

Антибактериальная терапия у больных уролитиазом: проблемы эффективности и безопасности

Е. С. ЖЕГЛОВА¹, С. В. БАБАК², А. И. НОВИКОВ¹

¹ Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования,

² Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Antibacterial Therapy of Patients with Urolithiasis: Problems of Efficacy and Safety

E. S. ZHEGLOVA, S. V. BABAK, A. I. NOVIKOV

St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Training

I. I. Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy

С использованием ретроспективного анализа получены результаты эффективности и безопасности антибактериальной терапии инфекций мочевыводящих путей у 21 пациента с уролитиазом в рамках одного урологического отделения городской многопрофильной больницы. Для оценки эффективности противомикробной терапии использован метод АТС/ДДД (The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses). Проведенный анализ показал, что к большинству антибиотиков, назначаемых врачами в качестве эмпирической терапии и входящих в интервал DU 90% (Drug Utilisation), имеются высокие показатели антибиотикорезистентности ($\gamma > 50\%$) микрофлоры. Кроме того, у 9,5% пациентов выявлены нежелательные эффекты антибиотиков. Делается вывод, что в рутинной практической деятельности врачей не проводится коррекция антибиотикотерапии с учётом микробиологического пейзажа, а также должная оценка эффективности фармакотерапии. Для оптимального решения создавшейся ситуации не обойтись без взаимодействия клинических фармакологов и клиницистов, введения в практику периодических разборов нерационального использования лекарственных веществ и принципов терапевтического лекарственного мониторинга.

Ключевые слова: уролитиаз, антибиотики, эффективность, безопасность.

Retrospective analysis provided data on the efficacy and safety of antimicrobial therapy in the treatment of urinary tract infections in 21 patients with urolithiasis in a urological unit of a municipal multiprofile hospital. For estimation of the antimicrobial therapy efficacy ATC/DDD method was used (The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses). The analysis showed that the isolates ($>50\%$) were highly resistant to the majority of the antibiotics prescribed by the physicians for the empirical therapy within 90% DU (Drug Utilisation). Moreover, adverse reactions to the antibiotics were recorded in 9.5% of the patients. It was concluded that in the routine practice of the physicians, the antibiotic therapy was not corrected with the microbiological view and the pharmacotherapy efficacy was not duly estimated. Such a situation requires cooperation of clinical pharmacologists and clinicians, periodical analysis of the drug misuse and therapeutic drug monitoring to solve the problem.

Key words: urolithiasis, antibiotics, efficacy, safety.

Введение

Мочекаменная болезнь — одно из наиболее частых урологических заболеваний, встречаемое не менее чем у 1—3% населения, причём наиболее часто у людей в трудоспособном в возрасте 20—50 лет [1].

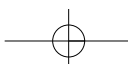
Преобладание лиц мужского пола среди всего населения с уролитиазом отмечает большинство авторов. По М. Т. Тыналиеву, соотношение мужчин и женщин составляет 52,8 и 47,2% соответственно [2]. Многие авторы говорят о том, что преобладание больных мужского пола весьма незначительно и связано с большим количеством мужчин с диагностированными камнями мочево-

го пузыря, у которых доброкачественная гиперплазия (аденома) предстательной железы является патогенетическим фактором камнеобразования [1, 3—6]. Наиболее тяжёлой формой мочекаменной болезни считается коралловидный нефролитиаз, частота которого, по данным разных авторов, составляет от 6 до 25% среди всех больных мочекаменной болезнью [4, 7, 8].

К основным осложнениям уролитиаза относятся пиелонефрит, гидронефроз, нефрогенная гипертензия, острая и хроническая почечная недостаточность, почечная колика, гематурия [9—15]. Рецидивирующий уролитиаз является особой проблемой. Вероятность рецидивирования в течение одного года достигает около 10%, пяти лет — 35% и 10 лет — 50% [16—22].

