



ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»
Минздравсоцразвития
России, кафедра
клинической
фармакологии

Терапия инфекций нижних мочевых путей: точка зрения клинического фармаколога

Д.м.н., проф. В.В. АРХИПОВ

В статье обсуждаются критерии выбора антибактериальных препаратов при терапии острого цистита. Анализируются международные рекомендации и статистика по резистентности кишечной палочки как наиболее распространенного возбудителя острого цистита. На основании результатов клинических исследований, данных о низкой устойчивости кишечной палочки, а также учитывая высокую приемлемость и безопасность терапии, автор делает вывод о том, что средством первого ряда для лечения острого цистита в нашей стране является фосфомицин.

Наиболее частым проявлением неосложненных инфекций мочевых путей является острый цистит. Высокая распространенность цистита среди женщин работоспособного возраста и беременных обуславливает медико-социальную значимость этого заболевания [1, 2]. Среди возбудителей

острого цистита преобладает *E. coli*. Например, по данным ARESC (Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis) [3], на долю *E. coli* приходится 76,3% случаев заболевания. Это обстоятельство значительно облегчает выбор эмпирической терапии, сводя его к тем препаратам, для которых в клинических

исследованиях было доказана эффективность в отношении цистита, вызванного *E. coli*. Таких средств достаточно много. Например, пересмотренные в 2010 г. Рекомендации Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America, IDSA) и Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease, ESCMID) [4] в качестве средств для терапии неосложненного цистита у женщин называют препараты пяти фармакологических классов.

Наиболее традиционным средством терапии цистита является нитрофурантоин. Несмотря на продолжительную историю применения, этот препарат до сих пор сохранил высокую эффективность, сопоставимую с эф-



Таблица 1. Резистентность к антибиотикам штаммов *E. coli*, выделенных у больных с неосложненной инфекцией мочевыводящих путей (результаты российских исследований 1998–2008 гг.), %

Антибиотик	УТАРІ-1 (1998–1999) [9]	УТАРІ-2 (2000) [10]	ARMID (2000–2001, дети) [11]	ARIMB-1 (2002, беременные) [12]	ARESC (2005, российские центры) [13–15]	Рафальский (2008) [16]
Ампициллин	33,3	42,8	51,5	31,6	58	–
Ко-амоксциллин	–	4,9	3,9	3,4	17	–
Цефотаксим	–	–	2,1	1,7	–	–
Цефуросим	–	–	3,9	3,4	16,6	–
Цефтриаксон	–	–	2,4	–	–	–
Цефиксим	–	–	–	–	–	0
Фосфомицин	–	–	0	0	0,7	–
Нитрофурантоин	2,9	0,7	2,1	4,3	–	–
Гентамицин	5,9	–	9,7	4,3	–	–
Ко-тримоксазол	18,4	27,1	35,5	14,5	30,6	–
Налидиксовая кислота	5,5	8,3	7	–	17,3	–
Ципрофлоксацин	2,6	7,6	2,7	–	12,6	10
Норфлоксацин	2,6	7,6	–	–	–	–

фективностью ципрофлоксацина и фосфомицина [5]. Однако это правомерно по отношению исключительно к макрокристаллическим формам нитрофурантоина, которые характеризуются медленным высвобождением и пролонгированным действием [6]. Макрокристаллический нитрофурантоин не только более эффективен, но и более безопасен по сравнению с обычным (ниже риск нежелательных явлений со стороны органов пищеварительного тракта) [7]. Именно поэтому макрокристаллический нитрофурантоин фигурирует в международных рекомендациях по лечению острого неосложненного цистита и пиелонефрита [4]. К сожалению, макрокристаллический нитрофурантоин недоступен для больных в РФ [8].

Сульфаметоксазол/триметоприм применяется для терапии цистита в ряде западных стран, где все еще сохраняется низкий уровень резистентности *E. coli* к этому препарату. Однако в нашей стране устойчивость штаммов кишечной палочки, выделенных у больных

с неосложненной мочевой инфекцией, к ко-тримоксазолу достигает 30–35%, что делает препарат клинически неэффективным (табл. 1) [9–16].

Из числа фторхинолонов для терапии острого цистита применяются ципрофлоксацин, офлоксацин и левофлоксацин. С одной стороны, эти препараты высокоэффективны в терапии цистита [17]. С другой стороны, резистентность к фторхинолонам растет как в Западной Европе, так и в нашей стране, где доля устойчивых к ципрофлоксацину штаммов достигает 10–12,6% (табл. 1). Кроме того, всем препаратам этой группы присущи серьезные побочные эффекты [18]. Применение фторхинолонов противопоказано при беременности и лактации. В этой связи эксперты Американского общества инфекционных болезней и Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям считают, что эту группу антибиотиков целесообразно зарезервировать для терапии более серьезных урологических инфекций [4].

