

Д.Д. Иванов, д.м.н., профессор, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Антибиотики в нефрологии

В современной нефрологии место антибиотиков (АБ) достаточно четко очерчено: лечение инфекций мочевыводительной системы, не связанных с нарушением уродинамики. При всех других заболеваниях почек антибактериальная терапия не имеет доказательной базы как опция терапевтического выбора.

Применение АБ в виде базисной терапии гломерулонефрита и интерстициального нефрита стало историей. АБ могут назначаться лишь для лечения инфекционных заболеваний, способствующих прогрессированию патологического процесса в почках (тонзиллитов при IgA-нефропатии, стрептококковых инфекций при хроническом гломерулонефрите, диареи при гемолитико-уремическом синдроме). Гораздо чаще нефрологическая помощь требуется пациентам, которые имеют нарушения функции почек и получают антибактериальные препараты по поводу не связанных с заболеваниями почек состояний.

Приблизительно 10-17% людей в мире имеют хронические заболевания почек; примерно у 30% лиц пожилого возраста снижена скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Таким образом, фактически у 10-30% населения земного шара в зависимости от возраста при назначении антибактериальной терапии необходимо учитывать функциональное состояние почек (рис.).

Современные режимы АБ-терапии при инфекциях мочевыводящих путей, в первую очередь при пиелонефрите, подробно представлены в последних рекомендациях Европейской ассоциации урологов [1], которые ежегодно обновляются. Основные положения, касающиеся правил назначения АБ при инфекциях мочевыводящих путей, можно кратко сформулировать следующим образом.

- В настоящее время нет убедительных доказательных данных в пользу того, что увеличение сроков или интенсификация АБ-терапии позволяют ускорить выздоровление пациента с пиелонефритом или уменьшить частоту развития осложнений. В случае острого пиелонефрита назначают стандартный 7-10-дневный курс одного АБ: фторхинолона (для мужчин и женщин), цефалоспорины III поколения (для женщин и детей); в качестве второй линии могут быть использованы защищенные пенициллины или аминогликозиды (класс рекомендации Ia, Ib; уровень доказательств А). При осложненном (хроническом) пиелонефрите длительность АБ-терапии составляет 2-3 нед.

- При легкой и средней степени тяжести остром пиелонефрите обычно достаточно пероральной АБ-терапии в течение 10-14 дней (Ib, B). Фторхинолоны на протяжении 7-10 дней могут быть рекомендованы как терапия первого выбора, если резистентность *E. coli* к ним ниже 10% (Ib, A). Если использовать повышенную дозу фторхинолона, длительность лечения, вероятно, может быть уменьшена до 5 дней (Ib, B). Пациентам с тяжелым течением пиелонефрита, которые

не могут принимать препараты перорально ввиду наличия системных симптомов, например тошноты или рвоты, показана терапия одним из парентеральных антибиотиков.

- При уровне резистентности *E. coli* менее 10% назначают фторхинолоны (Ib, B). При тех же условиях используют

цефалоспорины III поколения (Ib, B). При уровне резистентности *E. coli* выше 10% в дополнение к перечисленным антибиотикам используют аминогликозиды или карбапенемы (Ib, B). Аминопенициллин/сульбактам назначают при наличии грампозитивного патогена (IV, B) (табл. 1, 2).



Д.Д. Иванов

Таблица 1. Рекомендованные препараты для эмпирической терапии острого неосложненного пиелонефрита у здоровых женщин в периоде менопаузы

АБ	Доза	Длительность терапии
Ципрофлоксацин*	500-750 мг 2 р/сут	7-10 дней
Левифлоксацин*	250-500 мг 1 р/сут	7-10 дней
Левифлоксацин	750 мг 1 р/сут	5 дней
Альтернативно (сопоставимо клинически, но не эквивалентно фторхинолонам по микробиологической эффективности)		
Цефиксим	400 мг/сут	
Цефподоксим проксетил	200 мг в 2 приема	10 дней
Цефтибутен	400 мг/сут	10 дней

Примечание: применение меньших доз исследовано, но специалисты рекомендуют использование более высоких доз.

