
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 616.62-008.22-085.281

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА АНТИБАКТЕРИАЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ НЕОСЛОЖНЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

О. Н. Барканова

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии
с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ*

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) относятся к наиболее распространенным бактериальным инфекциям человека. ИМП занимают второе место по частоте встречаемости после острых респираторных вирусных инфекций. Адекватная антимикробная терапия, которая включает выбор конкретного антибактериального препарата по чувствительности к нему возбудителя, подбор дозы, пути и длительности его введения с учетом фармакокинетических и фармакодинамических параметров, имеет первостепенное значение для эффективности терапии.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, цистит, пиелонефрит, бессимптомная бактериурия, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, антибактериальная терапия.

MODERN APPROACHES TO ANTIBIOTIC THERAPY OF UNCOMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

O. N. Barkanova

Urinary tract infections are the most common type of human infections and they rate second after acute respiratory tract infections in incidence. Adequate antimicrobial chemotherapy with proper antibiotics selected on sensitivity spectrum, in proper dosage and the way of administration depending on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters is crucial for treatment effectiveness.

Key words: urinary tract infection, cystitis, pyelonephritis, asymptomatic bacteriuria, recurrent urinary tract infection, antibiotic therapy.

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) — воспалительный процесс, преимущественно бактериального происхождения, который может развиваться в различных анатомических областях, начиная с околопочечной фасции и заканчивая наружным отверстием уретры. ИМП относится к наиболее распространенным бактериальным инфекциям человека. Распространенность мочевых инфекций (МИ) в России составляет около 1000 случаев на 100000 населения в год [3].

В 2012 г. впервые были опубликованы Российские национальные рекомендации по антимикробной терапии и профилактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Рекомендации составлены на основании принципов доказательной медицины, где представлена информация по классификации, диагностике, этиологии, антибактериальной терапии и профилактике осложненных и неосложненных МИ различной локализации [1, 7]

С клинической точки зрения целесообразно деление урогенитальной инфекции на 2 категории: неосложненные и осложненные ИМП (табл. 1).

Неосложненная ИМП (НИМП) — эпизод острой инфекции нижних или верхних мочевых путей у пациентов (чаще женщин) в отсутствии у них каких-либо нарушений оттока мочи из почек и мочевого пузыря, структурных изменений в органах мочевой системы и серьезных сопутствующих заболеваний, которые могут утяжелить ее течение или привести к неэффективности проводимой терапии. Выделяют следующие формы НИМП:

- острый цистит и уретрит у женщин до наступления менопаузы;
- острый неосложненный пиелонефрит у небеременных;
- НИМП у женщин в постменопаузе.

К НИМП относят и рецидивирующую (возвратную) инфекцию мочевых путей (РИМП). Однако, по мнению российских экспертов, РИМП целесообразно отнести к

осложненной ИМП, так как у многих больных с РИМП имеются факторы риска.

Ранее все ИМП у беременных рассматривались как неосложненные, но в последних рекомендациях эксперты их относят к осложненным (нарушение уродинамики, гормональные сдвиги, повышение вязкости мочи, развитие рефлюксов пузырно-мочеточниковых).

Распространенность ИМП во всем мире высокая, и терапия данной патологии достаточно затратна: только в США на лечение этой группы заболеваний ежегодно тратится 2 млрд долларов.

Осложненная ИМП (ОИМП) — инфекция мочевых путей, которая развивается на фоне структурных или анатомических аномалий мочеполовых органов, а

также сопутствующих заболеваний, снижающих защитные силы организма и увеличивающих риск восходящей инфекции или неэффективности лечения. К осложненной инфекции относят и внутрибольничную ИМП, то есть любое инфекционно-воспалительное заболевание или осложнение, возникшее в результате обращения или пребывания пациента в лечебном учреждении (включая поликлинику), а также медицинского персонала, работающего в нем [1, 7].

Традиционный количественный критерий диагноза острой инфекции мочевыводящих путей $\geq 10^5$ колониеобразующих единиц (КОЕ) микроорганизмов в средней порции мочи в последние годы пересмотрен (табл. 2) [9].

