



Лечение острых неосложненных инфекций нижних и верхних мочевых путей (цистита и пиелонефрита): место фторхинолонов в современных условиях

К.Л. Локшин

Адрес для переписки: Константин Леонидович Локшин, k_lokshin@hotmail.com

В статье приводятся рекомендации по рациональной антибиотикотерапии неосложненных инфекций нижних и верхних мочевых путей: острого цистита и острого неосложненного пиелонефрита легкой и средней степени тяжести. На примере клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов, обновленных в 2014 г., продемонстрировано, что фторхинолоны (левофлоксацин и ципрофлоксацин) остаются препаратами выбора в лечении различных форм неосложненных мочевых инфекций. Проведена сравнительная оценка этих наиболее широко применяемых фторхинолонов по спектру антимикробной активности, удобству приема и биодоступности при приеме внутрь.

Ключевые слова: неосложненные инфекции мочевых путей, цистит, пиелонефрит, фторхинолоны, левофлоксацин, ципрофлоксацин, Таваник

Введение

Эпидемиологические данные свидетельствуют о большой социальной значимости острых неосложненных инфекций нижних и верхних мочевых путей. На сегодняшний день мочевые инфекции являются самыми распространенными бактериальными инфекциями в мире [1]. В повседневной клинической практике чаще всего встречаются острый неосложненный цистит и острый неосложненный пиелонефрит. Так, в России ежегодно регистрируется около 36 млн случаев острого цистита (в среднем 0,5–0,7 эпизода заболевания на одну женщину в год). Заболеваемость острым пиело-

нефритом составляет 15,7 случая на 100 тыс. населения в год [2]. Инфекции мочевых путей признаются неосложненными только у небеременных женщин репродуктивного возраста, не имеющих структурных или функциональных нарушений мочевыводящего тракта и почек, без сопутствующих интеркуррентных заболеваний, способных оказывать негативное влияние на исход воспалительного процесса [3]. У некоторых категорий больных инфекция мочевых путей априори расценивается как осложненная, соответственно, к этим пациентам неприменимы диагностические и лечебные действия, показанные при «банальных» неосложненных инфекциях мо-

чевых путей. Так, осложненная инфекция мочевых путей диагностируется у пожилых людей, пациентов мужского пола и беременных. Помимо этого, в соответствии с клиническими рекомендациями Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology – EAU) инфекция мочевыводящих путей считается осложненной при наличии:

- обструкции мочевых путей;
- камней в мочевых путях;
- аномалий мочевых путей;
- пузырно-мочеточникового рефлюкса;
- госпитальной инфекции;
- вмешательства на мочевых путях в анамнезе;
- катетера или дренажа в мочевых путях;
- трансплантированной почки;
- азотемии;
- сахарного диабета;
- иммуносупрессивного состояния.

Продолжительность симптомов на момент консультации более семи дней и неэффективность адекватной антибиотикотерапии более 72 часов также переводит заболевание в разряд осложненных. Например, «банальный» острый цистит, который беспокоит пациентку на момент обращения к врачу на протяжении 10 дней, является осложненным, и к нему уже неприменимы стандартные короткие схемы лечения острого неосложненного цистита [3].



Причины рецидива инфекции нижних мочевых путей

Современная эмпирическая терапия острого неосложненного цистита короткими курсами антимикробных препаратов позволяет добиваться эрадикации возбудителей и клинического выздоровления у 90–98% пациенток [4]. Однако у 50% женщин, перенесших острый неосложненный цистит, в течение последующего года заболевание рецидивирует. У половины этих женщин количество обострений за год достигает трех и более [5, 6]. Диагноз рецидивирующего цистита в конечном итоге устанавливается у 10–20% пациенток [7]. Причин столь частого рецидивирования заболевания, по всей видимости, несколько. Одной из них, вероятно, является недостаточная эффективность терапии первичного эпизода. Другим важным фактором, способным оказывать влияние на частоту рецидивов острого неосложненного цистита, по нашему мнению, может быть различная способность как уропатогенов, так и антибактериальных средств проникать в слизистую/стенку мочевого пузыря. Например, норфлоксацин (Нолицин), относящийся к ранним фторхинолонам, не обладает достаточным тканевым накоплением и поэтому уступает по этому показателю как левофлоксацину, так и ципрофлоксацину. Еще одной причиной неудачи терапии острого цистита может быть недостаточная комплаентность. В настоящее время приверженность пациента лечению во многом определяется режимом терапии. Так, низкая приверженность терапии ципрофлоксацином может быть обусловлена невозможностью однократного приема в сутки этого антибактериального препарата. Кроме того, по мере видимого улучшения самочувствия у пациента снижается мотивация к продолжению антибактериальной терапии.

