

Антимикробная терапия неосложненных инфекций мочевых путей

Л.А.Синякова, И.В.Косова

ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва;

ГБУЗ Городская клиническая больница №68 Департамента здравоохранения г. Москвы

Неосложненные инфекции мочевых путей (НИМП) относятся к числу наиболее распространенных заболеваний как в амбулаторной, так и в госпитальной практике, и являются одними из самых частых заболеваний женщин репродуктивного возраста [1–3]. Они занимают 2-е место после инфекций респираторного тракта как причина обращения пациентов в амбулаторные лечебные учреждения [4]. В течение года у 25–35% женщин в возрасте 20–40 лет имеет место по крайней мере один эпизод инфекции [5]. Заболеваемость острым циститом составляет 0,5–0,7 эпизода заболевания на одну женщину в год [6]. В исследовании СОНАР (2005–2006 гг.) проанализированы данные о распространенности НИМП в Российской Федерации, Республике Беларусь, Казахстане и Кыргызстане. Полученные результаты свидетельствовали о том, что в возрасте 18–20 лет около 20% женщин имели в анамнезе по крайней мере один эпизод инфекции мочевыводящих путей (ИМП), а в более старших возрастных группах отмечен рост заболеваемости [7]. Также подтверждена широкая распространенность рецидивирующих форм ИМП, прежде всего цистита. В России, по расчетным данным, имеет место 26–36 млн случаев острого цистита в год [8].

Согласно последним данным National Hospital Ambulatory Medical Care Survey в США ежегодно выявляется более 7 млн случаев ИМП в амбулаторной практике, из них более 2 млн обусловлены циститом, а 100 тыс. пациентов в год госпитализируются, преимущественно по поводу пиелонефрита [9]. ИМП в амбулаторной практике чаще встречается у женщин, при этом у 50% взрослых пациенток имеется риск развития ИМП в течение жизни. В Великобритании в течение года около 2,5 млн женщин отмечают эпизоды расстройств мочеиспускания, из них у 100 тыс. диагностируется рецидивирующая ИМП [10]. ИМП нередко наблюдается у молодых женщин в возрасте от 18 до 29 лет. В течение последующих 6–12 мес после первого эпизода ИМП у

25–40% из них развивается рецидивирующая НИМП. Около 15% всех назначений антибиотиков в амбулаторной практике в США связаны с ИМП [9].

Таким образом, НИМП являются важной медико-социальной проблемой, затрагивающей прежде всего физическое здоровье женщины и ее эмоциональную сферу – боли, диспареунию, отказ от половой жизни [11], а также и экономическую составляющую – колоссальные затраты на лечение.

Возбудители НИМП

Во многих случаях затраты на лечение возрастают за счет неправильного первоначального выбора антибактериального препарата. В России рациональный выбор антибиотика при лечении НИМП имеет место лишь в 49,2% случаев [12]. К числу наиболее частых ошибок относится назначение препаратов с неустановленной эффективностью и/или низкой микробиологической активностью.

Более 95% НИМП вызываются одним микроорганизмом. Наиболее частые возбудители – грамотрицательные энтеробактерии, главным образом *Escherichia coli* – 70–95%. Вторым по частоте обнаружения является *Staphylococcus saprophyticus* (5–20% случаев НИМП), который несколько чаще выделяется у молодых женщин. Значительно реже НИМП вызывают *Klebsiella* spp. или *Proteus mirabilis*. В 1–2% случаев возбудителями становятся такие грамположительные микроорганизмы, как стрептококки группы В и D [13, 14]. Возбудителями циститов могут быть микобактерии туберкулеза и редко бледная трепонема. Однако в 0,4–30% случаев в моче больных не обнаруживается какая-либо патогенная микрофлора [15].

По данным международного исследования антибиотикорезистентности штаммов возбудителей НИМП – ARESC (2006 г.), ведущим возбудителем НИМП является *E. coli* в 76,3% случаев, *S. saprophyticus* – в 3,6%, *Klebsiella pneumoniae* – 3,5%, *P. mirabilis* – в 3,1%, *Enterococcus faecalis* – в 3% [16]. Однако, по данным Т.С.Перепановой, с годами этиологическая значимость разных микроорганизмов в генезе НИМП варьирует, в частности, в настоящее время все чаще встречается *E. faecalis* [17]. Данные, полученные в ходе последнего отечественного многоцентрового исследования динамики антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных ИМП в разных субпопуляциях пациентов – ДАРМИС (2011 г.), свидетельствовали о несколько меньшей удельной массе *E. coli* в этиологической структуре внебольничных ИМП. Доля представителей семейства *Enterobacteriaceae* составила 83,5%. При этом *E. coli* являлась возбудителем ИМП у 63,5% пациентов, ее частота существенно не различалась у пациентов с неосложненными (64,6%) и осложненными (62,1%) инфекциями во внебольничной среде [18] (табл. 1).

