

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В УРОЛОГИИ

А.С. Переверзев

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Бактериальная инфекция почек и мочевых путей относится к наиболее частым болезненным состояниям в урологии с преобладанием у женщин. От 25 до 30% женщин в возрасте 20-40 лет указывают на имевшую место в их жизни инфекцию мочевых путей [5]. С юного возраста и началом половой жизни многие женщины страдают неосложненным острым циститом, который, оставаясь окончательно не излеченным, превращается в тяжелое пожизненное бремя.

Острый цистит – это гнойно-воспалительный процесс слизистой мочевого пузыря, возбудителями которого являются преимущественно грамотрицательные энтеробактерии, представленные в основном *Escherichia coli*.

Согласно многим эпидемиологическим исследованиям, каждая вторая женщина 1 раз в году отмечает эпизод острого цистита. Триада симптомов сопровождает это наиболее частое инфекционное заболевание у женщин – учащенное, болезненное мочеиспускание, боль над лоном и жжение в уретре. Обычно температура тела нормальная, либо субфебрильная, повышение до 38°C или выше указывает на развитие восходящего острого пиелонефрита.

Посев мочи в случаях выраженной симптоматики острого цистита не обязателен, однако при рецидивирующих эпизодах чувствительность флоры позволяет целенаправленно использовать антибактериальные препараты. В настоящее время основной направленностью эффективного лечения является краткосрочность лечения, поскольку пролонгированные курсы антибиотикотерапии сопровождаются развитием устойчивой резистентности уропатогенов. Клинический опыт свидетельствует, что использование коротких курсов антибиотикотерапии обладает достаточной эффективностью. Лечение острого цистита одним из группы фторхинолонов (норфлоксацин 400мг х 2р/день – 7 дней; ципрофлоксацин – 250мг х 2р/день – 5 дней; офлоксацин 200мг х 2р/день, левофлоксацин

250мг х 1р/день – 3 дня) является адекватным, притом, что более длительная терапия не имеет никаких преимуществ. Еще более предпочтительным является однократный прием фосфомицина трометамол (Монурал) 3г. Дополнительно к антибиотикотерапии целесообразно обильное употребление жидкости (2-2,5л в день). У большей части пораженных инфекцией речь идет о неосложненном, легком цистите, который можно устранить путем проведения краткосрочного (до 3-х дней) курса лечения. Более сложную проблему у женщин представляют частые рецидивы и атаки реинфекции.

В урологии наиболее широко применяются фторхинолоны (ципрофлоксацин, норфлоксацин и др.), обладающие полным спектром активности против мочевой и кишечной флоры, включая энтерококки. Они считаются препаратами первого выбора для короткой профилактики при эндоскопических операциях. Появления резистентных штаммов зависит от длительности профилактики. Это более вероятно, если прием препарата продолжается более 1 недели, и менее вероятно, если назначаются короткие курсы по 3-4 дня. Периоперационная профилактика эффективна только тогда, когда создается адекватная концентрация препарата в крови и моче до начала операции, прежде чем начнется бактериальная инвазия. При коротких курсах или назначении однократной дозы побочные эффекты возникают весьма редко.

В этом плане наглядным примером является лечение острого цистита – наиболее частой неосложненной инфекции мочевых путей у женщин. Многочисленными наблюдениями установлено, что лечение острого неосложненного цистита фторхинолонами в течение 3-х дней является оптимальным, более длительная терапия не имеет никаких преимуществ.

Препаратами выбора являются: Нолицин (Nolicin), Ципринол (Ciprinol), Таривид (Tarivid) или использование фосфомицина трометамола

(Монурал (Monural)). Противомикробное действие одного из перечисленных препаратов направлено против основных возбудителей ИМП, при этом воздействие на нормальную микрофлору кишечника и влагалища отсутствует или настолько минимально, что не имеет негативных последствий. Одновременное обильное питье, особенно клюквенного сока, заметно улучшают лечебный эффект.

Для лечения часто рецидивирующего хронического цистита с успехом используются препараты растительного происхождения. Так, в частности, Монурель Превизиост – экстракт ягод клюквы, содержащий высокую концентрацию проантоцианидинов (ПАЦ), принимается один раз в день.

