



Принципы антибиотикотерапии неосложненной мочевой инфекции в условиях возрастающей резистентности

К.Б. Колонтарев

Адрес для переписки: Константин Борисович Колонтарев, kb80@yandex.ru

В статье приведены данные по эпидемиологии цистита, наиболее частым возбудителям заболевания, описаны современные механизмы развития резистентности к антибактериальным препаратам. Несмотря на наличие большого количества тщательно разработанных и основанных на доказательствах руководств по лечению мочевой инфекции, в стационарной и амбулаторной практике продолжается необоснованное и неправильное назначение антибактериальных препаратов. Подчеркивается, что при назначении антимикробной терапии необходимо учитывать множество факторов: чувствительность к препарату возбудителя мочевой инфекции, наличие инфекций в анамнезе, лекарственное взаимодействие, возможные побочные эффекты и др. Рассматривается возможность профилактики рецидивирующей мочевой инфекции с помощью препаратов клюквы (содержание проантоцианидинов клюквы не менее 36 мг/сут). Отмечается, что применение низких доз антибактериальных препаратов для профилактики рецидивов мочевой инфекции оправдано только при неэффективности иных методов.

Ключевые слова: мочевая инфекция, цистит, резистентность, антибактериальная терапия, профилактика, фосфомицин, нитрофурантоин, проантоцианидины клюквы

Введение

Цистит – одно из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, которым страдают женщины, как правило, репродуктивного возраста (частота инфекции среди женщин старше 40 лет существенно ниже). Следует отметить, что более 50% женщин в течение жизни как минимум один раз переносят неосложненную инфекцию мочевых путей. Не подлежат сомнению значительные социально-экономические последствия инфекций мочевых путей [1–3]. Острый неосложненный бактериальный цистит является весьма распространенной проблемой в амбулаторной медицинской практике во всем мире. По данным статистических исследований, проведенных в США, ежегодно регистрируется около 8,6 млн случаев обращений по поводу данного заболевания, обеспечение адекватной терапии потребовало затрат в 1,6 млн долларов [1]. Симптоматика острого цистита сохраняется в среднем



в течение 6,1 дня и выражается в 1,2 дня потери трудоспособности в результате заболевания [1]. В 59% случаев пациенты с острым циститом обращаются за помощью в поликлинику, в 23% – в экстренном порядке в стационар [1]. Причиной цистита могут быть многочисленные возбудители, такие как *Staphylococcus saprophyticus* и любой представитель семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus mirabilis*). На сегодняшний день наиболее частым возбудителем цистита остается *Escherichia coli* (65–95% случаев). Учитывая данный факт, большинство исследований механизмов резистентности микроорганизмов направлено на изучение именно *Escherichia coli* [4–6].

Некоторые вопросы современной резистентности микроорганизмов

Последнее издание Руководства по лечению неосложненного цистита и пиелонефрита IDSA (Infectious Disease Society of America – Американское общество специалистов по инфекционным болезням) уделяет большое внимание резистентности микроорганизмов, вызывающих неосложненный цистит [7]. Данное руководство проводит параллели между назначением антимикробных препаратов и развитием резистентности возбудителей как побочного эффекта от их применения. Так, например, в географических регионах, в которых фторхинолоны назначают по широкому спектру показаний (в основном для лечения инфекции дыхательных путей), наблюдается повышенная устойчивость *Escherichia coli* к этому классу антибиотиков [8]. Несмотря на наличие большого количества тщательно разработанных и основанных на доказательствах руководств по лечению мочевого инфекции, в настоящее время в стационарах и амбулаторной практике нередко продолжается необоснованное и неправильное назначение антибактериальных препаратов [9, 10].

Известны следующие биохимические механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам [11]:

- модификация мишени действия;
- инактивация антибиотика;
- активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс);
- нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки;
- формирование метаболического «шунта».

С одной стороны, множество механизмов резистентности является результатом хромосомной мутации. В результате вырабатывается способность микроорганизма выживать в условиях повышенного селективного действия препарата и наблюдается распространение резистентного клона [12]. С другой – плазмидо-локализованные гены предоставляют высокомолекулярный альтернативный механизм резистентности, приобретающий все большую популярность. Микробы обладают способностью обмениваться кодированными генами между членами одного или разных семейств. При плазмидной локализации генов происходит быстрое внутри- и межвидовое распространение резистентности. Примером такого механизма может служить нечувствительность *Klebsiella pneumoniae* к карбапенемам и *Enterobacteriaceae* к фторхинолонам. Следовательно, микроорганизм обладает способностью выживать под действием определенного антибиотикального агента, что приводит к повышенному распространению данного микроорганизма [11, 12]. Более того, плазмиды зачастую содержат гены с информацией о резистентности ко многим антибактериальным агентам, таким образом, бактерия, устойчивая к одному препарату, скорее всего, будет устойчива и ко многим другим [5, 6]. Наиболее распространенным механизмом устойчивости микроорганизмов к бета-лактамам является их ферментативная ин-

активация в результате гидролиза одной из связей бета-лактамного кольца ферментами бета-лактамазами. К настоящему времени описано более 200 ферментов, различающихся по следующим практически важным свойствам:

1. Субстратный профиль (способность к преимущественному гидролизу тех или иных бета-лактамов, например, пенициллинов, или цефалоспоринов, или тех и других в равной степени).

