

УДК 615.01-03-616.033-616.61



ДОМБРОВСКИЙ Я.А., ИВАНОВА М.Д.  
Городская клиническая больница № 18, г. Киев  
НМУ им. А.А. Богомольца, г. Киев

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ОСЛОЖНЕННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА: ПРИМЕНЕНИЕ ЗАЩИЩЕННЫХ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ, В ЧАСТНОСТИ КОМБИНАЦИИ ЦЕФТРИАКСОН/СУЛЬБАКТАМ

Инфекции мочевой системы (ИМС) занимают лидирующее место среди нефрологической патологии и инфекционных заболеваний в целом, составляя значительную долю среди инфекций, вызванных мультирезистентными микроорганизмами, к примеру нозокомиальных [1].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU, 2014), а также национальным руководствам МЗ Украины в классификации ИМС следует выделять цистит, уретрит и пиелонефрит, их острые и хронические, осложненные и неосложненные формы [2].

Также можно распределить ИМС по уровням тяжести от легких до наиболее тяжелых:

- цистит;
- пиелонефрит;
- тяжелый пиелонефрит;
- уросепсис (SIRS);
- уросепсис (нарушение функции);
- уросепсис (почечная недостаточность) [3].

Кроме того, согласно современным рекомендациям классификация ИМС должна учитывать следующие аспекты:

- анатомический уровень инфекции (уретрит, цистит, пиелонефрит, уросепсис);
- микробиологические аспекты;
- степень тяжести инфекции;
- наличие катетера;
- риск-факторы.

Последние представлены в табл. 1.

Наиболее часто ИМС манифестируют в виде циститов, которые у женщин встречаются примерно в два раза чаще в связи с анатомическими особенностями [4].

Однако большего внимания, на наш взгляд, заслуживает проблема своевременной диагностики и эффективного лечения острого, хронического, осложненного и неосложненного пиелонефрита.

Именно эти варианты ИМС являются наиболее опасными ввиду серьезности их осложнений, которые зачастую развиваются стремительно и без явных клинических манифестаций. К сожалению, даже при высоком уровне современных методов диагностики все еще нередки случаи гибели больных от инфекционно-токсического шока, развившегося после паранефрита и, редко, эмпиемы плевры — одних из возможных осложнений пиелонефрита. Еще чаще смерть пациента может наступить вследствие острой почечной недостаточности и осложнений, связанных с уремией (острое повреждение почек).

Пиелонефрит рассматривается как неспецифическое воспалительно-микробное заболевание мочевой системы, при котором наблюдается пре-

Адрес для переписки с авторами:

Иванова Мария Дмитриевна  
E-mail: ivanovdd@i.kiev.ua

© Домбровский Я.А., Иванова М.Д., 2015

© «Почки», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

Таблица 1. Примеры риск-факторов ИМС

| Категория риск-факторов  | Риск-факторы  |
|--|---|
| Риск-фактор возникновения рецидивов, без неблагоприятного прогноза   | Сексуальная активность и некоторые виды контрацепции, гормональный дефицит, сахарный диабет с контролируемым уровнем глюкозы крови  |
| Экстраурогенитальные риск-факторы с более неблагоприятным прогнозом  | Беременность, преждевременные роды, сахарный диабет без адекватного контроля уровня глюкозы крови, иммунодефицитные состояния, системные заболевания соединительной ткани |
| Хронические заболевания почек с риском неблагоприятного исхода   | Почечная недостаточность, поликистоз почек  |
| Урологические риск-факторы с возможным неблагоприятным исходом, которые могут быть устранены при соответствующей терапии | Обструкция МВП  |
| Постоянный мочевой катетер, неустраняемые урологические риск-факторы, чреватые неблагоприятным исходом                   | Длительное лечение, требующее долговременного использования мочевого катетера, неустраняемая обструкция МВП, нейрогенный мочевой пузырь                                   |

**Примечание: МВП — мочевыводящие пути.**

имущественное поражение чашечно-лоханочной системы с выраженным тубулоинтерстициальным компонентом.

Осложненным считают пиелонефрит, возникающий на фоне уже существующей урологической патологии, а также многих других системных заболеваний, таких как сахарный диабет или заболевания соединительной ткани.

