

Антибактериальная терапия в урологии: современное состояние проблемы

Инфекционно-воспалительные урологические заболевания являются серьезной медико-социальной проблемой. Это связано с их широкой распространенностью, частым рецидивированием и тяжестью осложнений, а также с прогрессирующим ростом резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам. По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется более 300 млн случаев инфекционных заболеваний мочеполовой сферы среди наиболее активной в трудовом и сексуальном отношении взрослой популяции, что приводит к снижению трудоспособности, ухудшению качества жизни, ограничению сексуальных потребностей и возможностей.

В структуре инфекционной заболеваемости инфекции мочевыводящих путей (ИМП) занимают 2-е место; в структуре внутрибольничных инфекций ИМП могут достигать 40%. Современная этиология ИМП характеризуется преобладанием условно-патогенной флоры, ассоциацией различных микроорганизмов, появлением атипичных возбудителей. Диагностику и лечение часто осложняет тот факт, что при первичном обращении пациента врач изначально констатирует хроническую форму урогенитальной патологии с минимальной симптоматикой; при этом выделить и идентифицировать возбудителя инфекции удается далеко не всегда.

В большинстве случаев возбудителем неосложненных ИМП, особенно в детском возрасте, является *E. coli*. Некоторые уropатогены (*Chl. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. hominis*) характеризуются внутриклеточным (эндосомальным) паразитированием; эта особенность жизненного цикла делает данные микроорганизмы нечувствительными к большинству антибактериальных препаратов (АБП). Кроме того, вследствие не всегда корректной антибактериальной терапии возбудители меняют свои патогенные свойства, становясь более агрессивными, вирулентными и стойкими к действию антимикробной терапии. Рост устойчивости микроорганизмов к такой терапии отмечается во всем мире, при этом участились случаи проявления мультирезистентности к большинству групп АБП с одновременным увеличением частоты нежелательных побочных эффектов антибиотиков (АБ) на организм пациента. Поэтому в ежедневной клинической практике для фармакотерапии ИМП должны использоваться высококачественные антимикробные препараты с доказанными в ходе рандомизированных плацебо контролируемых исследований свойствами. Кроме того, критериями выбора того или другого антибиотика также являются его эффективность, безопасность, удобство применения и фармакоэкономические аспекты.

Для лечения различных форм ИМП в современной урологической практике широко используются фторхинолоны. В последние годы все чаще регистрируются сообщения о росте резистентности микроорганизмов к таким популярным фторхинолонам, как норфлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин. При этом в Западной Европе уровень резистентности *E. coli* к указанным фторхинолонам достигает 10–20% (ARESC, 2003–2006). Именно этим обусловлено то, что среди АБ этого класса практикующие урологи сегодня чаще всего применяют L-изомер офлоксацина — левофлоксацин.

Данный препарат проявляет бактерицидное действие на микроорганизмы, которое осуществляется посредством ингибирования ферментов ДНК-гиразы (топоизомеразы II) и топоизомеразы IV, отвечающих за репликацию, транскрипцию и рекомбинацию ДНК микробной клетки. Это обеспечивает активность левофлоксацина в отношении мультирезистентных и атипичных штаммов микроорганизмов. Левофлоксацин активен по отношению

ко многим аэробным грамположительным микроорганизмам (*Str. pneumoniae* et *pyogenes*, *S. aureus* et *saprophyticus* и др.), к аэробным грамотрицательным, в частности к *H. influenzae* и *E. coli*, а также к таким внутриклеточным уropатогенам, как *Chl. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. hominis*.

Биодоступность левофлоксацина составляет 99% и не зависит от приема пищи. Степень связывания препарата с белками плазмы крови составляет 30–40%; при этом концентрация левофлоксацина в тканях (в частности, в паренхиме предстательной железы и почек) в несколько раз превышает минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) для чувствительных уropатогенов в течение суток. Это имеет большое значение для лечения инфекций с внутриклеточной локализацией возбудителей. Такая длительная циркуляция левофлоксацина в организме в сочетании с хорошим проникновением в ткани позволяет применять его 1 раз в сутки, обеспечивая при этом максимальное терапевтическое действие препарата.

Клиническая и микробиологическая эффективность монотерапии левофлоксацином у пациентов с тяжелыми госпитальными ИМП и внегоспитальным уросепсисом сопоставима с традиционным комбинированным лечением при очевидных экономических преимуществах (Concia E. et al., 2006). Помимо фармакоэкономического эффекта монотерапия левофлоксацином также снижает риск развития нежелательных побочных эффектов.

Кроме того, отсутствие существенных различий между фармакокинетическими параметрами левофлоксацина при парентеральном и пероральном применении позволяет использовать ступенчатый подход в терапии ИМП, что значительно увеличивает комплаенс пациентов (Naber K.G. et al., 2009). Левофлоксацин хорошо переносится и является одним из самых безопасных АБП для применения в ежедневной клинической практике. По сравнению с другими фторхинолонами у него наибольший спектр показаний к применению, одобренный FDA (Food and Drug Administration) США.

Важным аспектом эффективности левофлоксацина является очень медленное развитие к нему резистентности, которая, оставаясь сегодня практически на нулевом уровне, не является при этом перекрестной с другими АБ группы фторхинолонов. На отечественном рынке левофлоксацин представлен препаратом украинского фармацевтического производителя с безупречной репутацией «Дарница» — Лефлок. Препарат имеет как таблетированную (по 500 мг), так и инфузионную форму выпуска, что обеспечивает эффективность и удобство применения практически в любой клинической ситуации — от рутинного амбулаторного приема до лечения тяжелых инфекций в условиях стационара.