Действие ПАЦ основано на упреждающей способности адгезии *E.coli* к эпителиальным клеткам, повреждении синтеза фимбрий с деформацией бактериальной клетки.

Упорное рецидивирование бактериального цистита должно расцениваться как осложненная инфекция нижних мочевых путей, развитие которой часто наблюдается у пожилых мужчин и у беременных женщин. К разряду осложненных инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) относят при наличии обструкции мочевых путей, камней или аномалий, пузырно-мочеточникового рефлюкса, госпитальной инфекции, предшествующих вмешательств на мочевых путях, постоянных катетеров или дренажей, азотемии, сахарного диабета или иммуно-супрессивного состояния.

Уретральные катетеры широко используются в медицинских учреждениях для устранения препятствий к оттоку мочи, контроля объема выделяемой мочи после хирургических и урологических операций. Необходимость отведения мочи возникает у тяжелых неврологических больных, у лиц с выраженными нарушениями сердечной деятельности. Основной недостаток состоит в том, что длительное использование постоянного катетера чревато опасностью возникновения нозокомиальной инфекции мочевых путей. Периодическое использование катетера представляется более удобным, однако создает много проблем. Рано или поздно, катетеризированные мочевые пути инфицируются или, по крайней мере, заселяются множеством уропатогенных бактерий. Следствием применения любых, самых, казалось бы, эффективных, антибактериальных препаратов является появление по-

лирезистентных патогенов, которые могут распространяться на других пациентов путем перекрестного инфицирования или нового заражения. Этот порочный круг можно прервать только методом рационального назначения катетеризации при условии надлежащего ухода за больным, благоразумным использованием антибиотиков и оптимальными мерами гигиены [2].

Катетер-ассоциированные инфекции мочевых путей – наиболее частая форма нозокомиальных инфекций. Почти у 30% катетеризуемых пациентов могут отмечаться местные или общие симптомы, характерные для катетер-ассоциированных ИМП и почти у 4% может возникнуть бактериемия.

После удаления катетера у многих пациентов продолжается бактериурия или могут развиваться симптомы инфекции. В этих случаях оправдано профилактическое назначение (непродолжительное) оральных антибиотиков в сочетании с приемом растительных препаратов. Из антибактериальных препаратов наилучшими являются Ко-амоксиклав (Co-amoxiclav), Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin) и Нитрофурантоин (Nitrofurantoin). Высокой чувствительностью к ним обладают энтерококки и протей.

Сложную проблему лечения инфекции почек и мочевых путей представляет группа беременных женщин, у которых распространенность бактериурии до беременности составляет около 10%. Проведение антибактериальной терапии сопряжено как с осложненным течением самой беременности, так и отрицательными влияниями на плод и новорожденное дитя. В группе беременных важное патогенетическое значение имеет присутствующая асимптоматическая бактериурия – своего рода предшественница острого цистита, либо пиелонефрита. Предрасполагающие условия для таких форм воспаления хорошо известны: расширение мочевых путей, сдавление мочеточников увеличенной маткой, смещение мочевого пузыря, увеличение почечного кровотока и, соответственно, клубочковой фильтрации. Возникшие анатомо-физиологические изменения способствуют повышенной адгезии имеющихся микробов к эпителиальным поверхностям и развитию воспалительных процессов. Бессимптомная бактериурия заметно повышает риск ИМП, особенно пиелонефрита, развитие которого достигает 50% на поздних сроках беременности. Возникшее воспаление почек значительно повышает риск преждевременных родов, разви-

тия анемии, гипертензии, преэклампсии и послеродового эндометрита. Посему лечение бессимптомной бактериурии у беременных позволяет упредить такое тяжелое воспаление как пиелонефрит.