Возбудителями ИМС, в частности пиелонефрита, являются *Escherichia coli* (наиболее часто, до 90 % случаев), внутриклеточные возбудители, стафилококк и простейшие, а также вирусы (очень редко) и грибы.

Единственным эффективным с точки зрения доказательной медицины методом лечения пациентов с ИМС является антибиотикотерапия. Эмпирическая терапия обычно включает в себя препараты фторхинолонов и антибиотики из группы цефалоспоринов III поколения, такие как цефотаксим, цефоперазон и цефтриаксон. Использование последних особенно актуально при ведении пациентов с осложненными и тяжелыми формами пиелонефрита [2]. Также активно используются препараты группы карбапенемов, такие как меропенем.

Самым нелегким этапом для нефролога при ведении пациентов с ИМС как раз и является взвешенный выбор адекватной антимикробной терапии. Ситуация осложняется постоянно возрастающей резистентностью микроорганизмов к противомикробным препаратам, исключением не является ни одна группа антибиотиков. Наиболее стремительно этот процесс затрагивает препараты группы фторхинолонов. Наибольшую проблему до недавнего времени составляло снижение чувствительности бактерий к препаратам с наиболее широким спектром активности и, что немаловажно, наименее токсичным —  $\beta$ -лактамам антибиотикам.

Временной мерой послужило повсеместное использование карбапенемов, более устойчивых к  $\beta$ -лактамазам бактерий, однако чем шире они применялись, тем более резистентными становились микроорганизмы. Революционным решением было создание защищенных комбинированных препаратов с использованием сульбактама, вещества, необратимо ингибирующего  $\beta$ -лактамазы и препятствующего деструкции пенициллинов и цефалоспоринов. Подобные препараты на практике оказались эффективнее и материально выгоднее представителей карбапенемов, так как абсолютно не уступают последним в антибактериальной активности.

В подтверждение актуальности этих препаратов предлагаем проанализировать данные некоторых исследований.

В одном из них принимали участие 85 человек с мочекаменной болезнью, ассоциированной с бактериальной инфекцией, преимущественно представленной грамотрицательной флорой. В рамках исследования сравнивалась эффективность полусинтетических пенициллинов, цефалоспоринов, а также фторхинолонов и защищенных сульбактамом цефалоспоринов.

При использовании всех групп исследуемых препаратов, за исключением защищенных цефалоспоринов, получены неутешительные результаты с высокими, до 60 %, показателями резистентности к ним микроорганизмов. Комбинированные с сульбактамом цефалоспорины, по заключениям авторов исследования, являются «идеальным терапевтическим выбором» в противоположность незащищенным антибиотикам, которые уже не являются приемлемыми для терапии инфекции мочевыводящих путей [5].

Одним из самых репрезентативных исследований является работа N. Poudyal et al., в которой

оценивается эффективность целого ряда анти-микробных препаратов, в частности определяется предпочтительность использования комбинации цефалоспоринов/сульбактам и относительно устойчивых карбапенемов на примере меропенема.

В рамках этого исследования для определения чувствительности грамотрицательных бактерий, в особенности *Escherichia coli*, к различного рода препаратам анализировали цефоперазон/сульбактам, меропенем, цефтазидим, цефотаксим, цефтриаксон, хлорамфеникол (левомецетин), ампициллин, амикацин, налидиксовую кислоту, ципрофлоксацин, карбенициллин и пиперациллин. Наибольшую эффективность в результате показали меропенем и цефоперазон/сульбактам. Последний, по мнению авторов, может быть рекомендован для терапии инфекций, вызванных резистентными формами грамотрицательных бактерий, в качестве более выгодной в финансовом плане альтернативы меропенему [6].

Также стоит обратить внимание на еще одно исследование, в котором сравнивалась антимикробная активность двух защищенных цефалоспоринов, а именно комбинаций цефоперазон/сульбактам и цефтриаксон/сульбактам, по отношению к формам, резистентным к незащищенным цефалоспорином III поколения, в лечении пациентов с острыми респираторными и урологическими инфекциями.

