

Иванов Д.Д.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Антибиотикотерапия неосложненного пиелонефрита

For cite: *Pochki*. 2018;7(3):202-205. doi: 10.22141/2307-1257.7.3.2018.140204

Резюме. В статье рассмотрены современные европейские рекомендации по антибактериальному лечению неосложненного пиелонефрита. Выделены 3 главные составляющие успешной терапии: доказательно аргументированная антибактериальная терапия, индивидуальный опыт врача и региональная антибиотикорезистентность. Акцентируется внимание на цефалоспорины третьего поколения, в частности цефподоксиме.

Ключевые слова: антибиотикотерапия неосложненного пиелонефрита; инфекции мочевых путей; цефподоксим

Общеизвестно, что антибиотики в Украине традиционно не используются как препараты первого ряда при циститах, уступая место уроантисептикам нитрофурантоинового ряда. Такая тактика позволила избежать нарастающей проблемы антибиотикорезистентности, с которой столкнулась современная Европа, активно использовавшая фторхинолоны и цефалоспорины в лечении инфекций нижних мочевых путей. С другой стороны, эти группы препаратов являются предпочтительными в терапии инфекций верхних мочевых путей (ИМП), в частности неосложненного пиелонефрита.

Тактика антибактериальной терапии в лечении острого неосложненного пиелонефрита строится:

- на доказательной базе существующих рекомендаций;
- накопленном опыте специалиста;
- данных об антибиотикорезистентности на территории проживания пациента.

Опубликованные в марте 2018 г. рекомендации Европейской ассоциации урологов (ЕАУ-2018) содержат наиболее полный анализ доказательной базы по лечению инфекций мочевой системы, сформированной к настоящему времени.

Согласно рекомендациям ЕАУ-2018 [1], фторхинолоны и цефалоспорины являются единственными противомикробными агентами, которые могут быть рекомендованы для перорального эмпириче-

ского лечения неосложненного пиелонефрита (1В). Однако пероральные цефалоспорины достигают значительно более низких концентраций, чем внутривенные цефалоспорины. Поэтому при территориальной устойчивости < 10 % предпочтение в амбулаторной практике отдается коротким курсам фторхинолонов в качестве лечения первой линии (табл. 1). Следует отметить, что ЕАУ настоятельно рекомендует избегать назначения нитрофурантоина и фосфомицина при пиелонефрите, потому что эти молекулы не достигают бактерицидных уровней в почечной ткани [1].

Эти рекомендации касаются в первую очередь пациентов женского пола. У мужчин с фебрильной ИМП, пиелонефритом, рецидивирующей инфекцией или при подозрении на осложняющий фактор рекомендуется минимальная продолжительность лечения, составляющая две недели, предпочтительно фторхинолоном, учитывая частое вовлечение предстательной железы в воспалительный процесс [1].

Вместе с тем, ввиду высокой степени резистентности, особенно среди пациентов, поступивших в отделение урологии, фторхинолоны автоматически не подходят в качестве эмпирической антимикробной терапии, особенно когда пациент использовал ципрофлоксацин в последние шесть месяцев. Фторхинолоны можно рекомендовать только в качестве эмпирического лечения, при неосложнен-

ном течении, если считается безопасным начать пероральное лечение, или если у пациента была анафилактическая реакция на бета-лактамы противомикробные препараты [1].

Если лечение начинается с парентеральной терапии, что выполняется в условиях стационара, то ЕАУ-2018 рекомендует следующие препараты выбора (табл. 2).

В Украине стационарное лечение пиелонефрита предусматривает использование схемы 3+, предполагающей:

- стартовое назначение антибиотика парентерально с переходом на пероральный прием;
- дезинтоксикацию (реосорбилакт, ксилат — при сахарном диабете);
- снижение температуры (жаропонижающие препараты) + сопровождающая терапия (растительные спазмолитические и противовоспалительные препараты, препараты клюквы, профилактическая доза уроантисептика и т.д.).

Таким образом, пероральные фторхинолоны (ципро- и левофлоксацин) и цефалоспорины, а именно цефподоксим и цефтибутен, рекомендованы ЕАУ-2018 для лечения амбулаторных пациентов с острым неосложненным пиелонефритом для рутинной практики и используются для ступенчатой терапии после парентерального стартового лечения пиелонефрита в стационаре.