2. Локализация кодирующих генов (плазмидная или хромосомная). Эта характеристика определяет эпидемиологию резистентности. При плазмидной локализации генов происходит быстрое внутри- и межвидовое распространение резистентности, при хромосомной – наблюдается распространение резистентного клона.

3. Чувствительность к применяющимся в медицинской практике ингибиторам: клавулановой кислоте, сульбактаму и тазобактаму. Резистентность, вызванная бета-лактамазами расширенного спектра (БЛРС), заслуживает отдельного упоминания. БЛРС – семейство гидролитических плазмидных ферментов, инактивирующих пенициллины и цефалоспорины III и в меньшей степени IV поколения. Изначально БЛРС встречались среди штаммов *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, однако позже данные ферменты были выявлены во многих грамотрицательных штаммах. В настоящее время практически невозможно определить как национальную, так и глобальную распространенность БЛРС, возможно лишь предположить, что данный показатель значимо варьирует в зависимости от географического региона [6].

На сегодняшний день карбапенемрезистентные штаммы *Enterobacteriaceae* встречаются все чаще и чаще из-за появления и активного действия карбапенемаз. Как и БЛРС, данные вещества являются бета-лактамазами, обладающими способностью инактивировать не только пенициллины и цефалоспорины, но



и карбапенемы. Двумя наиболее клинически важными карбапенемазами являются *Klebsiella pneumoniae carbapenemasa* (карбапенемаза *Klebsiella pneumoniae*, КРС) и the New Delhi metallo-beta-lactamase-1 (металло-бета-лактамаза из Нью-Дели, NDM-1). КРС определяется у многих микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*, включая *Escherichia coli*, и у многих других микроорганизмов, например, *Pseudomonas aeruginosa*. Впервые КРС была обнаружена в Северной Каролине (North Carolina) в 2001 г. [13]. Данные бактерии обычно устойчивы не только к бета-лактамам, цефалоспорином и карбапенемам, но и к хинолонам и аминогликозидам [14]. Сначала считалось, что КРС изолированно встречается только на территории США. Однако в 2005 г. КРС была выявлена во Франции у пациента, недавно выписавшегося из стационара США [14, 15]. Данный фермент кодируется двумя различными генами, локализованными в плазидах, что обуславливает его быстрое распространение [13]. Другой важный факт заключается в том, что стандартные методы определения резистентности не способны обнаружить КРС. Чувствительность тестов для оценки резистентности к меропенему и имипенему не достаточна для определения наличия устойчивости к карбапенемам *in vitro* [13]. Наивысшую чувствительность показал тест к эртапенему. Для определения возможной резистентности в случае наличия повышенной минимальной ингибирующей концентрации (МИК) карбапенемов следует проводить модифицированный тест Hodge (Modified Hodge Test for Carbapenemase Detection in Enterobacteriaceae Background – Модифицированный тест Hodge для выявления карбапенемазы в культуре энтеробактерий) [14]. Данный тест является весьма сложным для выполнения, поэтому существует вероятность того, что во многих лабораториях он не будет применяться. Это не поз-

волит оценить резистентность, обусловленную действием КРС. NDM-1 впервые была выделена у пациента, госпитализированного в 2007 г. в Нью-Дели, Индия [16]. С того времени большинство случаев действия NDM-1 было выявлено именно в Индии. Однако к 2010 г. данный механизм резистентности был обнаружен по всему миру, за исключением центральных и южных регионов США [17]. К июню 2012 г. в США было отмечено всего 13 случаев выявления NDM-1 [16]. Микробы с наличием механизма резистентности, обусловленным действием NDM-1, обычно чувствительны к действию колистина, а также вероятнее всего чувствительны к тиджециклину и фосфомицину [17]. Ген NDM-1 переносится большим количеством различных плазмид, некоторые из которых весьма мобильны, что обуславливает перенос гена NDM-1 даже между далеко родственными грамотрицательными микроорганизмами [17]. Бактерии с наличием NDM-1 способны контаминировать воду и природные ресурсы [18]. Благодаря подобным новым механизмам резистентности, профили резистентности продолжают динамично развиваться и изменяться [5]. Например, общая резистентность *Escherichia coli* на сегодняшний день выше в Португалии и Испании по сравнению с североевропейскими странами и Канадой [4]. Определить локальную резистентность в том или ином лечебном учреждении порой даже сложнее, нежели национальную резистентность [19, 20]. По разным причинам возможно серьезное преувеличение частоты устойчивости бактерий. Несмотря на это, IDSA рекомендует не применять антибактериальные препараты, чувствительность к которым ниже 80% [7].

Терапия неосложненной мочевого инфекции в условиях возрастающей резистентности

При выборе антибактериального препарата для лечения неосложненного цистита следует

принимать во внимание анамнез пациента, наличие аллергии и непереносимости, учитывать беременность и период лактации, а также лекарственное взаимодействие и возможные побочные эффекты.

Нитрофурантоин

Нитрофурантоин является инактивным антисептиком, активизирующим микроорганизмами в основном в моче. Производится в трех вариантах в зависимости от величины кристаллов. Микрокристаллическая форма нитрофурантоина быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и поэтому используется редко [21]. Макрокристаллический нитрофурантоин (Макродантин) всасывается значительно медленнее за счет большей величины молекул. Третья форма препарата, также известная как нитрофурантоин с модифицированным высвобождением (Макробид), состоит из нитрофурантоина моногидрата (75%) и макрокристаллов (25%), что обеспечивает формирование в желудке гелевой основы, отвечающей за медленное высвобождение препарата [22].