В данном исследовании принимали участие 285 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет, у которых выделялись резистентные формы бактерий спустя три дня неэффективной медикаментозной терапии незащищенными цефтриаксоном и цефоперазоном. Все полученные штаммы обладали  $\beta$ -лактамазной активностью. При применении исследуемых защищенных препаратов отдельно исследовалась их безопасность и переносимость.

В итоге показатели эффективности цефтриаксона/сульбактама составили 39,55 и 85,07 %, частота возникновения неблагоприятных эффектов, связанных с приемом препарата, — 7,48 %. В группе цефоперазона/сульбактама результаты были 36,43; 79,84 и 7,80 % соответственно.

Исходя из полученных данных, авторы пришли к выводу, что защищенные цефалоспорины эффективны в отношении резистентных штаммов бактерий, а антимикробная активность и переносимость препаратов цефоперазона и цефтриаксона приблизительно одинакова, с небольшим перевесом в пользу защищенного цефтриаксона [7].

Кроме всего прочего, одним из самых актуальных преимуществ защищенного цефтриаксона является то, что ранее лечащему врачу приходилось назначать препарат дважды в день в связи с подавляющим действием бактериальных  $\beta$ -лактамаз, в то время как изначально ежедневный однократный прием препарата был более чем эффективен. Это

пример так называемого «вынужденного второго введения», когда концентрация незащищенных цефтриаксонов из-за воздействия  $\beta$ -лактамаз существенно снижена.

Комбинация цефтриаксона и сульбактама на мировом рынке представлена препаратом Сульбактомакс, хорошая репутация которого уже успела сложиться у практикующих специалистов. Также анализу его эффективности и различным аспектам применения посвящено множество исследований.

В одном из них была отмечена его исключительная эффективность в отношении одной из гетерогенных групп аэробных протеобактерий, характерными особенностями которых являются неспособность ферментировать углеводы и высокая активность металло- $\beta$ -лактамаз. Сульбактомакс показал себя гораздо более эффективным, чем, например, комбинации амоксициллин/клавулановая кислота и пиперациллин/тазобактам [8].

Кроме того, при использовании препарата Сульбактомакс отсутствует характерная проблема комбинированных препаратов, а именно изменение фармакокинетики составляющих их действующих веществ. Данные исследования А. Payasi et al. показали, что при применении препарата Сульбактомакс фармакокинетика цефтриаксона и сульбактама не изменяется. Также авторы определили, что препарат достаточно принимать один раз в сутки, так как спустя 24 часа после приема концентрация цефтриаксона все еще остается выше, чем минимальная подавляющая концентрация большинства грамотрицательных и грамположительных бактерий [9].

Другие исследования также подтверждают синхронность фармакокинетики цефтриаксона и сульбактама на примере препарата Сульбактомакс [10].

Возвращаясь к терапии ИМС, в частности пиелонефрита, следует отметить, что при его осложненных формах, а также всех острых пиелонефритах у детей Сульбактомакс является одним из препаратов выбора.

На сегодняшний день Сульбактомакс является, пожалуй, наиболее адекватным препаратом для медикаментозной терапии осложненного пиелонефрита, учитывая стремительно возросшую резистентность микроорганизмов к фторхинолонам. Большинство специалистов предпочитают не рисковать и не терять времени, используя фторхинолоны, которые не так давно справлялись практически с любым возбудителем ИМС. В связи с этим в европейских урологических рекомендациях предлагают оценивать уровень резистентности к названным группам препаратов (табл. 2).

Сегодня, ожидая терапевтического эффекта фторхинолонов, который в итоге может не последовать, лечащий врач рискует не успеть взять под контроль инфекционный процесс и своевременно

Таблица 2. Лечение тяжелого неосложненного пиелонефрита (EAU, 2013\*)

| Тактика  | Уровень доказательности | Класс рекомендаций |
|--|-------------------------|--------------------|
| Парентерально фторхинолон при наличии резистентности к <i>E.coli</i> < 10 %                                  | 1b                      | B                  |
| Цефалоспорины III поколения при наличии резистентности к <i>E.coli</i> < 10 %                                | 1b                      | B                  |
| Аминогликозид или карбапенем при резистентности <i>E.coli</i> к фторхинолонам или цефалоспорином > 10 %      | 1b                      | B                  |
| Аминопенициллин в сочетании с ингибитором β-лактамаз при наличии подтвержденного грамположительного патогена | 4                       | B                  |