На чем же основан рациональный выбор антибиотика у беременной с асимптоматической бактериурией? Прежде всего, это определение вида возбудителя и чувствительности его к антибиотику. Назначают антибактериальные препараты на протяжении не более 5-7 дней, однако практикуется и более краткосрочные курсы (1-3 дня как при остром цистите). Для лечения инфекций мочевых путей у беременных препаратом выбора является фосфомицина трометамол (3г однократно), либо оральные цефалоспорины 2-3-го поколения – Цефиксим (Cefixime) 400мг однократно в день. Безопасна терапия препаратами Амоксициллин (Amoxicillin), Цефалексин (Cefalexin) (125-230мг) или Нитрофурантоином (Nitrofurantoin) (50мг ежедневно на ночь). Препарат из группы макролидов – Азитромицин (Azithromycin) – успешно применяется при хламидийной инфекции у беременных. Однократная доза 1г не уступает по эффективности Эритромицину (Erythromycin) 500мг x 4 раза в день в течение 10 дней [3]. Таким образом, лечение асимптоматической бактериурии следует признать обязательным условием в упреждении острого пиелонефрита и цистита.

Неосложненный пиелонефрит у беременных успешно поддается лечению аминопенициллинами или аминогликозидами.

Препараты из группы фторхинолонов (Норфлоксацин (Norfloxacin), Левифлоксацин (Levofloxacin)) противопоказаны на протяжении всей беременности, поскольку оказывают тератогенное воздействие на плод.

Из препаратов растительного происхождения выраженной эффективностью и доказанной безопасностью обладает комбинированный лекарственный препарат Канефрон Н (Canephron N). Курсовые приемы на протяжении 7-10 дней в месяц оказывают профилактическое действие на снижение эпизодов ИМП и, соответственно, упреждают возможность развития гестоза.

Международная гистологическая классификация (ВОЗ, 1985г.) предусматривает выделение 4-х различных форм воспаления почек:

а) острый инфекционный тубулоинтерстициальный нефрит – классический острый бактериальный пиелонефрит;

б) острый интерстициальный нефрит при системных инфекциях;

в) хронический интерстициальный пиелонефрит;

г) специфические инфекции.

Ранее предложенное определение пиелонефрита как неспецифического инфекционно-воспалительного заболевания почек с вовлечением в процесс почечной лоханки, чашечек и паренхимы, преимущественным поражением межпочечной ткани, остается патогенетически основополагающим и до настоящего времени.

Ведущими симптомами пиелонефрита являются:

- боль в поясничной области;
- повышение температуры, часто с ознобами;
- учащенное, болезненное мочеиспускание.

Основными видами болезнетворных микробов является группа Enterobacteriaceae – главным образом Escherichia Coli (до 80%).

Лечение острого необструктивного пиелонефрита основано на комплексном подходе с обязательным включением:

- антибактериальных препаратов;
- противовоспалительных средств;
- соблюдения адекватного питьевого режима;
- симптоматической терапии сопутствующей патологии.

Типы лечения эмпирической антибактериальной терапии отражены в таблице.

У мужчин инфекции мочевых путей возникают преимущественно на фоне анатомических и функциональных расстройств, т.н. «осложненные инфекции». Наличие последних снижает эффективность антибиотикотерапии, увеличивает продолжительность течения и требует устранения или коррекции имеющихся нарушений уродинамики. Необходимые условия успешности лечения мочевой инфекции:

- отчетливые знания механизмов бактериального обсеменения почек, мочевых путей и предстательной железы;
- выбор клинически апробированных рекомендаций по применению наиболее эффективных антибактериальных препаратов;
- полное восстановление нарушенной уродинамики.

Физиологически восстановленная проходимость мочевых путей гарантирует успешность антибактериальной терапии. Поскольку устранение или полная эрадикация осложненной инфек-

ции представляется сложной и многоэтапной проблемой, основной направленностью современности является профилактическая антибиотикотерапия в урологии.

