

ОРЖИН

АКУШЕРСТВО • ГИНЕКОЛОГИЯ • РЕПРОДУКЦИЯ

№3

2009

**Место цефалоспоринов в лечении
инфекции нижних отделов
мочевых путей**

Место цефалоспоринов в лечении инфекции нижних отделов мочевых путей

д.м.н. **Т.С. Перепанова,**

ФГУ НИИ урологии МЗ СР РФ, Москва

Резюме: Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) относятся к наиболее распространенным инфекционным заболеваниям. В большинстве случаев выбор антибиотика для терапии ИМП осуществляется эмпирически. В то же время, в основе рационального применения antimicrobных препаратов должен лежать выбор лекарственных средств, имеющих оптимальные фармакодинамические (ФД) и фармакокинетические (ФК) характеристики. В статье дается обоснование применения цефалоспоринов II–III поколения наряду с фторхинолонами и фосфомицином.

Ключевые слова: ИМП, цефалоспорины, цефтибутен, цефиксим.

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) относятся к наиболее распространенным инфекционным заболеваниям. Этот термин охватывает широкий круг заболеваний, при которых имеется микробная колонизация в моче — свыше 10^4 колониеобразующих единиц (КОЕ) микроорганизмов в 1 мл мочи и/или микробная инвазия с развитием инфекционного процесса в какой-либо части мочеполового тракта от наружного отверстия уретры до коркового вещества почек.

Различают неосложненные и осложненные инфекции верхних или нижних мочевых путей. К неосложненным инфекциям нижних мочевых путей относят острые циститы и уретриты у больных, чаще женщин, при отсутствии каких-либо нарушений оттока мочи из почек или мочевого пузыря и структурных изменений в почках или мочевыводящих путях.

Сравнительно высокая частота циститов у женщин объясняется следующими факторами:

- анатомо-физиологическими особенностями уретры — мочеиспускательного канала (короткая и широкая уретра, близость к естественным резервуарам инфекции — заднепроходное отверстие, влагалище);
- способностью микроорганизмов, вызывающих инфекционный процесс в уретре и мочевом пузыре к адгезии к клеткам эпителия;
- частыми сопутствующими гинекологическими заболеваниями — воспалительными процессами во влагалище, в преддверии влагалища, гормональными

нарушениями, приводящими к дисбактериозу влагалища и размножением в ней патогенной микрофлоры;

- генетической предрасположенностью.

ИМП являются распространенным заболеванием так же среди беременных женщин. Основными нозологиями являются бессимптомная бактериурия¹ от 2% до 13% женщин, острый цистит 1–2%. В настоящее время дискутируется вопрос, можно ли считать их неосложненными, даже при отсутствии других факторов риска помимо беременности.

При отсутствии лечения бессимптомной бактериурии существует высокий риск развития острого пиелонефрита, который составляет 20–40%, по данным разных авторов^{2,3}.

В настоящее время, во всем мире ведущим возбудителем неосложненной инфекции мочевых путей (НИМП) является уропатогенная кишечная палочка *E. Coli* (от 75 до 90%); в 5–20% случаев этиологически значимыми возбудителями являются *Klebsiella pneumoniae*, *S. Saprophyticus*, *Proteus spp.*^{4,5}. Конечно, с годами этиологическая значимость разных микроорганизмов в генезе НИМП варьирует, в частности, в настоящее время все чаще встречается *Enterococcus faecalis*.

При осложненных ИМП спектр возбудителей значительно расширяется, возрастает роль других представителей семейства *Enterobacteriaceae*, но кишечная палочка все же остается ведущим возбудителем в 30–40% случаев.