**Примечание:** \* — *Guidelines on Urological Infections. M. Grabe (chairman), T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto, M. Çek, K.G. Naber, R.S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullf. European Association of Urology, 2013.*

избежать серьезных осложнений. В то же время резистентность микроорганизмов к защищенным цефалоспорином практически не возрастает, поэтому при применении последних не стоит опасаться отсутствия терапевтического эффекта. Так, применение препарата Сульбактомакс обоснованно повышает эффективность стартовой антибактериальной терапии пациентов. В особенности такая тактика целесообразна у лиц женского пола и пациентов в возрасте до 18 лет.

Об актуальности использования препарата Сульбактомакс также свидетельствуют данные большого числа отечественных исследований.

Особого внимания заслуживает исследование применения препарата Сульбактомакс (в рамках этого испытания использовался препарат Сульбактомакс британской фармакологической компании Mili Healthcare Ltd.) в терапии пиелонефрита у детей.

Целью испытания было определение эффективности и безопасности исследуемого препарата в лечении детей с острыми и хроническими формами пиелонефрита.

В исследовании принимали участие 40 детей, разделенных на две группы:

— пациенты с острым пиелонефритом в активной фазе (20 человек);

— пациенты с хроническим пиелонефритом в стадии обострения (20 человек).

Анализ результатов подтвердил эффективность препарата Сульбактомакс при лечении детей с микробно-воспалительными заболеваниями почек. Полученные результаты статистически достоверно не отличались в обеих группах. При этом использовалась ступенчатая терапия.

Согласно результатам исследования можно судить о высокой эффективности, безопасности и переносимости препарата Сульбактомакс в лечении острого и хронического пиелонефрита у детей.

Авторы исследования рекомендуют препарат Сульбактомакс для лечения осложненных и неосложненных ИМС у детей в условиях стационара.

Подводя итог, можно выделить основное.

Одним из самых опасных вариантов ИМС в связи с частотой развития и серьезностью осложнений является осложненный пиелонефрит. Вследствие постоянно и стремительно возрастающей резистентности микроорганизмов к антимикробным средствам единственной надежной группой препаратов являются защищенные цефалоспорины. При этом цефоперазон рационально рассматривать как препарат резерва. Соответственно, для повышения эффективности стартовой антибактериальной терапии на первом месте находится Сульбактомакс.

На отечественном рынке среди препаратов, имеющих в своем составе цефтриаксон и сульбактам (класс АТС J01D D54), на сегодня широко представлен препарат Сульбактомакс, который успешно прошел сертификацию по GMP и имеет широкое международное признание (применяется в 48 странах, включая страны Евросоюза). Сульбактомакс многократно использовался в качестве исследуемого препарата в рамках различных клинических испытаний. Выпускается Сульбактомакс в виде порошка для приготовления инъекционного раствора (для введения внутривенно или внутримышечно), 1 флакон содержит цефтриаксон в дозе 1000 мг и сульбактам в дозе 500 мг. Сульбактомакс имеет дозозависимый эффект, поэтому вся суточная доза может вводиться 1 раз в сутки, что позволяет также существенно упростить режим для пациента и разгрузить медицинский персонал. На наш взгляд, целесообразным является использование препарата Сульбактомакс британской компании Mili Healthcare Ltd. в качестве препарата выбора для стартовой терапии. Во всех тех случаях, когда протоколами разрешено применение незащищенного цефтриаксона, в качестве его замены рекомендуем применять защищенный препарат Сульбактомакс британской компании Mili Healthcare Ltd.

## Список литературы

1. Stamm W.E. Scientific and clinical challenges in the management of urinary tract infections // *Am. J. Med.* 2002; 113 (1A): 1S-4S.
2. Пиріг Л.А., Іванов Д.Д. та ін. Нефрологія: національний підручник. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2014. — С. 80-104.



