

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ:

XV РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»



16 апреля 2008 г. в рамках XV Российского национального конгресса «Человек и лекарство» состоялся симпозиум «Инфекции мочевых путей в амбулаторной практике, алгоритмы диагностики и лечения», организованный компанией «Замбон». В работе симпозиума приняли участие более 500 терапевтов, гинекологов, педиатров и урологов из многих регионов России.



О.Б. Лоран,
чл.-корр. РАН и РАМН, профессор

Цель нашего симпозиума – информировать врачей о наиболее современных подходах к терапии неосложненной инфекции мочевых путей, используя данные международных исследований и европейских рекомендаций. Среди сонма различных болезней, обрушившихся на человечество в XXI веке, из года в год растет заболеваемость неосложненными инфекциями мочевых путей. Эти инфекции не щадят ни взрослых, ни детей, часто рецидивируют, осложняют течение беременности. Термин «неосложненные инфекции» порой порождает несправедливо легкомысленное отношение к их лечению как со стороны пациентов, так, к сожалению, и врачей.

Подобно банальному насморку, в лечении этой патологии используются народные средства, старые неэффективные препараты, в результате симптомы исчезают, а болезнь остается. Причина этой, на первый взгляд, парадоксальной ситуации заключается не в отсутствии информации, а в приверженности к

традиционным, устаревшим методам лечения.

Настоящий симпозиум содержит новую информацию о современных концепциях патогенеза, методах диагностики и алгоритмы лечения неосложненных инфекций нижних мочевых путей, приведены результаты многоцентровых исследований эффективности и безопасности фосфомицина трометамола при лечении цистита.

Согласно результатам международных и российских исследований, учитывая широкий спектр действия фосфомицина трометамола, низкую резистентность основных возбудителей инфекций нижних мочевых путей к нему, высокую комплаентность, хорошую переносимость, а также высокую биодоступность и возможность проникновения его внутрь биофильмов, препарат может быть рекомендован в качестве препарата выбора для лечения рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей, включая цистит и бессимптомную бактериурию у беременных. 

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Международное исследование ARESK по изучению антибиотикорезистентности возбудителей острого неосложненного цистита было начато в 2003 году и закончено в июне 2006 года. Спонсором и инициатором исследования выступила фирма «Замбон» (Италия). В исследовании приняли участие 61 медицинский центр из 10 стран мира. Кафедра урологии Ростовского государственного медицинского университета была одним из российских участников исследования ARESK.

За это время было проанализировано около 4000 женщин.

Критерии включения женщин в исследование ARESK: возраст 18-65 лет при наличии неосложненной инфекции мочевых путей, которая определялась положительным результатом посева мочи ($\geq 10^4$ микробных тел в средней порции мочи).

В результате было установлено, что у 4000 женщин было выделено 3000 патогенов. В 76% случаев это была кишечная палочка – *E.coli*. Это три четверти пациентов. Значит, должно существовать лекарство

к ряду антибактериальных препаратов. Обращаю ваше внимание на показатель чувствительности *E.coli* в разных странах. К ампицилину: от 62% (Нидерланды) до 29% (Германия), в России – 34,2%; к нитрофурантоину: от 93,8% (Испания) до 98,4% (Австрия), в России – 95,9%; к фосфомицину: от 96,4% (Германия) до 100% (Польша, Австрия, Нидерланды), в России – 98,6%. Из этого можно сделать вывод, что если ампициллин, скажем, подходит для лечения голландских женщин, то он совершенно точно не подходит для лечения испанских женщин.

Необходимо помнить, что использование антибактериального препарата становится нецелесообразным в популяции, в которой более 10-20% штаммов микроорганизмов не чувствительных к тому или иному препарату. Всего 10-20% резистентности, и использование препаратов в популяции нецелесообразно. Поэтому мы должны выбирать препараты, которые дают максимальную чувствительность.