Биодоступность резко увеличивается при приеме нитрофурантоина во время еды [22]. В результате быстрого выведения препарата почками терапевтический уровень концентрации препарата в крови достигается редко, объясняя невозможность применения данного антисептика для лечения пиелонефрита, паранефрита, а также простатита. Уровень клиренса препарата пропорционален клиренсу креатинина, что обуславливает необходимость коррекции дозы при нарушенной функции почек [23]. Нитрофурантоин с модифицированным высвобождением и макрокристаллическая форма нитрофурантоина одинаково выделяются с мочой [22]. Наиболее часто побочные эффекты применения нитрофурантоина наблюдаются со стороны ЖКТ: тошнота, рвота и диарея [23]; макрокристаллическая форма препа-



рата переносится лучше [21, 23]. Нитрофурантоин окрашивает мочу в коричневый цвет. Реже встречаются такие побочные эффекты, как судороги мышц нижних конечностей, лихорадка, изменение в составе крови, гепатиты. Все эти состояния самостоятельно регрессируют при отмене приема препарата. Было зарегистрировано несколько случаев невропатии, в основном у пациентов с хроническими заболеваниями почек. Кроме того, было отмечено развитие острой пневмонии, разрешившейся без лечения после отмены препарата [23]. Оценить уровень хронического токсического легочного эффекта нитрофурантоина очень трудно. По всей видимости, уровень весьма низок. Например, частота хронических легочных реакций, связанных с приемом нитрофурантоина, составила 2,0, 5,3 и 3,4% от всех побочных эффектов, отмеченных в Великобритании, Швеции и Голландии в течение 30 лет соответственно [24]. Ретроспективный анализ побочных эффектов при приеме нитрофурантоина, выполненный в клинике Мейо, указал на преобладающее количество женщин (94%) пожилого возраста (средний возраст – 72 года) и пациентов с наличием в анамнезе профилактической терапии низкими дозами препарата (средняя длительность терапии – 23 месяца) [25]. Терапия нитрофурантоином сопровождается большим числом разнообразных пороков развития плода при приеме препарата в первом триместре беременности. Именно поэтому этот препарат не рекомендован в течение первого триместра беременности при наличии альтернативы [26]. Предписывается также отказ от использования нитрофурантоина в сроки между 38-й неделей гестации и родами по причине риска развития гемолитической анемии [22]. Несмотря на ограниченное количество данных, прием препарата, видимо, возможен в период лактации начиная с месячного возраста при отсутствии дефицита глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы [27].

При применении нитрофурантоина следует отказаться от приема флуконазола, поскольку есть данные об усугублении печеночной и легочной токсичности [28]. Прием антацидов, содержащих магний, также может привести к снижению всасывания и выделения с мочой нитрофурантоина [22]. Микроорганизмы редко демонстрируют устойчивость к данному препарату. Тем не менее некоторые штаммы *Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* и *Klebsiella* могут обладать существенной резистентностью [23]. Была изучена эффективность макрокристаллического нитрофурантоина в сравнении с другими препаратами. Так, трехдневный курс низкодозного ципрофлоксацина оказался эффективнее в отношении эрадикации микроорганизмов, но по частоте клинического выздоровления препараты были равны [29]. Не было отмечено каких-либо различий при сравнении 5-дневного курса нитрофурантоина с 7-дневным курсом триметоприма-сульфаметоксазола [30].

Триметоприм-сульфаметоксазол
Триметоприм-сульфаметоксазол (ко-тримоксазол, Бактрим, Септра) впервые был представлен в качестве комбинированного препарата в 1970-х гг. Препарат в два этапа ингибирует синтез бактериальной клеткой фолатов, обеспечивая бактериостатический эффект. Триметоприм-сульфаметоксазол всасывается в ЖКТ, обладает периодом полураспада 10 часов и выделяется почками на 25–60% в первые 24 часа [23]. Побочные эффекты препарата разнообразны, чаще всего это явления со стороны ЖКТ и сыпь различной степени выраженности вплоть до синдрома Стивенса – Джонсона и токсического эпидермального некролиза. Триметоприм-сульфаметоксазол может быть причиной разнообразных анемий, тромбоцитопении и редко – метгемоглобинемии [23]. При назначении данного препарата может развиваться ги-

перкалиемия. Данный эффект обусловлен снижением уровня элиминации калия из дистального отдела нефрона и потенцируется сниженным уровнем клубочковой фильтрации, сопутствующим применением ингибиторов ангиотензинпревращающих ферментов, блокаторов ангиотензиновых рецепторов или блокаторов альдостерона [31]. Пожилой возраст – фактор риска развития гиперкалиемии при приеме триметоприма-сульфаметоксазола. Выраженная гиперкалиемия (более 5,5 ммоль/л) была отмечена у 21% пациентов в стационаре [32]. У амбулаторных пациентов данное состояние наблюдалось гораздо реже, его частота составила лишь 6% после 5-дневного приема препарата [33].