Выбор антимикробного препарата для лечения неосложненных ИМП в большинстве случаев осуществляется эмпирически, т.к. женщины с острым циститом не сдают мочу на бактериологическое исследование в связи с остротой заболевания, краткосрочностью клинической картины и длительностью получения результатов бактериологического исследования, поэтому необходимо особенно тщательно осуществлять выбор антибиотика. При эмпирическом выборе препарата для лечения НИМП, в первую очередь ориентируются на уровень резистентности основных возбудителей. Известно, что с течением времени, под селективным антибактериальным давлением микроорганизмы вырабатывают механизмы устойчивости к антимикробным препаратам, которые в течение длительного времени применялись как для лечения НИМП, так и инфекций других локализаций, в частности — респираторной инфекции. Знание локальных данных об уровне резистентности возбудителей при эмпирическом выборе препарата необходимо, т.к. было показано, что эффективность лечения препаратом резистентных к нему микроорганизмов снижается в два раза. Единым принципом для эмпирического выбора препарата лечения НИМП является уровень резистентных штаммов кишечной палочки к антимикробному препарату в регионе: если он выше 10–20%, препарат ограничивают к применению⁷.

В течение последнего десятилетия наблюдается тенденция роста числа резистентных штаммов к широко применяемым препаратам как для Грам+, так и для Грам– штаммов, особенно к триметоприм-сульфаметоксазолу⁸. В России проведение мониторинга антибиотикорезистентности возбудителей мочевой инфекции в разных регионах страны осуществляет Смоленский НИИ антимикробной химиотерапии и кафедра клинической фармакологии СГМА в содружестве с ведущими урологическими клиниками и бактериологическими лабораториями страны⁹. В течение послед-

них 9-ти лет основным возбудителем мочевой инфекции является кишечная палочка (73,9 при НИМП и 65% при ОИМП). В 33,9% выявлены резистентные штаммы к ампициллину и в 19,4% к ко-тримоксазолу. Высокий уровень резистентных штаммов выявлен к нефторированным хинолонам — 8,9–15% (табл. 1). Напротив же, частота выделения штаммов, нечувствительных к цефалоспорином, очень низкая или отсутствует, например к цефтибутену при неосложненных ИМП резистентных штаммов не выявлено, а при осложненных ИМП их количество составляет всего⁴ 1,4%.

Таблица 1

Частота выделения нечувствительных (резистентные + умеренно резистентные) штаммов E. Coli у пациентов с амбулаторными ИМП		
Антимикробный препарат	Неосложненные ИМП, %	Осложненные ИМП, %
Ампициллин	33,9	35,9
Ко-амоксиклав	12,1	12
Цефуроксим	0,8	7,7
Цефтибутен	0	1,4
Налидиксовая к-та	8,9	20
Норфлоксацин	4,8	16,8
Ципрофлоксацин	4,8	16,8
Левифлоксацин	4,8	16,8
Нитрофурантоин	0	8,6
Ко-тримоксазол	19,4	20

Учитывая высокий уровень резистентных штаммов к ко-тримоксазолу и ампициллину и ко-амоксиклаву в качестве эмпирической терапии рекомендуются цефалоспорины, фторхинолоны, нитрофурантоин и фосфомицина трометамол⁵. Все эти препараты обычно используют для коротких курсов терапии, или даже как терапия одной дозой.

В то же время в основе рационального применения антимикробных препаратов должен лежать выбор лекарственных средств, имеющих оптимальные фармакодинамические (ФД) и фармакокинетические (ФК) характеристики.

ФК и ФД являются двумя фундаментальными фармакологическими компонентами, определяющими роль режима дозирования лекарственных препаратов. Фармакокинетика включает всасывание, тканевое распределение, метаболизм и элиминацию препарата, в то время как ФД анализирует антимикробную активность. Основные ФД параметры: 1) МПК — минимальная подавляющая концентрация; 2) МБК — минимальная бактерицидная концентрация; 3) ПАЭ — постантибиотический эффект и 4) кривая гибели

бактерий в течение промежутка времени. Основываясь на этих показателях, мы можем разделить антибиотики на две группы: эффективность препаратов из первой группы зависит от времени, в течение которого уровень препарата в плазме превышает МПК для возбудителя, к ним относятся β -лактамы, гликопептиды, эритромицин и оксазолидоны, а во второй группе — от их пиковой концентрации в плазме, примером таких препаратов являются аминогликозиды, хинолоны, полусинтетические макролиды, азалиды и кетолиды. Для β -лактамных антибиотиков время превышения МПК₉₀ для возбудителя должно составлять не менее 40–50% времени между вводимыми дозами. Таким образом, если МПК₉₀ для *E. Coli* составляет 0,5 мкг/мл, для обоснования дозирования препарата один раз в сутки необходимо, чтобы это пороговое значение МПК было превышено в течение 12 часов.