Таблица 2. Эмпирическая терапия при тяжелом течении пиелонефрита

АБ	Суточная доза
Ципрофлоксацин	400 мг 2 р/сут
Левифлоксацин ¹	250-500 мг
Левифлоксацин	750 мг
Альтернативно	
Цефотаксим ²	2 г 3 р/сут
Цефтриаксон ^{1,4}	1-2 г
Цефтазидим ²	1-2 г 3 р/сут
Цефепим ^{1,4}	1-2 г 2 р/сут
Амоксициллин/клавуланат ^{2,3}	1,5 г 3 р/сут
Пиперациллин/тазобактам ^{1,4}	2,5-4,5 г
Гентамицин ²	5 мг/кг
Амикацин ²	15 мг/кг
Эртапенем ⁴	1 г
Имипенем/циластатин ⁴	0,5/0,5 г 3 р/сут
Меропенем ⁴	1 г 3 р/сут
Дорипенем	0,5 г 3 р/сут

Примечания: ¹ меньшие дозы исследованы, но специалистами рекомендуются более высокие дозы; ² не изучались в режиме монотерапии при остром неосложненном пиелонефрите; ³ преимущественно для грампозитивных патогенов; ⁴ аналогичное назначение как при осложненном, так и при неосложненном процессе.

- Профилактический курс АБ-терапии для предотвращения рецидива инфекции мочевыводящей системы может быть рекомендован лишь в случае неэффективности модификации образа жизни (IV, A). Перед назначением любого режима профилактики следует оценить эффективность лечения по результатам культурального анализа мочи (IV, A) (табл. 3, 4).

- У беременных с пиелонефритом показана АБ-терапия цефалоспорины II-III поколения, защищенными пенициллинами или аминогликозидами (Ib, A); фторхинолоны не применяются.

- В случае бессимптомной бактериурии, обнаруженной у беременной, назначают АБ (Ia, A). Рекомендованные режимы АБ-терапии приведены в таблице 5.

- У беременных при легком течении пиелонефрита проводится амбулаторное лечение с применением АБ, указанных в таблице 6 (Ib, A).

При осложненных инфекциях мочевыводительной системы длительность АБ-терапии составляет 7-10 дней (IV, B). При необходимости выполняют ультразвуковое исследование или магнитно-резонансную томографию, чтобы избежать лучевого воздействия на плод (IV, B).

- Лечение пиелонефрита у пациенток в постменопаузе аналогично таковому у женщин в менопаузе (IV, C).

- Бессимптомная бактериурия у женщин пожилого возраста не требует назначения АБ (Ib, A).

- Дозы и режимы назначения АБ в пожилом возрасте соответствуют таковым в менопаузе (IV, C).

- Альтернативные методы, такие как применение клюквы или пробиотиков, не являются эффективными в профилактике инфекций мочевыводительной системы (Ib, C).

- При наличии сопутствующих факторов риска, таких как обструкция или нейрогенный мочевой пузырь, профилактическая АБ-терапия назначается в соответствии с режимами лечения в менопаузе.

АБ-терапия при особых состояниях

- При поликистозе почек показаны фторхинолоны и длительная АБ-профилактика (B); при мочекаменной болезни манифестное течение пиелонефрита требует стандартного лечения, в остальных случаях – минимизации АБ-терапии; нефрэктомия рассматривается как последний шаг.

Лечение инфекций мочевых путей	<ul style="list-style-type: none"> • Фторхинолоны • Цефалоспорины III поколения
Профилактика риска факторов	<ul style="list-style-type: none"> • Стрептококковой агрессии (пенициллины) • Диареи (фторхинолоны)
Лечение соматических микробных процессов	<ul style="list-style-type: none"> • При нарушенной функции почек: <ul style="list-style-type: none"> – уменьшение дозы АБ – отказ от нефротоксичных АБ

Рис. Антибиотики в нефрологии.

• АБ-профилактика (1/3-1/4 суточной дозы перед сном) назначается женщинам и девочкам (Ia, A); посткоитальная профилактика может быть рекомендована пациентам, у которых рецидивы заболевания развиваются после секса.

• Пациенты с сахарным диабетом требуют стандартного лечения, эффективной признана длительная АБ-профилактика в низкой дозе.

• Для спинальных пациентов рекомендована эмпирическая терапия фторхинолонами, защищенными пенициллинами, цефалоспорином II-III поколения, аминогликозидами длительностью 7-10 дней; при рецидиве – фторхинолонами (если не использовались ранее), цефалоспорином III поколения, карбапенемами или комбинацией аминогликозид + фторхинолон. Фосфомицин, триметроприм и ампициллин не рекомендованы.

