

Лечение инфекций мочевыводящих путей: фокус на фторхинолоны

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одной из наиболее актуальных проблем современной урологии, ежегодно поражая миллионы людей по всему миру. Для этой категории пациентов свойствен высокий уровень рецидивирования заболевания, которое принимает характер хронического с частыми обострениями. При неосложненной инфекции нижних мочевых путей в воспалительный процесс вовлекается слизистая уретры и мочевого пузыря, однако в дальнейшем при восходящем пути инфицирования может поражаться и лоханка почки. Вовлечение почечной паренхимы в инфекционно-воспалительный процесс приводит к развитию пиелонефрита, хронической почечной недостаточности и бактериемии.

Осложненные ИМП возникают на фоне анатомических нарушений и обструкции мочевыводящих путей (камни, стриктуры, опухоли, кисты, фистулы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы), а также при функциональных расстройствах, таких как нейрогенный мочевой пузырь и везикоуретеральный рефлюкс. На инородных телах в мочевых путях (катетеры, стенты, дренажи, камни) микроорганизмы формируют биопленки, что приводит к развитию катетер-ассоциированной ИМП. Таким образом, инородное тело становится очагом инфекции для организма, и бактериурия в данном случае неизбежна [1]. Кроме того, при неадекватном лечении ИМП может возникать целый ряд осложнений вплоть до сепсиса.

В свете всего вышеизложенного крайне важным в ведении пациентов с ИМП представляется своевременное назначение эффективной антибактериальной терапии при восстановлении нормальной уродинамики, а также профилактика уросепсиса и повторных эпизодов заболевания [2].

Лечение в основном включает эмпирическое применение антибиотиков широкого спектра действия до получения результатов посева мочи и определения чувствительности выделенных возбудителей. В последние годы в урологической практике наметилась тенденция к развитию высокой устойчивости микроорганизмов относительно большинства длительно применяющихся антибактериальных препаратов,

что значительно усложняет задачу купирования ИМП. Так, высокий показатель госпитализации, некорректная по длительности и составу лекарственных средств терапия зачастую приводят к появлению антибиотикорезистентных штаммов уропатогенов.

Пристальное внимание врачей сфокусировано на выборе эффективного и безопасного антибактериального препарата для лечения ИМП, к которому сохраняется высокая чувствительность микробных агентов [2].

В настоящее время в арсенале уролога имеется достаточное количество антибактериальных средств для терапии ИМП: ингибиторозащищенные аминопенициллины, пероральные цефалоспорины, ингибиторы фолатдегидрогеназы (котримоксазол), нитрофураны (нитрофурантоин), производные фосфоновой кислоты (фосфомицин), фторхинолоны (левофлоксацин). Представители каждой из этих групп обладают отдельными свойствами, которые необходимо учитывать при назначении лечения конкретному пациенту [3].

Фторхинолоны принципиально отличаются от других антимикробных препаратов по механизму действия. Их бактерицидный эффект обусловлен ингибированием двух жизненно важных ферментов микробной клетки – ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, что приводит к нарушению синтеза бактериальной ДНК. Препараты этой группы эффективны как в отношении основного уропатогена *Escherichia coli*, так и других, менее частых возбудителей (*Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus saprophyticus*). Кроме высокой микробиологической активности, большинство фторхинолонов обладает такими преимуществами, как оптимальная для терапии ИМП фармакокинетика: доминирующая экскреция через почки, высокие мочевые и тканевые концентрации, длительный период полувыведения [3].

Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что для эрадикации уропатогенов у пациентов с острым циститом и предупреждения его рецидивов необходимо создавать не только высокие концентрации антибиотика в моче,

но и добиваться их поддержания на высоком уровне именно в тканях мочевого пузыря, прежде всего в его слизистой оболочке. Это связано с накоплением данных, вынуждающих пересмотреть особенности патогенеза острого цистита. В течение длительного времени основной моделью, описывающей развитие инфекционного процесса при этой патологии, была концепция размножения бактерий в просвете мочевого пузыря и формирования пристеночного воспаления. В настоящее время накоплено достаточно информации, позволяющей утверждать, что ведущую роль в развитии острого цистита играет уропатогенная кишечная палочка, локализуемая в межклеточном пространстве слизистой оболочки мочевого пузыря и (не исключено) внутри уроэпителия (Justice S.S. et al., 2006; Garofalo C.K. et al., 2007; Piatti G. et al., 2008).