© Коллектив авторов, 2009

Адрес для корреспонденции: 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. СПбМАПО



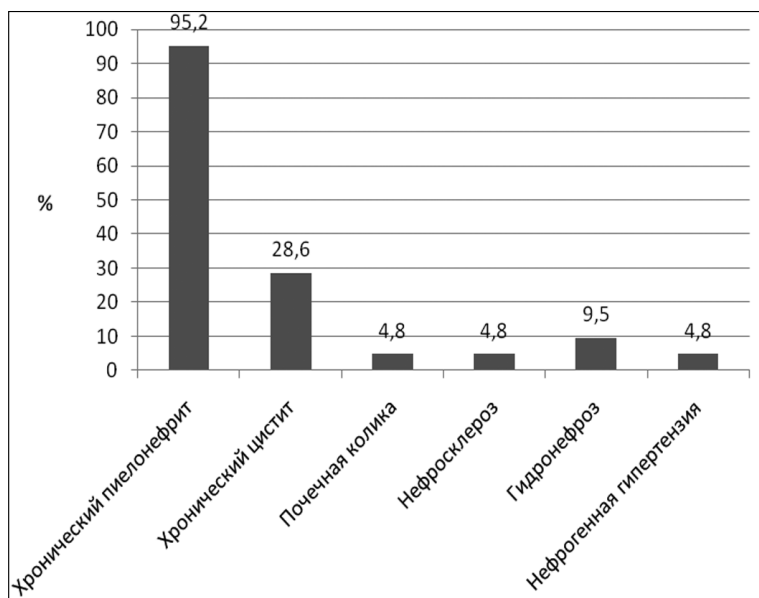


Рис. 1. Структура осложнений у больных уролитиазом (n=21).

Выбор антибиотиков для лечения осложнений уролитиаза в подавляющем большинстве случаев проводится эмпирически с учётом региона, антибиотикорезистентности микроорганизмов и тяжести состояния пациента. Предпочтение отдают антибиотикам, которые выделяются почками, при этом создаются высокие концентрации в моче и почечной ткани. Элиминация антибактериальных препаратов может существенно изменяться при комбинированном применении лекарственных веществ, а также зависит от pH первичной мочи [23], что может изменять эффективность фармакотерапии. В дальнейшем антибактериальную терапию проводят на основании бактериологического исследования мочи и антибиотикограммы выделенного возбудителя [24].

Пациентам с часто рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей (более 2—3 обострений в течение 6 мес — 1 года) проводится профилактическая терапия. С этой целью используют продолжительный (более 3 нед) приём низких доз фторхинолонов, нитрофурантоина, ко-тримоксазола, а у подростков, беременных и кормящих женщин — перорального цефалоспорины (например, цефалексина) [25].

В настоящее время к препаратам выбора при лечении инфекций мочевыводящих путей относятся фторхинолоны, а также амоксициллина клавуланат, цефалоспорины II и III поколения [26].

Цель настоящего исследования — оценка эффективности и безопасности антибактериальной терапии инфекций мочевыводящих путей у больных уролитиазом.

Материал и методы

Проведён ретроспективный анализ эффективности и безопасности антибактериальной терапии инфекций мочевыво-

дящих путей у 21 пациента с мочекаменной болезнью в рамках одного урологического отделения городской многопрофильной больницы. Всем больным до и в процессе лечения выполнялись следующие лабораторные и инструментальные исследования: клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, посев мочи на микрофлору, определение чувствительности её к антибиотикам, электрокардиография, УЗИ почек и рентгенографическое исследование почек и мочевыводящих путей. Больные, которым не выполнялись повторные клинические и биохимические анализы крови, а также повторное бактериологическое обследование, исключались из исследования.

При оценке эффективности курсов антимикробной терапии мы использовали метод ATC/DDD (The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses — Анатомическая Терапевтическая Химическая Классификация с Определённой Дневной Дозой), модифицированный К. А. Горячкиной и соавт. и заключающийся в том, что доза антибиотика в граммах переводилась в технические единицы DDD, рекомендуемые ВОЗ как основной способ описания использования лекарств в популяции и в стационаре [27].

