

УДК 616-035: 616.62-.637

**В.А. Мороз**

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

## **СОВРЕМЕННЫЙ ТРЕНД ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ОТДЕЛОВ МОЧЕВЫВОДЯЩЕГО ТРАКТА**

С целью мониторинга изменений в рекомендациях по лекарственному лечению инфекций мочевыводящего тракта (ИМТ) проанализирована их динамика за последние годы по резолюциям и соответствующим публикациям Американской ассоциации урологов в сравнении с Консенсусом 2002 г. В обновлениях последних лет детализированы факторы хронизации ИМТ и выделена специальная группа «корректируемых аномалий». Уточнены признаки «осложнённости» ИМТ, требующие специальных схем применения антибиотиков. В арсенале средств лечения неосложнённых ИМТ (около 80 % случаев) оставлен Ко-тримоксазол, но исключён вариант его однократного приёма. Сделан акцент на критериях эффективности лечения неосложнённых форм заболевания. При осложнённых ИМТ рекомендуемые комбинации антибиотиков продлены до 14 дней приёма (вместо 10 ранее), введены схемы длительного использования Ко-тримоксазола или фторхинолонов при эпидидимите и бактериальном простатите. Для профилактики ИМТ при использовании катетера рекомендуется только периодическое его введение, а при постоянной катетеризации – обязательно применение изделий со специальными покрытиями.

**Ключевые слова:** *инфекции мочевых путей, антибактериальная терапия, бактериоурия.*

Инфекции мочевыводящего тракта (ИМТ) включают в себя все виды инфекций, поражающих различные анатомические отделы: почки, мочеточники, мочевого пузыря и уретру. Традиционно их принято разделять на ИМТ нижних отделов (уретрит, цистит), которые встречаются в подавляющем большинстве случаев, и верхних (нефрит). Согласно статистическим данным, в США они являются причиной более 8 млн ежегодных посещений врачей и более 100 тыс. госпитализаций. А в мире, по различным оценкам, заболеваемость ИМТ составляет около 150 млн случаев в год и обходится системам здравоохранения более чем в 6 млрд долларов. При этом патология примерно в 50 раз чаще встречается у женщин и составляет в целом около 5 % всей заболеваемости населения. В то же время для старших возрастных групп (60 лет и старше) ИМТ встречаются среди обеих полов примерно с одинаковой частотой [1, 2].

Ежегодные форумы Американской ассоциации урологов (AUA) традиционно считаются «законодателями мод» в вопросах рекомендаций лечения ИМТ. Последний Консенсус

в отношении рекомендованных препаратов и рациональных схем их применения при ИМТ был принят в 2002 г. [3], и с тех пор по ряду позиций были приняты некоторые поправки и нововведения, рассмотрение которых и стало целью настоящей публикации. При этом нами намеренно выведена за скобки обсуждения достаточно специфичная тема лекарственного лечения нефритов, а также усовершенствования лабораторных методов исследования.

**Материал и методы.** В анализ включены резолюции Американской ассоциации урологов за последние 11 лет и соответствующие им публикации по обзору контролируемых клинических испытаний, законченных в 2012 г. согласно базе Национального института здоровья США (штат Мериленд). Оценку рекомендаций использования антимикробных препаратов проводили в сравнении с Консенсусом 2002 г. для различных категорий пациентов (детей, с наличием сопутствующей патологии, факторов хронизации ИМТ и т. п.).

**Результаты и их обсуждение.** Подавляющее большинство случаев ИМТ на практике составляет неосложнённый бактериальный

© В.А. Мороз, 2013

цистит, отмечаемый преимущественно у женщин. Под ним понимается наличие невирулентного штамма *E. coli* (80 % амбулаторных ИМТ) при отсутствии у пациента рецидивирования процесса и провоцирующих факторов. В Консенсусе 2002 г. под нозокомиальным инфекционным процессом подразумевался процесс, возникший в учреждении здравоохранения или при проведении лечебных процедур. Примерно 40 % всех нозокомиальных ИМТ встречаются при использовании мочевых катетеров и, например, в США достигают 1 млн случаев в год [2, 4].