Таблица 1

Особенности неосложненных и осложненных инфекций мочевых путей

Особенности	Неосложненные МИ	Осложненные МИ
Демографические	Молодые не беременные женщины	Мужчины и женщины чаще пожилого возраста
Состояние мочевыводящих путей	Анатомические и функциональные аномалии отсутствуют	Анатомические (стриктуры) и функциональные (рефлюкс мочи) аномалии
Инвазивные урологические процедуры	Нет	Часто возникают после цистоскопии. Катетеризации почки и др.
Сопутствующие заболевания	Как правило, отсутствуют	МКБ, СД, гиперплазия простаты и др.
Репродуктивный статус	Пациентки, живущие активной половой жизнью	Беременные, постменопаузальный период
Основные возбудители	Преимущественно один возбудитель: <i>E. coli</i> — 65—90 %, <i>S. saprophiticus</i> — 5—20 %	Может быть микст-инфекция: <i>E. coli</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>C. albicans</i>
Антибиотикорезистентность	Зависит от региона: в России — высокая резистентность к котримоксазолу, ампициллину	Зависит от региона и лечебно-профилактического учреждения (нозокомиальная инфекция). Часто встречаются полирезистентные штаммы

Таблица 2

Клинические и лабораторные критерии диагноза инфекций мочевыводящих путей

Категория	Характеристика	Клинические	Лабораторные критерии
1	Острый цистит у женщин	Дизурия, частое мочеиспускание, позывы к мочеиспусканию, рези/жжение при мочеиспускании, боль в надлобковой области	≥ 10 лейко/мм ³ $\geq 10^3$ КОЕ/мл*
2	Острый неосложненный пиелонефрит у женщин	Лихорадка, ознобы, боли в поясничной области; отсутствие анамнестических или клинических данных за урологическую патологию	≥ 10 лейко/мм ³ $\geq 10^4$ КОЕ/мл
3	Осложненная инфекция мочевыводящих путей	Любые симптомы из категории 1 и 2. Один или два фактора риска осложненной инфекции мочевыводящих путей	≥ 10 лейко/мм ³ $\geq 10^5$ КОЕ/мл (жен) $\geq 10^4$ КОЕ/мл(муж) $\geq 10^4$ КОЕ/мл(при заборе из катетера)
4	Бессимптомная бактериурия	Отсутствие симптомов инфекции мочевыводящих путей	≥ 10 лейко/мм ^{3***} $\geq 10^3$ КОЕ/мл**

*Количественная оценка бактериурии — колониеобразующие единицы;

**в двух последовательных порциях мочи, взятых с интервалом ≥ 24 часов;

***пиурия может отсутствовать.

Этиология НИМП

Неосложненные инфекции мочевыводящих путей (НИМП) в подавляющем большинстве случаев обусловлены кишечной палочкой — по данным разных авторов, от 65 до 90 %, примерно 3—5 % приходится на коагулазонегативные стафилококки (CNS), оставшиеся несколько процентов распределяются между всеми остальными возбудителями (*Klebsiella*, *Protei*, *Serratia* и пр.). Более 95 % НИМП вызываются одним микроорганизмом.

Данные, полученные в ходе последнего отечественного многоцентрового исследования по изучению антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных ИМП «ДАРМИС» (2010—2011 гг., участвовали 28 центров), свидетельствуют о несколько меньшем удельном весе *E. coli* в этиологической структуре внебольничных ИМП. Частота выделения *E. coli* у пациентов с НИМП составила 64,6 % [1, 8].

Антибактериальные средства

Выбор антибактериальных препаратов для лечения ИМП в современных условиях определяется следующими факторами:

- местными данными о чувствительности основных возбудителей;
- фармакокинетическими характеристиками;
- локализацией инфекции;
- безопасностью и переносимостью препаратов;
- доказанная в клинических исследованиях эффективность антибиотика.

Для лечения ИМП традиционно используются бета-лактамы, фторхинолоны, нитрофураны, фосфомицин трометамол, ко-тримоксазол, аминогликозиды, гликопептиды.

Резистентность к антимикробным препаратам в настоящее время является одним из основных критериев при эмпирическом выборе терапии ИМП. Исследования, проводимые в мире в последние годы, убедительно показывают рост числа резистентных микроорганизмов, вызывающих ИМП. Общепринято, что антимикробные препараты не должны применяться в качестве эмпирической терапии, если уровень резистентности к ним превышает 10—20 % в популяции.

