



УДК 615.03:616.61-002.3-053.2

Е.В. ЮДИНА, А.И. САФИНА, Л.Е. ЗИГАНШИНА

Казанская государственная медицинская академия

Фармакоэпидемиология антибактериальной терапии пиелонефрита у детей

Юдина Екатерина Викторовна

клинический фармаколог

Городской детской клинической больницы №1 г. Казани

420034, г. Казань, ул. Декабристов, д. 125а, тел/факс: (843) 562-52-66

Проведено изучение существующей практики антибактериальной терапии пиелонефрита у детей в условиях стационара, оценка качества лечения с позиций клинической фармакологии и «доказательной» медицины, сравнительный анализ эффективности различных режимов антибактериальной терапии в активной стадии пиелонефрита у детей.

Ключевые слова: пиелонефрит, дети, антибактериальная терапия, фармакоэпидемиология.

E.V. YUDINA, A.I. SAFINA, L.E. ZIGANSHINA

Pharmacoepidemiology of antibacterial therapy of pyelonephritis at children

Studying existing practice of antibacterial therapy of pyelonephritis at children in conditions of hospital, an estimation of quality of treatment from positions of clinical pharmacology and «evidential medicine», the comparative analysis of efficiency of various modes of antibacterial therapy in an active stage of pyelonephritis at children is lead.

Keywords: pyelonephritis, children, antibacterial therapy, pharmacoepidemiology.

Инфекции мочевой системы занимают ведущее место среди инфекций у детей, при этом наиболее серьезный прогноз имеет микробно-воспалительный процесс в интерстиции и чашечно-лоханочной системе почек (пиелонефрит). Основной задачей лечения детей в активной стадии пиелонефрита является ликвидация или уменьшение микробно-воспалительного процесса в почечной ткани и мочевыводящих путях, а успех лечения во многом зависит от адекватного выбора антибактериальной терапии [1, 2, 3, 4]. Согласно современным рекомендациям, выбор стартового антибиотика должен базироваться не только на локальных данных микробиологических исследований, но и на терапевтической эффективности и безопасности различных антибактериальных средств [5, 6, 7, 8, 9, 10]. Ранее большинство авторов

рекомендовали начинать лечение пиелонефрита у детей с парентерального введения антибиотиков, но проведенные рандомизированные клинические исследования (РКИ) показали, что и пероральная стартовая антибактериальная терапия также эффективна, а при необходимости парентеральной стартовой терапии равноэффективны короткие курсы (2-4 дня) с переходом на пероральный режим введения [1, 9, 11, 12, 13, 14]. Фармакоэпидемиологические исследования позволяют проанализировать качество проводимой антибактериальной терапии инфекций мочевой системы, дополнить результаты РКИ данными по сравнительной эффективности различных режимов антибактериальной терапии в реальной клинической практике и являются необходимым этапом для разработки практических рекомендаций. Фармакоэпидемиологические



Таблица 1
Распределение детей с пиелонефритом по возрасту и полу

Возрастная группа	Острый пиелонефрит (n=222)		Хронический пиелонефрит (n=339)		Всего		
	девочки	мальчики	девочки	мальчики	ОП	ХП	ОП+ХП
Ранний возраст	95 (66%)	48 (34%)	23 (79%)	6 (21%)	143 (64%)	29 (9%)	172 (31%)
Дошкольный возраст	26 (96%)	1 (4%)	55 (86%)	9 (14%)	27 (12%)	64 (19%)	91 (16%)
Школьный возраст	25 (78%)	7 (22%)	113 (72%)	43 (28%)	32 (14%)	156 (46%)	188 (34%)
Подростковый возраст	14 (70%)	6 (30%)	58 (64%)	32 (36%)	20 (9%)	90 (27%)	110 (20%)
Итого:	160 (72%)	62 (28%)	249 (73%)	90 (27%)	222	339	561

ОП - острый пиелонефрит, ХП – хронический пиелонефрит

исследования в педиатрии особенно актуальны, так как проведение рандомизированных клинических исследований у детей не всегда возможно по этическим причинам [7, 15, 16, 17, 18].

Целью нашего исследования было изучение существующей практики антибактериальной терапии пиелонефрита у детей в условиях стационара, оценка рациональности с позиций клинической фармакологии и «доказательной медицины», а также изучение сравнительной эффективности различных режимов антибактериальной терапии в активной стадии пиелонефрита.