При выборе антибиотика I линии для лечения ИМП отдают предпочтение препаратам, создающим высокие бактерицидные концентрации в моче, хорошо абсорбирующимся при приеме внутрь, с минимальным воздействием на микрофлору кишечника и влагалища и обладающим периодом полувыведения, обеспечивающим минимальную кратность введения. Необходимо избегать назначения антибиотиков, плохо всасывающихся из желудочно-кишечного тракта, таких, как ампициллин, тетрациклин, ведущим к быстрому развитию дисбактериоза кишечника. Нарушение нормальной микрофлоры влагалища при антибиотикотерапии (в основном уменьшение лактобактерий) также способствует колонизации влагалища энтеробактериями и грибами, которые могут в дальнейшем колонизировать уретру и мочевого пузыря. Антибиотик не должен вызывать селекцию резистентных штаммов бактерий.

Благодаря высокой эффективности и низкой токсичности, цефалоспорины занимают одно из первых мест по частоте клинического использования среди всех антибактериальных препаратов⁹. Выделяют четыре поколения цефалоспоринов I–IV, и показания к

применению препаратов каждого из поколений зависят от особенностей их антимикробной активности и фармакокинетических характеристик. Для лечения ИМП рекомендованы цефалоспорины II–III поколения. Это связано с тем, что в ряду от I к III поколению для цефалоспоринов характерно расширение спектра действия и повышение уровня антимикробной активности в отношении грамотрицательных бактерий при некотором понижении активности в отношении грамположительных микроорганизмов. Цефалоспорины I поколения (цефазолин, цефалексин) не рекомендованы для лечения ИМП в связи с их низкой активностью в отношении Грам– и высоким уровнем резистентности к ним *E. Coli*¹⁰.

В табл. № 2 приведены данные МПК₉₀ ряда пероральных цефалоспоринов в отношении некоторых Грам– бактерий^{11,12}.

Известно, что чем меньше значение МПК₉₀, тем активнее антибактериальный препарат. В данном случае наименьшей минимальной подавляющей концентрацией в отношении *E. Coli* обладает цефтибутен, за ним следует цефиксим.

Пероральные ЦС хорошо всасываются в ЖКТ, но биодоступность у них варьирует от 36% у цефуроксима до 85% у цефтибутена. ЦС распределяются во многих тканях, органах (кроме предстательной железы) и секретах. Большинство ЦС практически не метаболизируются. Экскретируются они преимущественно почками, при этом в моче создаются очень высокие концентрации.

Некоторые авторы рассматривают β -лактамы антимикробные препараты, как обладающие недостаточно оптимальными ФК свойствами, в частности кратностью дозирования и коротким периодом создания бактерицидной концентрации в моче. Однако, это справедливо не для всех представителей этой группы.

Рассмотрим ФК показатели β -лактамов, представленные в табл. № 3.