Проблема резистентности возбудителей инфекций мочевых путей

Как было сказано, одной из причин неудачной первичной антианти-

котерапии неосложненных (внебольничных) инфекций мочевых путей может быть высокий уровень резистентности возбудителей к наиболее широко используемым антибактериальным средствам в отдельно взятом регионе. Именно поэтому так важно регулярно обновлять данные об особенностях чувствительности возбудителей инфекции мочевых путей и пересматривать схемы, рекомендуемые для эмпирической антибиотикотерапии. С этой целью в настоящее время в мире регулярно проводятся многоцентровые клинические исследования.

Так, крупнейшее международное исследование ECO.SENS (n = 4734, 252 клиники в 16 странах Европы и в Канаде), закончившееся в 2003 г. [8], позволило выявить следующие закономерности. У 77,7% пациенток инфекция мочевых путей была вызвана *Escherichia coli*, у 5,2% – *Proteus mirabilis*, у 2,8% – *Klebsiella* spp., у 3,9% – другими представителями семейства *Enterobacteriaceae*, у 4,6% – *Staphylococcus saprophyticus* и у 5,8% пациенток – прочими микроорганизмами. Отсутствие чувствительности у выделенных штаммов микроорганизмов к ампициллину имело место в 29,8% случаев, сульфаметоксазолу – в 29,1%, триметоприму – в 14,8% наблюдений. Устойчивость штаммов *Escherichia coli* к ципрофлоксацину, ко-амоксиклаву, нитрофурантоину, гентамицину и фосфомицину триметамолу была отмечена менее чем у 3% пациентов.

По нашим данным, по состоянию на 2010–2011 гг. в Московском регионе основными возбудителями острого неосложненного цистита являлись: *Escherichia coli* (81%), *Klebsiella pneumoniae* (6,9%), *Staphylococcus epidermidis* (5,2%) и *Enterococcus* spp. (5,2%) [9].

Наибольшая чувствительность возбудителей неосложненных острых циститов отмечена к левофлоксацину (98,3%), фосфомицину (94,8%) и ко-тримоксазолу (100%). Эти данные несколько противоречат результатам исследования ДАРМИС [10], проведенного в 2010 г., в ходе которого чувствительность возбу-

дителей острого цистита к фторхинолонам не превышала 75%. Следует отметить, что в исследовании ДАРМИС в структуре возбудителей острого цистита доля *Escherichia coli* составила только 64%, в то время как при неосложненных инфекциях кишечника палочка обычно выявляется в 75–85% случаев. Можно предположить, что в исследовании ДАРМИС в группу пациенток с неосложненными мочевыми инфекциями были включены пациентки с осложненным заболеванием, соответственно вызванным штаммами с более высоким уровнем резистентности.

Принимая во внимание приведенные выше данные, можно заключить, что широкий антимикробный спектр фторхинолонов и высокая чувствительность к ним современных уропатогенов позволяют расценивать эту группу антибиотиков как оптимальную для эмпирической терапии неосложненных инфекций мочевых путей.

Антибиотикотерапия острого неосложненного цистита

При лечении острого неосложненного цистита на сегодняшний день доказана обоснованность использования короткого курса антибиотикотерапии. Установлено, что лечение фосфомицином (однократный прием) или альтернативно фторхинолонами в течение трех дней является адекватным, а более длительная терапия не имеет никаких преимуществ [4]. В соответствии с существующими клиническими рекомендациями EAU [3] при остром неосложненном цистите (острой неосложненной инфекции нижних мочевых путей) у женщин показана антибиотикотерапия одним из следующих препаратов:

- фосфомицин 3 г однократно;
- пивмециллиам 400 мг два раза в сутки в течение трех дней (в России не зарегистрирован);
- нитрофурантоин макрокристаллы 100 мг два раза в сутки в течение семи дней (в России не зарегистрирован);
- нитрофурантоин 50 мг четыре раза в сутки в течение семи дней.

Урология



Альтернативно в течение трех дней можно назначать:

- левофлоксацин 250 мг один раз в сутки;
- норфлоксацин 400 мг два раза в сутки;
- ципрофлоксацин 250 мг два раза в сутки;
- офлоксацин 200 мг два раза в сутки;
- цефподоксим 100 мг два раза в сутки.