Определенную роль в этиологии уретритов с последующим развитием инфекций нижних мочевых путей играют урогенитальные инфекции (*Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*, *Trichomonas vaginalis*). Имеются научные данные о том, что, например, *U. urealyticum*, как правило, реализует свои свойства при ассоциации с дру-

Таблица 1. Структура возбудителей внебольничных ИМП

Возбудитель	%	
НИМП (n=294)		
<i>Acinetobacter</i> spp.	1,02	
<i>Candida</i> spp.	1,02	
<i>Enterobacter</i> spp.	1,70	
<i>Enterococcus</i> spp.	6,46	
<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	64,63
	spp.	0,34
<i>Klebsiella</i>	<i>oxytoca</i>	1,02
	<i>pneumoniae</i>	8,50
<i>Leclercia adecarboxylata</i>	0,34	
<i>Morganella morganii</i>	1,02	
<i>P. mirabilis</i>	4,08	
<i>P. aeruginosa</i>	2,72	
<i>Serratia marcescens</i>	0,68	
<i>Staphylococcus</i> spp.	5,10	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,36	

гими патогенными/условно-патогенными микроорганизмами, и развитие воспалительного процесса зависит от массивности диссеминации. Уреаплазменная инфекция является своеобразным проводником, способствующим колонизации мочеполювых органов условно-патогенными микроорганизмами (эндогенными и экзогенными) и реализации свойств последних [19].

Причиной возникновения геморрагического цистита являются вирусные возбудители. При поражении генитальным герпесом наружных половых органов, влагалища, шейки матки воспалительный процесс может распространяться на мочевой пузырь и уретру [20]. Процесс интеграции вирусного генома в хромосомы может сопровождаться трансформацией клетки вплоть до неопластической. Представитель γ -герпесвирусов – вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) – является представителем онкогенных ДНК-содержащих вирусов, и диапазон онкологических заболеваний, ассоциированных с ним, постоянно увеличивается: доказано участие ВЭБ в развитии лимфомы Беркитта, назофарингеальной карциномы, волосатой лейкоплакии и т.д. В настоящее время исследуется роль вирусов, в частности вируса папилломы человека, в генезе и прогрессии рака мочевого пузыря [21].

Высокая частота рецидивирования ИМП объясняется следующими факторами:

- анатомо-физиологические особенности женского организма (короткая и широкая уретра, близость к естественным резервуарам инфекции – анус, влагалище);
- способность грамотрицательных микроорганизмов, вызывающих инфекционный процесс в уретре и мочевом пузыре, к адгезии к клеткам эпителия вследствие наличия фимбрий и ворсин;
- частые сопутствующие гинекологические заболевания – воспалительные процессы во влагалище, гормональные нарушения, приводящие к дисбиозу влагалища и размножению в нем патогенной микрофлоры;
- генетическая предрасположенность;
- аномалии расположения наружного отдела уретры;
- наличие инфекций, передаваемых половым путем;
- частота половых актов и характер применяемых контрацептивов [6];
- постоянно меняющийся спектр возбудителей и возрастающая резистентность к антимикробным препаратам;
- формирование биопленок.

Необоснованность и нерациональность антибактериальной терапии являются факторами, приводящими к хронизации процесса и нарушениям иммунорегуляторных механизмов. Повторное назначение антибиотиков одной группы ведет к возникновению резистентных штаммов. Довольно часты циститы, возникновение которых связано с катетеризацией мочевого пузыря после хирургических вмешательств.

Терапия и профилактика НИМП

Рост резистентности основных уропатогенов ко многим антимикробным препаратам и изменение спектра возбудителей требуют постоянного поиска наиболее эффективных антимикробных препаратов для лечения НИМП. Согласно существующим сегодня рекомендациям по терапии инфекционных заболеваний возбудитель должен быть идентифицирован, профиль его чувствительности к антибиотикам определен до начала терапии. При лечении больных с острыми клиническими проявлениями ИМП в большинстве случаев получение своевременных данных о профиле чувствительности уропатогенов не всегда возможно, и первоочередной задачей специалистов в этой области являются создание и постоянное обновление терапевтических рекомендаций [22].