В России, согласно данным, полученным в ходе многоцентрового исследования «ДАРМИС» (2010—2011 гг.), выявлен высокий уровень резистентности *E. coli* к ампициллину (36,8 %,) и ко-тримоксазолу (22,6 %) (при неосложненных ИМП). Таким образом в настоящее время эти препараты не могут рассматриваться в качестве средств первого ряда для лечения НИМП у взрослых. Определенную озабоченность вызывает рост резистентности *E. coli* к защищенным пенициллинам, фторхинолонам. Наиболее активными пероральными препаратами в отношении *E. coli* были фосфомицин (98,4 %), фуразидин (95,7 %), нитрофурантоин (94,1 %) и пероральные цефалоспорины III поколения (цефтибутен и цефиксим). В отношении же всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* активностью выше 90 % обладал только фосфомицин (91,5 %) [1].

С фармакокинетической точки зрения при ИМП следует назначать антибактериальные препараты, обеспечивающие при их приеме 1—2 раза в сутки высокие [выше минимально подавляющей концентрации (МПК)] концентрации как в моче, так и в почечной паренхиме (табл. 3). Препараты, которые быстро выводятся, могут давать меньший терапевтический эффект по сравнению с теми, которые длительно сохраняются в моче в высокой концентрации. Например, короткий период полувыведения большинства бета-лактамов является одной из причин из низкой эффективности при лечении короткими курсами [2].

Таблица 3

Фармакокинетические особенности антибактериальных препаратов, применяемых в урологии

Название группы (препарата)	Концентрация в моче	Концентрация в паренхиме почек	Кратность применения
ИЗП (АМО/КК, АМП/СБ)	++	++	2—3
ЦС III поколения	++	++	1—2
Карбапенемы	++	++	3—4
АГ	++	++	1—2
Нефторированные хинолоны	++	+	2—4
ФХ	+++	+++	1-2
Нитрофурантоин	+++	+	4
Фосфомицин	+++	+	1

Примечание. (+) — низкое; (++) — среднее; (+++) — высокие; АМО/КК — амоксициллин/клавуланат, АМП/СБ — ампициллин/сульбактам.

Принципы антибактериальной терапии НИМП

Антибактериальная терапия является основным методом лечения неосложненной ИМП. Решающую роль для результатов лечения урогенитальной инфекции играет эмпирическая терапия, то есть терапия до получения микробиологических данных у конкретного пациента. У пациентов с неосложненной ИМП эмпирическая антимикробная терапия должна начинаться неотложно [1,9].

Острый неосложненный цистит

Цистит — это инфекционно-воспалительный процесс стенки мочевого пузыря, локализующийся преимущественно в слизистой оболочке. Хотя острый цистит характеризуется благоприятным прогнозом и высоким уровнем спонтанного выздоровления, в контролируемых исследованиях показано преимущество антибиотиков по сравнению с плацебо, как по клинической, так и бактериологической эффективности и скорости прекращения симптомов заболевания. Рекомендации по режимам антибактериальной терапии острого неосложненного цистита представлены в табл. 4 [5].

Частота устойчивости к фторхинолонам в России по данным последнего исследования Дармис превышает 15 %, поэтому они не рекомендуются как препараты первого выбора. Более того, рекомендуется резервировать фторхинолоны как препараты с хорошим проникновением в ткани, для лечения более серьезных инфекций перенхиматозных органов. Из фторхинолонов для лечения цистита целесообразнее применять норфлоксацин, так как он хуже проникает в ткани, но создает высокие концентрации в моче.

Острый неосложненный пиелонефрит

Пиелонефрит — неспецифический инфекционно-воспалительный процесс, характеризующийся одновременным или последовательным поражени-

ем чашечно-лоханочной системы и паренхимы почек (преимущественно интерстициальная ткань). Рекомендованные режимы антибактериальной терапии острого неосложненного пиелонефрита представлены в табл. 5.

В качестве стартовой эмпирической парентеральной терапии острого неосложненного пиелонефрита тяжелого течения рекомендуются фторхинолоны, ингибиторзащищенные аминопенициллины, цефалоспорины II—III поколения, аминогликозиды и карбапенемы (табл. 6). Длительность лечения: 14—21 суток. При улучшении состояния после 72 ч. возможен перевод на пероральную терапию тем же антибиотиком (ступенчатая терапия).