Триметоприм-сульфаметоксазол заслуживает отдельного упоминания в отношении взаимодействия с другими лекарственными препаратами. Оба компонента независимо ингибируют действие ферментов P450, приводя тем самым к многочисленным взаимодействиям. Препарат ингибирует метаболизм варфарина и ассоциирован с риском развития кровотечения из ЖКТ при сочетании с варфарином. Причем риск в данном случае в 3 раза выше по сравнению с комбинацией варфарина с любым другим антимикробным агентом [34]. К другим эффектам относятся развитие гипогликемии (сочетание с препаратами сульфаниламочевин) [23, 31], панцитопении (метотрексат) и выраженная токсичность (антиконвульсанты) [23]. При применении триметоприма-сульфаметоксазола в первом триместре беременности вероятно негативное воздействие на плод, выражающееся в повреждении различных органов и систем. Начиная с 32-й недели беременности препарат также оказывает резко негативное воздействие на плод, что не позволяет рекомендовать его прием в указанные периоды [31]. Триметоприм-сульфаметоксазол, однако, может применяться во время лактации [31, 35].

урология



Механизмы резистентности к триметоприму-сульфаметоксазолу могут развиться в результате хромосомных мутаций, но в общем основаны на действиях плазмид, что обуславливает резкие различия в уровне устойчивости в разных географических регионах [23]. Например, европейское исследование ECO SENS выявило резистентность *Escherichia coli* к триметоприму-сульфаметоксазолу в Португалии в 26,7% случаев неосложненной мочевой инфекции и лишь в 9,5% случаев в Австрии [4]. В России чувствительность штаммов *Escherichia coli* к данному препарату низкая, что не позволяет широко применять его для лечения неосложненной мочевой инфекции. Исследования, сравнивающие эффективность применения триметоприма-сульфаметоксазола для лечения мочевой инфекции с другими антибактериальными препаратами, показали схожую эффективность при сравнении с нитрофурантоином [29], ципрофлоксацином [29] и фосфомицином [36].

Фосфомицин

Фосфомицин является ингибитором синтеза клеточной стенки, структурно не принадлежащим ни к одному из известных классов антибиотиков [37]. Препарат эффективен в отношении большинства уропатогенов [38]. Обладает приблизительно 40%-ной биодоступностью совместно с 4-часовым периодом полувыведения. Активный препарат выделяется почками с уровнем концентрации в моче, превышающим МИК большинства патогенов [37, 39]. Фосфомицин одобрен для лечения неосложненной мочевой инфекции при однократном приеме 3 г препарата [37, 39]. При таком режиме дозирования нет необходимости в коррекции дозировки у больных с почечной или печеночной недостаточностью [40]. Побочные эффекты при приеме 3 г препарата обычно умеренные и разрешаются самостоятельно спустя 1–2 дня (диарея,

тошнота, боль в животе, головная боль и головокружение) [41]. В одном из исследований при изучении историй болезни более чем 800 пациентов побочные эффекты были отмечены лишь у 6,1% больных [42]. Ни один случай не был признан тяжелым [43]. Прием препарата обычно не сопровождается нежелательными взаимодействиями, за исключением совместного применения с метоклопрамидом, способным привести к снижению концентрации фосфомицина в крови и моче [40]. Применение фосфомицина безопасно во время беременности [37]. Ограниченное количество публикаций свидетельствует о безопасности применения препарата во время лактации, несмотря на незначительное содержание препарата в грудном молоке [27]. Резистентность к фосфомицину развивается крайне редко [43] и обусловлена сниженной доставкой препарата в бактерию [39], а также ферментативной модификацией препарата [40]. Более того, многие штаммы, резистентные к другим антибиотикам, включая БЛРС-продуцирующие штаммы *Escherichia coli*, чувствительны к фосфомицину [44].

Фторхинолоны

Ципрофлоксацин и левофлоксацин – фторированные хинолоны – наиболее часто (и неправильно) используются для эмпирической терапии мочевой инфекции [10]. Бактерицидный эффект фторхинолонов обусловлен таргетным воздействием на ДНК-гиразу и топоизомеразу IV [23]. Фторхинолоны очень хорошо всасываются при приеме внутрь, обладают периодом полувыведения около 4 часов [23]. По своему фармакокинетическому профилю действия препарата замедленного высвобождения, применяющегося однократно, идентично эффекту препарата, принимая который нужно дважды в день [45]. Ципрофлоксацин выводится в основном почками, что может привести к повышенной концентрации данного препарата в моче [23].

Наиболее часто побочные эффекты отмечаются со стороны ЖКТ (до 17% случаев) с преобладанием тошноты или иной формы дискомфорта. Среди фторхинолонов ципрофлоксацин чаще всего является причиной развития колита, ассоциированного с *Clostridium difficile*. Другая группа побочных эффектов наблюдается со стороны центральной нервной системы (умеренная головная боль, особенно при совместном применении с теофиллином или нестероидными противовоспалительными средствами) и кожи (сыпь). Известен редкий побочный эффект фторхинолонов в отношении сухожилий (разрыв). В одном исследовании было отмечено повреждение сухожилий в 3,2 случаях из 1000 пациентов в возрасте старше 60 лет [46]. Прием кортикостероидов является дополнительным фактором риска повреждения сухожилий. Ципрофлоксацин противопоказан во время беременности из-за высокого риска развития артропатий у плода [23, 47]. Не было отмечено каких-либо нежелательных явлений при приеме препарата во время лактации [35].

Что касается взаимодействия с другими лекарственными препаратами, следует отметить способность ципрофлоксацина потенцировать действие теофиллина и усиливать токсический эффект [23].