Очевидно, что антимикробный спектр антибактериальных препаратов, которые могут использоваться в эмпирической терапии и профилактике ИМП, должен быть адаптирован к перечню основных возбудителей ИМП. По данным последнего международного эпидемиологического исследования ARES, при неосложненном цистите у женщин наиболее низкий уровень резистентности уропатогенов наблюдается в странах Северной Европы и Австрии, а наиболее высокий – в Португалии и Испании [16].

Что касается антибиотикорезистентности в России, то, как видно из результатов исследования ДАРМИС (2011 г.), наиболее активными пероральными препаратами в отношении *E. coli* были фосфомицин (98,4%), фуразидин (95,7%), нитрофурантоин (94,1%) и пероральные цефалоспорины III поколения (цефтибутен и цефиксим). В отношении всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* активностью более 90% среди пероральных препаратов обладал только фосфомицин (91,5%). Активность фуразидина и нитрофурантоина составила 86,3 и 76,8% соответственно.

Из парентеральных препаратов наибольшей активностью в отношении *E. coli* обладали карбапенемы (эртапенем, меропенем, имипенем), штаммов, устойчивых к которым выделено не было. Также высокой *in vitro* активностью обладали цефоперазон/сульбактам (97,4%), пиперацillin/тазобактам (95,7%), цефалоспорины III–IV поколения и амикацин (98,9%). В отношении всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* также наиболее активны были карбапенемы. Чувствительность к цефоперазону/сульбактаму, пиперацillinу/тазобактаму и амикацину составила 95,9; 93,6 и 97,3% соответственно. Обращает на себя внимание высокая частота выделения штаммов *E. coli*, резистентных к ампициллину (42,4%) и ко-тримоксазолу (24,2%) как в случае неосложненных, так и осложненных ИМП. Для всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* суммарная частота нечувствительных штаммов к этим препаратам была еще выше (53,9 и 25,3% соответственно) [18, 23].

Определенную озабоченность вызывает и резистентность к фторхинолонам. Так, чувствительность *E. coli* составила 80,5% к налидиксовой кислоте, 84,1% – к ципрофлоксацину и 84,7% – к левофлоксацину. Чувствительность к хинолонам суммарно у всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* была еще ниже и составила 79,0; 82,5 и 83,4% к налидиксовой кислоте, ципрофлоксацину и левофлоксацину соответственно [18, 23]. Именно поэтому старые нефторированные хинолоны: пипемидовая, оксолиновая, налидиксовая кислоты, не рекомендованы к применению не только из-за низкой микробиологической активности, но и потому что они индуцируют резистентность к фторхинолонам [24]. По данным Российских национальных рекомендаций по антимикробной терапии и профилактике НИМП, альтернативными препаратами являются: левофлоксацин внутрь по 500 мг 1 раз в сутки 3 дня; норфлоксацин внутрь по 400 мг 2 раза в сутки 3 дня; офлоксацин внутрь по 200 мг 2 раза в сутки 3 дня; ципрофлоксацин внутрь по 500 мг 2 раза в сутки 3 дня [23]. Из фторхинолонов для терапии НИМП целесообразнее применять норфлоксацин, так как он создает высокие концентрации в моче, а препараты с хорошим проникновением в ткани использовать для лечения более серьезных инфекций паренхиматозных органов [25]. Однако в настоящее время ряд авторов указывают на ведущее значение уропатогенной кишечной палочки, локализуемой в межклеточном пространстве слизистой оболочки мочевого пузыря и (не исключено) внутри уроэпителия [26–28]. В связи с этим становится целесообразным применение препаратов, способных накапливаться в слизистой оболочке мочевыводящих путей: норфлоксацина и левофлоксацина, которые после приема разовой дозы создают кон-

Таблица 2. Резистентность уропатогенной *E. coli* к цефиксиму (сводные данные)

Страна	Нозология	Год	Количество резистентных микроорганизмов, %
Испания	НИМП	2005	4,2
Испания	Амбулаторные ИМП	2008	3,4
Россия	НИМП	2006	≤5
		2008	0
Германия	НИМП и осложненные ИМП	2005	2,6

центрации в уроэпителии 1,8 и 5,7 мкг/мл соответственно [29–33].