Рекомендации по лечению острого пиелонефрита

Диагноз	Наиболее частый возбудитель	Эмпирическая антибактериальная терапия	Продолжительность терапии
Пиелонефрит острый, неосложненный	E.coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter Staphylococcus	Фторхинолон, Цефалоспорин II-III генерации неантисинегнойный Альтернативные: амипенициллины + ингибиторы В-лактамаз Аминогликозид	7-10 дней
Пиелонефрит острый, осложненный	Enterobacter Pseudomonas, Candida	Фторхинолон, Цефалоспорин II-III генерации с антисинегнойной активностью, Кабапенем+ аминогликозид, Флуконазол	3-5 дней после элиминации возбудителя или осложняющих факторов

Антибиотикопрофилактика – это использование антибиотиков для защиты пациентов от инвазии специфическими микроорганизмами, которые содержатся в окружающей среде. В урологии профилактическое использование антибиотиков применяется в следующих случаях:

а) для предупреждения инфекции во время хирургических и эндоскопических процедур;

б) с целью устранения условий для развития рецидивных инфекций мочевых путей;

в) с целью упреждения пиелонефрита у больных с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (в основном у детей).

Современный этап в лечении распространенных инфекций почек, верхних и нижних мочевых путей сопряжен с высокой частотой их рецидивирования. Развитие резистентных штаммов обусловлено изменением биологических свойств возбудителей нозокомиальных инфекций, как из-за воздействия антибиотиков, так и широкого использования катетеров.

Ассоциированная с ними инфекция отличается упорным течением, мало поддается лечению и быстрым развитием устойчивости к антибактериальным средствам.

Антибактериальная терапия предусматривает выбор препарата, оказывающего губительное воздействие на «проблемные микроорганизмы», а также создание необходимой концен-

трации в почках. Поэтому считается нецелесообразным назначение при остром пиелонефрите нитрофурантоина, нефторированных хинолонов, тетрациклинов и макролидов, которые не обладают активностью к основным возбудителям пиелонефрита и не создают необходимые концентрации в паренхиме почек.

Современные направления эмпирической антибактериальной терапии осложненных инфекций мочевыделительной системы, в соответствии с Рекомендациями Европейской Ассоциации урологов [4], предусматривают:

1. Препараты, назначаемые для «стартовой» терапии – фторхинолоны (ципрофлоксацин, пефлоксацин, левофлоксацин), защищенные амипенициллины, аминогликозиды или цефалоспорины II-III поколения.

2. Препараты 2-й линии (назначаются при отсутствии проводимого первоначально лечения или в случаях тяжелого течения):

- цефалоспорины III-IV поколения (Цефтазидим (Ceftazidime), Цефепим (Cefepime)); карбапенемы;
- комбинированная терапия: аминогликозиды + защищенные пенициллины;
- аминогликозиды + фторхинолоны.

3. При наличии Candida: Флуконазол (Fluconazole), Амфотерицин В (Amphotericin B).

4. Антибиотики, не рекомендуемые для эмпирической терапии осложненных ИМВП: аминопенициллины (Амоксициллин (Amoxicillin), Ампициллин (Ampicillin)); Ко-тримоксазол (Cotrimoxazol), фосфомицин трометамол (Монурал).

Наиболее эффективен принцип «ступенчатой» антимикробной терапии, т.е. вначале парентеральное введение антибактериальных препаратов с последующим переводом больных на пероральный способ дозирования.

Поддерживающая терапия проводится назначением Канефрона Н, обладающего дополнительным противовоспалительным, антибактериальным, спазмолитическим, мочегонным и нефропротекторным действием.

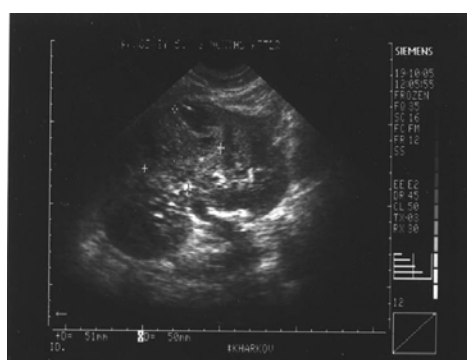
Необходимым условием успешного лечения осложненных форм острого пиелонефрита являются:

- устранение очагов инфекции;
- полное восстановление проходимости мочевых путей.