Резистентность к фторхинолонам развивается вторично в результате модификации мишени действия или активного выведения антибиотика из клетки [23] и может быть медирирована генами посредством плазмид [47].

Профилактическая терапия

Рецидивирующая мочевая инфекция Известно, что у 26,6% женщин с первичным эпизодом мочевой инфекции в течение 6 месяцев заболевание рецидивирует [48]. Частота рецидивов составляет в среднем 2,6 эпизода на пациентку в год (0,3–7,6 эпизода) [49]. При этом эпизоды рецидива сконцентрированы во времени: наиболь-



шая вероятность рецидива велика сразу после первичного эпизода [49]. Чаще всего рецидивирует инфекция, вызванная *Escherichia coli* [50]. Факторы риска рецидива мочевого инфекции схожи с таковыми при первом эпизоде: половой акт [50–52], новый половой партнер [51], применение диафрагмы, маточного колпачка или спермицидов [50, 53]. Дополнительными факторами риска являются развитие первого эпизода мочевого инфекции у женщин моложе 15 лет [51], материнский или семейный анамнез [51, 54] и наличие инфекции в анамнезе [52, 55]. Анатомические особенности также играют важную роль в развитии рецидивирующей мочевого инфекции: ей подвержены пациентки с более коротким уретроанусным расстоянием [56].

Пробиотики

Популярность пробиотиков пришла на антибактериальную эру и период роста резистентности микроорганизмов; однако в настоящее время ни один из пробиотиков не одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для применения в качестве лекарственного средства [57]. Безопасность применения лактобактерий была подтверждена в исследованиях с использованием иммунокомпетентных штаммов [58]. Доказательства эффективности применения пробиотиков для предотвращения развития урогенитальной инфекции не обладают высокой степенью достоверности, однако имеются сведения о возможных механизмах их профилактического применения. К ним относятся моделирование иммунности штамма, антиадгезивная активность [59] и моделирование роста/колонизации микроорганизмов [58].

Сравнение пациентов, страдающих рецидивирующей мочевого инфекцией, и пациентов без таковой показало, что первая группа пациентов менее под-

вержена колонизации H_2O_2 -продуцирующими штаммами лактобактерий и более подвержена колонизации интроитуса штаммами *Escherichia coli* [60]. В обзоре литературы 2008 г. были проанализированы 4 исследования, изучавших эффективность лактобактерий в профилактике развития мочевого инфекции. При этом только в одном исследовании был отмечен положительный результат (снижение частоты развития эпизодов мочевого инфекции) [61]. В рандомизированном исследовании, в котором сравнивали эффективность применения лактобактерий и триметопримасульфаметоксазола, антибактериальный препарат имел преимущество перед пробиотиком [62]. Таким образом, с одной стороны, назначение пробиотиков для профилактики рецидивирующей мочевого инфекции не может быть с уверенностью рекомендовано, пока не будут проведены крупные рандомизированные исследования. С другой стороны, применение данных препаратов безвредно и может принести индивидуальную пользу.

Проантоцианидины клюквы

Препараты клюквы очень часто используются для лечения и профилактики мочевого инфекции. Антиадгезивная активность экстракта клюквы была доказана *ex vivo* и *in vivo* в отношении *Escherichia coli* [63]. Возможность применения различных форм и концентраций клюквы с целью профилактики мочевого инфекции изучалась в многочисленных исследованиях, при этом были получены противоречивые результаты. В 2012 г. в обзоре литературы Cochrane было подтверждено снижение относительного риска развития инфекции на 0,62 у женщин и детей, пьющих клюквенный сок [64]. Другое рандомизированное исследование по сравнению применения клюквенного сока и плацебо не выявило каких-либо различий во времени до развития следующего эпизода мочевого инфекции [65]. Еще в одной работе было установ-

лено, что препараты клюквы уступают ко-тримоксазолу при прямом сравнении в отношении профилактики инфекции [66].

Несмотря на разносторонние результаты исследований, препараты клюквы отличаются высокой безопасностью. Многие урологические ассоциации всего мира рекомендуют прием препаратов клюквы для профилактики развития мочевого инфекции. На кафедре урологии МГМСУ в период с 2011 по 2012 г. изучалась эффективность стандартизированного препарата клюквы Монурель (зарегистрирован как БАД), содержащего 36 мг проантоцианидинов (ПАЦ), у пациенток с рецидивирующей формой мочевого инфекции. В данное проспективное исследование были включены пациентки ($n=21$) в возрасте 18–24 лет, перенесшие более 2 эпизодов мочевого инфекции за предшествующие 6 месяцев и имеющие на момент включения в исследование симптомы неосложненной инфекции нижних мочевых путей. Бактериологическим пороговым значением являлось наличие положительного результата бактериологического исследования мочи (более 1000 КОЕ/мл). Всем пациенткам была проведена антибактериальная терапия препаратами, определенными по результатам проведенного бактериологического исследования. Одновременно всем пациенткам был назначен препарат Монурель по схеме: 1 капсула 1 раз в день. По завершении курса антибактериальной терапии и после купирования симптомов мочевого инфекции прием препарата клюквы был продолжен в течение трех месяцев. Период наблюдения составил 6 месяцев. Контрольный бактериологический анализ мочи проводился в сроки 1, 3 и 6 месяцев наблюдения. Спустя месяц после начала терапии ни одна из пациенток не отмечала симптомов мочевого инфекции. Результаты бактериологического исследования не выявили значення концентрации возбудителя > 1000 КОЕ/мл ни в одном случае. Аналогичные результаты были получены спустя три месяца на-