Современные рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины и результатах региональных исследований резистентности возбудителей, в качестве эмпирической терапии предлагают применять у взрослых пациентов с острым циститом фосфомицина трометамол в дозе 3 г однократно или фуразидина калиевую соль с карбонатом магния (фурамаг) по 100 мг 3 раза в день 5 дней [23].

Применение коротких курсов лечения (3 дня), особенно монодозная терапия фосфомицином трометамолом, является достаточным и имеет преимущество перед более длительным лечением. При невозможности использования рекомендуемых препаратов целесообразно использование β-лактамов антибиотиков цефалоспоринов II–III поколения или ингибиторзащищенных аминопенициллинов как альтернативных средств. Длительность терапии должна составлять не менее 5 сут [34]. При наличии чувствительности уропатогенов цефалоспорины II–III поколения могут применяться и при лечении рецидивирующих ИМП. Однако при активном их использовании не следует забывать об увеличении продукции β-лактамаз расширенного спектра действия: 13,3% среди всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* и 9,6% среди штаммов *E. coli*, что во многих случаях диктует необходимость пересмотра существующих алгоритмов эмпирической терапии ИМП особенно в отношении цефалоспоринов.

К альтернативным средствам лечения НИМП, согласно данным Российского национального руководства, относят: амоксициллин/клавуланат внутрь по 500/125 мг 3 раза в сутки 5 дней; цефиксим внутрь 400 мг 1 раз в сутки 5 дней; цефуроксим внутрь по 250 мг 2 раза в сутки 5 дней; цефтибутен внутрь 400 мг 1 раз в сутки 5 дней [23].

В условиях роста резистентности уропатогенов к фторхинолонам и ко-тримоксазолу возрастает роль цефалоспоринов III поколения в лечении НИМП у амбулаторных больных. В отличие от таких антибиотиков, как фторхинолоны и ко-тримоксазол, цефалоспорины можно применять у детей и беременных женщин. Согласно данным исследования, проведенного в 2008 г. Европейской ассоциацией урологов, в антимикробном лечении больных нозокомиальной ИМП 32,5% урологов отдают предпочтение фторхинолонам; **32,3% – цефалоспоринов (19,2% применяют цефалоспорины III поколения)**; 12,3% – аминогликозидам и 9,5% специалистов применяют карбапенемы [35]. Отличительной чертой цефалоспоринов III поколения являются высокая активность в отношении микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*, длительный период полувыведения и высокая комплаентность (прием препарата 1–2 раза в сутки) [4].

Один из наиболее изученных цефалоспоринов III поколения для перорального приема – цефиксим (Супракс® Солютаб®, 400 мг). Цефиксим является полусинтетическим цефалоспорином III поколения для перорального применения, который имеет замещаю-

щую гидроксимино-аминотиазоловую боковую цепь в 7-й позиции. По сравнению с представителями I–II поколений это обеспечивает высокую стабильность к β-лактамазам широкого спектра действия. Дополнительно введенная метоксииминогруппа еще более повышает устойчивость к β-лактамазам грамотрицательных бактерий.

Цефиксим проявляет высокую активность в отношении: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter diversus*, *Providencia rettgeri*, *N. gonorrhoeae*. Не действует на *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Препарат обладает высокой биодоступностью, которая составляет 40–52%. При этом следует отметить, что прием пищи не оказывает существенного влияния на его биодоступность и фармакокинетику [36, 37]. Также было выявлено, что однократный прием цефиксима с антацидами не оказывает значимого влияния на фармакокинетические параметры [38, 39].