Вторая составляющая эффективного лечения — индивидуальный опыт врача. Согласно данным 2017 г. (рис. 1), среди препаратов выбора в лечении ИМП преобладали ципро- и левофлоксацин, парентеральный цефтриаксон, пероральные це-

фалоспорины цефиксим и цефуроксим. Назначения украинских врачей соответствуют общеевропейской тенденции. Обращает на себя внимание рекомендация ЕАУ, касающаяся назначения цефподоксима, роль которого в Украине, вероятно, выполняет пролекарство предыдущего поколения — цефуроксим. Очевидно, эту приверженность врачей следует изменять в сторону более современного лечения цефподоксимом.

Последний является достаточно интересной молекулой, относящейся к пролекарствам. Цефподоксим не является антибиотиком, пока не пройдет всасывание в двенадцатиперстной кишке и начальном отделе тощей. В связи с этим пролекарства оказывают минимальное воздействие на микрофлору кишечника и демонстрируют наиболее низкое количество аллергических реакций.

Уместно отметить, что в рекомендациях ЕАУ-2018 для лечения ИМП у детей сказано, что при дисфункции мочевого пузыря перед лечением ИМП следует ликвидировать микробный дисбаланс кишечника [2]. Таким образом, обращается внимание на важность сохранения биоценоза кишечника при назначении антибактериальной терапии. Помимо использования симбиотиков, вероятно, правильным является использование пролекарств антибиотиков, среди них — современного цефподоксима. Также его можно применять детям с 12 лет и беременным во 2–3-м триместре.

Третья составляющая — региональная антибиотикорезистентность. Механический перенос результатов исследований, проведенных вне Украины, не является верным [3]. Одной из наиболее полных

Таблица 1. Предлагаемые схемы эмпирической пероральной антимикробной терапии при неосложненном пиелонефрите (ЕАУ-2018)

Молекула	Дневная доза, мг/сут	Продолжительность терапии, дни	Комментарии
Ципрофлоксацин	500–750	7	Резистентность к фторхинолону должна быть менее 10 %
Левофлоксацин	750	5	
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800	14	Если такие средства используются эмпирически, следует вводить начальную внутривенную дозу парентерального антимикробного препарата длительного действия (например, цефтриаксон)
Цефподоксим	200 мг 2 раза в сутки	10	
Цефтибутен	400	10	

Таблица 2. Предлагаемые схемы эмпирической парентеральной антимикробной терапии при неосложненном пиелонефрите

Антибиотик	Дневная доза	Комментарии
Ципрофлоксацин	400 мг	
Левофлоксацин	750 мг	
Цефотаксим	2 г	Не применяется как монотерапия при остром неосложненном пиелонефрите
Цефтриаксон	1–2 г	Изучена более низкая доза, но рекомендуется более высокая доза