урология



блюдения. Спустя 6 месяцев в двух случаях были выявлены концентрации возбудителя > 1000 КОЕ/мл, однако симптомов мочевого инфекции не было отмечено ни в одном случае. За все время проведения исследования не отмечалось каких-либо побочных эффектов, что свидетельствует о высокой безопасности стандартизированного препарата клюквы Монурель и подтверждает результаты целого ряда проведенных ранее исследований по изучению профиля безопасности препаратов клюквы. Результаты клинических исследований, а также опыт применения стандартизированного препарата клюквы Монурель позволяют говорить об эффективном профилактическом действии клюквы в отношении мочевого инфекции (содержание ПАЦ не менее 36 мг/сут). Механизм профилактического и лечебного действия ПАЦ клюквы при инфекциях мочевых путей может заключаться в следующем:

- ПАЦ ингибируют связывание уропатоенов с фимбриями Р-типа посредством маннозоспецифичных, лектиноподобных структур с маннозоподобными остатками на клетках слизистой оболочки (ингибирование Р-фимбрий обратимо);
- ПАЦ, по некоторым данным, способствуют отделению Р-фимбрий от бактерий. В то же время другие исследователи утверждают, что плотность Р-фимбрий не меняется;
- ПАЦ ингибируют I-фимбрию (один из возможных механизмов).

Заключение

Принимая во внимание возрастающую антибиотикорезистентность, антимикробные препараты необходимо выбирать с особой тщательностью, учитывая многочисленные факторы. Во всех современных руководствах подчеркивается необходи-

мость применения препаратов лишь в условиях наличия к ним чувствительности инфекционных возбудителей. Для лечения неосложненной мочевого инфекции следует применять антибактериальные препараты с минимальным риском развития устойчивости (фосфомицин, нитрофурантоин). Фторхинолоны и антибактериальные препараты широкого спектра действия не должны использоваться для лечения мочевого инфекции в качестве препаратов первой линии. Рассматривается возможность профилактики рецидивирующей мочевого инфекции с помощью препаратов клюквы (содержание проантоцианидинов клюквы не менее 36 мг/сут). Для профилактической терапии рецидивирующей мочевого инфекции применение низких доз антибактериальных препаратов оправдано лишь при неэффективности использования иных методов. ☺

Литература

1. Schappert S.M., Rechtsteiner E.A. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007 // Vital Health Stat. 13. 2011. Vol. 169. P. 1–38.
2. Foxman B., Barlow R., D'Arcy H. et al. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs // Ann. Epidemiol. 2000. Vol. 10. № 8. P. 509–515.
3. Foxman B., Frerichs R.R. Epidemiology of urinary tract infection: I. Diaphragm use and sexual intercourse // Am. J. Public Health. 1985. Vol. 75. № 11. P. 1308–1313.
4. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project // J. Antimicrob. Chemother. 2003. Vol. 51. № 1. P. 69–76.
5. Khawcharoenporn T., Vasoo S., Ward E. et al. High rates of quinolone resistance among urinary tract infections in the ED // Am. J. Emerg. Med. 2012. Vol. 30. № 1. P. 68–74.
6. Kahlmeter G., Poulsen H.O. Antimicrobial susceptibility of Escherichia coli from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO SENS study revisited // Int. J. Antimicrob. Agents. 2012. Vol. 39. № 1. P. 45–51.
7. Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G. et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases // Clin. Infect. Dis. 2011. Vol. 52. № 5. P. e103–120.
8. Johnson L., Sabel A., Burman W.J. et al. Emergence of fluoroquinolone resistance in outpatient urinary Escherichia coli isolates // Am. J. Med. 2008. Vol. 121. № 10. P. 876–884.
9. Grover M.L., Bracamonte J.D., Kanodia A.K. et al. Assessing adherence to evidence-based guidelines for the diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infection // Mayo Clin. Proc. 2007. Vol. 82. № 2. P. 181–185.
10. Kallen A.J., Welch H.G., Sirovich B.E. Current antibiotic therapy for isolated urinary tract infections in women // Arch. Intern. Med. 2006. Vol. 166. № 6. P. 635–639.
11. Tenover F.C. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria // Am. J. Med. 2006. Vol. 119. № 6. Suppl. 1. P. S3–10.
12. Opal S., Pop-Vicas A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria // Mandell, Douglas, and Bennet's principles and practice of infectious disease. Vol. 1. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010.
13. Arnold R.S., Thom K.A., Sharma S. et al. Emergence of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing bacteria // South. Med. J. 2011. Vol. 104. № 1. P. 40–45.
14. Gupta N., Limbago B.M., Patel J.B. et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention // Clin. Infect. Dis. 2011. Vol. 53. № 1. P. 60–67.
15. Naas T., Nordmann P., Vedel G. et al. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC in a Klebsiella pneumoniae isolate from France // Antimicrob. Agents Chemother. 2005. Vol. 49. № 10. P. 4423–4424.
16. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae containing New Delhi metallo-beta-lactamase in two patients Rhode Island, March 2012 // www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6124a3.htm



