

## Антибактериальная терапия острого неосложненного цистита

For cite: Aktual'naâ Infektologiâ. 2018;6(4):185-188. doi: 10.22141/2312-413x.6.3.2018.142471

**Резюме.** Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) являются наиболее распространенными бактериальными инфекциями у людей. Ежегодно в мире регистрируют около 150 млн случаев ИМВП. Повышенный риск развития ИМВП имеют младенцы, люди пожилого возраста, беременные женщины, пациенты с травмами спинного мозга, с диабетом, рассеянным склерозом, иммунодефицитными заболеваниями, структурными аномалиями почек и мочевыводящих путей. Основным направлением в лечении острой неосложненной ИМВП является назначение антибактериальной терапии. В статье представлены и проанализированы данные современных международных рекомендаций по лечению ИМВП.

**Ключевые слова:** инфекции мочевыводящих путей; цистит; лечение; фосфомицин

Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) являются наиболее распространенными бактериальными заболеваниями у людей [1]. Ежегодно в мире регистрируют около 150 млн случаев ИМВП [2]. Основными возбудителями ИМВП являются *Escherichia coli* (46,4–74,2 %), *Klebsiella* spp. (6,0–13,45 %), *Proteus* spp. (4,7–11,9 %), *Enterococcus* spp. (5,3–9,54 %) [1]. ИМВП у женщин встречаются значительно чаще, чем у мужчин. Минимум 1 из 3 женщин к 24 годам имела хотя бы 1 эпизод ИМВП, который требовал назначения антибиотиков [4]. И около 50 % женщин в течение жизни имели хотя бы один эпизод инфекции мочевыводящих путей [3] (Kunin С.М., 1994; Foxman В., Barlow R., d'Arcy Н. et al., 2000). При этом в течение года после первого случая ИМВП от 44 до 82 % женщин имеют рецидив заболевания и у 10 % женщин заболевание принимает хроническое течение [4]. С возрастом вероятность развития ИМВП возрастает: бактериурия диагностируется у 6–10 % молодых женщин и у 25–50 % в возрасте 80 лет и старше [9]. Повышенный риск развития ИМВП имеют младенцы, люди пожилого возраста, беременные женщины, пациенты с травмами спинного мозга, с диабетом, рассеянным склерозом, иммунодефицитными заболеваниями и структурными аномалиями почек и мочевыводящих путей. У беременных женщин при ИМВП повышается риск развития пиелонефрита,

преждевременных родов и смерти плода. У детей ИМВП связаны с нарушением функции почек, развитием почечной недостаточности.

По характеру течения ИМВП делятся на неосложненные и осложненные. Неосложненные инфекции возникают при отсутствии структурных изменений в почках и мочевыводящих путях у больных без серьезных сопутствующих заболеваний. У большинства больных с неосложненным течением ИМВП заболевание имеет доброкачественное течение. Осложненные ИМВП возникают у больных с различными obstructивными уropатиями (мочекаменная болезнь, аномалии развития почек, стриктуры мочеточника или уретры, доброкачественная гиперплазия предстательной железы и др.), на фоне катетеризации мочевого пузыря и у больных с сопутствующей патологией (сахарный диабет, иммуносупрессивная терапия и др.).

Среди ИМВП наиболее часто встречаются циститы, которые вызывают до 95 % всех случаев ИМВП с клиническими проявлениями. Ежегодно только в США около 3 млн пациентов обращаются к врачу по поводу различных форм цистита [4]. При этом даже неосложненный цистит приводит к снижению качества жизни пациентов, пропуску рабочих дней (в среднем от 2 до 7 дней), требует около 7 млн визитов к врачу за год, 100 тыс. госпитализаций и 1,6 биллиона долларов на лечение ежегодно [4, 6]. В Украине распростра-

ненность острого цистита составляет 314 случаев на 100 тыс. населения [8]. Заболевание может поражать как мужчин, так и женщин. Однако женщины более склонны к циститам, у 25 % из них в течение первых 6 месяцев после первого эпизода заболевания возникает рецидив с возможным рецидивированием до 6 и более случаев за год [10].