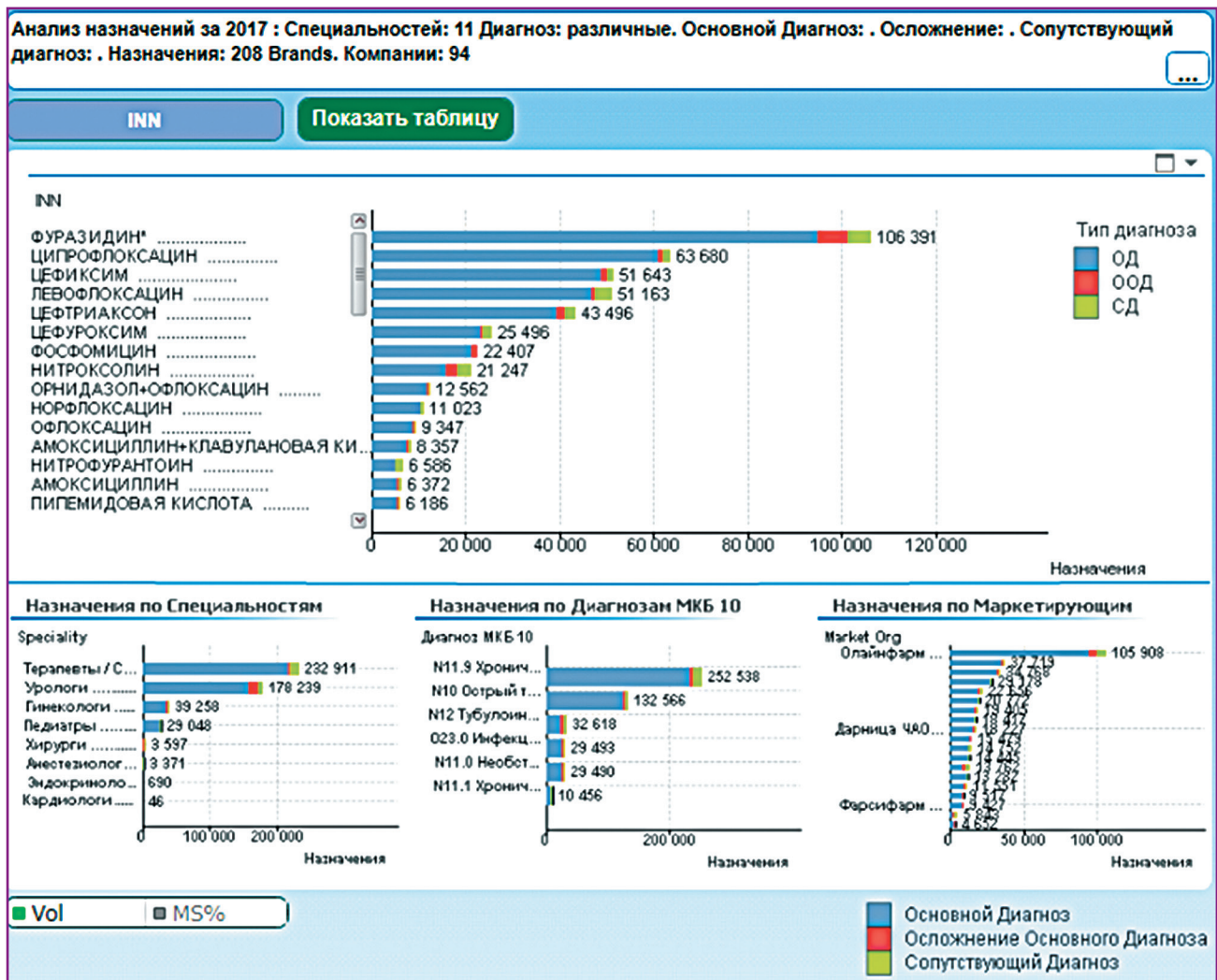


Рисунок 1 [6]

работ, проанализировавшей период 2005–2015 гг., является исследование авторов института нефрологии [4]. В работе сделан вывод о достоверном увеличении резистентности неосложненной инфекции мочевой системы у женщин, вызванной *E.coli* (51 %) и *Enterococcus* spp. (21,6 %), к ко-тримоксазолу, хинолонам/фторхинолонам, цефалоспорином III поколения, пенициллинам и карбапенемам. Вместе с тем резистентность штаммов *E.coli* < 10 % установлена для цефалоспоринов II–IV поколения, аминогликозидов и нитрофуранов. Авторы отмечают, что высокая резистентность *E.coli* и *Enterococcus* spp. к фторхинолонам II–III поколения (46–55 % и 55–77 % соответственно) делает невозможным их применение для лечения неосложненной ИМП в Киевском регионе [4]. Вместе с тем ввиду отсутствия всеукраинских масштабных эпидемиологических исследований было бы преждевременным говорить о территориальной антибиотикорезистентности в целом в нашей стране.

Таким образом, существующая в настоящее время доказательная база и объективные условия [5]

предполагают наиболее частое назначение цефалоспоринов (возможно применение Цефпотека) женщинам и детям, фторхинолонов — мужчинам в амбулаторной практике лечения ИМП.

Качество антибактериальной терапии зависит не только от правильно выбранной группы антибактериальных препаратов, но и от качества сырья и технологии изготовления лекарственных препаратов. При существующем широком выборе генерических препаратов предпочтение, безусловно, отдается самостоятельным производителям лекарственных форм, среди которых представительство «Нобель Илч» [7]. Компания имеет собственный научно-исследовательский центр, синтезирует и изготавливает лекарственные формы самостоятельно, именно поэтому при производстве контролируется процесс от момента синтеза действующего вещества до изготовления нужной лекарственной формы. Весь производственный процесс соответствует европейским стандартам GMP.

