



Московский
государственный
университет
им. М.В. Ломоносова,
факультет
фундаментальной
медицины

Фторхинолоны в лечении острого неосложненного пиелонефрита

А.А. Камалов, Л.А. Ходырева, А.А. Дударева, В.К. Карпов,
Д.А. Охоботов, А.Н. Низов

Адрес для переписки: Любовь Алексеевна Ходырева, khodyreva60@mail.ru

В статье представлены данные эпидемиологических исследований распространенности и резистентности различных возбудителей острого неосложненного пиелонефрита. Отражены принципы эмпирического лечения данного заболевания в соответствии с современными отечественными и зарубежными рекомендациями. На основании результатов ряда клинических исследований показано преимущество применения фторхинолонов, в частности левофлоксацина, как препаратов первой линии терапии внебольничного пиелонефрита легкой и средней степени тяжести.

Ключевые слова: острый неосложненный пиелонефрит, эпидемиология острого пиелонефрита, резистентность возбудителей острого пиелонефрита, фторхинолоны, левофлоксацин

Введение

Пиелонефрит относится к инфекциям мочевых путей (ИМП), являясь одним из самых серьезных инфекционно-воспалительных процессов, поражающих одновременно или последовательно канальцы, лоханку, интерстициальную ткань и паренхиму почки. В зависимости от тяжести клинических симптомов и морфологических изменений в почке выделяют серозный, гнойный пиелонефрит (апостемы, карбункулы, абсцесс почки), некротический папиллит [1]. С практической точки зрения различают острый неосложненный пиелонефрит легкой/средней степени тяжести, который лечится в амбулаторных условиях, и острый неосложненный пиелонефрит тяжелого течения и осложненный пиелонефрит, которые требуют экстренной госпитализации [2].

Эпидемиология острого пиелонефрита

В России острый неосложненный пиелонефрит занимает второе место по частоте встречаемости после острых респираторно-вирусных инфекций и составляет 14% от всех заболеваний верхних мочевых путей, причем у 33% больных развиваются гнойно-деструктивные формы [3]. По отечественным расчетным данным, острый пиелонефрит в среднем возникает с частотой 0,9–1,3 млн случаев ежегодно (более 100 больных на 100 тыс. населения) [4].

Среди больных острым пиелонефритом преобладают женщины, дети и люди старшего возраста. Острые инфекционно-воспалительные заболевания верхних мочевых путей регистрируются примерно в 0,1% женской популяции ежегодно [5].

Соотношение амбулаторного и госпитального пиелонефрита среди молодых женщин составляет от 5:1 до 6:1. При этом женщины в пять раз чаще, чем мужчины, госпитализируются в стационар: 11,7 случая госпитализаций на 10 тыс. женщин и 2,4 на 10 тыс. мужчин; смертность также выше среди женщин – 16,5 на 1 тыс. (у мужчин 7,3 на 1 тыс.) [4, 5].

В США заболеваемость пиелонефритом регистрируется на уровне 250 тыс. случаев и 100 тыс. госпитализаций в стационар ежегодно [6]. Частота его возникновения стабильна из года в год и соответствует 12–13 случаям на 10 тыс. населения в амбулаторной практике и 1–2 случаям госпитализаций на 10 тыс. населения [7]. Затраты на диагностику и лечение пиелонефрита составляют в США в среднем 2,14 млрд долларов в год [8]. В Южной Корее, по данным эпидемиологического исследования, частота острого пиелонефрита составляет 35,7 случая на 10 тыс. населения, а госпитальная смертность от этого заболевания – 2,1 случая на 1 тыс. пациентов стационара [9]. Причина высоких показателей госпитализации и смертности при остром пиелонефрите отчасти может заключаться в том, что тяжесть и распространенность заболевания недооцениваются. По литературным данным, двусторонний инфекционно-воспалительный процесс почек встречается у 13–33,4% больных острым пиелонефритом. В частности,



Y.J. Lee и соавт. провели ретроспективное исследование данных компьютерной томографии почек 296 пациентов с острым пиелонефритом, обследованных при поступлении в стационар. Средний возраст пациентов составил $53,3 \pm 20,6$ года. Из выборки обследованных пациентов только 28 (9,5%) были мужчины. Авторы установили, что у 25,6% пациентов с клиническими признаками одностороннего поражения почек компьютерная томография показала острый воспалительный процесс верхних мочевых путей с обеих сторон [10].