Результаты и обсуждение

В исследуемой группе больных уролитиазом было 6 мужчин и 15 женщин. Средний возраст больных составил 54,7 ($\pm 16,2$) лет, у женщин — 52,3 ($\pm 18,3$), мужчин — 60,8 ($\pm 6,5$) лет.

Больные были распределены следующим образом: камни почек диагностированы у 61,9% пациентов (из них коралловидные камни — у 23,8%), камни мочеточника — у 9,5%, сочетанные камни — у 14,3%, уратурия — у 4,8% и мочекаменная болезнь в анамнезе — у 9,5% больных.

Оперативное вмешательство по поводу мочекаменной болезни было выполнено 14 (66,7%) больным, 7 (33,3%) больных получали в период данной госпитализации только консервативную терапию. Количество больных, оперированных ранее по поводу данного заболевания, составило 2 человека (9,5%).

В нашем исследовании у 20 (95,2%) человек диагностированы осложнения основного заболевания, и только в 1 (4,8%) случае они не наблюдались (рис. 1).

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) выявлена у 5 (23,8%) больных, из них у 2 (9,5%) человек — ХПН 0—I стадии и у 3 человек (14,3%) — ХПН I—II стадии.

Сопутствующие заболевания выявлены у 18 (85,7%) больных и в 3 (14,3%) случаях они отсутствовали. В структуре сопутствующей патологии преобладали: гипертоническая болезнь (57,1%), атеросклеротический кардиосклероз (38,1%) и хроническая сердечная недостаточность (23,8%). Кроме того, у 14,3% больных выявлен сахарный диабет, а у 9,5% — ожирение, что усугубляет в свою очередь течение хронического пиелонефрита.

Всем пациентам была назначена антибактериальная терапия: 4 пациента получали монотерапию, 17 — комбинированную (2—3 препарата). Наиболее часто назначался амоксициллина клавуланат (у 33,3% больных), в единичных случаях — цефепим, фосфомицин, пefлоксацин, цефиксим, гентамицин и цефтазидим (рис. 2). Предпочтение отдавали парентеральному пути введения лекарственных веществ. Пероральный приём пипемидовой кислоты был назначен 3 пациентам, ципрофлоксацина — 1, амоксициллина клавуланата — 2 и офлоксацина — 2 пациентам. Препараты назначались по стандартным схемам. При назначении антибактериальной терапии было всего использовано 16 противомикробных препаратов. Данные о фармакотерапии сопутствующей патологии отсутствуют.

В нашем исследовании 90% самых назначаемых препаратов составили цефалоспорины I и III поколения, амоксициллина клавуланат, фосфомицин и метронидазол, при этом из данных групп антибиотиков основную часть составили цефоперазон, цефазолин и цефотаксим (рис. 3). Резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам, входящим в интервал DU 90%, достаточно высока (таблица). В частности, к цефоперазону выявлена абсолютная резистентность у микроорганизмов родов *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Citrobacter* и у *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus mirabilis*, а также высокая резистентность у *Esherichia coli*. К цефазолину, находящемуся на втором месте в интервале DU 90%, абсолютно не чувствительны микроорганизмы родов *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Citrobacter*, а также *K.pneumoniae* и *P.mirabilis*, и высокорезистентны *E.coli* и *Pseudomonas aeruginosa*.

При анализе повторных лабораторных исследований было обнаружено, что при применении наиболее часто назначаемых антибиотиков у пациентов сохранялись клинико-лабораторные признаки воспаления. При назначении цефоперазона (в дозе 4 г в сутки), у всех 5 больных бактериурия оставалась значимой ($>10^5$ кл/мл), у 4 из них — сохранялась лейкоцитурия. У 2 пациентов, получавших цефазолин (в дозе 2 г в сутки), лейкоцитоз крови и бактериурия оставались клинически значимыми.