• При наличии мочевого катетера АБ-терапия показана только при наличии клинических симптомов инфекции (В), за исключением травматического поражения или подготовки к операции. При этом мочевой катетер должен быть закрыт, а его пребывание в мочевыводящих путях должно быть минимальным (Ia). Катетеры с антибактериальным или серебряным покрытием обеспечивают противомикробную защиту только в течение 1-й недели (В), местные АБ не эффективны и потому не рекомендованы (А). Взятие мочи для посева культуры у пациентов без симптомов инфекции нецелесообразно (В). Для лечения манифестной инфекции у катетеризованного пациента используются стандартные режимы АБ-терапии (В). Длительная АБ-профилактика минимальными супрессивными дозами не показана (А).

• У пациентов, находящихся на диализе, назначение АБ целесообразно после процедуры диализа.

• У пациентов, получающих петлевые диуретики (фуросемид, торасемид), цефалоспорины проявляют выраженную нефротоксичность.

• У пациентов с почечным трансплантатом препаратами выбора являются фторхинолоны и триметроприм, возможна длительная 6-месячная профилактика триметропримом (Ib, A). Следует помнить о взаимодействии рифампицина, эритромицина, аминогликозидов, триметроприма и амфотерицина В с циклоспорином и такролимусом.

Вторая клиническая ситуация, когда пациенту требуется АБ-терапия, – наличие у больного хронического заболевания почек, например гломерулонефрита или IgA-нефропатии. Известно, что стрептококковая инфекция может быть провоцирующим фактором гломерулонефрита. Обусловив развитие нарушений функции почек, стрептококки могут продолжать негативно влиять на структурнофункциональные характеристики заболевания. Поэтому **повышенные титры антистрептолизина О (АСЛО) или клинические проявления в виде тонзиллита, стрептодермии нередко требуют длительной АБ-терапии.** Наиболее часто с этой целью используются адьювантные формы пенициллина (бензатина бензилпенициллин). Критерием их

эффективности является исчезновение клинических проявлений стрептококковой инфекции, нормализация АСЛО. Как правило, тактика АБ-терапии у таких пациентов определяется нефрологом на основе обновляемых доказательных данных.

В редких случаях, например при гемолитико-уремическом синдроме с диареей, кишечная инфекция является провоцирующим фактором заболевания. Как и в случае гломерулонефрита, остановить патологический процесс уже невозможно, но назначение

цефалоспоринов или защищенных пенициллинов (реже фторхинолонов, так как этот синдром встречается преимущественно у детей) нередко является жизненноспасающим. К сожалению, у взрослых пациентов с гемолитико-уремическим синдромом с диареей или без нее примерно в 50% случаев прогноз для жизни является неутешительным.

Третья группа пациентов, при ведении которых необходимы нефрологические знания в назначении АБ-терапии, – лицам с общими инфекционными

заболеваниями, не связанными с заболеваниями почек. Хроническая болезнь почек как интегральное понятие хронической невялвенной либо известной почечной патологии характеризуется прежде всего снижением функции почек. Это снижение документируется согласно уровню креатинина крови и рассчитываемой по нему СКФ. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2010) при назначении большинства АБ не требуется коррекция дозы при СКФ $\geq 20-30$ мл/мин. Вместе с тем назначение аминогликозидов или комбинированная АБ-терапия может быть потенциально опасна даже при СКФ 30-60 мл/мин. Поэтому **уровень креатинина крови более 150 мкмоль/л предполагает осторожное назначение АБ-терапии, а назначение двух противомикробных препаратов обязывает оценить СКФ.**

Особую осторожность следует проявлять при острых нарушениях функции почек. Для оценки степени нарушения используют критерии RIFLE: (Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage kidney disease), представленные в таблице 7 [2].

При оценке функции почек учитывают уровень креатинина крови и/или количество выделяемой мочи. Если ранее уровень креатинина крови не оценивался, предполагается, что он соответствовал уровню СКФ 75 мл/мин/1,73 м², рассчитанной по формуле MDRD.