Материал и методы исследования

Исследование проведено на базе профильных городских детских стационаров г. Казани. В проспективно-ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ включили 561 случай лечения пиелонефрита у детей (222 случая острого пиелонефрита и 339 случаев хронического пиелонефрита в активной стадии) в условиях стационара за 2005-2008 годы. Оценивали рациональность выбора эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии, пути введения, режима дозирования, длительности антибактериальной терапии и длительности парентерального введения антибиотиков. Режим дозирования антибиотиков оценивали на предмет адекватности возрасту и весу пациента и адекватности пути введения вводимой дозе антибиотика (в соответствии с данными Государственного реестра лекарственных средств и Британского национального формуляра для детей). Всего проведен анализ 1 163 назначений антибактериальных препаратов.

Для изучения сравнительной эффективности различных режимов антибактериальной терапии оценивали клинко-лабораторный статус до назначения антибиотиков и на 7-10 день антибактериальной терапии по следующим параме-

трам: наличие клинической симптоматики (лихорадка, дизурические явления, болевой синдром), «воспалительные изменения» в общем анализе крови (лейкоцитоз, нейтрофилез, повышенная СОЭ), мочевого синдром (лейкоцитурия, бактериурия, протеинурия).

На 7-10 день антибактериальной терапии результаты лечения оценивали как:

- 1) полная клинко-лабораторная ремиссия (отсутствие клинической симптоматики, воспалительной активности крови, купирование мочевого синдрома);
- 2) частичная клинко-лабораторная ремиссия (отсутствие клинической симптоматики, уменьшение выраженности воспалительных изменений в ОАК и мочевого синдрома);
- 3) отсутствие эффекта (сохранение или увеличение выраженности воспалительной активности крови и мочевого синдрома или сохранение клинических симптомов).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Revman 5.00.11 (Cochrane collaboration) и специализированного пакета прикладных программ для обработки статистических данных SPSS 11.5. Рассчитывали показатели относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом.