Таблица 2. Спектр действия и сравнительная активность оральных цефалоспоринов (МПК₉₀, мкг/мл) в отношении грамотрицательных микроорганизмов

Грамм–	Цефтибутен	Цефаклор	Цефуроксим	Цефиксим
<i>Escherichia coli</i>	0,48	11,21	5,7	0,94
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,15	43,1	17,5	0,25
<i>Proteus vulgaris</i>	<0,05	>96	>55	<0,2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,03	0,7	0,09	0,008
<i>Haemophilus influenzae</i> (бета-лактамаза (-))	<0,11	4	0,9	<0,09

Таблица 3. Основные фармакокинетические показатели пероральных β -лактамов (средние значения)^{13,14,15,16}

β -лактамы	Доза (мг)	C_{\max} (мг/л)	T_{\max} (ч)	$t_{1/2\beta}$ (ч)	Биодоступность (%)	Интервал дозирования (ч)	Выделение с мочой (%)
Амоксициллин/клавулоновая кислота	875/125	10,4/3,5	1	1,2/1	90/75	12	75/60
Цефуроксим аксетил ^a	500	4,4–9,9	2,3–3,4	1,3–1,8	36–52	12	32
Цефиксим ^b	400	4	4	3,8	4–48	24	18
Цефтибутен ^b	400	15	2	2,5	80–85	24	70

T_{\max} — время для максимальной концентрации; $t_{1/2\beta}$ — время полувыведения;

F_u — фракция, восстанавливаемая в моче

^a — пролекарство

^b — свойственная биодоступность

Исходя из этих данных видно, что только два антибактериальных препарата из группы β -лактамов, цефиксим и цефтибутен имеют длительный период полувыведения (3–4 часа), что позволяет назначать их 1 раз в сутки по 0,4 г. Кроме этого, цефтибутен создает наиболее высокие плазменные концентрации и имеет высокую биодоступность. 67,5–75,2% этого препарата выделяется с мочой в неизменном виде, при этом максимальная концентрация цефтибутена в моче достигается в течение первых 4-х часов и составляет 264 мкг/мл, что превышает МПК90 для *E. Coli* в 528 раз. Через 24 часа после приема концентрация цефтибутена остается достаточно высокой, превышая МПК90 в 21 раз¹⁷. К числу важных преимуществ Цефтибутена относится минимальное воздействие на кишечную микрофлору в связи с тем, что антибиотик быстро и почти полностью абсорбируется в тонком кишечнике, выводится преимущественно почками, практически не метаболизируясь в печени. В толстом кишечнике ЦБ инактивируется β -лактамазами *Bacteroides fragilis*, главным компонентом анаэробной флоры кишечника. Дegradaция антибиотика в толстом кишечнике способствует сохранности нормальной кишечной микрофлоры с минимальными разрушениями нормальных микробных биоценозов (отмечается неболь-

шое нарастание числа энтерококков, без признаков роста титра *Clostridium spp.*)¹⁸.

При изучении антимикробной активности цефтибутена показана его потенциальная активность против кишечной группы¹⁹ (более чем у 90% клинических изолятов), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria spp.*, большинства гемолитических стрептококков. Продемонстрировано его бактерицидное действие, бета-лактамазная стабильность, ингибитор типа 1a β -лактамаз цефтибутена потенциально может быть использован против энтеробактерий, способных разрушать другие ЦС (цефтазидим и цефиксим). В исследовании сравнительной чувствительности клинических изолятов, продуцирующих β -лактамазы, 73% тестируемых изолятов были чувствительными к цефтибутену против 22% — к цефиксиму.

Ведущей причиной развития резистентности к β -лактамам антибиотикам среди грамотрицательных микроорганизмов являются β -лактамазы. Различают β -лактамазы широкого и расширенного спектра действия (ESBLs). До последнего времени считалось, что инфекции, вызванные кишечной палочкой, продуцирующей ESBLs — β -лактамазы расширенного спектра действия относятся к госпитальной инфекции. Тем не менее, недавно было показано, что ИМП, вызванная ESBLs- продуцирующими *E.coli*, может быть проблемой и для амбулаторных пациентов в разных частях Земли²⁰.

Возможно, что впервые о негоспитальной ESBLs- продуцирующей *E.Coli* было сообщено в 1998 году, когда кишечная палочка, резистентная к налидиксовой кислоте, была выделена из мочи пожилого пациента (из Ирландии), у которого не было госпитализации в анамнезе²¹. С тех пор количество ESBLs- продуцирующей *E.Coli* значительно увеличилось в амбулаторной среде. Более того, штаммы негоспитальной ESBLs- продуцирующей *E.Coli* часто показывают ко-резистентность к триметоприм/сульфаметоксазолу, тетрациклину, гентамицину, ципрофлоксацину.

