

Інфекції сечовивідних шляхів: глобальні перешкоди на шляху до успішного лікування

У статті розглянуто основні проблеми лікування інфекцій сечовивідних шляхів, зокрема зростання антибіотикорезистентності основних уропатогенів та обмежене застосування деяких препаратів, а також запропоновано можливі шляхи їх вирішення. **Ключові слова:** інфекції сечовивідних шляхів, уропатогени, кишкова паличка, антибіотикорезистентність, фторхінолони, цефалоспорины, цефіксим.

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є однією з найпоширеніших бактеріальних інфекцій, які щороку вражають близько 150 млн людей у всьому світі (O'Brien V.P., 2016). Хоча чоловіки також можуть мати ІСШ, традиційно ці інфекції вважають хворобою жінок, серед яких близько 50% страждають на них протягом усього життя (Foxman B., 2014). Сучасна терапія ІСШ потребує модифікації, оскільки поширеність мультирезистентних уропатогенів зростає, а лікування антибіотиками при гострій інфекції не виключає рецидивів (Al-Badr A., 2013). Ці «неприборкані» інфекції можуть становити серйозну проблему для здоров'я й значно знизити якість життя.

Бактеріальні ІСШ мають різні клінічні прояви й можуть бути спричинені цілим рядом мікроорганізмів. Однак за більш ніж 50% усіх інфекцій відповідає уропатогенна кишкова паличка *Escherichia coli*. Інші збудники ІСШ включають *Enterococcus faecalis* (21,6%), *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus* групи В, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* (Колесник М.О., 2016).

За класифікацією хвороб сечової системи, запропованою ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (2017), виділяють наступні:

I. Гострий та хронічний пієлонефрит: а) ускладнений; б) неускладнений.

II. Інфекції сечовивідних шляхів:

1. Гострий та хронічний цистит: а) ускладнений; б) неускладнений.

2. Уретрит, уретральний синдром.

III. Безсимптомна бактеріурія.

IV. Урогенітис.

Усі ці хвороби можуть бути як гострими, так і хронічними, неускладненими або ускладненими, мати спорадичний або рецидивуючий перебіг. Неускладнені ІСШ зазвичай вражають осіб, які не мають структурних або неврологічних аномалій сечовивідних шляхів. Ускладнені ІСШ можуть бути пов'язані з такими факторами, як непрохідність або затримка сечі, спричинена неврологічним захворюванням, імуносупресія, ниркова недостатність, трансплантація нирок, вагітність та наявність кондуктивних, постійних катетерів чи інших дренажних пристроїв.

Проблема антибіотикорезистентності основних збудників ІСШ

В останні роки спостерігається явна тенденція до зростання стійкості основних уропатогенів до антибіотиків. На сьогодні висока резистентність *E. coli* та *Enterococcus spp.* до фторхінолонів 2-3-го покоління (46-55% та 55-77% відповідно) унеможлиблює їх застосування для лікування неускладненої ІСШ у Київському регіоні (Колесник М.О., 2016).

У дослідженні M.U. Rasheed (2014) 99 ізолятів кишкової палички були протестовані на чутливість до 19 різних протимікробних агентів. Стійкість до одного або декількох антибіотиків було виявлено у 22 (14,7%) ізолятів. Найбільш часто відзначалася резистентність до ампіциліну та амоксициліну, виявлена у 13,3% ізолятів, до тетрацикліну (12,6%), ко-тримоксазолу (11,3%), стрептоміцину (8%), ципрофлоксацину та офлоксацину (6,6%), цефотаксиму (5,3%), гентаміцину, левоміцетину та амоксилаву (4,6%). Результати дослідження F.O. Ologunmola (2013) також показали стійкість (51,1-91,2%) ізолятів *E. coli* до всіх антибіотиків, за винятком нітрофурантоїну зі ступенем резистентності 7,3%. Серед фторхінолонів найменшу стійкість виявляв офлоксацин (51,1%), дещо більшу – ципрофлоксацин (65,7%) та норфлоксацин (86,9%). Ю.В. Войда та співавт. (2014) також відзначали зростання стійкості кишкової палички до фторхінолонів і циркуляцію великої кількості помірно стійких штамів до нітросоліну та похідних нітрофурану, які займають провідне місце у схемах емпіричної терапії хронічних ІСШ, тому використання цих засобів не завжди виправдане.

Фторхінолони: застосування, протипоказання та побічна дія

Хінолони – це клас антибіотиків широкого спектра дії, які пригнічують синтез бактеріальної

ДНК. Додавання атома фтору до хінолону утворює підмножину ліків, що називаються фторхінолонами, які мають посилену антимікробну активність.