Таблица 4

Рекомендации по режимам антибактериальной терапии острого неосложненного цистита

Антибактериальные средства	Режим дозирования	Длительность терапии, дней
Препараты 1-го ряда выбора		
Фосфомицин трометамол (монурал)	3 г однократно	1
Фуразидина калиевая соль с карбонатом магния (фурамаг)	100 мг с интервалом 8 ч	5
Нитрофурантоин	50—100 мг с интервалом 6 ч	5—7
Альтернативные препараты		
Норфлоксацин внутрь	400 мг с интервалом 12 ч	3
Левифлоксацин внутрь	500 мг с интервалом 24 ч	3
Офлоксацин внутрь	200 мг с интервалом 12ч	3
Ципрофлоксацин внутрь	500 мг с интервалом 24ч	3
Амоксициллин/клавуланат внутрь	625мг с интервалом 8 ч	5
Цефиксим внутрь	400 мг с интервалом 24 ч	5
Цефтибутен внутрь	400 мг с интервалом 24 ч	5
Цефуросксим внутрь	250 мг с интервалом 12 ч	5

Таблица 5

Рекомендации по режимам антибактериальной терапии острого неосложненного пиелонефрита легкого течения

Антибактериальные средства	Режим дозирования	Длительность терапии, дней
Препараты 1-го ряда выбора		
Ципрофлоксацин	500—750 с интервалом 24ч	7—10
Левифлоксацин	500 мг с интервалом 24ч	7—10
Левифлоксацин	750 мг с интервалом 24ч	5
Альтернативные препараты		
Цефподоксим проксетил	200мг с интервалом 12 ч	10
Цефтибутен	400 мг с интервалом 24 ч	10
Ко-тримоксазол*	960мг с интервалом 12 ч	14
Амоксициллин/кавуланат*	625 мг с интервалом 8 ч	14

*При известной чувствительности к уроплатогену (но не для эмпирической терапии).

Таблица 6

Рекомендации по режимам антибактериальной терапии острого неосложненного пиелонефрита тяжелого течения

Антибактериальные средства	Режим дозирования
Ципрофлоксацин	400 мг с интервалом 12 ч
Левифлоксацин	500 мг с интервалом 24 ч
Левифлоксацин	750 мг с интервалом 24 ч — 5 дней
Цефотаксим	2 г с интервалом 8 ч
Цефтриаксон	1—2 г с интервалом 24 ч
Цефтазидим	1—2 г с интервалом 8 ч
Цефепим	1—2 г с интервалом 12 ч
Амоксициллин/кавуланат	1,2 г с интервалом 8 ч
Пиперациллин/тазобактам	2,5—4,5 г с интервалом 8 ч
Гентамицин	5 мг/кг с интервалом 24 ч
Амикацин	15 мг/кг с интервалом 24 ч
Эртапенем	1 г с интервалом 24 ч
Имипенем/циластин	1 г с интервалом 8 ч
Меропенем	1 г с интервалом 8 ч
Дорипенем	0,5 г 1 г с интервалом 8 ч

Таблица 8

Посткоитальная антимикробная профилактика у женщин

Антибактериальные средства	Режим дозирования	Длительность терапии
Фосфомицина трометамол	3 г каждые 10 дней	3 месяца
Фурамаг	100 мг с интервалом 12 ч	7 дней
Норфлоксацин	400 мг с интервалом 12 ч	5 дней
Левифлоксацин	500 мг с интервалом 24 ч	5 дней
Ципрофлоксацин	250 мг с интервалом 12 ч	5 дней
Цефиксим	400 мг с интервалом 24 ч	7 дней

Цефотаксим, амоксициллин/клавуланат, гентамицин, амикацин — не рекомендуются в виде монотерапии. Амоксициллин/клавуланат в виде монотерапии рекомендован только для грамположительных микроорганизмов и при остром пиелонефрите беременных. Рекомендации использования карбапенемов при неосложненном пиелонефрите основаны на наличии бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) в 9,6 % у *E. coli* и в 13,3 % среди всех возбудителей НИМП в России. Стартовая терапия карбапенемами возможна при наличии факторов риска множественной лекарственной устойчивости у возбудителя: недавно проводимая антибактериальная терапия; недавняя госпитализация; медицинский уход на дому, пожилой возраст, наличие сопутствующих заболеваний[1].

Рецидивирующие инфекции МВП

Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей (РИМП) определяется как 2 и более эпизодов острой инфекции в течение 6 месяцев или 3 и более обострений в течение года. В настоящее время известно, что 25—40 % женщин испытывают рецидив цистита после первого эпизода. Лечение РИМП крайне затруднено, так как обусловлено персистенцией возбудителей инфекции либо в кишечнике, влагалище, либо в слизистой оболочке мочевых путей — в виде клеточных бактериальных сообществ, куда крайне затруднено проникновение антимикробных препаратов [1, 4, 9].