Показано, что после приема препарата в дозе 400 мг время достижения максимальной концентрации цефиксима в сыворотке достигается между 3 и 5-м часом, медиана времени достижения пиковой концентрации (T_{max}) составляет 4 ч. Пиковые концентрации в тканях достигаются позднее, чем в сыворотке, T_{max} для тканей составляет 6 ч [40]. В среднем 12–20% цефиксима выводится в неизмененном виде почками в течение 24 ч при пероральном приеме препарата в дозе 200 мг, при внутривенном введении 200 мг цефиксима в течение 24 ч с мочой выводится в неизмененном виде 40,8% препарата. Аналогичный показатель при приеме внутрь составляет 21% для препарата, принимаемого в виде суспензии; 18% при приеме препарата в капсулах [40]. В моче цефиксим создает концентрации, во много раз превышающие минимальную подавляющую концентрацию большинства микроорганизмов, вызывающих ИМП. Изучено содержание цефиксима в моче при приеме препарата по 200 мг 2 раза в сутки и 400 мг 1 раз в сутки в течение 15 дней. На 15-й день через 2–4 ч после приема последней дозы препарата концентрация цефиксима в моче составила 29 мг/л при приеме в дозе 200 мг 2 раза в сутки и 43 мг/л при приеме в дозе 400 мг 1 раз в сутки [41]. Наряду с другими представителями β-лактамов цефиксим обладает бактерицидным действием, нарушая синтез клеточной стенки бактерий, каркас которой составляют пептидогликаны. Активность препарата обусловлена высоким сродством к пенициллинсвязывающим белкам (ПСБ)-3, 1a и 1b. Сродство в отношении ПСБ-1b объясняет высокую антимикробную активность цефиксима, сходную с другими пероральными цефалоспоридами – цефаклором и цефалексимом. Отсутствие активности цефиксима в отношении *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков может быть объяснено низким сродством цефиксима к ПСБ-2 [42–44].

Результаты исследований

Проведено большое количество клинических исследований цефиксима при НИМП. Российские исследователи [4] в своей работе сравнивали чувствительность *E. coli* при НИМП к цефиксиму и ципрофлоксацину. У пациентов с НИМП не выделено ни одного штамма, резистентного к цефиксиму, выделен один умеренно резистентный штамм. В качестве препарата сравнения был использован ципрофлоксацин – один из наиболее часто используемых антибиотиков для терапии ИМП в России. Полученные данные свидетельствуют о достаточно высокой частоте выделения резистентных и умеренно резистентных штаммов *E. coli* к ципрофлоксацину – 10 и 1,1% соответственно.

Интерес представляют данные сравнительных рандомизированных исследований. Так, в Германии было

проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности однократного приема цефиксима, офлоксацина, ко-тримоксазола или плацебо в лечении НИМП. В исследовании участвовали 80 женщин в возрасте от 18 до 35 лет с НИМП. Пациентки случайным образом были распределены в одну из групп: принимавшие однократно цефиксим в дозе 400 мг, офлоксацин 200 мг, ко-тримоксазол 160/800 мг или плацебо. Эффективность проводимой терапии оценивали через 14–17 дней. В данном исследовании было показано, что терапия цефиксимом эффективна в 89,4% случаев, офлоксацином – в 89,4%, ко-тримоксазолом – в 84,2% и плацебо – в 26,3% [45].

Эффективность терапии НИМП цефиксимом и ко-тримоксазолом изучали в двойном слепом исследовании, в которое были включены 528 пациентов, случайным образом разделенные на три группы: принимавшие цефиксим по 400 мг 1 раз в сутки, по 200 мг 2 раза в сутки и ко-тримоксазол (триметоприм 160 мг + сульфаметоксазол 800 мг) по 1 таблетке 2 раза в сутки. Через 5–9 нед проводилась клиническая и микробиологическая оценка терапии. Исследование продемонстрировало равноценную микробиологическую эффективность препаратов во всех группах: прием цефиксима по 400 мг был эффективен в 100% случаев, по 200 мг – в 97%, а ко-тримоксазола – у 98% пациентов [46].

Американскими учеными было проведено многоцентровое исследование по сравнению эффективности цефиксима и амоксициллина с участием 565 взрослых пациентов с НИМП. Случайным образом они были разделены на две группы: пациенты 1-й группы (n=279) принимали цефиксим по 400 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней, а пациенты 2-й группы (n=286) принимали амоксициллин в дозе 250 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней. Эффективность терапии оценивали через 7 дней после окончания лечения. Клиническая эффективность цефиксима составила 90%, амоксициллина – 83%, эрадикация уропатогенов наблюдалась у 92% пациентов, лечившихся цефиксимом, и у 84% пациентов, принимавших амоксициллин [47]. Сводные данные представлены в табл. 2 [22].

Однако указанные исследования проводились в 1980–90-е годы.