Пацієнтам, яким призначають хінолони, слід повідомляти про ризик рідкісних, але серйозних побічних ефектів, включаючи тендиніт і розрив сухожилків, прогресування або розрив аневризми аорти або розшарування аорти, подовження інтервалу QT, відшарування сітківки, збудження центральної нервової системи (ЦНС) (Wade S., 2019). Ризик серйозних побічних ефектів вищий при використанні хінолонів більш пізнього покоління (тобто моксифлоксацину), ніж попередніх поколінь (тобто ципрофлоксацину та норфлоксацину) (Scavone C., 2020). При прийомі хінолонів можлива кристалурія, як правило, доброякісна, але зафіксовано випадки ниркової недостатності, пов'язаної з випадінням кристалів (Khan M., 2015).

Призначати хінолони деяким пацієнтам слід з обережністю. Багато побічних ефектів, пов'язаних із ними, частіше виникають у людей з уже існуючими факторами ризику або у деяких групах ризику, включаючи осіб похилого віку та хворих на епілепсію (Zareifopoulos N., 2017). У пацієнтів похилого віку хінолони слід застосовувати у найнижчих ефективних дозах. З віком функція нирок знижується, і дози ципрофлоксацину та норфлоксацину необхідно відповідно зменшувати, щоб уникнути несприятливих наслідків (Zigra Z.M., 2019). Хінолони слід застосовувати з обережністю у пацієнтів із підвищеним ризиком судом та із розладами ЦНС. Також хінолони не рекомендовано застосовувати в осіб віком до 18 років, під час вагітності та грудного вигодовування, оскільки у клінічних випробуваннях ці препарати викликали артропатію та ураження незрілих хрящів великих суглобів (New Zealand Formulary, 2020).

Ще однією проблемою застосування фторхінолонів у лікуванні ІСШ є зростання резистентності до них уропатогенів. У межах Європи стійкість кишкової палички до ципрофлоксацину з 2008 по 2016 рік зросла у Великій Британії з 0,5 до 15,3%, у Німеччині – з 8,7 до 15,1% та Іспанії – з 22,9 до 30,8%. У Північній Америці стійкість до ципрофлоксацину також зросла між 2008 і 2017 роками – з 4 до 12% (Stapleton A.E., 2020).

Фармакодинаміка та фармакокінетика: переваги цефіксиму в лікуванні ІСШ

Враховуючи зростаючу резистентність до фторхінолонів та досить низьку стійкість *E. coli* до цефалоспоринів 3-го покоління (до 8%) в Україні, виправданим є застосування для лікування ІСШ саме препаратів цієї групи (Колесник М.О., 2016).

Сорцеф (цефіксим) – це цефалоспорин 3-го покоління із широким спектром антибактеріальної дії. Він особливо активний проти багатьох ентеробактерій, гемофільної палички, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* та *Branhamella catarrhalis* і стійкий до гідролізу багатьма β-лактамазами. Сорцеф вирізняється довгим, 3-годинним, періодом напіввиведення, що дозволяє застосовувати його двічі на день або, у багатьох випадках, раз на день.

Порівняльні випробування клінічної та бактеріологічної ефективності цефіксиму в дозі від 200 до 400 мг на добу з ефективністю застосування багаторазових добових доз ко-тримоксазолу або амоксициліну при гострих неускладнених ІСШ демонструють подібні результати (Brogden R.N., 1989). Крім того, до цефіксиму спостерігається нижчий рівень стійкості *E. coli* порівняно із цефалоспоринами 1-го покоління та амінопеніцилінами (Jancel T., 2002).

Доведена ефективність та безпечність Сорцефу (цефіксиму) у терапії ІСШ

Перелік пероральних антибіотиків, які зберігали активність щодо основних уропатогенів і володіють прийнятною

фармакокінетикою, доволі обмежений. До цієї групи насамперед слід віднести пероральні цефалоспорины 3-го покоління, зокрема Сорцеф (цефіксим), оскільки вони проявляють високу активність проти грам-негативних мікроорганізмів, у тому числі *E. coli*. За даними К.Р. Коцюби (2014), стійкість кишкової палички до цефіксиму та цефтибутену становить <5%, тому ці антибіотики можуть вважатися одними з найефективніших. У дослідженні M. Chaudhary (2015) ефективність лікування ІСШ цефіксимом складала 98,38%. У роботі В.В. Рафальського та співавт. (2008) також було продемонстровано високу активність цефіксиму відносно штамів уропатогенної *E. coli* порівняно з ципрофлоксацином. Частота чутливих штамів складала 98,9 і 88,9% відповідно.

В.В. Галкіним та співавт. (2012) було виконано проспективне рандомізоване клініко-економічне дослідження ефективності 5-денних курсів терапії цефіксимом і ципрофлоксацином у 104 пацієнтів із гострим неускладненим циститом. Ерадикація уропатогенів на 8-й день лікування відзначалася в 95,9% хворих із групи цефіксиму й у 71,4% пацієнток групи ципрофлоксацину. У дослідженні A. Pistiki (2015) цефіксим та цефпрозил інгібували 80-90% стійких до ципрофлоксацину ізолятів.