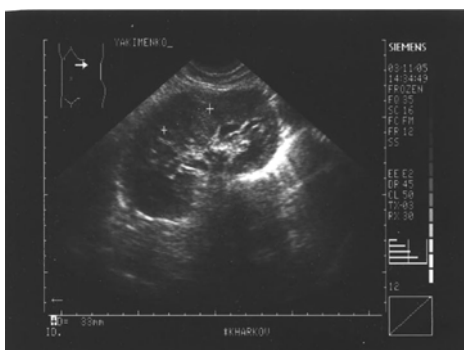
Рациональное использование антибактериальных препаратов позволяет излечить и такие тяжелые формы пиелонефрита, как карбункул почки (Рис.1 а,б,в). Введение внутривенно цефтриаксона / сульбактама (Ceftriaxone + Sulbactam) и последующий прием Цефиксима (Cefixime) оказалось эффективным.



а. Исходный размер карбункула



б. через неделю от начала терапии



в. Две недели спустя

Рис.1. Динамика ультразвуковой картины при антибактериальном лечении карбункула левой почки

В урологической практике антибиотики используются с целью повышения безопасности инвазивных процедур, причем современная практика зачастую основывается больше на личном опыте, чем на результатах научных исследований.

Применение антибиотиков является обязательным в реконструктивной урологии, особенно при таких вмешательствах как формирование кишечных резервуаров после цистэктомии, где

высок риск инфицирования, поскольку последствия контаминации микроорганизмами с развитием перитонита могут быть катастрофическими. Методы профилактики рецидивов инфекции эффективны только в контексте изящной оперативной техники и соблюдения этапности и тщательности оперативного пособия. Условия и факторы риска, способствующие развитию эпизодов рецидивирования мочевой инфекции отражены на схеме (Рис.2).



Рис.2. Условия и факторы риска, способствующие развитию эпизодов рецидивирования мочево́й инфекции

Для профилактики рецидивов не преминем упомянуть и о необходимости вернуться к истокам асептики. При «чистых» операциях (пластика при гидронефрозе, резекция почки, восстановление анатомических отношений при аномалиях, большинство операций у детей) традиционные методы профилактики остаются основными направлениями предупреждения инфекций.

К ним относятся:

а) селекция и рациональная подготовка больных с целью избежать любых неурgentных операций при имеющемся иммуно-супрессивном состоянии, анемии, истощении;

б) правильная подготовка операционного поля. Йод остается лучшим местным антибактериальным препаратом. Брить поле предстоящего вмешательства нужно непосредственно перед операцией, а не за 24 часа до нее;

в) аккуратная и тщательная обработка рук хирурга, правильное одевание халата;

г) антисептическая среда в операционной. Внимание к вентиляции и уборке операционной между операциями;

д) чистота в палатах с достаточным пространством между кроватями.

На этих азбучных истинах должны базироваться изначальные принципы профилактики

инфекции в урологии. Антибактериальная профилактика является одной из составляющих предотвращения инфекции, которая, в то же время, никогда не сможет компенсировать плохую гигиену и небрежность оперативной техники.

Достоинно осуждения бездумное, беспорядочное и обывательское назначение антибиотиков по поводу любого воспаления. Для большинства «чистых» элективных операций профилактические антибиотики не показаны, поскольку риск возникновения резистентных микроорганизмов превышает любые незначительные преимущества от снижения и без того низкого числа инфекционных осложнений. В известном смысле, антибиотико-резистентность является неизбежным следствием применения антибиотиков.

На консультативных приемах отдельные пациенты жалуются на непереносимость всей гаммы антибиотиков, аллергические реакции и расстройства функции желудочно-кишечного тракта. Излишества с безграмотностью назначения антибиотиков, иногда с тяжелыми последствиями – основной бич в урологии. Высокие уровни резистентности микроорганизмов нередко связаны с сопутствующими заболеваниями, а также функциональными нарушениями в почках и мочевых путях, обусловленных использо-

ванием антибиотиков без определения чувствительности флоры.

Резистентность делает лечение инфекций более трудным и более дорогостоящим, увеличивая число осложнений, длительность госпитализации и ставя под сомнение нашу способность вообще лечить инфекции. И, конечно, применение антибиотиков не может исправить ошибок нерадивого хирурга.