Итак, выводы исследования ARESK таковы: ампициллин, сульфаниламиды, не должны применяться для



М.И. Коган,
 д.м.н., профессор, Ростовский государственный
 медицинский университет, Ростов-на-Дону

МЕЖДУНАРОДНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ARESK

для лечения подавляющего большинства больных. Другие патогены, это, по сути, госпитальные штаммы: 3,6% – *S.saprophyticu*, 3,5% – *Klebsiella pneumonia*, 3,1% – *Proteus mirabilis*, 3,0% – *Enterococcus faecalis*. Грамотрицательные микроорганизмы преобладали во всех странах: в Венгрии – 70%, в Испании – почти 90%. В России – 84% патогенов были грамотрицательные и 15,8%, т.е. каждый шестой пациент, имел грамположительную флору. Исследование ARESK установило, что микробный спектр приблизительно одинаков при неосложненной инфекции нижних и верхних мочевых путей. В последние годы отмечается возрастающая распространенность уропатогенных штаммов *E.coli*, которые устойчивы

имперической терапии инфекций мочевых путей. Возрастающая резистентность *E.coli* к фторхинолонам вызывает серьезную озабоченность врачебного общества. Фосфомицин, мециллинам и нитрофурантоин сохраняют высокую эффективность и могут успешно применяться для имперической терапии неосложненных инфекций мочевых путей. Фосфомицин высокоэффективен в 98% случаев и безопасен у беременных, с острым циститом и при асимптоматической бактериурии. Адекватная антибиотикотерапия является краеугольным камнем успешного лечения острой неосложненной инфекции. Формирование резистентных штаммов к наиболее часто приме-

няемым антибиотикам заставляет изменить наше мнение о спектре лекарственных препаратов, применяемых для терапии острой неосложненной инфекции мочевых путей. Фосфомицин сегодня остается идеальным препаратом в лечении острой неосложненной инфекции. Он обеспечивает необходимый спектр антимикробной активности, минимальную резистентность, он безопасен и удобен в применении. Как показало исследование, которое недавно было закончено в Европе, и это исследование сегодня является краеугольным камнем в определении проведения антибактериальной терапии острой неосложненной инфекции мочевых путей. 

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НИМП

Применение антибиотиков является основным и обязательным компонентом терапии НИМП. Неадекватное применение антибиотиков приводит не только к неэффективности лечения, но и формированию и селекции резистентных штаммов возбудителей. Рациональный выбор антимикробных препаратов для терапии неосложненных НИМП невозможен без оценки резистентных штаммов в регионе в целом. Наши исследования совместно с НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской медицинской академии показали, что основным возбудителем амбулаторных ИМП в Москве у 300 пациентов является *E.coli* – 72,5% всех случаев ИМП. В Москве отмечается высокий уровень резистентности *E.coli* при НИМП к ко-тримоксазолу – 28,7% и

ампициллину – 39,1%, низкий уровень резистентности в отношении к амоксициллину/клавуланату – 6,25%, нитрофурантоину – 0%, фторхинолонам – 6,25%, цефуроксиму – 6,25%, цефотаксиму – 0%, фосфомицину – 0%.

Эти данные по Москве значительно не отличались от международного исследования по антибиотикорезистентности штаммов, возбудителей неосложненной мочевого инфекции – ARESC, в котором мы также приняли активное участие. Таким образом, по данным двух исследований для эмпирического лечения неосложненной ИМП в России рекомендуются фосфомицин, нитрофурантоин, фторхинолоны.

Согласно исследованиям, проведенным в России группой английских ученых, около 50% всех врачебных назначений в амбулаторной практике являются ошибочными. В 2004-2005 гг. мы провели совместно с организационно-методическим отделом по урологии Департамента здравоохранения г. Москвы фармакоэпидемиологическое исследование «Оценка эффективности лекарственной терапии инфекции мочевых путей (ИМП) и хронического бактериального простатита (ХБП)».

Целью исследования было получение объективных данных о применении лекарственных средств при лечении неосложненной инфекции мочевых путей и хронического бактериального простатита в различных поликлиниках г. Москвы и оценка адекватного использования данных лекарственных средств с позиций современной рациональной фармакотерапии. Исследования показали, что:

- неосложненные и осложненные формы ИМП встречаются одинаково часто – 37,6% и 38,8% соответственно;
- в Москве отмечается высокий уровень резистентности *E.coli*, вы-

деленной у пациентов с НИМП к ко-тримоксазолу – 28,7% и ампициллину – 39,1%;

- бактериологические исследования мочи, секрета простаты у этих пациентов проводятся всего в 16% случаев, в то время как 92% пациентов назначаются антимикробные препараты.