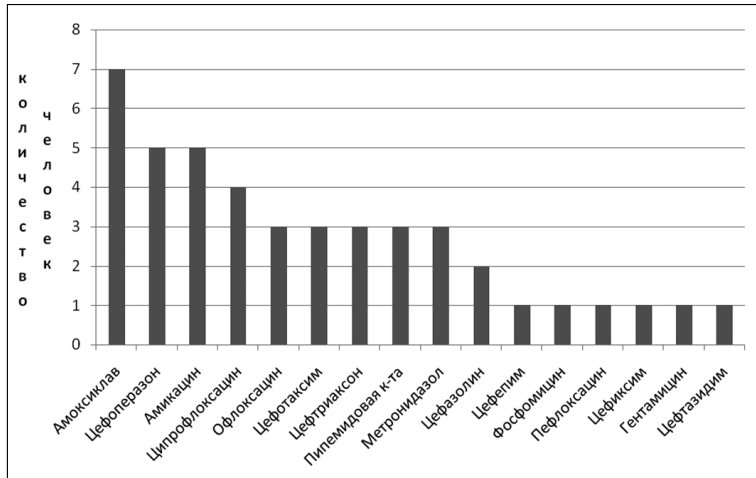


Рис. 2. Структура назначения противомикробных препаратов (n=21).

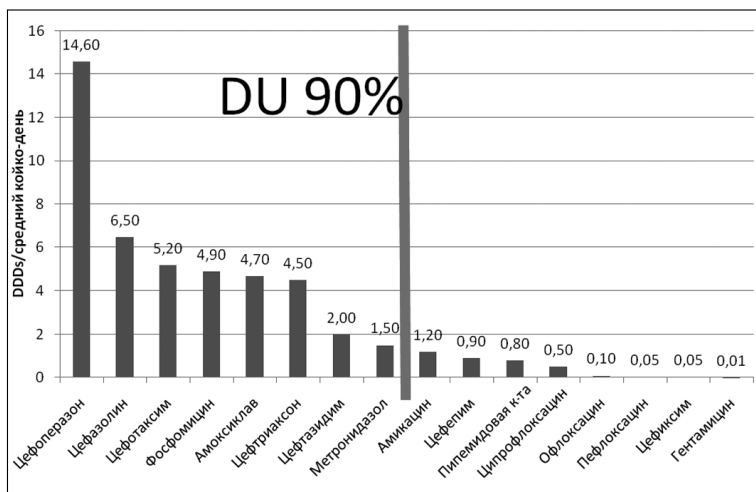


Рис. 3. ДДдс и ДИ 90% антибиотиков, назначенным больным уролитиазом (n=21).

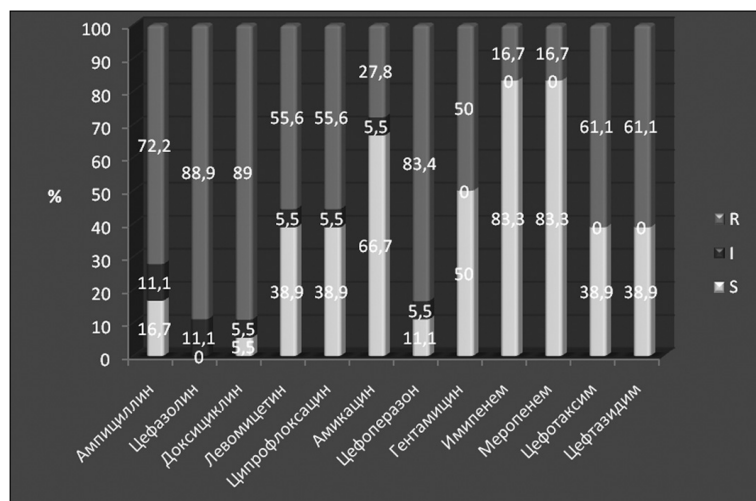


Рис. 4. Чувствительность (в %) грамотрицательных микроорганизмов, выделенных из мочи к антибактериальным препаратам (R — резистентные, I — промежуточные, S — чувствительные).