Нельзя не упомянуть и возможность использования цефиксима для перорального применения при проведении ступенчатой антибактериальной терапии ИМП как у взрослых, так и у детей [48–51]. Кроме того, цефиксим рекомендован в качестве препарата выбора для лечения бессимптомной бактериурии у беременных [23].

Сводные данные представлены в табл. 3 по изучению резистентности уропатогенов к цефиксиму [4, 52–55].

Таким образом, в России наблюдается минимальная устойчивость возбудителей к цефиксиму, что позволяет рекомендовать его применение для лечения пациентов, страдающих преимущественно внебольничными формами ИМП. **В условиях растущей резистентности возбудителей ИМП к традиционно используемым антибактериальным препаратам цефиксим (Супракс® Солютаб®) становится одним из антибиотиков выбора для лечения ИМП при выявлении возбудителей, чувствительных к указанному препарату, особенно у пациенток, имеющих такие факторы риска, как наличие острого или хронического пиелонефрита в анамнезе, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и возможность развития восходящего пиелонефрита, беременность.**

Литература

1. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И. Неосложненные и осложненные инфекции мочеполовых путей. Принципы антибактериальной терапии. РМЖ. 1997; 24: 1579–88.
2. Страчунский Л.С., Рафальский В.В., Сехин С.В., Абрарова Э.Р. Практические подходы к выбору антибиотиков при не-

осложненных инфекциях мочевыводящих путей. Урология. 2002; 2: 8–14.

3. Моисеев С.В. Практические рекомендации по антибактериальной терапии и профилактике инфекций мочевыводящих путей с позиций доказательной медицины. Инфекции и антимикробная терапия. 2003; 5 (3): 89–92.
4. Рафальский В.В. Чувствительность возбудителей инфекций мочевыводящих путей к цефиксиму. Лечащий врач. 2008; 8: 89–91.
5. Naber KG. Optimal management of uncomplicated and complicated urinary tract infections. Adv Clin Exp Med 1998; 7: 41–6.
6. Hooton TM, Scholes D, Hughes J et al. Prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. N Engl J Med 1996; 335: 468–74.
7. Rafalskiy V, Khodnevich L. Prevalence and risk factors of uncomplicated UTI: multicentre study sonar. Eur Urol 2008; 3 (Suppl): 267.
8. Лоран О.Б. Инфекции мочевыводящих путей амбулаторных больных. Материалы симпозиума. М., 1999; с. 5–9.
9. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Am J Med 2002; 113 (Suppl. 1A): S5–S13S.
10. Bruffitt W, Hamilton-Miller JM. Prophylactic antibiotics for recurrent urinary tract infections. J Antimicrob Chemother 1990; 25 (4): 505–12.
11. Сияжкова Л.А., Косова И.В. Качество жизни пациенток с рецидивирующими инфекциями мочевых путей – проблема национального здоровья. Тезисы второй Всероссийской научно-практической конференции с международным участием – «Рациональная фармакотерапия в урологии 2008».
12. Рафальский В.В. Обоснование выбора антимикробных препаратов при амбулаторных инфекциях мочевыводящих путей. Дис. ... д-р. мед. наук. Смоленск, 2004.
13. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 1997; 11: 551–81.
14. Bailly RR. Quinolones in the treatment of uncomplicated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 1992; 2: 19–21.
15. Durier JL. Anti-anaerobic antibiotic use in chronic inflammation, urgency, frequency, urge-incontinence and in interstitial cystitis. Interstitial Cystitis symposium, National Institutes of Health, Bethesda 1995; p. 112.
16. Naber KG et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. Eur Urol 2008; 54 (5): 1164–75.
17. Перепанова Т.С. Место цефалоспоринов в лечении нижних отделов мочевых путей. Cons. Med. 2009; 11 (6): 24–8.
18. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Дехнич А.В. и др. Эмпирический выбор антимикробных препаратов при неосложненной инфекции нижних мочевых путей: исследование резистентности «ДАРМИС». Эксперим. и клин. урология. М.: UroMedica, 2012; 2.
19. Лоран О.Б., Сияжкова Л.А., Косова И.В. Некоторые аспекты патогенеза рецидивирующих инфекций мочевых путей на фоне урогенитальных инфекций. Успехи теоретической медицины. 2005; 6: 192–8.
20. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2006.
21. Андреева Ю.Ю. Морфологические и молекулярно-биологические факторы прогноза рака мочевого пузыря. Дис. ... д-р. мед. наук. М., 2009.
22. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В. Современный взгляд на применение цефиксима в лечении инфекций мочевых путей. Рус. мед. журн. 2010; 29: 1809.
23. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. 2012.
24. Gilbert DN, Moellering RC et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 41st ed. USA Antimicrobial Therapy Inc 2011.
25. Naber KG et al. Clinician's manual on Urinary Tract Infections and Fluoroquinolones. Science Press Ltd 2000.
26. Justice SS, Hunstad DA, Seed PC, Hultgren SJ. Filamentation by Escherichia coli subverts innate defenses during urinary tract infection. Proc Natl Acad Sci 2006; 103: 19884–9.
27. Piatti G, Mammì A, Balistreri M, Scito AM. Virulence Factors in Urinary Escherichia coli Strains: Phylogenetic Background and Quinolone and Fluoroquinolone Resistance. J Clin Microbiol 2008; 46: 480–7.
28. Garofalo CK, Hooton TM, Martin SM et al. Escherichia coli from Urine of Female Patients with Urinary Tract Infections Is Competent for Intracellular Bacterial Community Formation. Infect Immun 2007; 75: 52–60.
29. Blango MG, Mulvey MA. Persistence of uropathogenic Escherichia coli in the face of multiple antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 2006; 54: 1855–63.
30. Moreau JL, Royer-Morrot MJ, Lozniewski A et al. Penetration of pefloxacin and its desmethyl metabolite into the uroepithelium after a 800 mg single oral dose in human patients. Eur J Clin Pharmacol 1996; 49: 401–5.
31. Hattori T, Kimura G, Kondo Y et al. Urothelial mucosal concentration of levofloxacin administered before transurethral resection: Is the mucosal concentration predictable? Int J Urol 2001; 8: 171–6.
32. Рафальский В.В., Ходневич Л.В. Влияние резистентности возбудителей инфекций мочевыводящих путей на исходы антибактериальной терапии. Урология. 2008; 3–9.