Острое поражение почек развивается в течение 1-7 дней и сохраняется не менее 24 ч. Для его ранней верификации сегодня предложен тест на определение липокаина (NGAL), который появляется в моче уже через 2-4 ч после острого повреждения почки и на 1-2 сут раньше увеличения сывороточного содержания креатинина.

Таким образом, оценив снижение функции почек по СКФ или по критериям RIFLE, можно корректировать дозу АБ для лечения соматической патологии. Следует обратить внимание, что у пациентов с нарушением функции почек целесообразно избегать использования нефротоксичных препаратов, осмотрительно относиться к сочетанной АБ-терапии и совместному назначению петлевых диуретиков и цефалоспоринов.

Использование АБ-терапии у пациентов с нарушением функции почек может приводить к прогрессированию процесса, что проявляется в повышении уровня креатинина и мочевины и соответствующем снижении СКФ. Профилактическими мероприятиями в отношении таких состояний можно считать рациональное назначение АБ-терапии. Улучшение почечной гемодинамики, с целью чего применяются ингибиторы АПФ, очевидно, позволяет обеспечить дополнительную защиту почек при состояниях, требующих длительной или агрессивной АБ-терапии.

Литература

- Guidelines on Urological Infections (European Association of Urology, April, 2010. – 112 p. <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Urological%20Infections%202010.pdf>
- Crit Care. 2007; 11(1): 401.

Препарат	Доза	Ожидаемая частота инфекций в году
ТМП/СМК*	40/200 мг/сут или 3 р/нед	0-0,2
ТМП/СМК*	40/200 мг/сут 3 р/нед	0,1
Триметроприм	100 мг/сут	0-1,5
Нитрофурантоин	50 мг/сут	0-0,6
Нитрофурантоин**	100 мг/сут	0-0,7
Цефаклор	250 мг/сут	0
Цефалексин	125 мг/сут	0,1
Цефалексин	250 мг/сут	0,2
Норфлоксацин	200 мг/сут	0
Ципрофлоксацин	125 мг/сут	0
Фосфомицин трометамол	3 г 1 раз в 10 дней	0,14

Примечания (здесь и далее): * ТМП/СМК – триметроприм/сульфаметоксазол; ** в Украине вместо нитрофурантоина чаще используется фуразидин.

Препарат	Доза, мг	Ожидаемая частота инфекций в году
ТМП/СМК	40/200	0,30
ТМП/СМК	80/400	0
Нитрофурантоин	50-100	0,10
Цефалексин	250	0,03
Норфлоксацин	200	0
Ципрофлоксацин	125	0
Офлоксацин	100	0,06

Антибиотик	Длительность терапии	Комментарии
Нитрофурантоин 100 мг	2 р/сут 3-5 дней	Не применять при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
Амоксициллин 500 мг	3 р/сут 3-5 дней	Возрастающая резистентность
Амоксициллин 500 мг/клавуланат	2 р/сут 3-5 дней	
Цефалексин 500 мг	3 р/сут 3-5 дней	Возрастающая резистентность
Фосфомицин 3 г	Однократно	
Триметроприм/сульфаметоксазол	2 р/сут 3-5 дней	Не применять триметроприм в I триместре и сульфаметоксазол в III триместре беременности

Антибиотик	Доза
Цефтриаксон	1-2 г/сут в/в или в/м
Азтреонам	1 г в/в 2-3 р/сут
Пиперациллин/тазобактам	3,375-4,5 г в/в 4 р/сут
Цефепим	1 г в/в 2 р/сут
Имипенем/циластатин	500 мг в/в 4 р/сут
Ампициллин	2 г в/в 4 р/сут
Гентамицин	3-5 мг/кг/сут в/в 3 р/сут

Класс	Критерии СКФ	Выделение мочи
Риск	Креатинин крови $\times 1,5$	$<0,5$ мл/кг/ч $\times 6$ ч
Повреждение	Креатинин крови $\times 2$	$<0,5$ мл/кг/ч $\times 12$ ч
Недостаточность	Креатинин крови $\times 3$ или $\geq 353,6$ мкмоль/л с быстрым подъемом $>44,2$ мкмоль/л	$<0,3$ мл/кг/ч $\times 24$ ч или анурия $\times 12$ ч
Утрата	Наличие острого поражения почек с полной утратой функции >4 нед	
Болезнь почек терминальной стадии	Утрата функции >3 мес	