Резистентность микроорганизмов, высеваемых из мочи, к антибактериальным препаратам (в %)

| Антибиотики | <i>E. coli</i> | <i>P.aeruginosa</i> | <i>Entero- bacter spp.</i> | <i>Entero- coccus spp.</i> | <i>Citrobacter spp.</i> | <i>S.aureus</i> | <i>K. pneumoniae</i> | <i>P.mirabilis</i> |
|----------------|----------------|---------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------|----------------------|--------------------|
| Ампициллин | 50 | 66,7 | 100 | 0 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Цефазолин | 87,5 | 66,7 | 100 | 100 | 100 | 0 | 100 | 100 |
| Доксициклин | 87,5 | 66,7 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Хлорамфеникол | 37,5 | 66,7 | 100 | 100 | 50 | 100 | 0 | 100 |
| Ципрофлоксацин | 50 | 66,7 | 33,3 | 100 | 50 | 0 | 100 | 100 |
| Амикацин | 25 | 33,3 | 33,3 | 100 | 0 | 100 | 100 | 0 |
| Цефоперазон | 87,5 | 33,3 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Гентамицин | 50 | 33,3 | 66,7 | 50 | 0 | 100 | 100 | 100 |
| Имипенем | 12,5 | 33,3 | 0 | 50 | 0 | — | 0 | 100 |
| Меропенем | 12,5 | 33,3 | 0 | 50 | 0 | — | 0 | 100 |
| Цефотаксим | 50 | 100 | 100 | 100 | 0 | 100 | 100 | 0 |
| Цефтазидим | 50 | 66,7 | 100 | 100 | 0 | 100 | 100 | 100 |
| Ванкомицин | — | — | — | 0 | — | 0 | — | — |
| Рифампицин | — | — | — | 100 | — | 0 | — | — |

После приёма цефотаксима (в дозе 2 г в сутки) у всех 3 человек при повторных анализах мочи отмечалась бактериурия, у 1 пациента сохранялась лейкоцитурия и у 1 — лейкоцитоз в крови.

При исследовании микробиологического профиля мочи грамотрицательные микроорганизмы ($n=18$) преобладали над грамположительными ($n=3$). Наиболее высокая чувствительность наблюдалась у грамотрицательных микроорганизмов к имипенему (83,3%) и меропенему (83,3%), а также к амикацину (66,7%), и гентамицину (50%), а самая высокая резистентность — к цефазолину (88,9%), доксициклину (89%) и цефоперазону (83,4%) (рис. 4).