Не все цефалоспорины в одинаковой степени подвержены действию β -лактамаз, и, более того, различные цефалоспорины могут быть устойчивы к действию β -лактамаз одного вида и легко гидролизуются другими.

Цефтибутен обладает повышенной устойчивостью к β -лактамазам (плазмидным пенициллиназам и цефалоспориноазами) по сравнению с другими цефалоспориноами благодаря добавлению карбоксиэтилидиновой группы в 7-ю позицию ациллярной части бета-цепи, но разрушается под действием некоторых хромосомных цефалоспориноаз (*Enterobacter spp.*). Штаммы *E. Coli*, продуцирующие β -лактамазы (TEM-1-7 и TEM-9), чувствительны к цефтибутену (МПК₉₀ \leq 8 мг/л), штаммы, продуцирующие ферменты типов CAZ-2 (TEM-8), SHV-1,-2 и -3, и OXA-1,-2 и -3, также чувствительны к препарату (МПК₉₀ \leq 4 мг/л)^{22,23,24,25}.

Ряд клинических исследований, предпринятых с целью оценки эффективности и безопасности ряда цефалоспориноов для лечения ИМП также свидетельствуют об их высокой клинической эффективности.

Проведенные клинические исследования по оценке эффективности цефтибутена при лечении инфекции мочевых путей показали 100% бактериологическую эффективность препарата для грамотрицательных палочек и 87,5% против грамположительных кокков на этапе начала применения цефтибутена в начале 1990-х годов²⁶. Авторы отметили хорошую эффективность против *Serratia marcescens*, которая резистентна к фторхинолонам. В 1991 году Stein G.E. с соавторами показали 93% уровень эрадикации у 74 женщин с острой неосложненной инфекцией мочевых путей на 5-9 сутки после лечения цефтибутеном (400 мг 1 раз в сутки). В следующие 6 недель у 5-ти пациенток отмечалась реинфекция, таким образом общий уровень эффективности равен 85%. Эти данные подтверждают исследования Hashimoto H., Yamaguchi S., Yachiku S.²⁷, где общий клинический эффект достигнут в 83,3% случаев при лечении хронической ИМП.

Известно, что лечение осложненной инфекции мочевых путей имеет ряд особенностей, по сравнению с лечением неосложненной ИМП. Наличие подлежащих урологических заболеваний (состояний), поддерживающих течение хронической инфекции; полирезистентные штаммы возбудителей; появление β -лактамазо-обусловленной резистентности — все эти моменты ограничивают эмпирическое назначение пероральных антимикробных препаратов для лечения ОИМП. Мао-Ванг Но с соавторами²⁸ провели сравнительные исследования, оценивающие эффективность и безопасность цефтибутена и цефиксима при лечении осложненной инфекции мочевых путей (ОИМП). Авторы применяли терапию цефтибутеном или цефиксимом при ОИМП при наличии возбудителей 10^5 КОЕ/мл в моче до лечения и пиурии > 5 лейкоцитов при микроскопии осадка мочи. Осложненной инфекцией мочевых путей считали инфекцию на фоне врожденных аномалий, обструкций мочевых путей, камней,

постоянных катетеров, гипертрофии простаты или нейрогенных расстройств мочеиспускания. Общий курс лечения составлял 10–14 дней по 200 мг х 2 раза/день цефтибутена (основная группа) и цефиксима (группа сравнения). Клиническую эффективность лечения оценивали уже на 3-и сутки и наблюдали в течение 2-х недель после лечения. При сравнительном анализе 2-х режимов терапии ОИМП в 2-х группах пациентов не найдено значительных различий в клинической эффективности (78,3% vs 77,3%, $p=0,9$) и уровне бактериологической эрадикации (52,2% vs 63,6%, $p=0,08$). Безопасность обоих препаратов также оказалась на одинаково высоком уровне: диарея и незначительное повышение уровня трансаминаз в группе лечения цефтибутеном (6,5%); повышение уровня трансаминаз (6,5%) и покраснение лица (3,2%) в группе цефиксима. Эти нежелательные побочные реакции быстро прошли после прекращения терапии и не потребовали отмены препарата.