Выбор одного из перечисленных препаратов для эмпирической терапии, по нашему мнению, должен осуществляться не только на основании современной чувствительности возбудителей цистита в конкретном регионе, но и в зависимости от способности тех или иных препаратов проникать в ткани. Так, в частности, фосфомицина трометамол выделяется с мочой в неизменном виде и создает в ней высокие концентрации, однако не проникает в слизистые мочевых путей, в то время как фторхинолоны способны хорошо накапливаться в уретелии. Учитывая способность основных возбудителей цистита проникать в слизистую мочевых путей, применение фторхинолонов представляется предпочтительным при циститах с признаками деструкции тканей (например, при геморрагическом цистите), а также когда пациентка начинает лечение не в первые дни развития воспалительного процесса и, соответственно, существует более высокая вероятность проникновения возбудителей в уретелий.

По данным исследования, проведенного К.Л. Локшиным и соавт. в 2010–2011 гг. [9], у пациенток с острым неосложненным циститом левофлоксацин и фосфомицина трометамол имеют сходную высокую клиническую и микробиологическую эффективность при оценке результатов лечения через один месяц. Однако при оценке через шесть месяцев в группе лечения фосфомицином рецидивы имели место статистически значимо чаще (36,0%), чем в группе левофлоксацина (11,1%), $p = 0,035$. Интересно, что у пациен-

ток с макрогематурией на момент обращения рецидивы при лечении фосфомицином возникали чаще, чем у пациенток без макрогематурии. Таким образом, применение фторхинолонов, способных проникать в уретелий и накапливаться там, имеет очевидные преимущества в отношении снижения риска рецидива инфекции по сравнению с препаратами, неспособными к пенетрации в ткани.

Антибиотикотерапия неосложненного пиелонефрита

Необходимо подчеркнуть, что спектр и чувствительность уропатогенов – возбудителей неосложненных пиелонефритов не отличается от таковых при неосложненных циститах.

В соответствии с современными рекомендациями EAU препаратами выбора при амбулаторном лечении острого неосложненного пиелонефрита легкой и средней тяжести по-прежнему являются пероральные фторхинолоны с тканевым накоплением – левофлоксацин или ципрофлоксацин [3]. В качестве препарата для эмпирической терапии левофлоксацин имеет преимущество перед ципрофлоксацином, обусловленное более широким спектром антибактериальной активности. Так, в отличие от ципрофлоксацина левофлоксацин имеет высокую эффективность в отношении грамположительных кокков – возбудителей агрессивных, абсцедирующих форм пиелонефрита. Кроме того, если говорить об амбулаторном лечении пиелонефрита, прием препарата всего один раз в сутки позволят обеспечить наилучшую комплаентность и, соответственно, максимальную эффективность терапии. Альтернативно, при условии сохранения чувствительности уропатогенов >90%, могут быть использованы пероральные цефалоспорины третьего поколения (цефиксим, цефтибутен). Амоксициллина клавуланат не рекомендуется для эмпирической терапии пиелонефрита. Его применение целесообразно только при выявлении чувствительного грамположительного микроорганизма.

В популяциях с высокой резистентностью (более 10%) к фторхинолонам и высокой распространенностью (более 10%) кишечной палочки с бета-лактамазой расширенного спектра исходная эмпирическая терапия неосложненных пиелонефритов любой степени тяжести до получения результатов посева проводится парентеральным аминокликозидом или карбапенемом.

Клинические рекомендации EAU предлагают следующие схемы антибиотикотерапии острого неосложненного пиелонефрита легкой и средней тяжести перорально [3]:

- левофлоксацин по 500 мг один раз в сутки в течение 7–10 дней;
- левофлоксацин по 750 мг один раз в сутки в течение 5 дней;
- ципрофлоксацин 500–750 мг два раза в сутки в течение 7–10 дней;
- цефтибутен по 400 мг один раз в сутки в течение 10 дней;
- амоксициллина клавуланат 500/125 мг три раза в сутки в течение 14 дней (при грамположительном уропатогене).

При неосложненном пиелонефрите продолжительность антибиотикотерапии обычно составляет 7–14 дней. Продолжительность курса терапии зависит от используемого антибиотика (например, семь суток для левофлоксацина и 10–14 суток для цефиксима), а также от особенностей клинического течения заболевания.