Провоцирующие факторы, важные для патогенеза ИМТ, в последние годы были существенно детализированы. Для женщин их значительно больше, что определяется анатомическими особенностями (более короткая уретра и промежность, что облегчает проникновение бактерий в мочевые пути). Сексуально активные женщины имеют большую частоту ИМТ, что объясняется повышенным раздражением слизистых оболочек, в том числе и уретры. В климактерическом периоде ИМТ возникает ещё чаще из-за обусловленной общим снижением эстрогенного фона повышенной ранимости слизистых. Результаты исследований свидетельствуют, что фактически каждая вторая женщина болеет хотя бы одной ИМТ в течение жизни, а большинство из них болеют значительно чаще [3, 5].

В настоящее время факторы риска возникновения ИМТ (а также их «осложнённости») составляют три группы: 1) нарушающие отток мочи (обструкция и стриктуры уретры различной природы); 2) избыточная микробная обсеменённость (использование спермицидов, снижение эстрогенного фона); 3) содействующие обсеменённости (катетеризация мочевого пузыря, недержание мочи или кала). Особое внимание уделено факторам, которые нарушают функции натурального противомикробного барьера (снижение вагинального pH, повышенная осмолярность мочи и др.), а также изменениям в механизмах иммунной защиты (сопутствующий сахарный диабет, нефрокальциноз, подагра, гиперфосфатемия, ВИЧ, беременность, повреждения спинного мозга). Нововведением является выделение в отдельную группу так называемых «корректируемых аномалий», которые вызывают хронизацию ИМТ (инфицированный уролитиаз, хрони-

ческий простатит, дубликатура или дивертикул уретры). Несомненно, такой вид патологии является результатом развития в последние годы оперативных методов лечения, в первую очередь малоинвазивных [2].

Лечение ИМТ осуществляется комбинацией антибактериальных средств и устранением, если это возможно, провоцирующих факторов. Обращается внимание на достаточную гидратацию пациента. Основу медикаментозного лечения составляют антибиотики, хотя для неосложнённых ИМТ сохранена рекомендация использования комбинации триметоприм-сульфаметоксазол (ТРС) – Ко-тримоксазола (Бисептол, Бактрим, Солюсептол) [4, 6].

Для рационального назначения антибиотика используют сочетание типичной клинической картины и результатов анализа мочи с идентификацией патогена (по показаниям), а также учитывают упомянутые предрасполагающие факторы. Большинство антибиотиков имеют высокую концентрацию в моче и поэтому весьма эффективны для эрадикации бактерий мочевыводящих путей. В то же время при осложнениях ИМТ, например эпидидимите, важна концентрация препарата в тканях. Наибольшую концентрацию в моче имеют следующие противомикробные средства (в порядке убывания): Карбенициллин – Цефалексин – Ампициллин – ТРС – Ципрофлоксацин – Нитрофурантоин.

Неосложнённые ИМТ (главным образом циститы) лечат 3- или 7-дневными курсами ТРС в так называемом «фоновом режиме» – без изменения привычного ритма жизни. Эффективность курсов примерно равна и составляет около 95 %. В настоящее время из рекомендаций исключён однократный приём ТРС, применявшийся согласно Консенсусу 2002 г. При высоком уровне резистентности микрофлоры к ТРС в определённом регионе (более 10–20 %) используются фторхинолоны (Ципрофлоксацин, офлоксацин), обычно назначаемые на 3–4 дня. Отмечается, что при этом, как правило, увеличивается резистентность и в отношении ампициллина, цефалоспоринов и тетрациклинов. При наличии у пациента диабета, беременности, в случае возраста более 65 лет, анамнеза ИМТ в прошлом, а также симптомов ИМТ более 7 дней используют полный курс антибиотиков на протяжении 7–10 дней. Однако при неэффективности ТРС в случае беременности

применяют фосфомицин (Монурал, Урофосфабол), как наиболее безопасный для плода. Хотя он менее эффективен, чем другие антибиотики, но частота встречаемости резистентных штаммов к нему очень низка. Если симптомы ИМТ не исчезают в течение первых двух-трёх дней лечения, рекомендуют прекратить его и выполнить посев мочи для определения состава и чувствительности микрофлоры.

При осложнённых ИМТ, после культурального подтверждения, рекомендуется сочетание ампициллина с аминогликозидом (гентамицин, амикацин, нетилмицин) или ампициллина с ванкомицином (при аллергии на бета-лактамы) или ампициллина с цефалоспорином III поколения (при отсутствии патогенных энтерококков). Сочетания антибиотиков корректируют в зависимости от результатов посева крови (они позитивны у 20–40 % пациентов). Лечение продолжают 14 дней в отличие от 10 дней в Консенсусе 2002 г., а переход на пероральные препараты допускается только через 48 часов после купирования симптомов ИМТ. При эпидидимите используют ТРС или фторхинолоны не менее 3-х недель, острый бактериальный простатит требует приёма ТРС или фторхинолонов не менее 4-х недель, а хронические формы простатита 6–12 недель [4, 5].