При РИМП предложены различные методы профилактики, включающие антибиотикопрофилактику, опорожнение мочевого пузыря после полового акта. При частых рецидивах с профилактической целью рекомендуют длительный прием антибактериальных препаратов в низких дозах (табл. 7). Период профилактического применения для ко-тримоксазола составляет 2—5 лет, для других антибиотиков — до 6—12 месяцев.

Таблица 7

Рекомендованные режимы профилактики рецидивирующих неосложненных инфекций мочевыводящих путей у женщин

Антибактериальные средства	Режим дозирования
Фурамаг	50 мг в сут. на ночь
Норфлоксацин	200 мг в сут.
Ко-тримоксазол	240 мг в сут.
Триметоприм	100 мг в сут.
Цефиксим	200 мг в сут.

Однако длительный прием антимикробных препаратов в субингибирующих дозах приводит к селекции резистентных штаммов микроорганизмов, развитию аллергических реакций, и, более того, после прекращения такого поддерживающего лечения примерно у 60 % женщин в течение 3—4 месяцев отмечается рецидив инфекции. Альтернативой является посткоитальная антимикробная профилактика у женщин, четко связывающих обострение инфекции с половым актом, или лечение обострений ИМП полными курсовыми дозами антимикробных препаратов (табл. 8).

Альтернативными видами терапии РИМП могут быть:

1. Иммуноактивная профилактика препаратом «Уро-ваксом» — лиофилизат бактериального лизата 18 штаммов кишечной палочки. Для профилактики рецидивов ИМВП препарат назначают по 1 капсуле утром натощак в течение 3 месяцев.

2. Из фитопрепаратов по доказательным исследованиям рекомендуется препарат «Канефрон Н». Это комбинированный препарат растительного происхождения, в состав которого входят трава золототысячника, корень любистока и листья розмарина. Препарат обладает мочегонным, противовоспалительным, спазмолитическим, антимикробным, сосудорасширяющим и нефропротекторным действиями. Препарат назначают взрослым перорально по 50 капель или по 2 драже 3 раза в сутки, возможно применение до 3 месяцев непрерывно.

3. Использование продуктов клюквы — клюквенный сок или таблетки. Биодобавка «Монурель», в виде таблеток, содержит 36 мг проантоцианидинов и 60 мг витамина С. Для профилактики рецидивирующего цистита рекомендована 1 таблетка в день в течение 2 недель в течение 1 месяца, всего 3 месяца.

У женщин в постменопаузальный период антибиототики играют меньшую роль, чем у молодых. У них происходит нарушение гормонального фона с развитием гипоэстрогемии. Гипоэстрогемия приводит к атрофии клеток уротелия и снижению выработки мукополисахаридного (защитного) слоя. Периуретральное и интравагинальное применение гормональных кремов (или свечей), содержащих эстрогены, на ночь ежедневно в течение недели, затем в течение недели через день с последующим применением 2 раза в неделю в течение нескольких месяцев (до года) значительно снижает частоту обострения ИМП и должно быть рекомен-

довано совместно с профилактическим применением АБ препаратов. В некоторых ситуациях данной категории пациенток назначаются системные эстрогенсодержащие лекарственные препараты (эстриол внутрь 4 мг каждые 24 ч) [1, 6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Российские национальные рекомендации. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. — М., 2012.
2. Белоусов Ю. Б., Кукес В. Г., Лепахин В. К., Петров В. И. Клиническая фармакология: национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
3. Лоран О. Б., Синякова Л. А. Воспалительные заболевания органов мочевой системы. Актуальные вопросы. — М.: МИА, 2008.
4. Лоран О. Б., Синякова Л. А., Косова И. В. Рецидивирующие инфекции мочевых путей. Алгоритм, диагностика и лечение. — М.: МИА.
5. Перепанова Т. С. Инфекции мочевых путей и бактериальные биопленки // Эффективная фармакотерапия в урологии. — 2009. — Спецвып., июнь. — С. 6—9.
6. Перепанова Т. С., Хазан П. Л., Волкова Е. М. и др. // Урология. — 2011. — № 3.
7. Крамарь О. Г., Савченко Т. Н. Внутрибольничные инфекции // Вестник ВолгГМУ. — 2010. — № 2 (34). — С. 3—7.
8. Винаров А. З. // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. — 2009. — № 3. — С. 2—6.
9. Grabe M. (Chairman), Bishop M. C., Bjerklund-Johansen T. E., et al. // European Association of Urology. — 2011.

Контактная информация

Барканова Ольга Николаевна — к. м. н., ассистент курса клинической фармакологии ФУВ кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: barkmed@mail.ru