При неосложненном пиелонефрите тяжелого течения (с тошнотой и рвотой, высокой лихорадкой и выраженной интоксикацией), когда пациент не может принимать препараты перорально, терапия сначала проводится парентеральным антибиотиком одной из перечисленных выше групп. Пациенты с подобным течением пиелонефрита обязательно должны быть госпитализированы и получать инфузионную терапию. Длительность лечения составляет 14–21 сутки. Схемы назначения парентеральных препаратов при неосложненных пиелонефритах тяжелого течения следующие:

- левофлоксацин 500–750 мг один раз в сутки;



- ципрофлоксацин 400 мг два раза в сутки;
- цефтриаксон 1–2 г один раз в сутки;
- цефтазидим 1–2 г три раза в сутки;
- цефепим 1–2 г два раза в сутки;
- гентамицин 5 мг/кг один раз в сутки;
- амикацин 15 мг/кг один раз в сутки;
- эртапенем 1 г один раз в сутки;
- имипенем/циластатин 0,5/0,5 г три раза в сутки;
- меропенем 1 г три раза в сутки.

Наличие как парентеральных, так и пероральных форм левофлоксацина и ципрофлоксацина позволяет использовать их как

в амбулаторной практике, так и для ступенчатой терапии в условиях стационара (внутривенная форма), с последующим переводом на амбулаторное лечение таблетированной формой. Отметим, что такой вариант лечения возможен благодаря исключительно высокой биодоступности упомянутых препаратов: биодоступность левофлоксацина при приеме внутрь составляет 99%, а ципрофлоксацина – 70–80% [11]. Следует отметить, что во всех клинических исследованиях, послуживших источником научных данных по левофлоксацину, применялось оригинальное лекарственное средство (Таваник).

Заключение

Подводя итог вышесказанному, можно утверждать, что фторхинолоны по-прежнему являются оптимальными препаратами для эмпирической терапии неосложненных инфекций как верхних, так и нижних мочевых путей. В частности, левофлоксацин обладает широким спектром антибактериальной активности в отношении грамотрицательных и грамположительных уропатогенов, способен накапливаться в тканях органов-мишеней, а также принимается один раз в день, что обеспечивает высокую приверженность пациентов лечению.

Литература

1. Foxman B., Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs // Infect. Dis. Clin. North Am. 2003. Vol. 17. № 2. P. 227–241.
2. Лоран О.Б. Эпидемиологические аспекты инфекций мочевыводящих путей // Материалы международного симпозиума «Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных». М., 1999. С. 5–8.
3. Guidelines on Urological Infections / ed. by M. Grabe, R. Bartoletti, T.E. Bjerklund-Johansen et al. European Association of Urology, 2014 // www.uroweb.org/gls/pdf/19%20Urological%20infections_LR.pdf.
4. Naber K.G. Short-term therapy of uncomplicated cystitis // Curr. Opin. Urol. 1999. Vol. 9. № 1. P. 57–64.
5. Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection // Infect. Dis. Clin. North Am. 1997. Vol. 11. № 3. P. 551–581.
6. Rafalskiy V., Khodnevich L. Prevalence and risk factors of uncomplicated UTI: multicentre study sonar // Eur. Urol. Suppl. 2008. Vol. 7. № 3. P. 267.
7. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors // Am. J. Public Health. 1990. Vol. 80. № 3. P. 331–333.
8. 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.
9. Локшин К.Л., Геворкян А.Р., Евдокимов М.Е. и др. Анализ эффективности стандартной антибиотикотерапии и риска рецидивирования острых неосложненных циститов у женщин детородного возраста. Открытое рандомизированное сравнительное исследование // Consilium medicum. 2012. Т. 14. № 4. С. 51–56.
10. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012. Т. 14. № 4. С. 280–302.
11. Oliphant C.M., Green G.M. Quinolones: a comprehensive review // Am. Fam. Physician. 2002. Vol. 65. № 3. P. 455–464.

Treatment of acute uncomplicated lower and upper urinary tract infections (cystitis and pyelonephritis): a place for fluoroquinolones in modern conditions

K.L. Lokshin

Clinical Hospital 'Lapino', Department of Urology

Contact person: Konstantin Leonidovich Lokshin, k_lokshin@hotmail.com

Recommendations on rational antibiotic therapy are proposed in case of uncomplicated lower and upper urinary tract infections: acute cystitis and acute uncomplicated pyelonephritis of mild and moderate intensity. It is noted that broad antimicrobial range and high sensitivity of contemporary uropathogens to fluoroquinolones allow to consider this group of antibiotics as optimal for empirical therapy of uncomplicated urinary tract infections.

Key words: uncomplicated urinary tract infections, cystitis, pyelonephritis, fluoroquinolones, levofloxacin, ciprofloxacin, Tavanic