О возможной клинической недооценке тяжести острого пиелонефрита свидетельствуют также данные аутопсии: пиелонефрит был выявлен примерно у каждого 10–12-го умершего в стационаре, а среди лиц пожилого и старческого возраста – практически у каждого пятого [11]. По тем же данным [11], в 25% случаев при вскрытии констатировались острая или гнойная форма пиелонефрита, что свидетельствует о тяжести этой патологии на финальном этапе жизни.

Возбудители острого пиелонефрита

В настоящее время наметилась тенденция изменения структуры уропатогенов, вызывающих ИМП. В 2007 г., по данным многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования с участием 650 пациентов с ИМП, которое охватило 130 медицинских центров США, наиболее частым возбудителем внебольничного пиелонефрита являлась кишечная палочка (обнаружена у 85,4% пациентов) [12]. Аналогичные данные были получены в эпидемиологических исследованиях УТИАР (I, II, III), проведенных в нашей стране примерно в то же время.

Однако по данным эпидемиологического международного исследования ДАРМИС 2010–2011 гг., в котором принимали участие 28 медицинских центров из 20 городов России, Казахстана и Белоруссии, этиологическая роль кишечной палочки заметно снизи-

лась до 64,63 и 62,05% при внебольничных и нозокомиальных ИМП соответственно [13].

Проблема антибактериальной резистентности

На данный момент во многих странах отмечается рост резистентности патогенных микроорганизмов к антимикробным препаратам. Эти изменения могут быть обусловлены нерациональным использованием антибиотиков, особенно повсеместным употреблением антибиотиков с ограниченной активностью против грамположительных патогенов, а также применением дженериков низкого качества.

К общим факторам риска развития полирезистентности возбудителей мочевой инфекции относят предшествующую антибактериальную терапию или профилактику в течение последних трех месяцев, перевод из одного лечебного учреждения в другое, госпитализацию в стационар в предшествующие три – шесть месяцев, пребывание в домах престарелых и инвалидов, хронический гемодиализ [2].

Пристальное внимание уделяется изучению биохимических механизмов устойчивости патогенных бактерий к антибиотикам. Наиболее изученными являются хромосомные точечные мутации в генах, кодирующих ДНК-гиразу или топоизомеразу, мутации белков наружной мембраны, альтерация липополисахаридных компонентов клетки, увеличение экспрессии гена неспецифичного активного выведения антибиотика из микробной клетки (эффлюкс) [14, 15]. Исследование чувствительности *Escherichia coli* у пациентов с острым амбулаторным пиелонефритом в США обнаружило резистентные штаммы кишечной палочки к левофлоксацину в 5%, ципрофлоксацину в 11%, ампициллину в 30,6%, триметоприм/сульфаметоксазолу в 66,3% случаев [7]. По данным исследования ДАРМИС, устойчивость кишечной палочки в России к фторхинолонам составляет около 15% [2, 13].