33. Рафальский В.В., Ходневич Л.В. Острый цистит: подходы к выбору антимикробной терапии. *Cons. Med.* 2010; 12 (4): 48–53.
34. Рациональная фармакотерапия в урологии: Руководство для практикующих врачей. Под ред. Н.А.Лопаткина, Т.С.Перепановой. М.: Литтера, 2012.
35. Bjerklund Jobansen TE. NAUTI: An update, 24 Annual EAU Congress 2009.
36. Faulkner RD, Yocobi LA, Barone JS et al. Pharmacokinetic profile of cefixime in man. *Pediatr Infect Dis* 1987; 6: 963–70.
37. Faulkner RD, Fernandez P, Lawrence G et al. Absolute bioavailability of cefixime in men. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 700–6.
38. Healy D, Sabai J, Sterling L et al. Influence of ar/mg-containing antacids (a) on the pharmacokinetics (pk) of cefixime (c). *Clin Pharmacol Therap* 1989; 45: 164.
39. Cephalosporins and Related Antibiotics. Drug Facts and Comparison. St. Luis, 2007.
40. Brogden RN, Campoli-Richards DM. Cefixime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1989; 38: 524–50.
41. Faulkner RD, Bobaychuk W, Desjardins RE et al. Pharmacokinetics of cefixime after once-a-day and twice-a-day dosing to steady state. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 807–12.
42. Matsumoto Y, Kojo H, Kamimura T et al. The mechanism of action of cefixime, a new oral cephalosporin. *Chemotherapy* 1985; 33: 123–33.
43. Neu HC. In vitro activity of a new broad spectrum b-lactamase-stable oral cephalosporin, cefixime. *Pediatr Infect Dis* 1987; 6: 958–62.
44. O'Grady FW, Cowlishaw WA, Eley AR et al. Turbidometric studies of the effect of fkb027 on the growth of aerobic and anaerobic bacteria. 14th International Congress of Chemotherapy, Kyoto, 23–28 June, 1985 Japan Convention Services, INC 1985.
45. Asbach HW. Single dose oral administration of cefixime 400 mg in the treatment of acute uncomplicated cystitis and gonorrhoea. *Drugs* 1991; 42: 10–3.
46. Levenstein J, Summerfield PJ, Fourie S et al. Comparison of cefixime and co-trimoxazole in acute uncomplicated urinary tract infection. A double-blind general practice study. *South Afr Med J* 1986; 70: 455–60.
47. Irvani A, Richard G, Johnson D, Bryant A. A double-blinding, multicenter comparative study of the safety and efficacy of cefixime versus amoxicillin in the treatment of acute urinary tract infections in adult patient. *Am J Med* 1988; 85: 17–25.
48. Mensa J, Moreno-Martinez A, Martinez J et al. Treatment of acute uncomplicated pyelonephritis (aup): A randomized trial comparing 7- vs. 14-day therapy. *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999; 39: 26–9.
49. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics* 1999; 104: 79–86.
50. Рафальский В.В., Чилова Р.А., Остроумова М.В. Место современных бета-лактамов антибиотиков в терапии инфекций мочевых путей у беременных. *Урология.* 2009; 5: 14–7.
51. Рафальский В.В. и др. Современные подходы к антимикробной терапии инфекций мочевыводящих путей у беременных. *Акушерство и гинекология.* 2009; 4: 55–9.
52. Andreu A, Alos J, Gobernado M et al. Etiology and antimicrobial susceptibility among uropathogens causing community-acquired lower urinary tract infections: A nationwide surveillance study. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica* 2005; 1: 1–3.
53. Sanchez Merino JM, Guillan Maquieira C, Fuster Foz C et al. Evolution of *Escherichia coli* antibiotic resistances in urine samples from the community. *Arch Esp Urol* 2008; 61: 776–80.
54. Яковлев С.В. Антибактериальная терапия внебольничных неосложненных инфекций мочевыводящих путей с позиций современного состояния антибиотикорезистентности. *Рос. мед. журн.* 2006; 27: 1998–2005.
55. Hummers-Pradier E, Koch M, Obse AM et al. Antibiotic resistance of urinary pathogens in female general practice patients. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 256–61.