Рецидив ИМТ следует дифференцировать от рецидивного течения. В первом случае имеется в виду относительно быстрый повтор ИМТ с аналогичными микроорганизмами после проведённого лечения. Каждый случай необходимо рассматривать отдельно. В частности, в рекомендациях последних лет особо указывается необходимость проведения повторных исследований флоры мочи во время беременности, при пиелонефрите и осложнённом ИМТ для профилактики рецидива. Во многих случаях показано использование 6–12-месячного профилактического приёма антибиотиков. Для этого чаще используют ТРС, нитрофурантоин или цефалексин в относительно низкой дозе (от 1/3 до 1/2 суточной обычно 1 раз в день). Приём перед сном более эффективен. Исследования свидетельствуют, что такой профилактический курс уменьшает рецидивы ИМТ на 95 % и предотвращает инфекционное поражение почек. Побочные эффекты лечения включают диспепсию и различные грибковые инфекции. В этой связи рекомендуется параллельный приём пробиотиков или йогурта, что определённо снижает инфицирование дрожжеподобными грибами [4, 6].

Рецидивирующие ИМТ не допускают возможности эрадикации возбудителя, несмотря на адекватный курс лечения. Встречаются приблизительно у 10 % женщин и крайне редки у мужчин. В этих случаях необходимы дополнительные методы обследования, включающие методы визуализации (МРТ, артериография и т. п.) для выявления возможных анатомических причин. В случае выявления «устраняемых» факторов данного типа показано соответствующее оперативное лечение [1, 7].

Асимптомная бактериурия, как правило, не требует лечения. Исключение представляет беременность. Лечение не показано в пожилом возрасте (20–40 % случаев) и у пациентов с постоянной катетеризацией (90 % случаев) [6, 8].

Как свидетельствует статистика, у женщин даже с бессимптомной бактериурией во время беременности на 30 % увеличивается риск развития острого пиелонефрита во II или III триместре. В этой связи такие состояния необходимо своевременно выявлять и лечить. В большинстве случаев лечение предусматривает короткие курсы антибиотиков (3–5 дней). Среди них следующие: амоксициллин, ампициллин, нитрофурантоин или пероральные цефалоспорины. Фосфомицин (Монурал) менее эффективен, чем другие, но наиболее безопасен при беременности. Фторхинолоны и ТРС (категория C по воздействию на плод) в этом случае противопоказаны [6, 9].

Наличие сахарного диабета обуславливает более частые и более тяжёлые по своим проявлениям и в плане прогноза формы ИМТ. Большинство специалистов рекомендуют лечить данную категорию больных, даже в случаях неосложнённой инфекции, антибиотиками в течение 7–14 дней. Люди с диабетом имеют более высокую частоту бессимптомной бактериурии, но среди специалистов пока нет единого мнения насчёт обязательного выявления и лечения больных по этому признаку. Исследование показало, что лечение данного состояния практически не влияло на прогноз ИМТ и не предотвращало инфекционных осложнений [8, 10].

До настоящего времени стандартом лечения уретрита у мужчин является 7-дневный курс доксициклина. Некоторые исследования свидетельствуют, что этому курсу по эффективности соответствует однократная доза азитромицина, которая вызывает и меньшее количество побочных эффектов. А учитывая ком-

плайенс, результаты лечения азитромицином можно считать даже гораздо лучшими. Вместе с тем, при распространении инфекционного процесса на простату эффект азитромицина нивелируется. В этой связи большинство врачей предпочитают более длительный его приём. Стоит также помнить, что больные уретритом требуют проверки на наличие болезней, передаваемых половым путём (гонорея, хламидиоз и др.) [3, 10].

Дети с ИМТ обычно лечатся по схеме ТРС или цефалексином (Кефлекс). Лекарства принимаются перорально, и эффект терапии обычно наступает уже через несколько дней. В то же время, как отмечается в литературе, резистентность к цефалоспорином (цефалексин) в последнее время увеличивается, что побуждает врачей использовать аминогликозидные антибиотики. Наиболее эффективным среди них в настоящее время считается гентамицин (Гарамидин), который в этой группе пациентов обычно используется внутривенно.