3. Grabe M., Bjerklund-Johansen T.E. et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology, 2013.
4. Schappert S.M. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1997 // *Vital Health Stat.* 13. 1999; 143: 1-39.
5. Wang S., Shi Y.K., Huang X.B., Ma K., Xu Q.Q., Xiong L.L., Li J.X., Wang X.F. Bacterial culture and drug sensitivity analysis of upper urinary tract calculi complicating with infection // *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2014 Oct 18; 46 (5): 798-801.
6. Poudyal N., Gyawali N., Gurung R., Bhattarai N.R., Baral R., Khanal B., Shrestha S., Amatya R., Bhattacharya S.K. In vitro activity of cefoperazone-sulbactam combination against gram negative bacilli // *Nepal Med. Coll. J.* 2012 Mar; 14(1): 5-8.
7. Xin X., Jian L., Xia X., Jia B., Huang W. A multicentre clinical study on the injection of ceftriaxone/sulbactam compared with cefoperazone/sulbactam in the treatment of respiratory and urinary tract infections // *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2013 Dec 9; 12: 38. doi: 10.1186/1476-0711-12-38.
8. Rit K., Naha A. In vitro microbial efficacy of sulbactam: A novel fixed dose combination of ceftriaxone, sulbactam, and ethylenediaminetetraacetic acid against metallo  $\beta$ -lactamases producing strains of non-fermenters // *CHRISMED J. Health Res.* 2014; 1: 210-1.
9. Payasi A., Chaudhary M., Gupta A., Dwivedi V.K., Bhatnagar A. Pharmacokinetic study of sulbactam // *J. Toxicol. Sci.* 2010 Aug; 35(4): 459-64.
10. Shrivastava S.M., Singh R., Tariq A., Siddiqui M.R., Yadav J., Negi P.S., Chaudhary M. A novel high performance liquid chromatographic method for simultaneous determination of ceftriaxone and sulbactam in sulbactam // *Int. J. Biomed. Sci.* 2009 Mar; 5(1): 37-43.
11. Peco-Antić A., Paripović D., Buljugić S., Spasojević-Dimitrijeva B., Cvetković M., Laban-Nestorović S., Milosevski-Lomić G. In vivo susceptibility of ESBL producing *Escherichia coli* to ceftriaxone in children with acute pyelonephritis // *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2012 May-Jun; 140 (5-6): 321-5.
12. Іванов Д.Д., Кушніренко С.В. Клінічний досвід застосування сульбактомаксу при пієлонефриті в дітей // *Новини медицини та фармації.* — 2010. — 5 (311).
13. Winberg J., Bergström T., Jacobsson B. Morbidity, age and sex distribution: recurrences and renal scarring in symptomatic urinary tract infection in childhood // *Kidney Int.* 1975; 3 (suppl.): S101-S106.
14. Foxman B., Barlow R., d'Arcy H. et al. Urinary tract infection: estimated incidence and associated costs // *Ann. Epidemiol.* 2000; 10: 509-515.
15. Kunin C.M. Urinary tract infections in females // *Clin. Infect. Dis.* 1994; 18: 1-12.
16. Karlowsky J.A., Kelly L.J., Thornsberry C., Jones M.E., Sahn D.F. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002 Aug; 46(8): 2540-5.
17. Karlowsky J.A., Thornsberry C., Jones M.E., Sahn D.F. Susceptibility of antimicrobial-resistant urinary *Escherichia coli* isolates to fluoroquinolones and nitrofurantoin // *Clin. Infect. Dis.* 2003 Jan 15; 36(2): 183-7.
18. Gonzalez C.M., Schaeffer A.J. Treatment of urinary tract infection: what's old, what's new, and what works // *World J. Urol.* 1999; 17: 372-382.
19. Nickel J.K. Management of urinary tract infections: historical perspective and current strategies: part 2 — modern management // *J. Urol.* 2005; 173: 27-32.
20. Scholes D., Hooton T.M., Roberts D.L. et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women // *J. Infect. Dis.* 2000; 182: 1177-1182.
21. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2003 Oct; 22 Suppl. 2: 49-52.

Получено 06.02.15 ■