Конфликт интересов. Не заявлен.

References

1. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, et al. *Urological Infections*. Available from: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>.
2. Radmayr C, Bogaert G, Dogan HS, et al. *Pediatric Urology*. Available from: <http://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/>.
3. Ivanov DD. *Antibiotic resistance and vaccination in patients with urinary tract infection*. *Po ki*. 2018;7(1):2-5. doi: 10.22141/2307-1257.7.1.2018.122213. (in Russian).
4. Kolesnyk M, Stepanova N, Kruglikov V, Rudenko A. *The etiological spectrum and antibiotic resistance pattern of bac-*
5. *teria causing uncomplicated urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2005-2015)*. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2016;(1):32-41. (in Ukrainian).
5. Pahwa R, Rana AS, Dhimans S, Negi P, Singh I. *Cefpodoxime proxetil: an update on analytical, clinical and pharmacological aspects*. *J Curr Chem Pharm Sc*. 2015;5(2):56-66.
6. *PharmXplorer*. Available from: <http://pharmxplorer.com.ua>.
7. *About the company Nobel*. Available from: <http://nobel.com.ua/about/company/>.

Получено 22.05.2018 ■

Іванов Д.Д.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Антибіотикотерапія неускладненого пієлонефриту

Резюме. У статті розглянуті сучасні європейські рекомендації щодо антибактеріального лікування неускладненого пієлонефриту. Виділено 3 головні складові успішної терапії: доказово аргументована антибактеріальна терапія, індивідуальний досвід лікаря і регіональ-

на антибіотикорезистентність. Акцентовано увагу на цефалоспоринах третього покоління, зокрема цефподоксимі.

Ключові слова: антибіотикотерапія неускладненого пієлонефриту; інфекції сечових шляхів; цефподоксим

D.D. Ivanov

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Antibiotic therapy of uncomplicated pyelonephritis

Abstract. The article reviews modern European guidelines on antibacterial treatment of uncomplicated pyelonephritis. Three main components of successful treatment are described: evidence-based antibiotic therapy, individual doctor's experience

and regional antibiotic resistance. Special attention is focused on the third-generation cephalosporins, in particular, cefpodoxime.

Keywords: antibiotic therapy of uncomplicated pyelonephritis; urinary tract infection; cefpodoxime

Професійний інтернет-портал «Нефрологія» для лікарів

Інфекції нижніх сечових шляхів

Відповідає проф. Д.Д. Іванов (Національна медична академія післядипломної освіти П.Л. Шупика, м. Київ, Україна)

Яку класифікацію сьогодні слід використовувати при встановленні діагнозу «цистит»?

— Єдиної класифікації на сьогодні немає. Для практики зручним є виділення гострого циститу, рецидиву циститу, з перебігом понад 3 місяці, хронічного циститу.

Які додаткові обстеження слід проводити при рецидиві циститу в дорослих?

— У сексуально активних людей доцільно зробити тести на наявність захворювань, що передаються статевим шляхом, а саме на уреоплазму, уреаплазму, мікоплазму геніталіум, хламідію трахоматіс і гарднерелу вагіналіс (полімеразна ланцюгова реакція ранкової сечі для чоловіків або полімеразна ланцюгова реакція генітальних мазків у жінок), у період перименопаузи показана консультація гінеколога для оцінки естрогенового статусу, тому що зниження кількості або активності естрогенів у жінок сприяє рецидивам циститу. Враховуючи, що при першому епізоді циститу стандартно не проводиться посів сечі та ультразвукове дослідження, при повторенні циститу важливим є виконання послідовно 2–3 посівів сечі для встановлення можливого збудника інфекції. Також необхідно провести ультразвукове дослідження нирок і сечового міхура, а жінкам після 45-річного віку — анатомічної форми уретри й оцінити стан м'язів тазового дна.

Які настанови слід використовувати при лікуванні циститу?