Результаты последнего локального мониторинга лекарственной устойчивости *Escherichia coli* к левофлоксацину и комбинации сульфаметоксазола/триметоприма, проведенного V.H. Fleming в 2014 г. в США, показали, что кишечная палочка была резистентна к левофлоксацину в 9,2% случаев при амбулаторной ИМП в сравнении с 38,5% при нозокомиальной ИМП [16]. При этом средний показатель резистентности при совокупном анализе госпитальных и внебольничных возбудителей оказался равным 13,5%. Таким образом, в целях уточнения различий по уровню резистентности среди патогенов, вызывающих ИМП, у пациентов отделений интенсивной терапии целесообразно оценивать лекарственную устойчивость отдельно в группе внебольничных и нозокомиальных ИМП. Авторы заключили, что выбор фторхинолонов для эмпирического лечения пациентов с внебольничными ИМП (без сопутствующей патологии и факторов риска лекарственной устойчивости патогенов) по-прежнему обоснован. Альтернативная стартовая терапия требуется только в случае нозокомиальных ИМП либо отчетливых факторов риска устойчивости патогенов к фторхинолонам.

В последнее время увеличивается количество возбудителей острого пиелонефрита, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). В этой связи многие авторы рекомендуют новые фторхинолоны как альтернативу карбапенемам при выявлении кишечной палочки, продуцирующей БЛРС, у больных острым пиелонефритом тяжелого течения, так как клиническая и микробиологическая эффективность этих антибиотиков сопоставима [17]. По данным исследования SENTRY, фторхинолоны, в частности левофлоксацин, сохраняют адекватную активность против цефтазидим-резистентных штаммов энтеробактерий [18].

Фторхинолоны в лечении ИМП

На сегодняшний день известно десять препаратов из группы фторхинолонов, из которых семь

урология



Таблица 1. Фторхинолоны, применяемые в лечении ИМП

Препараты	Неосложненные ИМП	Осложненные ИМП	Пиелонефрит
<i>Широко используемые</i>			
Ципрофлоксацин	+	+	+
Левифлоксацин	+	+	+
Гатифлоксацин*	+	+	+
<i>Используемые ограниченно</i>			
Эноксацин*	+	+	-
Ломефлоксацин	+	+	-
Норфлоксацин	+	+	-
Офлоксацин	+	+	-

* В России не зарегистрирован.

ассоциируют с лечением ИМП: левофлоксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, гатифлоксацин, эноксацин (последние два в России не зарегистрированы) (табл. 1). В клинической практике при остром пиелонефрите применяются левофлоксацин, ципрофлоксацин, а ломефлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин имеют очень ограниченный спектр применения. Фторхинолоны третьего поколения: моксифлоксацин, спарфлоксацин, тровафлоксацин – не используются для лечения ИМП по причине низкого уровня экскреции с мочой (< 20–30%).

Фторхинолоны характеризуются сходными основными механизмами действия: фармакокинетическими характеристиками, профилем безопасности, антимикробным спектром активности, зависящим от их модификации. Ранние фторхинолоны ограниченно действуют в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов, имеют высокую частоту спонтанной бактериальной резистентности, короткий период полувыведения, низкий уровень концентрации в плазме крови по сравнению с более новыми фторхинолонами – левофлоксацином и гатифлоксацином.

Новые фторхинолоны, к которым относится левофлоксацин, имеют длительный период полувыведения, высокую биодоступность при пероральном применении и лучше проникают в ткани. Они сохраняют низкий уровень резистентности и широкий спектр активности в от-

ношении возбудителей ИМП: грамотрицательных (в большей степени микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*), грамположительных (аэробных бактерий – энтерококков, стрептококков, стафилококков), а также микобактерий, хламидий, легионелл, микоплазм, факультативных анаэробных бактерий и мультирезистентных форм бактерий, продуцирующих БЛРС, и резистентных к аминогликозидам [19].

Новые фторхинолоны более активны в отношении грамположительных микроорганизмов по сравнению с ципрофлоксацином и офлоксацином. В то же время ципрофлоксацин более активен против *Pseudomonas aeruginosa*. Кроме того, ряд последних исследований показал одинаковую чувствительность синегнойной палочки к левофлоксацину и ципрофлоксацину [20–22].