Про безпеку цефіксиму свідчать дослідження використання даного препарату в дітей. Так, В. Lettgen та співавт. (2002) показали, що низькі дози цефіксиму (2 мг/кг маси тіла) ефективні й добре переносяться у профілактиці повторних ІСШ у дітей.

ІСШ продовжують залишатися одними з найпоширеніших бактеріальних інфекцій, лікування яких неодмінно потребує застосування антибактеріальних препаратів, а отже, веде до формування антибіотикорезистентності. Саме тому необхідно постійно аналізувати регіональний спектр збудників ІСШ та їх чутливість до антибіотиків із наступним внесенням змін до клінічних настанов та локальних протоколів лікування і застосовувати препарати, стійкість до яких є мінімальною.

Література

1. Колесник М.О., Степанова Н.М., Кругліков В.Т., Руденко А.В. Етіологічний спектр та десятирічний патерн антибактеріальної резистентності збудників неускладненої інфекції сечової системи (2005-2015 роки) // Український журнал нефрології та діалізу, № 1 (49), 2016. УДК: 616.61/63-022.7-085-035.015
2. Коцюба К.Р., Воронкова О.С., Вінніков А.І., Шевченко Т.М. Механізми стійкості до антибіотиків представників родини Enterobacteriaceae. Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, медицина, № 5 (1), 2014. С. 33-38. doi:10.15421/021407
3. Українська асоціація нефрологів та ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Адаптована клінічна настанова з кращої практики діагностики, лікування та профілактики інфекцій сечової системи у жінок, 2017.
4. McLellan L.K. and Hunstad D.A. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. Trends Mol Med. 2016 Nov; 22(11): 946-957. doi: 10.1016/j.molmed.2016.09.003
5. Белов Б.С. Цефіксим в терапии бактериальных инфекций: вопросы эффективности и безопасности // РМЖ «Медицинское обозрение», № 3, 2013. С. 147.
6. Stapleton A.E. Escherichia coli Resistance to Fluoroquinolones in Community-Acquired Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women: A Systematic Review. Antimicrob Agents Chemother. 2020 Oct; 64(10): e00862-20. doi: 10.1128/AAC.00862-20
7. Dreshaj Sh. Clinical role of Cefixime in community-acquired infections Priloz. 2011;32(2):143-55.
8. Ludwig E. Cefixime in the treatment of respiratory and urinary tract infections Chemotherapy. 1998 Sep;44 Suppl 1:31-4. doi: 10.1159/000048462.

Підготувала **Анастасія Романова**



**АЛКАЛОИД
SKOPJE**

СОРЦЕФ®
ЦЕФИКСИМ
ВІРНИЙ ВИБІР

СОРЦЕФ®
400 мг таблеток
100 мг/5мл гранули для приготування суспензії

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ
Дієта: речовина: цефіксим.
Лікарська форма: Таблетки, гранули тітаною оболонкою.
Група: для приготування суспензії.
Фармакологічна група: Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактамні антибіотики. Цефалоспорины третього покоління. Код АТХ J01D D06.
Показання. Інфекційно-залежні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:
- Інфекції верхніх дихальних шляхів (у тому числі запалення середнього вуха) та інші інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт, тонзиліт бактерійної етіології) вилікувати або підтримувати стійкість збори до інших частин системних антибіотиків, або в разі неможливості лікування;
- Інфекції нижніх дихальних шляхів (у тому числі гострий бронхіт і загострення хронічного бронхіту);
- Інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі цистит, цистуретрит, неускладнений пієлонефрит).

Спосіб застосування та дози. Прийом не впливає на всмоктування цефіксиму. Завжди курс лікування становить 7 днів, за необхідності – до 14 днів. При лікуванні артралгійних диспозитивних захворювань становить 3 дні.
Дорослі і діти старші 12 років і вага тіла більше 50 кг: рекомендована доза становить 400 мг (одна таблетка) на добу однократно або 200 мг (половина таблетки) кожні 12 годин залежно від тяжкості захворювання.
Пацієнти літнього віку: призначати препарат у рекомендованій для дорослих дозі. Слід контролювати функцію нирок (схемати дозу при нирковій недостатності див. «Дозування при нирковій недостатності»).

Умова зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С.
Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Алкалоїд А.Д.-Скоп'є.
Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Булвар Олександрівський, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Македонія.
Матеріал призначено для спеціалістів фармокологів і лікарів. Вся інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Даний матеріал призначений для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики та для публікації у спеціалізованих виданнях, призначених для медиків та фармацевтичних працівників.
PIL UA 1157/01/1, марка M33 № 2779 від 02.12.2020 р., UA 1157/02/1, марка M33 № 134 від 26.01.2021 р.