— За основу лікування циститу нами прийняті рекомендації Європейської асоціації урологів, що оновлюються щорічно, настанови деяких європейських країн і російські рекомендації. Українські рекомендації протягом останніх років не затверджуються МОЗ України. Важливим є розуміння того, що ці країни є сусідніми державами, їх населення має етнічну схожість з нашою популяцією, а мікробіом і оточуюче середовище більш близьке, ніж, наприклад, у США або інших країнах світу.

Разом з тим ми розуміємо, що настанови використовують як науково обґрунтовані дані, так і думки експертів, що спираються на локальний досвід і відзначаються певним консерватизмом. До числа авторів рекомендацій Європейської асоціації урологів входять в основному експерти північноєвропейських країн. Мабуть, це одна з причин того, що в настановах не фігурують уроантисептики європейського походження з Італії (Макмірор) або Латвії.

Тому в ідеалі треба було б спиратись також на думку спеціалістів з України (мікробіологів, терапевтів, урологів, сімейних лікарів, нефрологів), приймаючи сильні доказові дані країн, що оточують нас.

Які особливості сучасної антимікробної терапії циститу?

— Із настанов Європейської асоціації урологів для лікування циститу з 2018 року вилучені антибіотики фторхінолонового ряду (табл. 1). Про зростаючу резистентність до фторхінолонів і необхідність обмеження їх застосування в лікуванні гострих бронхітів, неускладнених інфекцій сечового тракту й гострих синуситів говорять і наші заокеанські колеги (FDA, 2016). Чесно кажучи, у практиці для лікування циститу ми завжди використовували лише левофлоксацин, і тільки за наявної уреоплазмової або хламідійної інфекції, залишаючи фторхінолони поряд із цефалоспорином для лікування пієлонефриту. Тому можна сказати, що наша практика випереджала настанови на декілька років.

У табл. 1 наведені півмециліам, що не зареєстрований в Україні, нітрофурантоїн, що набагато токсичніший за Макмірор і фурамаг, і фосфоміцин, що призводить до низької елімінації збудника при задекларованому одноденному прийомі. З огляду на європейську тенденцію до відмови від протимікробних препаратів у цілому на користь рослинних субстанцій застосування фосфоміцину взагалі вважається півзаходом.

Враховуючи вищенаведене, кафедра нефрології НМАПО імені П.Л. Шупика в навчальному процесі рекомендує як препарат першого вибору в лікуванні циститу для жінок Макмірор або магнієву сіль фурагіну, як альтернативу — триметоприм/сульфаметоксазол. Для чоловіків препаратами вибору лиша-

Таблиця 1. Європейська асоціація урологів, 2018
 (<https://uroweb.org/guideline/urological-infections/#3>)

Група	Добова доза	Тривалість терапії
Фосфоміцину трометамол	3 г одноразово	1 день
Нітрофурантоїн макрокристалічний	50–100 мг 4 рази 100 мг одноразово (повільного виведення)	5 днів
Півмецилінам	200 мг двічі на добу	3–5 днів
Альтернативні		
Цефалоспорини		3 дні
<i>Якщо локальна резистентність відома (для E.coli < 20 %)</i>		
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг двічі на добу	3 дні
Триметоприм	200 мг двічі на добу	5 днів
Для чоловіків триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг двічі на добу	7 днів

ються цефалоспорини 3-ї генерації й фторхінолони, зокрема ципро- і левофлоксацин.

Які засоби є найбільш ефективними в запобіганні рецидивам циститу?

— Після успішної ерадикації етіологічного збудника (бактерії) й супутнього агента (наприклад, уреоплазми) доцільно застосовувати таку комбінацію заходів: профілактична доза нітрофуранового препарату або триметоприму/сульфаметоксазолу, вакцинація уриваком протягом 3

місяців і ревакцинація через 6 місяців, фітонірингова терапія (канефрон Н), підкислення сечі (наприклад, уропак-36) протягом щонайменше 6–9 місяців. За наявності дефіциту естрогенів — місцева терапія або замісна гормональна терапія, за наявності зміни кута уретри або опущення тазового дна — фізичне тренування (наприклад, вправи Кегеля).

Більше інформації: телеграм-канал «Медична практика проф. Д. Іванова» ■