В механизме развития осложнений ИМТ у детей большое значение имеет наличие везикоуретерального рефлюкса, при котором моча из пузыря попадает в лоханки почек и может их инфицировать с развитием пиелонефрита. Около трети детей имеют рефлюкс, который большинство экспертов рекомендуют лечить при рецидивных формах ИМТ хирургически, и именно выраженные его степени. Основанием являются масштабные исследования 2006 г., которые свидетельствуют, что даже длительное использование антибиотиков не предотвращает осложнений рефлюкса. Но было также установлено, что средняя и умеренная степень везикоуретерального рефлюкса не увеличивает частоту ИМТ или пиелонефрита [7, 11].

Исчезновение вагинальных лактобацилл у женщин в постменопаузе увеличивает вероятность возникновения ИМТ. Как показали исследования, пищевые добавки с включением продуктов из клюквы снижают частоту рецидивов ИМТ на 35 % и эффективны только у одной трети пациенток. Подтверждена важность топического использования гормональных вагинальных свечей (Овестин, Премарин, Премпро) [12, 13].

Основной проблемой лечения ИМТ у пациентов, пользующихся катетером для выве-

дения мочи, является постоянная изменчивость микрофлоры. В этой связи рекомендуется использование антибиотиков с широким спектром антимикробного действия, в первую очередь фторхинолонов и комбинаций, например ампициллина с гентамицином или имипинема с циластатином (Синерпен, Тиенам). Использование антибиотиков с профилактической целью при пользовании катетером в настоящее время не рекомендуется.

Для профилактики ИМТ в этих случаях, как общее правило, следует использовать катетеры только по абсолютной необходимости. Их нужно удалять как можно быстрее и по возможности использовать только периодическое введение. В отличие от Консенсуса 2002 г. в настоящее время считается обязательным при постоянной катетеризации использовать специальные покрытия (гидрофильное с включением металлов) катетеров, что обеспечивает уменьшение частоты ИМТ [8, 9].

Таким образом, современный арсенал противомикробных средств позволяет с успехом лечить разнообразные формы ИМТ. Но у отдельных категорий пациентов данный тип инфекций может вызывать значительные сложности медицинского и немедицинского характера. Адекватный учёт имеющихся рекомендаций по лечению и профилактике ИМТ, несомненно, будет способствовать лечению.

## Выводы

1. Бактериальные инфекции мочевых путей являются результатом взаимодействия нескольких медико-биологических факторов, которые необходимо учитывать при рациональном выборе тактики лечения и антимикробного препарата.

2. Эффективное лечение инфекций мочевыводящего тракта зависит от возбудителя, степени выраженности и осложнений болезни, а также других факторов, которые при рецидивирующей инфекции нередко требуют дополнительных методов диагностики и лечения.

3. За последние 10 лет достигнут прогресс в медицинских исследованиях, что обусловило изменение некоторых рекомендаций по лекарственному лечению инфекций мочевыводящего тракта.