В связи с этим активно проводятся исследования, позволяющие оценить потенциал разных антимикробных препаратов в отношении подобных внутритканевых форм бактерий. В моделях ИМП показано, что наиболее активными антибиотиками в отношении внутриклеточно расположенных уропатогенов являются фторхинолоны.

После приема средней разовой дозы левофлоксацина, норфлоксацина и пефлоксацина их концентрации в уроэпителии составляют 5,7; 1,8 и 3,8 мкг/мл соответственно.

Наряду с этим пенициллин, фосфомицин и котримоксазол показали невысокую активность в отношении внутриклеточно расположенных штаммов кишечной палочки, сопоставимую с таковой аминогликозидов [3].

Одним из наиболее изученных антимикробных препаратов группы фторхинолонов является левофлоксацин, который представляет собой L-изомер офлоксацина. Препарат обладает широким спектром антимикробной активности, воздействуя на грамотрицательные и грамположительные бактерии, а также внутриклеточные микроорганизмы: *E. coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Hafnia spp.*, *Yersinia spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Neisseria spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Bruceella spp.*, *Vibrio spp.*, *Providencia spp.*, *Chlamydia spp.*, *Campylobacter spp.*, *Aeromonas spp.*, *Plesiomonas spp.* Левофлоксацин также эффективен в отношении патогенов, продуцирующих β-лактамазы, в т.ч. неферментирующих бактерий – возбудителей нозокомиальной инфекции, а также атипичных микроорганизмов (*Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Ureaplasma*). Кроме того, к нему чувствительны такие возбудители, как микобактерии, *Helicobacter pylori*, анаэробы.

Поскольку на левофлоксацин приходится практически вся противомикробная активность в рацемической смеси изомеров, его активность *in vitro* в два раза превышает таковую офлоксацина. Оба препарата проявляют сходный уровень токсичности в эксперименте на животных, что позволяет ожидать более высокую эффективность левофлоксацина за счет более низкого уровня побочных эффектов. Левофлоксацин показан для терапии инфекционно-воспалительных процессов, вызванных чувствительными к нему микроорганизмами. Исследования последних лет продемонстрировали его хорошую эффективность в лечении осложненных и неосложненных урогенитальных инфекций. Период полувыведения левофлоксацина составляет приблизительно 6-7 ч, а пик концентрации в плазме крови после внутривенного введения наступает сразу. Важным преимуществом препарата является удобство применения 1 раз в сутки [2].

Резистентность к левофлоксацину, связанная со спонтанными мутациями, *in vitro* встречается сравнительно редко. Несмотря на наличие перекрестной устойчивости между левофлоксацином и другими фторхинолонами, некоторые микроорганизмы, устойчивые к хинолонам, могут быть чувствительными к левофлоксацину [2].

Анализ научных публикаций, посвященных исследованиям эффективности и переносимости левофлоксацина в лечении ИМП, позволяет более четко представить его отличия от других антибактериальных средств. В частности, S.R. Strote и H.A. Klausner из отдела неотложной медицинской помощи больницы Генри Форда в Детройте (штат Мичиган, США) в многоцентровом рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании сравнивали эффективность применения левофлоксацина в высокой дозировке коротким курсом и ципрофлоксацина в стандартных дозах при терапии пациентов с осложненными ИМП и острым пиелонефритом. В общей сложности в испытании участвовали 506 больных, соответствующих критериям включения. Их разделили на две группы: пациентов, которым назначили ципрофлоксацин внутривенно или перорально 400/500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней, и получавших левофлоксацин 750 мг внутривенно или перорально 1 раз в сутки в течение 5 дней. После завершения терапии частота эрадикации составила 88,3% для левофлоксацина и 86,7% для ципрофлоксацина. В подгруппе больных острым пиелонефритом микробиологическая эрадикация достигала 92,5% для левофлоксацина и 93,4% для ципрофлоксацина. Полученные результаты свидетельствовали о равной эффективности краткосрочного курса лечения левофлоксацином в высокой дозе по сравнению с назначением других антибиотиков по традиционным схемам. Таким образом, назначение левофлоксацина в высокой дозе (750 мг/сут)

позволило сократить сроки лечения таких пациентов в 2 раза. Кроме того, однократный прием препарата положительно влиял на комплаентность терапии.