При выборе препарата для профилактики необходимо учитывать несколько факторов: антимикробную активность, бактериальный спектр флоры и ее чувствительность, наличие резистентных штаммов.

Возникновение и развитие инфекции определяется адгезивностью бактерий к слизистым мочевых путей. Не последнюю роль играет выраженность процессов инвазии бактерий и их пролиферация.

Стандартные лабораторные тесты дают возможность оценить способность антибиотиков угнетать бактериальную пролиферацию, но не их способность инициировать прилипание бактерий к эпителиальным покрытиям. Основные задачи лечения инфекций мочевых путей сводятся к быстрому устранению системных проявлений инфекционного заболевания (клиническая эффективность), избавлению от микробного возбудителя (микробиологическая эффективность) и предотвращению реинфекции (рецидива).

Особую трудность представляет процесс лечения инфицированной предстательной железы, что связано с особенностями доставки антибактериальных препаратов в ее ткань из-за слабого кровоснабжения. Общепринятым является назначение фторхинолонов, обладающих способностью выраженной проницаемости в ткань предстательной железы.

Большинство современных сообщений касается профилактики нозокомиальных инфекций. Так, в частности, группа специалистов из Швеции [1] проведя при 1322 биопсиях простаты

у 1157 однократную профилактику ципрофлоксацином 750мг 1 раз за 2 часа до процедуры, не обнаружили ни одного септического осложнения и только у 1% отмечена бактериурия.

Необходимо упомянуть об антибиотико-профилактике и использовании катетеров. Действительно, при наличии катетера в уретре, восходящая инфекция является неизбежной. Инфекция мочевых путей, обусловленная катетеризацией, является главным источником нозокомиально-приобретенной формой активного воспаления в предстательной железе и уретре.

Источником таких бактерий является уретральная и перинеальная флора, а также микроорганизмы, колонизирующие коллекторную систему. Профилактическими мерами инфицирования должны быть:

- тщательный уход за катетером;
- применение не слишком толстых катетеров, поскольку последние способствуют развитию уретрита и восходящей инфекции;
- использование силиконовых катетеров, которые меньше подвержены бактериальной адгезии;
- регулярная замена катетеров в стерильных условиях.

Общим правилом должен быть принцип ограниченного использования антибиотиков и резервирования их для лечения идентифицированных инфекций в соответствии с результатами бак. посева и чувствительности микрофлоры. Новые подходы к лечению инфекции мочевыводящих путей включают концепцию «однократной ежедневной дозы» (увеличенная дозировка антибактериального препарата, вводимая один раз в день) и «ступенчатой терапии» (быстрый переход от парентерального к оральному приему). В случаях осложненной инфекции необходима комбинация антибиотиков, направленных на различные структуры бактериальной клетки при условии восстановленной уродинамики.

Список литературы

1. *Singl-dose antibiotic prophylaxis in core prostate biopsy: impact of timing and identification of risk factors* / [Lindstedt S., Lindstrom U., Ljunggren E. et al.]. – *Eur.Urol.*, 2006. – 50:832-7.
2. *Naber K. Urogenital infections: the pivotal role of the urologist* / K. Naber. – *Eur.Urol.*, 2006. – 50:657-659.
3. *Митрохин С.Д. Азитромицин: обоснованность применения в терапии различной инфекционной патологии* / С.Д. Митрохин. – *Здоров'я України*, 2010. – 6 (235).
4. *Рекомендации Европейской Ассоциации урологов*. – Москва, 2010.
5. *Krieger J. Urinary tract infections: what's new?* / J. Krieger. – *J.Urol.*, 2002. – 168:2351-58.

Реферат

СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ В УРОЛОГІЇ

О.С. Переверзев

В огляді представлені сучасні принципи антибактеріальної профілактики і лікування інфекції сечових шляхів.

Ключові слова: інфекція сечових шляхів, антибактеріальна терапія, профілактика.

Summary

MODERN PRINCIPLES OF ANTIBACTERIAL THERAPY IN UROLOGY

A.S. Pereverzev

Modern principles of antibacterial prophylaxy and treatment of urinary tract infections.

Key words: urinary tract infection, antibacterial therapy, prophylaxy.