Совет по рациональной антибактериальной терапии США разработал критерии выбора антибиотика для практикующих врачей. Это руководство основано на доказательной медицине, учитывает не только клиническую, микробиологическую эффективность, безопасность, фармакологические преимущества препарата, но и оптимальную продолжительность приема и стоимость [23]. В последних рекомендациях Российского общества урологов, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Европейской и Американской ассоциаций урологов отмечается повы-

шенная резистентность патогенных микроорганизмов к триметоприм/сульфаметоксазолу, хинолонам, ампициллину, а фторхинолоны признаны первой линией терапии неосложненной инфекции мочевых путей, в частности острого амбулаторного пиелонефрита (табл. 2). Фторхинолоны указаны в качестве основного класса антибактериальных препаратов также для эмпирической терапии неосложненного острого пиелонефрита, что отражено в европейских [24] и российских [2] рекомендациях. Фторхинолоны рекомендуется применять в течение пяти или семи – десяти дней в высокой и/или стандартной дозировке соответственно, если резистентность кишечной палочки составляет менее 10% [24].

Левифлоксацин в лечении острого пиелонефрита

Левифлоксацин впервые был апробирован при ИМП и остром пиелонефрите в 1996 г. в США, а в 2008 г. проведено исследование применения короткого курса в высокой дозе [14]. В многочисленных клинических исследованиях был подтвержден высокий уровень безопасности левифлоксацина. На фоне применения левифлоксацина у пациентов с острым пиелонефритом нежелательные явления возникали реже по сравнению с ципрофлоксацином и ломефлоксацином (2,8 и 5% соответственно).

Многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование левифлоксацина (250 мг один раз в сутки семь – десять дней) и ломефлоксацина (400 мг один раз в сутки 14 дней) у 300 пациентов с осложненной ИМП продемонстрировало клиническую эффективность левифлоксацина (93 и 88,5% соответственно).

Последующие клинические исследования у пациентов с острым пиелонефритом показали наибольшую клиническую эффективность левифлоксацина (92%) по сравнению с ломефлоксацином (80%) и ципрофлоксацином (85%) [24, 25].

По данным двойного слепого рандомизированного многоцентрового сравнительного исследования,



Таблица 2. Рекомендованная начальная эмпирическая антибактериальная терапия при остром неосложненном пиелонефрите легкой и средней степени [24]

Антибиотик	Ежедневная доза	Продолжительность терапии
<i>Основные препараты</i>		
Ципрофлоксацин	500–750 мг два раза в сутки	Семь – десять дней
Левифлоксацин	250–500 мг один раз в сутки	Семь – десять дней
Левифлоксацин	750 мг один раз в сутки	Пять дней
<i>Альтернативные препараты</i>		
Цефуродоксим проксетил	200 мг два раза в сутки	Десять дней
Цефтибутен	400 мг один раз в сутки	Десять дней
<i>При известной чувствительности к патогену, но не для эмпирической терапии</i>		
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг два раза в сутки	14 дней
Амоксициллин/клавуланат	500/125 мг три раза в сутки	14 дней

при лечении острого пиелонефрита применение пяти доз левифлоксацина по 750 мг однократно в течение пяти дней так же эффективно, как и использование 20 доз ципрофлоксацина по 500 мг дважды в сутки в течение десяти дней. В исследовании приняли участие 619 пациентов с острым пиелонефритом. Первая группа (n = 317) получала левифлоксацин 750 мг внутривенно или перорально в течение пяти дней, причем утром пациенты принимали препарат, а вечером плацебо. Второй группе (n = 302) был назначен ципрофлоксацин 400 мг внутривенно или 250 мг перорально дважды в день в течение десяти дней. Клинический эффект был достигнут у 86,2 и 80,6% пациентов в соответствующих группах. Из 635 выделенных уропатогенов чувствительностью к левифлоксацину обладали 93,8%, к ципрофлоксацину – 88,8%. При этом 23 изолята, резистентных к ципрофлоксацину, были чувствительны к левифлоксацину. Ни одного патогена, резистентного к левифлоксацину, но чувствительного к ципрофлоксацину, выявлено не было. Бактериологический эффект при обнаружении *Escherichia coli* получен у 165 из 206 (80,1%) пациен-