Группой ученых из Государственного университета Орегона (США) [4] был проведен анализ пяти клинических исследований по оценке эффективности левофлоксацина при лечении осложненных ИМП и острого пиелонефрита. Их результаты продемонстрировали высокие показатели микробиологической эрадикации – от 79,8 до 95,3%. Антибактериальная терапия к ее завершению была успешной в 82,6–93% случаев. Левофлоксацин хорошо переносился пациентами, никто из них не прервал лечение из-за нежелательных явлений. Опубликованные данные свидетельствуют в поддержку назначения левофлоксацина для купирования осложненных ИМП и острого пиелонефрита.

Фторхинолоны являются противомикробными лекарственными средствами, рекомендованными для пероральной эмпирической терапии острого неосложненного пиелонефрита у амбулаторных больных (левофлоксацин 750 мг/сут в течение 5 дней). В свою очередь при остром осложненном цистите и пиелонефрите легкой и средней степени тяжести показано назначение левофлоксацина 750 мг внутривенно каждые 24 ч. Следует учитывать, что такое лечение эффективно при уровне резистентности уропатогенов к фторхинолонам < 10%, при отсутствии поездок в эндемичные регионы с таковым > 10%, а также при неупотреблении в течение последних 3–6 мес препаратов данной группы [5].

ИМП – одна из наиболее распространенных бактериальных инфекций у женщин. Как минимум у 10% из них один эпизод этого заболевания будет диагностирован в течение года и примерно у 60% – на протяжении жизни. Зачастую ИМП возникают у сексуально активных женщин в возрасте 18–24 лет, в то же время болезнь характерна и для других категорий пациенток. К факторам риска относят высокую частоту половых контактов, сахарный диабет, перенесенные в прошлом ИМП, а также использование спермицидов. Известно, что устойчивость к ампициллину и триметоприму с/без сульфаметоксазола превышает 20% во многих регионах. При этом имеются сообщения о том, что в среднем резистентность микроорганизмов к фторхинолонам остается < 10% [6].

По данным V.R. Anderson, С.М. Perry [7], левофлоксацин в высокой дозе (750 мг/сут) коротким курсом (5 дней) показан для лечения внебольничной пневмонии, острого бактериального синусита, осложненных ИМП и острого пиелонефрита. Широкий спектр бактерицидного действия левофлоксацина подразумевает, что монотерапии этим препаратом достаточно у пациентов с внебольничной пневмонией в то время, как другие

антибактериальные агенты следует назначать в составе комбинированного лечения.

Режим, предполагающий использование левофлоксацина в высокой дозировке коротким курсом, максимизирует концентрационно-зависимую бактерицидную активность препарата и может снизить устойчивость к нему. Кроме того, для данного режима характерен лучший комплаенс ввиду короткой длительности лечения и удобной схемы применения – 1 раз в сутки.

Пероральный левофлоксацин быстро всасывается и биоэквивалентен форме для внутривенного введения. Пациенты могут переходить от одной формы препарата к другой, что обеспечивает больше возможностей в отношении лечения ИМП различной степени тяжести. Левофлоксацин хорошо проникает в ткани с сохранением высокой концентрации в мочевом тракте. В исследовании вышеуказанных авторов [7] были установлены эквивалентные профили эффективности и переносимости левофлоксацина в высоких дозах (750 мг/сут) коротким курсом (5 дней) в лечении пациентов с внебольничной пневмонией, острым бактериальным синуситом и ИМП в сравнении с таковыми при 10-дневном его применении, а также с ципрофлоксацином у больных осложненными ИМП и острым пиелонефритом. Таким образом, левофлоксацин является эффективным антибактериальным средством, обладающим активностью против широкого спектра патогенных бактерий. Однако его следует назначать строго по показаниям для сведения к минимуму микробной устойчивости и сохранения его бактерицидных свойств при тяжелых ИМП и ряде инфекций, вызванных пенициллин- и макролид-резистентными возбудителями.

Крайне актуальной проблемой в урологии являются инфекции, связанные с катетеризацией мочевых путей. Риск развития ИМП зависит от метода и длительности катетеризации, качества ухода за катетером и восприимчивости пациента. Зарегистрированные уровни инфицирования колеблются в широком диапазоне: от 1–5% при кратковременной одноразовой катетеризации до почти 100% у больных с постоянно установленными катетерами и открытой системой дренирования при катетеризации на протяжении более 4 дней. Катетер-ассоциированные ИМП могут быть вызваны большим количеством различных патогенов, включая *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Serratia* и *Candida*. Многие из этих микроорганизмов являются частью внутренней флоры кишечника пациента, но в некоторых случаях могут быть занесены в результате перекрестного инфицирования от других больных или персонала либо после

контакта с инфицированными жидкостями и нестерильным оборудованием [8].

