче;
- поступление в организм в неактивной форме, что существенно снижает риск негативных реакций со стороны пищеварительного тракта (в т. ч. антибиотикассоциированной диареи);
- большая устойчивость к β-лактамазам в сравнении с другими цефалоспоридами II поколения;
- удобный режим приема (перорально 2 р/сут);
- оптимальное соотношение стоимости и качества;
- возможность проведения ступенчатой терапии (в сочетании с препаратом Зинацеф™);
- наличие широкой линейки лекарственных форм.

Кроме стандартных таблеток 125, 250 мг, в арсенале отечественных специалистов присутствует Зиннат™ в виде гранул для приготовления суспензии 125 и 250 мг в форме саше (содержимое саше растворяют в воде, соке или молоке комнатной температуры; выпивают сразу же после приготовления). Наличие препарата в форме саше позволяет получить терапию оригинальным цефуроксима аксетилом (Зиннат™) пациентам, у которых затруднено глотание.

Наиболее активными in vitro в отношении штаммов *E. coli*, выделенных у взрослых пациентов с внебольничной неосложненной ИМП, признаны цефалоспорины II-III поколений, фосфомицин, нитрофурантоин, ингибиторзащищенные пенициллины и фторхинолоны. При внебольничных осложненных ИМП резистентность к цефуроксиму составляет всего 3,9%. В популяции педиатрических пациентов с внебольничной ИМП резистентность к цефалоспоридам II-IV поколений варьирует от 0 до 3,9% [13].

Учитывая широкий спектр действия цефуроксима аксетила; высокую активность в отношении *E. coli* и других предполагаемых возбудителей ИМП; благоприятный профиль безопасности для взрослых, детей, беременных, больных с патологией почек; удобный режим приема, Зиннат™ может использоваться в качестве эмпирической АБТ у пациентов с неосложненной ИМП, в т. ч. с пиелонефритом.

Подготовила **Ольга Радучиц**

Литература

1. Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Cek M. et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an ESU/ESIU classification system. Internat J Antimicrob Agents 2011 Dec; 38S: 64-70.
2. Локшин К.Л., Аляев Ю.Г. Современные подходы к диагностике и лечению неосложненных пиелонефритов у женщин детородного возраста // Трудный пациент, 2011, № 6, С. 42-46.
3. Антибактериальная терапия неосложненного острого цистита и пиелонефрита у взрослых: Методическое пособие // Под ред. Лопаткина А.Н., Деревянко И.И. и соавт.
4. EAU Guidelines on Urological Infections 2014, http://www.uroweb.org/gls/pdf/19%20Urological%20infections_LR.pdf
5. Falagas M.E., Kotsantis I.K., Vouloumanou E.K. et al. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Infect 2009 Feb; 58(2): 91-102.
6. Scholz H., Naber K.G. and an expert group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy. [Classification of oral cephalosporins.] Chemotherapie Journal 1999; 8: 227-9.
7. Gobernado M., Valdes L. et al. Quinolone resistance in female outpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: age-related differences. Rev Esp Quimioter. 2007 Jun; 20(2): 206-10.
8. Prais D., Straussberg R. et al. Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infection. Arch Dis Child. 2003 Mar; 88(3): 215-8.
9. Miron D., Grossman Z. The diagnosis and therapy of first community acquired urinary tract infection in children. Harefuah. 2009 Nov; 148(11): 778-82, 792, 79.
10. Bayrak O., Cimentepe E. et al. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2007 May; 18(5): 525-9. Epub 2006 Aug 29.
11. Manka W., Solowiw R., Okrzeja D. Assessment of infant development during an 18-month follow-up after treatment of infections in pregnant women with cefuroxime axetil. Drug Saf. 2000 Jan; 22(1): 83-8.
12. Кремец К. Рациональная антибиотикотерапия инфекций мочевыводящих путей // Новости медицины и фармации, 2011; № 10 (365), С. 8-9.
13. Лопаткин Н.А., Аполихин О.И. и др. Рекомендации по ведению больных с инфекциями почек, мочевых путей и мужских половых органов. — ЕАУ — 2007. — 224.

Статья печатается при научной поддержке компании
ООО «ГласкоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина»

UA/CFA/0061/14.10.30