тов, принимавших левифлоксацин, и у 150 из 216 (73,1%) – ципрофлоксацин. У 7,3% пациентов выделена грамположительная флора – *Enterococcus faecalis*, эрадикация которой была достигнута в 61,9% случаев при лечении левифлоксацином и в 75% случаев в результате приема ципрофлоксацина [26]. При остром пиелонефрите успех лечения напрямую зависит от эмпирического подбора антибактериального препарата, который может быть изменен после получения результатов бактериологического исследования. Лечение острого пиелонефрита базируется прежде всего на коррекции нарушений уродинамики и адекватной антибактериальной терапии. Микробиологическая и клиническая эффективность левифлоксацина позволяет считать его основным препаратом для лечения острого неосложненного пиелонефрита на протяжении последних десяти лет. Дополнительным преимуществом оригинального левифлоксацина служит высокая биодоступность таблетированной формы, что дает возможность использовать его в ступенчатой терапии. В последнее время стал обсуждаться вопрос об оптимальной суточной дозе и режиме назначения

левифлоксацина при пиелонефрите легкого и среднетяжелого течения в случае амбулаторного ведения пациента. Стандартный подход к его назначению при остром пиелонефрите – 500 мг однократно в сутки в течение десяти дней – продолжает оставаться оправданным в практике амбулаторного специалиста. В то же время необходимо учитывать, что левифлоксацин обладает ограниченной активностью против грамположительной флоры, в частности энтерококков и неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов.

Заключение

Выбор фторхинолонов для эмпирического лечения пациентов с острым неосложненным пиелонефритом (без сопутствующей патологии и факторов риска лекарственной устойчивости патогенов) является обоснованным. Однако в результате высокой вариабельности природной резистентности микроорганизмов требуется проводить локальные мониторинги бактериальной резистентности к антимикробным препаратам, что позволит повысить клиническую и экономическую эффективность лечения пациентов с острым пиелонефритом. 🌐

Литература

1. Урология: учебник / под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева. Ростов-на-Дону: Феникс, 2013.
2. Антибактериальная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. М., 2014. С. 30–31.
3. Синякова Л.А. Антибактериальная терапия острого пиелонефрита // Русский медицинский журнал. 2003. № 18. С. 1002–1005.
4. Профилактика ИМП и МКБ: интервью с О.И. Аполихиным // www.uro.ru/bionorica/imp.
5. Foxman B., Klemstine K.L., Brown P.D. Acute pyelonephritis in US hospitals in 1997: hospitalization and in-hospital mortality // Ann. Epidemiol. 2003. Vol. 13. № 2. P. 144–150.