Фторхинолон левофлоксацин показан пациентам с катетер-ассоциированными инфекциями легкой и умеренной степени тяжести, которые не имеют нарушений психического состояния и гемодинамически стабильны [9, 10]. В исследовании U. Pfefferkorn et al. (2009), в котором сравнивали исходы лечения катетер-ассоциированных ИМП левофлоксацином 750 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней и ципрофлоксацином 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней, установлено, что оба антибактериальных средства были в равной степени эффективны. Следовательно, более короткая (5 дней) продолжительность терапии левофлоксацином является более предпочтительной. Если наблюдается отсроченный ответ пациента на терапию, ее курс может быть продлен до 10-14 дней.

В исследовании J. Peterson et al. (2008) по изучению эффективности и безопасности терапии левофлоксацином в дозе 750 мг внутривенно или перорально 1 раз в сутки в течение 5 дней по сравнению с ципрофлоксацином 400 мг внутривенно или 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 10 дней у лиц с осложненной ИМП и острым пиелонефритом установлен уровень эрадикации возбудителя 88,3 и 86,7% соответственно.

Ведущим специалистом в области урологии как в Германии, так и в Европе, профессором K.G. Naber et al. (2009) проведено проспективное мультицентровое двойное слепое рандомизированное клиническое исследование с участием 753 пациентов с осложненной ИМП или пиелонефритом, получавших внутривенно дорипенем в дозе 500 мг 3 раза в сутки или левофлоксацин 250 мг внутривенно 1 раз в сутки. Через 3 дня терапии больные обеих групп были переведены на пероральный прием левофлоксацина в дозе 250 мг 1 раз в сутки. Уровень клинической эффективности, определенный во время визита по контролю излечения, составил 95,1 и 90,2% в первой и во второй группах соответственно, а показатель микробиологической эффективности (у 545 микробиологически обследованных пациентов) – 82,1 и 83,4%. Полученные данные свидетельствуют о равной эффективности используемых препаратов наряду с большим экономическим преимуществом левофлоксацина.

Таким образом, высокие профили эффективности и безопасности левофлоксацина подтверждены обширным многолетним опытом успешного использования данного фторхинолона при лече-

нии инфекционно-воспалительных процессов в верхних и нижних мочевыделительных путях. Несмотря на то что его эффективность близка к таковой других представителей этой группы антибиотиков, очевидными преимуществами левофлоксацина являются низкий уровень побочных эффектов и возможность однократного применения в сутки. Существование внутривенной формы препарата позволяет более эффективно использовать его при терапии осложненных ИМП.

Список использованной литературы

1. Перепанова Т.С. Трудности лечения рецидивирующей инфекции мочевых путей. – РМЖ. Хирургия. Урология. – 2009. – № 12.
2. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Тевлин К.П. Левофлоксацин в лечении инфекции мочевыводящих путей. – РМЖ. Респираторные инфекции. Урология. Инфекции и инвазии. – 2001. – № 16-17.
3. Рафальский В.В., Ходневич Л.В. Острый цистит: подходы к выбору антимикробной терапии. – Consilium Medicum. – 2010. – № 4.
4. McGregor J.C., Allen G.P., Bearden D.T. A review of levofloxacin for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. Ther Clin Risk Manag. 2008 Oct; 4 (5): 843-853.
5. Moore K., Spence K. Urinary Tract Infection. Hosp Med Clin 3 (2014), e93-e110.
6. Gerfen A., Frick L. Acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women. JNP Vol. 8, Issue 6, June 2012.
7. Anderson V.R., Perry C.M. Levofloxacin: a review of its use as a high-dose, short-course treatment for bacterial infection. Drugs, 2008; 68 (4): 535-65.
8. Inge L.D. Management of catheter-associated urinary tract infections: existing guidelines on this type of infectious disease have recently been revised to concentrate on prevention, diagnosis, and management, US Pharm. 2010; 35 (8): HS-6-HS-10.
9. Hooton T.M. Nosocomial urinary tract infections. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2010: 3725-3737.
10. Wagenlehner F.M. E., Pilatz A., Naber K.G. et al. Anti-infective treatment of bacterial urinary tract infections. Curr Med Chem. 2008; 15:1412-1427.

Подготовила Марина Малей

①