Не меньшей популярностью в современной урологической практике пользуется представитель подгруппы макролидных АБ азалидов — азитромицин. От классических макролидов он отличается наличием 15-членного макроциклического кольца; присутствие в кольце метилированного

азота обеспечивает ему высокую кислотоустойчивость, липофильность, способность проникать через стенку эукариотических клеток и накапливаться в лизосомах. Поэтому концентрация азитромицина в органах и тканях на порядок превышает концентрацию в сыворотке крови.

Уровни АБ, превосходящие МИК для чувствительных микроорганизмов, сохраняются до 7 дней после прекращения приема препарата. Максимальное накопление азитромицина, особенно при развитии микробного воспаления, наблюдается в полиморфно-ядерных нейтрофилах, моноцитах и фибробластах, которые мигрируют в места воспаления и обеспечивают фагоцитоз. Таким образом, азитромицин селективно распределяется в очагах инфекции, коррелируя со степенью нейтрофильного воспаления; следует заметить, что это же свойство делает азитромицин неэффективным при бактериемиях.

Кроме того, азитромицин обладает адьювантными эффектами; известно его иммуномодулирующее действие и влияние на образование биопленок. В ряде экспериментов *in vitro* и *in vivo* была показана способность азитромицина ингибировать аутоагрессию за счет снижения продукции провоспалительных цитокинов IL-2, IL-6, IL-8 и TNF, а также усиления секреции противовоспалительного IL-10.

Антибактериальный эффект азитромицина проявляется в угнетении РНК-зависимого синтеза белков у чувствительных микроорганизмов, препарат обладает широким спектром антимикробного действия на аэробные грамположительные и грамотрицательные бактерии (*S. aureus*, *Str. pyogenes* et *pneumoniae*, уropатогенные штаммы *E. coli*, группы бактероидов и др.), а также внутриклеточные патогены. В отношении грамотрицательных микроорганизмов азитромицин также эффективен к *H. influenzae*; в том числе к штаммам, имеющим высокую активность β-лактамазы.

Chl. trachomatis, *U. urealyticum*, *M. hominis* являются облигатными внутриклеточными уropатогенами и не реагируют на β-лактамы АБ из-за отсутствия рецепторов пенициллинсвязывающих белков. Поэтому способность азитромицина создавать высокие внутриклеточные концентрации значительно усиливает его антимикробное действие. Это свойство делает азитромицин препаратом выбора для лечения инфекций, передающихся половым путем (ИППП).

Свойство азитромицина ингибировать образование биопленок особенно важно в случае хронических ИМП. Способность образовывать биопленки уropатогенными штаммами *E. coli* и другими возбудителями ИМП приводит к хронизации и рецидивированию воспалительных заболеваний урогенитального тракта. Считается доказанным, что биопленка повышает патогенность и вирулентность всех микроорганизмов, снижает их чувствительность к антимикробным препаратам с развитием мультирезистентности к АБ (Neupane S. et al., 2016). Образование биопленки поддерживает длительную персистенцию возбудителей и способствует реинфекции даже

в случае успешного лечения урогенитальной патологии (Tenke P. et al., 2006).

В частности, хронический бактериальный простатит трактуется как биопленкоассоциированное заболевание, трудно поддающееся антибактериальной терапии. Эрадикация уropатогенов в данном случае затрудняется плохой пенетрацией в ткань предстательной железы большинства АБ, используемых в урологической практике, что требует зачастую длительной непрерывной антибактериальной терапии. Такая особенность течения заболевания связана с барьерной функцией эпителия предстательной железы, местными нарушениями микроциркуляции, а также с биологией возбудителей, вызывающих бактериальный простатит. Сегодня препаратом выбора для лечения хронического простатита является левофлоксацин (EAU, 2015), однако азитромицин, обладающий лучшей проникаемостью в ткани и эффективностью в отношении атипичных патогенов, во многих случаях можно рассматривать как адекватную альтернативу фторхинолонам.

Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта; при этом биодоступность, как уже отмечалось выше, не зависит от приема пищи. Длительный период полувыведения азитромицина (48–96 ч) и оптимальное распределение в тканях обеспечивают выраженный постантибиотический эффект в отношении большинства возбудителей ИМП, что позволяет использовать короткие (3–6 дней) курсы терапии с возможностью однократного приема. Эти свойства в сочетании с неантибактериальной противовоспалительной активностью значительно увеличивают комплаенс пациентов к назначенной терапии.

Данные о повышении устойчивости микроорганизмов к азитромицину варьируют во всем мире в зависимости от клинического применения и других факторов. Широкое нерациональное использование макролидов для лечения внегоспитальных инфекций, особенно с целью эмпирической терапии, безусловно, приводит к повышению уровня резистентности, однако в целом устойчивость возбудителей ИМП к азитромицину остается низкой.

Азитромицин — один из немногих разрешенных к применению у беременных и детей раннего возраста АБ в связи с его малой токсичностью и отсутствием серьезных побочных эффектов. Одним из наиболее часто назначаемых азитромицинов в Украине сегодня является препарат Азицин («Дарница», г. Киев, Украина). Азицин не только обладает доказанной биоэквивалентностью к оригинальному препарату и хорошим профилем безопасности, но и, что немаловажно в сложившихся экономических условиях, доступен по цене.

Таким образом, лидирующие места среди АБП, применяемых в урологической практике, занимают современный фторхинолон (Лефлок) и проверенный временем макролид с уникальными свойствами (Азицин). Практикующим врачам важно помнить, что сегодня выбор того или иного АБ должен быть основан не только на доказанных эффективности и безопасности лекарственного средства, но и на отсутствии способности селективировать антибактериальную резистентность, потенциально хорошем уровне комплаенса пациента к лечению благодаря удобству дозового режима, а также на фармакоэкономической составляющей терапии.

Подготовила **Наталья Позднякова**