При изучении нежелательных эффектов антибиотиков у 4 человек на фоне антибактериальной терапии выявлено снижение уровня общего белка крови ниже 65 г/л. После курса лечения ципрофлоксацином и цефоперазоном у одного больного отмечалось снижение гемоглобина, нарастание моноцитов, гипопропротеинемия. В другом случае на фоне приёма пемфлосацина и цефиксима у больного наблюдалась относительная нейтропения, нарастание трансаминаз и гипопропротеинемия.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Тиктинский О. Л., Александров В. П.* Мочекаменная болезнь. СПб: 2000; 18: 23: 228—234
2. *Тыналиев М. Т.* Эпидемиология мочекаменной болезни в Киргизии. Урол. и нефрол 1983; 3: 26—31
3. *Лопаткин Н. А., Горюнов В. Г., Даренков А. Ф. и др.* Урология: Учебник 2-е изд., испр. и доп. М.: 1982; 312—313: 324.
4. *Лопаткин Н. А., Пугачёв А. Г., Аполихин О. И. и др.* Урология: Учебник для ВУЗов — 5-е изд., перераб. и доп. М.: 2004; 286.
5. *Hesse A., Brandle E., Wilbert D., Kohrmann K.-U., Alken P.* Study on prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. Eur Urol 2003; 44: 6: 709—713.
6. *Tefekli A., Karadag M. A., Tepeler K. et al.* Classification of percutaneous nephrolithotomy complications using the modified Clavien grading system. Ibid 2008; 53: 184—190.
7. *Fuchs G., Miller K., Rassweiler J., Eisenberger F.* Extracorporeal Shock-Wave Lithotripsy: one-year experience with the Dornier lithotripter. Ibid 2006; 50: 400—406.
8. *Tanhanuch M.* Staghorn calculi in southern Thailand. J Med Assoc Thai 2006; 89: 12: 2086—2090.
9. *Аляев Ю. Г. и соавт.* Урология: Учебник для студентов медицинских вузов. Медицинское информационное агентство. М.: 2005; 319.
10. *Мусин Д. Р.* Профилактика и лечение осложнений мочекаменной болезни после контактной литотрипсии при инфицированном уролитиазе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2008; 10.
11. *Переверзев А. С., Россихин В. В., Илюхин Ю. А., Ярославский В. А.* Камни почек и мочеточников. Харьков: 2004; 31—32, 181—190.
12. *Ниткин Д. М.* Обоснование коррекции метаболических нарушений при мочекаменной болезни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск, 2005; 15.
13. *Попов С. В.* Калькулёзная обструкция тазовых отделов мочеточников: виды, диагностика, лечение; диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук; 2006; 51.
14. *Яценко Э. К.* Коралловидный нефролитиаз: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 1980; 22.

15. *Gupta M., Bolton D. M., Gupta P. N., Stoller M. L.* Improved renal function following aggressive treatment of urolithiasis and concurrent mild to moderate renal insufficiency. *J Urol (Baltimore)* 1994; 152: 1086—1090.
16. *Абоян И. А., Павлов С. В., Волохин А. В. др.* Ультразвуковая денситометрия в прогнозировании эффективности ДЛТ камней почек. Пленум правления Российского общества урологов: Мат. Сочи, 2003; 35—36.
17. *Вошула В. И.* Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика: Монография, 2006; 94.
18. *Гарилевич Б. А., Кудрявцев Ю. В., Олфир Ю. В.* Исследование причин развития острого необструктивного пиелонефрита после дистанционной литотрипсии. Пленум правления Российского общества урологов: Мат Сочи, 2003; 109—110.
19. *Мартов А. Г., Гуцин Б. Л.* Снижение риска интра- и послеоперационных осложнений при использовании уретерореноскопов нового поколения. Международный медицинский конгресс «Медицина высоких технологий в XXI веке»: Тезисы докладов. Челябинск; 1999; 84—85.
20. *Трапезникова М. Ф., Дутов В. В., Долги О. Н.* Факторы, определяющие эффективность дистанционной ударно-волновой уретеролитотрипсии. Пленум правления Российского общества урологов: Мат. Сочи, 2003; 318.
21. *Hughes P.* Kidney stones epidemiology. *Nephrology* 2007; 12; 26.
22. *Papadoukakis S., Stolzenburg J. U., Truss M.C.* Treatment strategies of ureteral stone. *Eur Urol* 2006; 4: 184—194.
23. *Харкевич Д. А.* Фармакология: Учебник. 6-е изд., перераб. и доп. М.: 2001; 64.
24. *Гордовская Н. Б., Кухтевич А. В.* Пиелонефрит. РМЖ 1997; 23.
25. *Лопаткин Н. А., Деревянко И. И.* Неосложненные и осложненные инфекции мочеполовых путей. Принципы антибактериальной терапии. Там же 24: 1579—1589.
26. *Абоян И. А., Грачев С. В., Зиньковская О. В.* Инфекции в урологии. Сборник трудов 1-го съезда Белорусской Ассоциации урологов 9—10 октября 2008 г., Минск: Беспринт, 2008; 146.
27. *Goryachkina K, Babak S., Burbello A., Wettermark B., Bergman U.* Quality use of medicines: a new method of combining antibiotic consumption and sensitivity data — application in a Russian hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 636—644.