Препаратом выбора для лечения НИМП сегодня остается фосфомицин.

Длительность терапии. Большое значение имеет курс лечения. Потому что мы, либо не долечиваем, либо перелечиваем, и то, и другое – плохо. В настоящее время рекомендованы короткие курсы терапии неосложненной ИМП: монодозная терапия фосфомицином (Монуралом) – 3 г перорально, что имеет фармакоэкономические преимущества и приводит к снижению риска нежелательных побочных действий. Из-за массовости заболевания улучшение качества лечения НИМП влияет на здоровье населения и экономику здравоохранения. 



Т.С. Перепанова,
д.м.н., профессор, НИИ урологии, Москва



Когда мы говорим о неосложненной инфекции нижних мочевыводящих путей, то речь должна идти об остром цистите. У мужчин заболеваемость циститом крайне низка – это 6-8 случаев на 10 тыс. мужского населения.

У женщин в возрасте 20-40 лет частота заболевания составляет 25-35%. Около 30% женщин на протяжении своей жизни имеют хотя бы один случай острого неосложненного цистита.

Ведущим этиологическим агентом острого неосложненного цистита является кишечная палочка. Способность штаммов *E.coli* к адгезии к клеткам уротелия, а также их высокая пролиферативная активность в моче играют важнейшее значение в патогенезе острого неосложненного цистита. *E.coli* выявляется приблизительно в 80-95% наблюдений и *S.saprophyticus* в 5-19% случаев. Таким образом, характер микрофлоры, вызывающей острый неосложненный цистит, и спектр ее антибактериальной чувствительности в подавляющем большинстве случаев предсказуем, что по-

зволяет отказаться от посева мочи при обращении больной острым неосложненным циститом.

Для установления диагноза достаточно клинических симптомов и данных анализа мочи.

Всегда ли необходим общий анализ мочи? В большинстве случаев он необходим. Хотя при характерной клинической картине острого цистита можно обойтись без него, основываясь только на анамнезе и клинических симптомах. Нужно ли микробиологическое исследование мочи, посев мочи? Нет, в большинстве случаев острого неосложненного цистита оно не нужно. Возможны ли ошибки в диагностике острого цистита? Итак, жалобы, которые характерны для больных острым циститом: боли внизу живота, резь, жжение при мочеиспускании, частое мочеиспускание малыми порциями, мутная моча, субфебрильная температура тела. Но с такими жалобами у нас была больная с камнем в верхнем отделе правого мочеточника, больная с опухолью мочевого пузыря, пациентка с кистой влагалища. Ошиб-



А.З. Винаров,
д. м. н., профессор ММА им. И.М. Сеченова

ОШИБКИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ НЕОСЛОЖНЕННОЙ ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ



ку в диагностике острого цистита совершить можно, но мы должны говорить о том, что эти ошибки очень редки. Частота таких ошибок составляет, по некоторым данным, менее 5%.

А возможно ли совершить ошибку в лечении острого неосложненного цистита? По данным Института антибиотиков г. Смоленска, частота этих ошибок составляет 47,5%. Когда мы говорим о лечении, то у подавляющего большинства больных лечение не основывается на результатах микробиологического исследования мочи. Речь идет об эмпирической терапии. Но в то же время мы с вами должны помнить о том, что возможности эмпирической терапии за последние годы стали более ограничены, все больше появляется резистентных штаммов в наиболее распространенном

антибиотике. Препараты любой группы не должны применяться, если уровень резистентности превышает 10-20% в популяции.

Когда мы лечим пациентку с неосложненной инфекцией нижних мочевыводящих путей, мы хотим избавиться от возбудителя и предотвратить рецидив инфекции.

Нет никакой необходимости при острой неосложненной инфекции мочевыводящих путей лечить пациентку неделями или месяцами – вполне достаточно трех дней. Когда мы говорим о монодозной терапии, речь может идти только о фосфомицине трометамоле. Глупо назначить одну таблетку ципрофлоксацина или бисептола, это никому не поможет, а только создаст резистентные штаммы. Только фосфомицин подходит для монодозной терапии.

ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ

Беременность является фактором риска развития как неосложненных (в 4-10% случаев), так и осложненных инфекций мочевых путей. Инфекции мочевых путей могут быть причиной ряда серьезных осложнений беременности и родов: анемия, гипертензия, преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод, рождение детей с низкой массой тела (< 2500 г), что в свою очередь приводит к повышению перинатальной смертности в 3 раза. Высокая распространенность инфекций мочевых путей у беременных объясняется следующими факторами: короткой широкой уретрой, близостью ее к естественным резервуарам инфекции (влагалище, анус), механическим сдавливанием мочеоточников маткой, снижением тонуса мочевых путей, глюкозурией, иммуносупрессией, изменением рН мочи и т.д. Чаще



Л.А. Снякова, д. м. н., профессор РМАПО

всего этиологическим фактором развития инфекций мочевых путей у беременных является кишечная палочка (рисунок 1).

Согласно методическим рекомендациям Европейской ассоциации урологов от 2001 г. выраженная бактериурия у взрослых: $\geq 10^3$ патогенных микроорганизмов/мл в средней порции мочи при остром неосложненном цистите у женщин. Клиническая симптоматика острого цистита у беременных проявляется дизурией, частыми императивными позывами к мочеиспусканию, болями над лоном. При проведении лабораторных исследований выявляется пиурия (10 и более лейкоцитов в 1 мкл центрифугированной мочи) и бактериурия: 10^2 КОЕ/мл для колиформных микроорганизмов и 10^5 КОЕ/мл для других уропатогенов. Особое внимание следует уделять диагностике часто рецидивирующих циститов, т.к. они могут протекать на фоне урогенитальных инфекций, и в таких случаях ни в посевах мочи, ни в клиническом анализе мочи изменений может быть не выявлено. Таким больным необходимо проводить обследование, направленное на исключение инфекций, передающихся половым путем: соскоб из уретры на ИППП методом ПЦР, ИФА, при необходимости применение серологических методов диагностики.

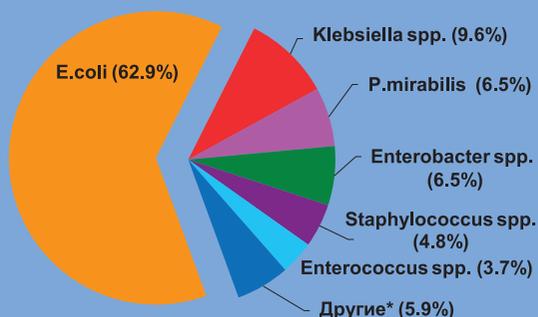
В выборе антимикробного пре-

парата (АМП) для лечения ИМП беременных кроме микробиологической активности, уровня резистентности, фармакокинетического профиля, доказанной эффективности препарата мы должны учитывать его **безопасность и переносимость**.

Рациональное и эффективное применение антимикробных препаратов во время беременности предполагает выполнение следующих условий:

– необходимо использовать лекарственные средства (ЛС) только с установленной безопасностью при беременности, с известными путя-

Рисунок 1. Этиология инфекций мочевых путей у беременных (АРИМБ 2003)



* – *Paeruginosa* – 2.2%, *S. agalactiae* – 2.2%, *Candida spp.* – 0.5% и др. – 1%

Рекомендации Европейской и Американской урологических ассоциации для лечения НИМП, 2007

- | | |
|-------------------|--|
| Взрослые | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Фторхинолоны ✓ Фосфомицина трометамол ✓ Нитрофурантоин ✓ Ко-тримоксазол |
| Дети | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ингибиторзащищенные бета-лактамы ✓ Цефалоспорины II-III поколения ✓ Фосфомицина трометамол |
| Беременные | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Аминопенициллины ✓ Цефалоспорины I-II-III- поколения ✓ Фосфомицина трометамол |



ми метаболизма (критерии FDA);
– при назначении препаратов следует учитывать срок беременности: ранний или поздний. Поскольку срок окончательного завершения эмбриогенеза установить невозможно, то необходимо особенно тщательно подходить к назначению антимикробного препарата до 5 месяцев беременности;
– в процессе лечения необходим тщательный контроль за состоянием матери и плода.