Бета-лактамы (защищенные пенициллины и пероральные цефалоспорины 1–3-го поколения) могут применяться для терапии острого цистита в виде курсов от 3 до 7 дней. В рекомендациях Американского общества инфекционных болезней и Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям подчеркивается, что эти антибиотики следует применять в тех случаях, когда не могут быть использованы основные схемы лечения. По сравнению с препаратами других групп бета-лактамы менее эффективны и чаще вызывают нежелательные лекарственные реакции. Например, в ряде исследований клиническая эффективность бета-лактамов оказалась существенно ниже по сравнению с эффективностью фторхинолонов [19, 20]. Именно поэтому при неосложненных циститах бета-лактамы рекомендуются назначать с осторожностью [4].

На сегодняшний день ампициллин и амоксициллин полностью



исключены из современных рекомендаций по терапии острого цистита из-за высокой устойчивости *E. coli* (в РФ – более половины штаммов, табл. 1). В ряде стран имеется положительный опыт лечения острого цистита пивмециллином, бета-лактамым антибиотиком, который пока недоступен в РФ [8].

Фосфомицин (Монурал) – единственный препарат, который для терапии острого цистита можно назначать однократно за весь период лечения [21]. По своей эффективности однократное назначение фосфомицина не уступает стандартному семидневному курсу нитрофурантоина [22]. Метаанализ 7 сравнительных исследований фосфомицина со стандартными многодневными курсами фторхинолонов выявил у этих препаратов примерно одинаковую эффективность [20].

По способности длительно поддерживать высокую концентрацию в моче фосфомицин (Монурал) существенно опережает и ципрофлоксацин, и цефиксим (почти в два раза), благодаря чему можно назначать препарат однократно за весь курс лечения.

Имеется всего одно сравнительное исследование фосфомицина с бета-лактамами, в котором однократный прием 3 г фосфомицина сравнивался с пятидневным курсом цефалексина по 500 мг 4 р/сут. Эффективность обоих препаратов оказалась практически эквивалентной [23]. Опираясь на эти данные, новое (2010 г.) Руководство Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) [24] назвало фосфомицин препаратом выбора для терапии цистита.

Целый ряд исследований продемонстрировал высокую эффективность фосфомицина в отношении возбудителей, устойчивых к ряду других антибактериальных препаратов, включая штаммы *E. coli*, устойчивые к фторхинолонам, ванкомицин-резистентным энтерококкам, метициллин-устойчивым штаммам *S. aureus* и грамотрицательным микроорганизмам, продуцирующим бета-лактамазы расширенного спектра [25, 26]. *In vitro* была доказана эффективность фосфомицина в отношении биопленок, образованных устойчивыми к антибиотикам микроорганизмами [27]. В последние годы в РФ устойчивость к фосфомицину возбудителей острого цистита всегда оставалась на уровне менее 1% (табл. 1).

По мнению авторов «Международного руководства по лечению острого неосложненного цистита и пиелонефрита у женщин» [4], выбор препарата для терапии больных острым циститом должен учитывать ряд факторов:

- наличие лекарственной аллергии;

- ранее продемонстрированная приверженность пациента к лечению;
- локальные данные об устойчивости возбудителей к антибиотикам;
- доступность и стоимость препаратов.

Комментируя критерии выбора, следует сделать несколько замечаний. Во-первых, наиболее опасными в плане риска аллергических реакций являются бета-лактамы препараты [28]. Во-вторых, в целом ряде исследований больные в целом демонстрируют крайне низкую приверженность к терапии. Например, метаанализ данных 76 клинических исследований показал, что при назначении препарата один раз в день приверженность терапии составляет 79%, при дозировании дважды в день – снижается до 69%, при необходимости приема три раза в сутки – составляет всего 65% [29]. По другим данным, доля пациентов, согласных следовать предписаниям врача, среди больных, принимающих препарат один раз в день, составляет 73%, а при назначении три и четыре раза в день – 52% и 42% соответственно [30]. При назначении антибиотиков более длительными курсами приверженность терапии существенно снижается [31]. В этом плане возможность назначения фосфомицина один раз за весь период лечения представляется существенным преимуществом по сравнению с любыми альтернативными подходами к лечению.

Минимальный уровень устойчивости к *E. coli* – основному возбудителю острого цистита – в РФ

NB

Монурал – антибиотик широкого спектра действия для лечения инфекции нижних мочевых путей

Монурал подавляет первый этап синтеза клеточной стенки бактерий. Обладает также специфическим действием – угнетает энолпирувил-трасферазу, что обеспечивает отсутствие перекрестной резистентности и возможность синергизма с другими антибактериальными средствами.