**Список літератури**

1. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review / A.M. Bootsma, P.M.P. Laguna, S.E. Geerlings [et al.] // *Eur. Urol.* – 2008. – Vol. 54, № 6. – P. 1270–1286.
2. Guidelines on Urological Infections, European Association of Urology / M. Grabe, T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto [et al.]. – EAU, 2011. – 112 p.
3. Nosocomial urinary tract infections (NUTI) in adult patients: Consensus conference 2002, short text // *Medecine et maladies infectieuses.* – 2003. – Vol. 33 (Suppl.). – S. 218–222.
4. *Shoskes D.A.* Urinary tract infections / D.A. Shoskes // *Am. Urol. Association Educational Review Manual in Urology* / ed. F. Morey, D.A. Shoskes. [3th ed.]. – E&R, 2011. – P. 737–766.
5. *Pouwels K.B.* Effect of pravastatin and fosinopril on recurrent urinary tract infections / K.B. Pouwels, S.T. Visser, E. Hak // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2013. – Vol. 68, № 3. – P. 708–714.
6. *Torres M.* Gynecologic and other infections in pregnancy / M. Torres, S. Moayedi // *Emerg. Med. Clin. North. Am.* – 2012. – Vol. 30, № 4. – P. 869–884.
7. Primary vesicoureteral reflux mediated renal scarring after urinary tract infection in Thai children / P. Vachvanichsanong, P. Dissaneewate, S. Thongmak, A. Lim // *Nephrology.* – 2008. – Vol. 13, № 1. – P. 38–42.
8. Risk factors for postoperative urinary tract infection and urinary retention in patients undergoing surgery for colorectal cancer / C.Y. Kang, O.O. Chaudhry, W.J. Halabi [et al.] // *Am. Surg.* – 2012. – Vol. 78, № 10. – P. 1100–1104.
9. Integrative review: evidences on the practice of intermittent/indwelling urinary catheterization / F.F. Ercole, T.G. Macieira, L.C. Wenceslau [et al.] // *Rev. Lat. Am. Enfermagem.* – 2013. – Vol. 21, № 1. – P. 459–468.
10. Risk Factors for Community-Acquired Urinary Tract Infection Due to Quinolone-Resistant *E. coli* / M. Prelog, D. Schiefecker, M. Fille [et al.] // *Infection.* – 2008. – Vol. 36, № 1. – P. 41–45.
11. *Saul P.* Managing UTIs in children / P. Saul // *Practitioner.* – 2007. – Vol. 251, № 1698. – P. 7–10.
12. *Barbosa-Cesnik C.* Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection / C. Barbosa-Cesnik, M.B. Brown, M. Buxton [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 52, № 1. – P. 23–30.
13. Risk factors for fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in adults with community-onset febrile urinary tract infection / W.E. van der Starre, C. van Nieuwkoop, S. Paltansing [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2011. – Vol. 66, № 3. – P. 650–656.

**В.А. Мороз**

**СУЧАСНИЙ ТРЕНД ЛІКАРСЬКОГО ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ НИЖНІХ ВІДЦІЛІВ СЕЧОВИВІДНОГО ТРАКТУ**

З метою моніторингу змін у рекомендаціях щодо лікарського лікування інфекцій сечовивідного тракту (ІСТ) проаналізована їх динаміка за останні роки за резолюціями і відповідними публікаціями Американської асоціації урологів у порівнянні з Консенсусом 2002 р. В оновленнях останніх років деталізовані фактори хронізації ІСТ і виділена спеціальна група «коректованих аномалій». Уточнено ознаки «ускладненості» ІСТ, що вимагають спеціальних схем застосування антибіотиків. В арсеналі засобів лікування неускладнених ІСТ (близько 80 % випадків) залишений Ко-тримоксазол, але виключений варіант його одноразового прийому. Зроблено акцент на критеріях ефективності лікування неускладнених форм захворювання. При ускладнених ІСТ рекомендовані комбінації антибіотиків, подовжені до 14 днів прийому (замість 10 раніше), введені схеми тривалого використання Ко-тримоксазолу або фторхінолонів при епідидиміті і бактеріальному простатиті. З метою профілактики ІСТ при використанні катетера рекомендується тільки періодичне його введення, а при постійній катетеризації – обов'язкове застосування виробів зі спеціальними покриттями.

**Ключові слова:** інфекції сечових шляхів, антибактеріальна терапія, бактеріоурія.

**І.А. Мороз**

**MODERN TREND OF DRUG TREATMENT OF LOWER URINARY TRACT INFECTIONS**

With the purpose to monitor changes in the recommendations for urinary tract infections UTI's drug treatment analyzed their dynamics over the past few years on the resolutions and corresponding publications

of the American Urological Association versus the Consensus 2002. In the last few years updates were detailed factors of chronization of UTI and allocated a special group of «corrected anomalies». Refined signs of «nosocomial» UTI requiring special schemes for antibiotics usage. In the arsenal of treatment for uncomplicated UTI (about 80 % of cases) has been left Co-trimoxazole, but eliminated the possibility of its single dose. Emphasis is placed on the criteria of the effectiveness of uncomplicated disease treatment. In complicated UTI recommended combination of antibiotics extended to 14 days of treatment (instead of 10 previously), introduced the scheme extended use of Co-trimoxazole or fluoroquinolones for epididymitis and bacterial prostatitis. For prevent UTI at the time of catheter is recommended only periodical of its introduction, and if necessary the use of a constant catheterization necessarily use products with special coatings.

**Key words:** *urinary tract infection, antibiotic therapy, bacteriuria.*

*Поступила 25.04.13*