Урология



6. Stamm W.E., Hooton T.M., Johnson J.R. et al. Urinary tract infections: from pathogenesis to treatment // J. Infect. Dis. 1989. Vol. 159. № 3. P. 400–406.
7. Czaja C.A., Scholes D., Hooton T.M. et al. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis // Clin. Infect. Dis. 2007. Vol. 45. № 3. P. 273–280.
8. Brown P., Ki M., Foxman B. Acute pyelonephritis among adults: cost of illness and considerations for the economic evaluation of therapy // Pharmacoeconomics. 2005. Vol. 23. № 11. P. 1123–1142.
9. Ki M., Park T., Choi B. et al. The epidemiology of acute pyelonephritis in South Korea, 1997–1999 // Am. J. Epidemiol. 2004. Vol. 160. № 10. P. 985–993.
10. Lee Y.J., Cho S., Kim S.R. Unilateral and bilateral acute pyelonephritis: differences in clinical presentation, progress and outcome // Postgrad. Med. J. 2014. Vol. 90. № 1060. P. 80–85.
11. Хакназаров М.Ш. Клинико-эхографические особенности течения хронического пиелонефрита с артериальной гипертензией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Душанбе, 2011.
12. Peterson J., Kaul S., Khashab M. et al. Identification and pretherapy susceptibility of pathogens in patients with complicated urinary tract infection or acute pyelonephritis enrolled in a clinical study in the United States from November 2004 through April 2006 // Clin. Ther. 2007. Vol. 29. № 10. P. 2215–2217.
13. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012. Т. 14. № 4. С. 280–302.
14. McGregor J.C., Allen G.P., Bearden D.T. Levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis // Ther. Clin. Risk Manag. 2008. Vol. 4. № 5. P. 843–853.
15. Mazzulli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management // J. Urol. 2002. Vol. 168. № 4. Pt. 2. P. 1720–1722.
16. Fleming V.H., White B.P., Southwood R. Resistance of Escherichia coli urinary isolates in ED-treated patients from a community hospital // Am. J. Emerg. Med. 2014. Vol. 32. № 8. P. 864–870.
17. Park S.H., Choi S.M., Chang Y.K. et al. The efficacy of non-carbapenem antibiotics for the treatment of community-onset acute pyelonephritis due to extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli // J. Antimicrob. Chemother. 2014. Vol. 69. № 10. P. 2848–2856.
18. Gordon K.A., Jones R.N. Susceptibility patterns of orally administered antimicrobials among urinary tract infection pathogens from hospitalized patients in North America: comparison report to Europe and Latin America. Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2003. Vol. 45. № 4. P. 295–301.
19. Schaeffer A.J. The expanding role of fluoroquinolones // Am. J. Med. 2002. Vol. 113. Suppl. 1A. P. 45–54.
20. Pitout J.D., Nordmann P., Laupland K.B. et al. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum betalactamases (ESBLs) in the community // J. Antimicrob. Chemother. 2005. Vol. 56. № 1. P. 52–59.
21. Kim B., Kim J., Seo M.R. et al. Clinical characteristics of community-acquired acute pyelonephritis caused by ESBL-producing pathogens in South Korea // Infection. 2013. Vol. 41. № 3. P. 603–612.
22. Rafat C., Debrix I., Hertig A. Levofloxacin for the treatment of pyelonephritis // Expert Opin. Pharmacother. 2013. Vol. 14. № 9. P. 1241–1253.
23. Liu H., Mulholland S.G. Appropriate antibiotic treatment of genitourinary infections in hospitalized patients // Am. J. Med. 2005. Vol. 118. Suppl. 7A. P. 14–20.
24. Grabe M., Bartoletti R., Bjerklund-Johansen T.E. et al. Guidelines on urological infections. EAU, 2014 // www.uroweb.org/gls/pockets/english/PCUrological%20Infections_LR.pdf.
25. Richard G.A., Klimberg I.N., Fowler C.L. et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin versus lomefloxacin in acute pyelonephritis // Urology. 1998. Vol. 52. № 1. P. 51–55.
26. Peterson J., Kaul S., Khashab M. et al. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis // Urology. 2008. Vol. 71. № 1. P. 17–22.

Fluoroquinolones in Treatment of Acute Uncomplicated Pyelonephritis

A.A. Kamalov, L.A. Khodyreva, A.A. Dudareva, V.K. Karpov, D.A. Okhobotov, A.N. Nizov

Lomonosov Moscow State University, Faculty of Basic Medicine

Contact person: Lyubov Alekseyevna Khodyreva, khodyreva60@mail.ru

Here, we present the data on epidemiological studies investigating incidence and resistance of various pathogens causing acute uncomplicated pyelonephritis. The principles of empirical treatment for this disease are outlined according to the current domestic and international recommendations. Based on a number of clinical trials, it was shown that administration of fluoroquinolones, in particular, of levofloxacin as a first-line therapy for community-acquired mild and moderate pyelonephritis was advantageous.

Key words: acute uncomplicated pyelonephritis, epidemiology of acute pyelonephritis, resistance of pathogens causing acute pyelonephritis, fluoroquinolones, levofloxacin