Лечение инфекций мочевыводящих путей у беременных имеет ряд особенностей, одна из них, то, что число антибактериальных препаратов, которые рекомендованы к применению во время беременности, становится меньше. Основное место занимают цефалоспорины, аминопенициллины, защищенные клавулановой кислотой, и фосфомицина трометамол. В качестве эффективной терапии острого цистита у беременных коротким курсом в рекомендациях отмечены цефтибутен 400 мг в сутки в течение 3-х дней или фосфомицина трометамол 3 г однократно. В остальных случаях рекомендуется стандартная терапия цефалексином, амоксициллином, нитрофурантоином в течение 7 дней²⁹.

Кречмер С. с соавторами³⁰ провели сравнительное исследование по клинико-бактериологической эффективности лечения асимптоматической бактериурии у беременных женщин фосфомицина трометамолом и цефтибутеном. Известно, что под асимптоматической бактериури-

ей понимают выделение возбудителей свыше 10^5 КОЕ/мл в двух анализах мочи, взятых через 24 часа. Наиболее распространенным уропатогеном оказалась *E.Coli* (17 больных, получавших фосфомицин, и 15 больных, получавших цефтибутен), затем по частоте встречаемости следовали стафилококки и энтерококки. У одной пациентки из группы, получавшей фосфомицина трометамол, выделены одновременно 2 возбудителя (*E.Coli* и *Sepidermidis*).

Из 41 обследованной женщины во время второго визита эрадикация возбудителя достигнута у 20 пациенток, получавших фосфомицина трометамол и у 18 пациенток, получавших цефтибутен. Персистенция инфекции зарегистрирована у 1 пациентки, получавшей фосфомицин, и у 2 пациенток, лечившихся цефтибутеном. Персистирующими возбудителями были стафилококки и *Enterococcus faecalis* в 2 и в 1 случае соответственно. С точки зрения клинической и бактериологической эффективности не было выявлено статистически значимых различий между двумя группами. Частота случаев полного выздоровления (клинического и микробиологического) была сходной в обеих группах (p — статистически не значим). Оба препарата показали хорошую

переносимость, а зарегистрированные нежелательные явления, среди которых чаще всего встречались тошнота, были легкими и кратковременными.

Большое значение для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний имеет соблюдение пациентом режима приема антибактериальных препаратов (комплаентность, приверженность терапии). COMPLAINTNESS влияет и на экономическую составляющую терапии и на стратегию ведения больных. Было показано, что комплаентность при 4-х разовом режиме дозирования лекарственных препаратов составляет всего 30%. Она может быть улучшена до 40–84% при 3-х разовом режиме дозирования; от 50 до 93% — при 2-х разовом режиме и 93–96% комплаентности при одноразовом режиме дозирования^{31,32}. В этом исследовании при лечении ОИМП 2-х разовый режим дозирования цефтибутена способствовал лучшей комплаентности, по сравнению с 4-х разовым режимом дозирования.

Заключение

Цефалоспорины II-III поколения наряду с фторхинолонами и фосфомицином рекомендованы для лечения ИМП. При этом локальные данные по чувствительности должны играть главную роль при выборе антибактериального препарата. Пероральные цефалоспорины обладают различными фармакокинетическими характеристиками, и следует выбирать те препараты, которые имеют оптимальные ФК параметры: бактерицидные концентрации в моче, хорошая абсорбция при приеме внутрь, минимальное воздействие на микрофлору кишечника, период полувыведения, обеспечивающий минимальную кратность введения.

Список литературы имеется в редакции.