Цистит — это инфекционно-воспалительное заболевание слизистой оболочки мочевого пузыря. Иногда в патологический процесс вовлекается вся стенка мочевого пузыря. С учетом различий в этиологических агентах, в наличии сопутствующих факторов, утяжеляющих течение заболевания, разделение на осложненные и неосложненные формы циститов влияет на подходы к диагностике и лечению. Факторами, связанными с осложненным течением цистита, являются мужской пол, возраст старше 65 лет, пребывание в стационаре (госпитальная инфекция), беременность, наличие мочевого катетера, урологические инвазивные вмешательства, анатомические аномалии и/или функциональные нарушения органов мочевой системы, недавнее использование антибиотиков, продолжительность симптомов более 7 дней до посещения врача, сахарный диабет, снижение иммунитета [8]. Неосложненный цистит обычно вызывается следующими возбудителями: *Escherichia coli* (86 %), *Staphylococcus saprophyticus* (4 %), *Klebsiella* spp. (3 %), *Proteus* spp. (3 %), *Enterobacter* spp. (1,4 %), *Citrobacter* spp. (0,8 %), *Enterococcus* spp. (0,5 %) [5]. Этиология осложненных циститов отличается: *Pseudomonas aeruginosa* (38 %), *Enterobacter* spp. (24 %), *Proteus* spp. (18 %), *E.coli* (11 %), *Serratia* (6 %), *Staphylococcus epidermidis* (3 %) [7]. Редкими возбудителями циститов являются *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Haemophilus influenzae*. У 60 % пациентов возбудителем повторного эпизода цистита является тот же агент, что и в первый раз [11].

Основным направлением в лечении острой неосложненной ИМВП является назначение антибактериальной терапии.

Целью антибактериальной терапии неосложненной ИМВП является устранение симптомов, эрадикация возбудителя, предотвращение развития рецидива и реинфекции.

Проблема антибактериальной терапии связана с возрастающей резистентностью возбудителей к антибактериальным препаратам. Так, за последние годы резистентность *E.coli* к триметоприму/сульфаметоксазолу выросла с 9 до 18 %, к цефалотину — с 20 до 28 %, к ампициллину — с 26 до 34 % [5]. При этом резистентность к нитрофуранам остается на уровне < 1 %. Бактерии семейства *Enterobacteriaceae* могут синтезировать различные ферменты, которые обеспечивают им устойчивость к антибиотикам: бета-лактамазы, бета-лактамазы расширенного спектра (обеспечивают устойчивость практически ко всем  $\beta$ -лактамным препаратам), AmpC- $\beta$ -лактамазы (обуславливают резистентность к цефалоспорином I–III поколений), карбапенемазы. В одном из последних исследований, посвященных изучению возбудителей ИМВП, было установлено,

что 33,5 % уропатогенной *E.coli* и 15,25 % *K.pneumoniae* имели бета-лактамазы расширенного спектра, при этом их наличие ассоциировалось с наличием резистентности к ципрофлоксацину, эноксацину, амоксициллину/клавулановой кислоте ( $p < 0,05$ ) [12]. Согласно другому исследованию, проведенному в Мексике, 50 % уропатогенной *E.coli* имело устойчивость к ампициллину, ампициллину/сульбактаму, пиперациллину, триметоприму/сульфаметоксазолу, ципрофлоксацину, левофлоксацину [13]. Особенное беспокойство вызывает появление мультирезистентных к большинству антибактериальных препаратов штаммов.

Так как 80–90 % внегоспитальных ИМВП и 40–50 % госпитальных ИМВП вызываются уропатогенной *E.coli* [2, 4], то стартовая антимикробная терапия должна назначаться с учетом локальной чувствительности в первую очередь этого возбудителя. К сожалению, в Украине широкомасштабные исследования по изучению чувствительности возбудителей ИМВП к антибиотикам не проводятся, поэтому нашим специалистам приходится ориентироваться на данные зарубежных исследований и собственный опыт.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology (EAU)), для лечения острого неосложненного цистита рекомендуется в качестве первой линии использовать фосфомицин, трометамол, пивмециллин, нитрофурантоин (нитрофуран), а в качестве альтернативных препаратов — фторхинолоны, цефподоксима проксетил, сульфонамид и триметоприм (если уровень локальной резистентности к ним менее 20 %) [16].

Американское общество инфекционистов (Infectious Diseases Society of America (IDSA)) и Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных болезней (European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)) в качестве первой линии препаратов для лечения острого неосложненного цистита рекомендуют использовать нитрофураны и фосфомицин [17].

Для лечения ИМВП, вызванной микроорганизмами, которые вырабатывают AmpC- $\beta$ -лактамазы, можно использовать фосфомицин, нитрофураны, фторхинолоны, цефепим, пиперациллина тазобактам, карбапенемы [15]. При наличии у возбудителей бета-лактамаз расширенного спектра можно использовать нитрофураны, фосфомицин, фторхинолоны, цефокситин, пиперациллина тазобактам, карбапенемы, цефтазидим, аминогликозиды [15]. Если возбудителем ИМВП являются карбапенемрезистентные *Enterobacteriaceae*, то используют цефтазидим, колистин, полимиксин В, фосфомицин, азтреонам, аминогликозиды [15]. При выделении мультирезистентного штамма *Pseudomonas* spp. рекомендуют использовать фторхинолоны, цефтазидим, цефепим, пиперациллина тазобактам, карбапенемы, аминогликозиды, колистин, цефтолозан. Для эмпирической терапии ИМВП фторхинолоны не рекомендуется назначать из-за растущего в последние годы уровня резистентности к ним. В США  $\beta$ -лактамные антибиотики не рекомендуется использовать в качестве

препаратов первой линии лечения циститов из-за широко распространенной резистентности *E.coli* (более 20 %) во всех штатах. Резистентность к триметоприму/сульфаметоксазолу повышается у женщин при его использовании за 3–6 месяцев до эпизода острого цистита и при путешествии за пределы США в течение 3–6 месяцев.