Тадалафил в лечении симптомов со стороны нижних мочевых путей: обзор литературы и существующей клинической практики в России

А.В.Говоров, Г.Р.Касян, А.О.Васильев, Д.Ю.Пушкарь

Кафедра урологии ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Введение

В целом и эректильная дисфункция (ЭД), и симптомы нижних мочевых путей (СНМП), обусловленные доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), часто встречаются у мужчин, при этом частота обоих заболеваний с возрастом увеличивается [1–6]. Результаты популяционных исследований указывают на то, что СНМП возникают по крайней мере иногда почти у 72% мужчин среднего возраста [1–3], в то время как частота ЭД варьирует от 2% у мужчин в возрасте моложе 40 лет до 86% у мужчин от 80 лет и старше [4]. Несмотря на то что отличия в методиках проведения осложняют сравнение, недавнее исследование мужчин в возрасте 20–75 лет (n=1225) в обществе и условиях медицинских учреждений (без выявленных урологических заболеваний) в Российской Федерации показало, что симптомы ЭД присутствуют примерно у 90% респондентов. Причины такой высокой частоты ЭД неоднозначны, но возможные факторы могут включать в себя выборку (мужчины в России) с высокими показателями факторов риска ЭД (например, сердечно-сосудистыми заболеваниями) и неэффективность традиционного лечения ЭД в России. Частота СНМП (в соответствии с Международной си-

стемой суммарной оценки заболеваний ПЖ, International Prostate Symptom Scores – IPSS) в исследовании превышала 60%, при этом симптомы умеренной или выраженной тяжести были отмечены примерно у 29% респондентов [5]. Высокая частота СНМП/ДГПЖ в российской выборке может быть следствием, отчасти, субъективного восприятия вопросов респондентами. Или же действительно повышенная частота СНМП/ДГПЖ может иметь место с учетом относительно низкой продолжительности жизни мужчин в России по сравнению с западными странами и более ранними проявлениями разных заболеваний.

Веские эпидемиологические доказательства указывают на корреляцию между СНМП и ЭД [7, 8]. Кельнское исследование мужчин (Cologne Male Survey), включавшее примерно 4500 пациентов в Германии в возрасте от 30 до 80 лет, показало, что частота СНМП у мужчин, страдающих ЭД, составляет примерно 72% по сравнению с 38% у мужчин с нормальной эрекцией [9]. СНМП является независимым фактором риска развития ЭД [9]. При проведении Международного исследования стареющих мужчин (Multinational Survey of the Aging Male – MSAM-7) – крупного исследования, включавшего более 12 тыс. респондентов из 6 европейских стран