17. Nordmann P., Poirel L., Walsh T.R. et al. The emerging NDM carbapenemases // Trends Microbiol. 2011. Vol. 19. № 12. P. 588–595.
18. Wilson M.E., Chen L.H. NDM-1 and the role of travel in its dissemination // Curr. Infect. Dis. Rep. 2012. Vol. 14. № 3. P. 213–226.
19. Miller L.G., Tang A.W. Treatment of uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance // Mayo Clin. Proc. 2004. Vol. 79. № 8. P. 1048–1053.
20. Richards D.A., Toop L.J., Chambers S.T. et al. Antibiotic resistance in uncomplicated urinary tract infection: problems with interpreting cumulative resistance rates from local community laboratories // N. Z. Med. J. 2002. Vol. 115. № 1146. P. 12–14.
21. Brumfitt W., Hamilton-Miller J.M. Efficacy and safety profile of long-term nitrofurantoin in urinary infections: 18 years' experience // J. Antimicrob. Chemother. 1998. Vol. 42. № 3. P. 363–371.
22. MACROBID (nitrofurantoin monohydrate and nitrofurantoin, macrocrystalline) capsule / DailyMed Current Medication Information // www.dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=1971e893-5fdb-41e3-a1e9-5e52deed03d1
23. Petri W. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. N.Y.: McGraw-Hill, 2011.
24. Penn R.G., Griffin J.P. Adverse reactions to nitrofurantoin in the United Kingdom, Sweden, and Holland // Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.). 1982. Vol. 284. № 6327. P. 1440–1442.
25. Mendez J.L., Nadrous H.F., Hartman T.E. et al. Chronic nitrofurantoin-induced lung disease // Mayo Clin. Proc. 2005. Vol. 80. № 10. P. 1298–1302.
26. ACOG Committee Opinion No. 494. Sulfonamides, nitrofurantoin, and risk of birth defects // Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 117. № 6. P. 1484–1485.
27. Drugs and lactation database / LactMed, 2010 // www.toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT
28. Linnebur S.A., Parnes B.L. Pulmonary and hepatic toxicity due to nitrofurantoin and fluconazole treatment // Ann. Pharmacother. 2004. Vol. 38. № 4. P. 612–616.
29. Iravani A., Klimberg I., Briefer C. et al. A trial comparing low-dose, short-course ciprofloxacin and standard 7 day therapy with co-trimoxazole or nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection // J. Antimicrob. Chemother. 1999. Vol. 43. Suppl. A. P. 67–75.
30. Gupta K., Hooton T.M., Roberts P.L. et al. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women // Arch. Intern. Med. 2007. Vol. 167. № 20. P. 2207–2212.
31. Ho J.M., Juurlink D.N. Considerations when prescribing trimethoprim-sulfamethoxazole // CMAJ. 2011. Vol. 183. № 16. P. 1851–1858.
32. Alappan R., Perazella M.A., Buller G.K. Hyperkalemia in hospitalized patients treated with trimethoprim-sulfamethoxazole // Ann. Intern. Med. 1996. Vol. 124. № 3. P. 316–320.
33. Alappan R., Buller G.K., Perazella M.A. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy in outpatients: is hyperkalemia a significant problem? // Am. J. Nephrol. 1999. Vol. 19. № 3. P. 389–394.
34. Fischer H.D., Juurlink D.N., Mamdani M.M. et al. Hemorrhage during warfarin therapy associated with cotrimoxazole and other urinary tract anti-infective agents: a population-based study // Arch. Intern. Med. 2010. Vol. 170. № 7. P. 617–621.
35. Ressel G. AAP updates statement for transfer of drugs and other chemicals into breast milk. American Academy of Pediatrics // Am. Fam. Physician. 2002. Vol. 65. № 5. P. 979–980.
36. Minassian M.A., Lewis D.A., Chattopadhyay D. et al. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women // Int. J. Antimicrob. Agents. 1998. Vol. 10. № 1. P. 39–47.
37. Deck D., Winston L. Beta-lactam and other cell wall and membrane-active antibiotics // Basic and clinical pharmacology / Ed. by B. Katzung, S. Masters, A. Trevor. 12th ed. N.Y.: McGraw-Hill, 2012.
38. Giesen L.G., Cousins G., Dimitrov B.D. et al. Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs // BMC Fam. Pract. 2010. Vol. 11. P. 78.
39. Trevor A., Katzung B., Masters S. Beta-lactam antibiotics and other cell wall synthesis inhibitors // Pharmacology: examination and board review. 9th ed. N.Y.: McGraw-Hill, 2010.
40. Michalopoulos A.S., Livaditis I.G., Gougoutas V. The revival of fosfomycin // Int. J. Infect. Dis. 2011. Vol. 15. № 11. P. e732–739.
41. Patel S.S., Balfour J.A., Bryson H.M. Fosfomycin trometamine. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections // Drugs. 1997. Vol. 53. № 4. P. 637–656.
42. Naber K.G. Fosfomycin trometamol in treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in adult women: an overview // Infection. 1992. Vol. 20. Suppl. 4. P. S310–312.
43. Reeves D.S. Fosfomycin trometamol // J. Antimicrob. Chemother. 1994. Vol. 34. № 6. P. 853–858.
44. Falagas M.E., Kastoris A.C., Kapaskelis A.M. et al. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review // Lancet Infect. Dis. 2010. Vol. 10. № 1. P. 43–50.
45. Henry D.C. Jr., Bettis R.B., Riffer E. et al. Comparison of once-daily extended release ciprofloxacin and conventional twice-daily ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infection in women // Clin. Ther. 2002. Vol. 24. № 12. P. 2088–2104.
46. Van der Linden P.D., Sturkenboom M.C., Herings R.M. et al. Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: case-control study // BMJ. 2002. Vol. 324. № 7349. P. 1306–1307.
47. Deck D., Winston L. Sulfonamides, trimethoprim, quinolones // Basic and clinical pharmacology. 12th ed. N.Y.: McGraw-Hill, 2012.



48. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors // *Am. J. Public Health*. 1990. Vol. 80. № 3. P. 331–333.
49. Stamm W.E., McKevitt M., Roberts P.L. et al. Natural history of recurrent urinary tract infections in women // *Rev. Infect. Dis*. 1991. Vol. 13. № 1. P. 77–84.
50. Foxman B., Gillespie B., Koopman J. et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women // *Am. J. Epidemiol*. 2000. Vol. 151. № 12. P. 1194–1205.
51. Scholes D., Hooton T.M., Roberts P.L. et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women // *J. Infect. Dis*. 2000. Vol. 182. № 4. P. 1177–1182.
52. Hooton T.M., Scholes D., Hughes J.P. et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women // *N. Engl. J. Med*. 1996. Vol. 335. № 7. P. 468–474.
53. Fihn S.D., Latham R.H., Roberts P. et al. Association between diaphragm use and urinary tract infection // *JAMA*. 1985. Vol. 254. № 2. P. 240–245.
54. Scholes D., Hawn T.R., Roberts P.L. et al. Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women // *J. Urol*. 2010. Vol. 184. № 2. P. 564–569.
55. Ikäheimo R., Siitonen A., Heiskanen T. et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women // *Clin. Infect. Dis*. 1996. Vol. 22. № 1. P. 91–99.
56. Hooton T.M., Stapleton A.E., Roberts P.L. et al. Perineal anatomy and urine-voiding characteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections // *Clin. Infect. Dis*. 1999. Vol. 29. № 6. P. 1600–1601.
57. Drug approvals and databases / US Food and Drug Administration // www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/default.htm
58. Falagas M.E., Betsi G.I., Tokas T. et al. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: a review of the evidence from microbiological and clinical studies // *Drugs*. 2006. Vol. 66. № 9. P. 1253–1261.
59. Karlsson M., Scherbak N., Khalaf H. et al. Substances released from probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 potentiate NF- κ B activity in *Escherichia coli* stimulated urinary bladder cells // *FEMS Immunol. Med. Microbiol*. 2012. Vol. 66. № 2. P. 147–156.
60. Gupta K., Stapleton A.E., Hooton T.M. et al. Inverse association of H₂O₂-producing lactobacilli and vaginal *Escherichia coli* colonization in women with recurrent urinary tract infections // *J. Infect. Dis*. 1998. Vol. 178. № 2. P. 446–450.
61. Stapleton A.E., Au-Yeung M., Hooton T.M. et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection // *Clin. Infect. Dis*. 2011. Vol. 52. № 10. P. 1212–1217.
62. Beerepoot M.A., ter Riet G., Nys S. et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women // *Arch. Intern. Med*. 2012. Vol. 172. № 9. P. 704–712.
63. Tempera G., Corsello S., Genovese C. et al. Inhibitory activity of cranberry extract on the bacterial adhesiveness in the urine of women: an ex-vivo study // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol*. 2010. Vol. 23. № 2. P. 611–618.
64. Wang C.H., Fang C.C., Chen N.C. et al. Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Arch. Intern. Med*. 2012. Vol. 172. № 13. P. 988–996.
65. Stapleton A.E., Dziura J., Hooton T.M. et al. Recurrent urinary tract infection and urinary *Escherichia coli* in women ingesting cranberry juice daily: a randomized controlled trial // *Mayo Clin. Proc*. 2012. Vol. 87. № 2. P. 143–150.
66. Cunha B.A. Prophylaxis for recurrent urinary tract infections: nitrofurantoin, not trimethoprim-sulfamethoxazole or cranberry juice // *Arch. Intern. Med*. 2012. Vol. 172. № 1. P. 82.

Strategies of antibiotic therapy of uncomplicated urinary tract infection in the context of growing antibacterials resistance

K.B. Kolontaryov

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Urology Department

Contact person: Konstantin Borisovich Kolontaryov, kb80@yandex.ru

The article addresses epidemiology of cystitis, most frequent pathogens and current mechanisms of antibacterial resistance. Despite the number of thoroughly developed and evidence-based guidelines on urinary tract infections, unreasonable and incorrect antibacterial therapy is still very common in hospital and ambulatory 'real life' practice. It is important when planning antimicrobial treatment to take into account factors such as urinary tract pathogen susceptibility, history of previous infections, drug interactions, potential adverse effects, etc. For the prevention of recurrent urinary tract infections, cranberry products are recommended (daily dosage of cranberry-derived proanthocyanidins 36 mg or more). The author emphasizes that low-dose antibacterials may be used for the prevention of recurrent urinary tract infections only in case of ineffectiveness of other therapies.

Key words: urinary tract infection, cystitis, resistance, antibacterial therapy, prevention, fosfomycin, nitrofurantoin, cranberry-derived proanthocyanidins

Урология