Необоснованность и нерациональность антибактериальной терапии — это факторы, приводящие к хронизации процесса и нарушениям иммунорегуляторных механизмов. Повторное назначение антибиотиков одной группы ведет к возникновению резистентных штаммов.

Таким образом, согласно рекомендациям IDSA, ESCMID, EAU, в качестве стартовой антибактериальной терапии острого неосложненного цистита рекомендуется использовать нитрофураны и фосфомицин. Фосфомицин назначается однократно в дозе 3 г, а нитрофурантоин — по 100 мг 2–3 раза в сутки в течение 5 дней. При этом нитрофурантоин не назначают при наличии дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и в третьем триместре беременности [16].

Удобный режим дозирования у фосфомицина обуславливает большую приверженность к терапии у пациентов при лечении цистита. Фосфомицин — это антибиотик широкого спектра действия, фармакокинетические и фармакодинамические свойства которого обуславливают его эффективность в лечении ИМВП. Препарат проявляет свою активность в отношении основных возбудителей инфекций мочевыводящих путей: *E.coli*, *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., *P.aeruginosa* и *Enterococcus faecalis* [19]. Биодоступность фосфомицина трометамола при однократном приеме внутрь 3 г составляет от 34 до 65 %. Препарат не связывается с белками плазмы и благодаря этому более активно секретируется в мочу (до 60 % от принятой дозы за первые 24 часа после приема). При однократном приеме 3 г фосфомицина трометамола пиковая концентрация препарата в крови (бактерицидная для большинства наиболее распространенных уропатогенов) достигается через 2 часа и сохраняется в течение 48 часов [14, 19]. В опытах *in vitro* было показано, что в комбинации с фторхинолонами фосфомицин обладает выраженным антимикробным действием в отношении биопленок *P.aeruginosa*, которые часто осложняют течение ИМВП [14]. Фосфомицин также разрушает формирующиеся биопленки уропатогенных штаммов *E.coli* и способствует их гибели. Это связано с тем, что фосфомицин накапливается преимущественно в почках в концентрации 2500–3500 мкг/мл, а его минимальная ингибирующая концентрация для *E.coli* составляет 128 мкг/мл. Многие специалисты беспокоит то, что однократное назначение антибактериального препарата может привести к резистентности микробных агентов. Данный вопрос изучали в 5 рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), которые показали отсутствие роста резистентности бактерий к фосфомицину при однократном назначении [14]. Применение фосфоми-

цина одинаково безопасно при лечении неосложненной ИМВП у беременных и небеременных женщин, у людей пожилого возраста. Частота развития побочных эффектов фосфомицина не превышает таковую у антибиотиков других групп. Кроме того, при лечении бессимптомной бактериурии у беременных фосфомицин вызывает меньшее число побочных эффектов, таких как преждевременные роды и низкий вес плода [18]. Следует сказать, что фармакокинетические свойства фосфомицина одинаковы как у небеременных женщин, так и у беременных [8, 14, 18]. Его можно рекомендовать как альтернативу бета-лактамам антибиотикам, сульфаметоксазолу и фторхинолонам при лечении ИМП у беременных.

В метаанализе 2015 года сравнивали эффективность фосфомицина в лечении ИМВП с другими антибиотиками. При сравнении эффективности однократного приема фосфомицина с однократным приемом пefлоксацина, офлоксацина, норфлоксацина, триметоприма и амикацина различия в эффективности эрадикации возбудителя не были выявлены (7 РКИ, 964 пациента, RR = 0,98, 95% ДИ 0,91–1,05). Также не было выявлено различий при сравнении эффективности однократной дозы фосфомицина с другими антибактериальными препаратами, которые назначались более длительным курсом (15 РКИ, 1728 пациентов, RR = 1,02, 95% ДИ 0,99–1,05, P = 0,1) [14].

Таким образом, фосфомицин является эффективным и безопасным препаратом для стартовой терапии инфекций мочевыводящих путей. Удобный режим дозирования выгодно отличает его от других препаратов, рекомендованных для лечения ИМВП. На рынке Украины фосфомицин представлен препаратом с торговым названием Урофосцин («Артериум»).