Если нет объективной информации, подтверждающей безопасность применения лекарственного средства, включая антимикробные препараты, при беременности или грудном вскармливании назначать их данным категориям пациентов не следует.

Согласно Рекомендациям Европейской и Американской урологических ассоциаций 2007 г. для лечения неосложненных инфекций мочевых путей у беременных возможно применение следующих групп препаратов:

- аминопенициллины/BLI
- цефалоспорины 1-2-3 поколения
- фосфомицина трометамол

Лечение бессимптомной бактериурии на ранних сроках беременности позволяет снизить риск развития острого пиелонефрита на поздних сроках с 28% до уровня менее 3%. Учитывая, что беременность является фактором риска развития осложненных инфекций, применение коротких курсов анти-

микробной терапии для лечения бессимптомной бактериурии и острого цистита является неэффективным. Исключением является фосфомицина трометамол (Монурал) в стандартной дозировке 3 г однократно, т.к. в концентрациях, близких к среднему и максимальному уровню, Монурал приводит к гибели всех патогенов, вызывающих острый цистит в течение 5 часов, активность Монурала против *E.coli* превосходит активность норфлоксацина и ко-тримоксазола. Кроме того, концентрация препарата в моче в дозах, превышающих МПК, поддерживается в течение 24-80 часов.

Фосфомицин трометамол является идеальным препаратом первой линии в лечении острого цистита беременных. Он обладает необходимым спектром антимикробной активности, минимальной резистентностью первичных уропатогенов, резистентные клоны микробов повреждаются. Он преодолевает приобретенную резистентность к антибактериальным препаратам других групп, обладает бактерицидной активностью.

Таким образом, для лечения инфекций нижних мочевых путей и бессимптомной бактериурии у беременных показано применение монодозной терапии – фосфомицина трометамол в дозе 3 г; цефалоспоринов в течение 3 дней – цефуроксима аксетила 250-500 мг 2-3 р/сут, аминопенициллинов/BLI

Таблица 1. Категории риска применения различных антимикробных препаратов у беременных (одобрено FDA USA)

Пенициллины – В
Цефалоспорины – В
Фосфомицин – В
Нитрофурантоин – В
Макролиды – азитромицин – В, кларитромицин – С (запрещено), мидекамицин, рокситромицин – С (запрещено), джозамицин – В (применяется при хламидийной инфекции у беременных).
Фторхинолоны – С
Триметоприм – С, D первый триместр
Сульфаметоксазол – С, D последний триместр

Таблица 2. Антибактериальная терапия инфекций нижних отделов МП у беременных в России (Чилова Р.А., 2006 г.)

Фосфомицин	41,8%
Нитроксолин	8%
Нитрофураны	8,2% (фуразолидон – 6,4%)
Фторхинолоны	6,8%
Амоксициллин/клавуланат	6,4%
Цефалоспорины	5,2% (ЦС-I – 1,9%)
Аминогликозиды	4,6%
Аминопенициллины	4,1%
Сульфаниламиды, Тетрациклины, Нитроимидазолы и др.	< 3%

в течение 7-10 дней (амоксициллина клавуланата 375-625 мг 2-3 р/сут; нитрофуранов – нитрофурантоин 100 мг 4 р/сут – 7 дней **(только II триместр)**).

В России проведено исследование по применению различных препаратов для лечения неосложненных инфекций нижних мочевых путей у беременных, данные представлены в таблице 2. При этом **частота неправильных назначений составляла 48%!!!**

В настоящее время инфекционные заболевания мочеполовой системы у женщин отличаются полиэтиологичностью, стертой клинической картиной, высокой частотой микст-инфекции и склонностью к рецидивированию, что требует комплексного подхода к диагностике и лечению. Решению проблемы антибактериальной терапии в акушерстве и гинекологии могут способствовать: создание государственных стандартов и строгое их соблюдение; создание экспертного совета по пересмотру стандартов; осознание врачами принципов доказательной медицины. **ЭФ**