Показания к назначению препарата Монурал:

- острый бактериальный цистит, острые приступы рецидивирующего бактериального цистита;
- бактериальный неспецифический уретрит;
- бессимптомная массивная бактериурия у беременных;
- послеоперационные инфекции мочевых путей;
- профилактика инфекции мочевыводящих путей при хирургическом вмешательстве и трансуретральных диагностических исследованиях.



отмечается для фосфомицина, нитрофурантоина и цефиксима. Ципрофлоксацин значительно уступает этим препаратам, так как по отношению к нему устойчивость *E. coli* на порядок выше (табл. 1). К сожалению, отечественные специалисты не располагают макрокристаллическим нитрофурантоином, который многие годы является стандартом лечения острого цистита в США и других западных странах. Таким образом, выбор антибиотика для терапии цистита должен проводиться, прежде всего, между фосфомицином и ципрофлоксацином. Учитывая низкий уровень устойчивости, также можно рассматривать возможность терапии цефиксимом.

В отношении удобства приема среди перечисленных средств неоспоримыми преимуществами обладает фосфомицин, который назначается однократно за весь период лечения. Цефиксим применяется один раз в день. Ципрофлоксацин при остром цистите может назначаться один раз в день, но только в виде таблеток с пролонгированным действием [32], в то время как большинство препаратов ципрофлоксацина на отечественном рынке рассчитаны на прием дважды в день.

В клинических исследованиях фосфомицин не отличался по эффективности от фторхинолонов и цефалексина [20, 23], прямых сравнительных исследований фосфомицина с цефиксимом пока нет. В свою очередь, применение цефиксима при неосложненной инфекции мочевых путей продемонстрировало более высокую клиническую и микробиологическую эффективность, чем терапия ципрофлоксацином [33].

Однако фосфомицин существенно отличается от ципрофлоксацина и цефиксима параметрами фармакокинетики (табл. 2) [10, 29, 32, 34–40]. В частности, фосфомицин не связывается с белками плазмы и благодаря этому более активно секретируется в мочу (до 60% от принятой дозы за первые 24 часа после приема). Концент-

Таблица 2. Основные параметры фармакокинетики цефиксима, фосфомицина и ципрофлоксацина

Параметр	Цефиксим 400 мг	Фосфомицин 3 г	Ципрофлоксацин 500 мг
Биодоступность, %	40–50 [34]	37–44 [35]	50–85 [36]
C_{max} , мг/л	3,85 [29]	22–32 [37]	2,4
T_{max} , ч	4 [29]	2–2,5 [32]	1–1,5
$T_{1/2}$, ч	3,05 [29]	4 [38]	4
Свободная фракция в плазме, %	37 [29]	100 [32]	60–80
Доля препарата, поступившего в мочу за 24 часа, % к дозе	16,2 [39]	35–60 [40]	41,4 [10]

Таблица 3. Концентрации препаратов в моче после однократного назначения

Концентрация, мкг/мл	Цефиксим 400 мг [41]	Фосфомицин 3 г [42]	Ципрофлоксацин 500 мг [43]
0–2	31,6	–	–
2–4	79,6	4415	407,0 (0–6 часов)
4–8	75,8	–	–
8–12	40,5	1006	47,0 (6–12 часов)
12–24	15,7	484	–
36–48	–	50	1,6
МПК ₉₀ <i>E. coli</i> , мг/л	0,5	–	–

МПК₉₀ – минимальная подавляющая концентрация антибиотика, ингибирующая рост 90% культур *E. coli*.

рация фосфомицина в моче после однократного приема на два порядка выше, чем концентрации ципрофлоксацина и цефиксима (табл. 3) [41–43]. При этом пиковая концентрация фосфомицина в моче в 440 раз выше по сравнению с минимальной подавляющей концентрацией (МПК) для *E. coli*. Кроме того, после однократного приема концентрация фосфомицина в моче превышает МПК для *E. coli* в течение примерно 80 часов [37].

Таким образом, по способности длительно поддерживать высокую концентрацию в моче фосфомицин существенно опережает и ципрофлоксацин, и цефиксим. Благодаря этому создается возможность назначать препарат

однократно за весь курс лечения. С другой стороны, избыточно высокий для большинства штаммов уровень концентрации этого антибиотика позволяет ему оказывать бактерицидное действие на резистентные штаммы и биопленки, что может иметь значение для предотвращения риска рецидивов [21, 41].

Таким образом, на сегодняшний день фосфомицин остается одним из самых надежных, эффективных и удобных для больных препаратов терапии острого цистита. Фосфомицин хорошо переносится, безопасен при беременности [44] и у детей. Все сказанное позволяет считать фосфомицин средством первого ряда для терапии острого цистита в нашей стране. ☺