**Конфликт интересов.** Не заявлен.

## References

1. Linhares I, Raposo T, Rodrigues A, Almeida A. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000–2009). *BMC Infect Dis.* 2013 Jan 18;13:19. doi: 10.1186/1471-2334-13-19.
2. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015 May;13(5):269–84. doi: 10.1038/nrmi-3432.
3. Nicolle LE. Epidemiology of urinary tract infection. *Infect Med.* 2001;18:153–162.
4. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 2002 Jul 8;113 Suppl 1A:5S–13S.
5. Gupta K, Scholes D, Stamm WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *JAMA.* 1999 Feb 24;281(8):736–8.
6. Colgan R, Keating K, Dougouih M. Survey of symptom burden in women with uncomplicated urinary tract infections. *Clin Drug Investig.* 2004;24(1):55–60.
7. Lopatkin NA, Derevianko II. Uncomplicated and

complicated urogenital infections - Principles of antibacterial therapy. RMJ. 1997;(24):2.

8. Kochueva MN. Acute uncomplicated cystitis: Adequate therapy is a means of preventing relapse. Zdorov'ja Ukrainy 21 storichchja. 2017;(403). Available from: <http://health-ua.com/article/25992-ostryj-neoslozhnennyj-tcistit-adekvatnaya-terapiya--sredstvo-profilaktiki-r>. Accessed: 20 Apr;2017.

9. Davis NF, Flood HD. The Pathogenesis of Urinary Tract Infections. In: Nikibakhsh A, editor. IntechOpen; 2011. doi: 10.5772/22308.

10. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. Infect Dis Clin North Am. 2014 Mar; 28(1):1-13. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.003.

11. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. Dis Mon. 2003 Feb;49(2):71-82. doi: 10.1067/mda.2003.8.

12. Fatima S, Muhammad IN, Usman S, Jamil S, Khan MN, Khan SI.

13. Incidence of multidrug resistance and extended-spectrum beta-lactamase expression in community-acquired urinary tract infection among different age groups of patients. Indian J Pharmacol. 2018 Mar-Apr;50(2):69-74. doi: 10.4103/ijp.LJP 200 17.

14. López-Banda DA, Carrillo-Casas EM, Leyva-Leyva M, et al. Identification of virulence factors genes in *Escherichia coli* isolates from women with urinary tract infection in Mexico. Biomed Res Int. 2014;2014:959206. doi: 10.1155/2014/959206.

15. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togias AG, et

al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother. 2010 Sep;65(9):1862-77. doi: 10.1093/jac/dkq237.

16. Bader MS, Loeb M, Brooks AA. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. Postgrad Med. 2017 Mar;129(2):242-258. doi:10.1080/00325481.2017.1246055.

17. European Association of Urology; Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, et al. Guidelines on Urological Infections. 2011. Available from: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>

18. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis. 2011 Mar 1;52(5):e103-20. doi: 10.1093/cid/ciq257.

19. Dawood AS, Dawood AS, Nagla SA, El-Bakary MA. Fosfomycin Therapy for NonComplicated Lower Urinary Tract Infections during Pregnancy: Tanta University Experience. Open Journal of Obstetrics and Gynecology. 2017;7(5):532-544. doi: 10.4236/ojog.2017.75056.

20. MOH of Ukraine. Urofoscin - instruction for the drug. Available from: <https://compendium.com.ua/info/281057/urofostsin/>

Получено 19.07.2018 ■

Крамарьов С.О., Закордонєць Л.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

### Антибактеріальна терапія гострого неускладненого циститу

**Резюме.** Інфекції сечовивідних шляхів (ІСВШ) є найбільш поширеними інфекціями у людей. Щорічно у світі реєструють близько 150 млн випадків ІСВШ. Підвищений ризик розвитку ІСВШ мають немовлята, люди похилого віку, вагітні, хворі з травмами спинного мозку, з цукровим діабетом, розсіяним склерозом, дефіцитом імунітету, структурними вадами роз-

витку нирок та сечовивідних шляхів. Основним напрямком лікування гострої неускладненої ІСВШ є призначення антибактеріальної терапії. У статті наведені дані сучасних міжнародних рекомендацій щодо лікування ІСВШ.

**Ключові слова:** інфекції сечовивідних шляхів; цистит; лікування; фосфоміцин

S.A. Kramarov, L.V. Zakordonets

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Antibiotic therapy of acute uncomplicated cystitis

**Abstract.** Urinary tract infections (UTIs) are the most common bacterial infections in humans. Annually in the world, about 150 million cases of UTI are registered. Several risk factors are associated with UTIs, including diabetes, immunodeficiency diseases, structural abnormalities of the kidneys and urinary tract, spinal cord injuries, multiple sclerosis, pregnancy,

infancy, or elderly age. The main direction in the treatment of acute uncomplicated UTI is antibiotic therapy. The article presents data of current international recommendations on the treatment of UTI.

**Keywords:** urinary tract infections; cystitis; treatment; fosfomycin