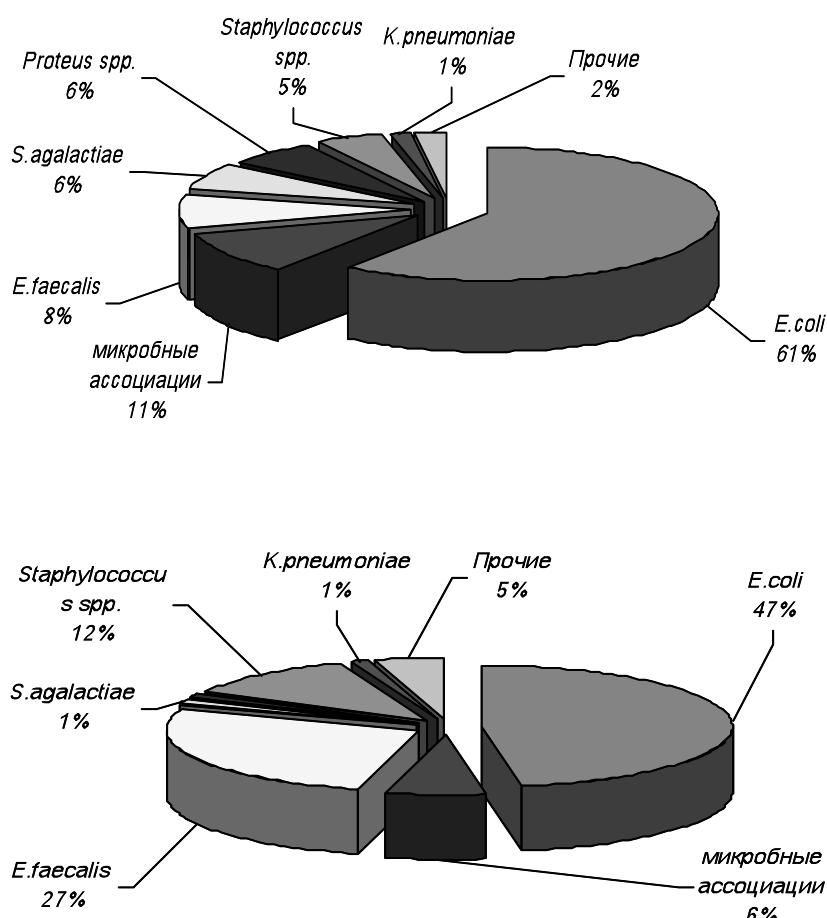
Результаты и обсуждение

Распределение детей с пиелонефритом по возрасту и полу представлено в таблице 1. Среди больных острым пиелонефритом преобладали дети раннего возраста (64,4%), хроническим пиелонефритом — дети школьного (46%) и подросткового (26,5%) возраста. Во всех возрастных группах чаще встречались девочки (в целом 72-73%). В этиологической структуре пиелонефрита лидирующим возбудителем была *E. coli*, которая составляла 61% при остром пиелонефрите, при хроническом пиелонефрите ее частота снижалась до 47% за счет увеличения доли грамположительных возбудителей —

Таблица 2

Режим введения стартового антибиотика при пиелонефрите в зависимости от тяжести состояния пациента

Путь введения антибиотика	Состояние при поступлении			Итого:
	Удовлетворительное	Средней тяжести	Тяжелое	
Внутрь	49 (51%)	86 (19%)	-	135 (24%)
Внутримышечно	48 (49%)	345 (77%)	7 (44%)	400 (71%)
Внутривенно	-	17 (4%)	9 (56%)	26 (5%)
Итого:	97	448	16	561



солин, фосфомицин), назначение которых в активной стадии пиелонефрита нельзя считать рациональным, поскольку они не создают терапевтических концентраций в почечной паренхиме.

В целом для лечения активной стадии пиелонефрита (включая стартовую терапию и последующие назначения) использовали следующие группы антибиотиков: цефалоспорины III поколения — 59,6% (n=455) (из них 93% — парентеральные); ингибитор-защищенные пенициллины — 9,3% (n=71); «уросептики» (фуразидин, нитрофурантоин, пипемидовая кислота, налидиксовая кислота, нитроксолин, фосфомицин) — 7,5% (n=57); макролиды — 7,6% (n=58); аминогликозиды — 5,5% (n=42); аминопенициллины — 3,8% (n=29); фторхинолоны — 3,4% (n=26); цефалоспорины I поколения — 1,6% (n=12); цефалоспорины II поколения — 0,9% (n=7); карбапенемы — 0,6% (n=5); линкомицин — 0,1% (n=1); флуконазол — 0,1% (n=1). Из вышеперечисленных назначений — антибактериальные средства с недоказанной эффективностью в лечении пиелонефрита у детей: линкомицин, макролиды, «уросептики». Назначение фторхинолонов (не разрешенных для использования у детей до 18 лет) в 50% случаев не было микробиологически оправданным, поскольку выделенный возбудитель был чувствителен и к другим группам антибиотиков, разрешенных для использования у детей. Назначение макролидов в 50% случаев обосновывали наличием внутриклеточных возбудителей.

E. faecalis — с 8% до 27% и *Staphylococcus spp.* с 5% до 12% (рис. 1-2).

В качестве стартовой терапии в 73% случаев (n=403) использовали цефалоспорины III поколения, из них в 99,5% случаев — парентеральные (цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон). Значительно реже использовали другие группы антибиотиков: ингибитор-защищенные пенициллины — 5,9% (n=33) (амоксиклав/клавуланат, ампициллин/сульбактам), аминогликозиды — 2,2% (n=12). В 10% случаев (n=56) в качестве стартовой терапии пиелонефрита использовали «уросептики» (нитрофураны, нефторированные хинолоны, нитрок-

значение макролидов в 50% случаев обосновывали наличием внутриклеточных возбудителей.

Учитывая высокую частоту назначения цефалоспоринов III поколения, мы решили проанализировать, насколько микробиологически оправданным было их назначение в качестве стартовой терапии пиелонефрита у детей в условиях стационара. Для решения поставленной задачи было проанализировано 118 историй болезни детей от 1 месяца до 18 лет с положительными результатами микробиологического исследования (при условии, что забор мочи был проведен до начала антибактериальной терапии), которым при посту-



Таблица 3

Сравнительная эффективность различных режимов антибактериальной терапии пиелонефрита у детей

Сравниваемые режимы антибактериальной терапии	Оцениваемый показатель	Характеристика показателя	ОР	95%ДИ
1.Аминопенициллины и ингибитор-защищенные аминопенициллины vs парентеральные цефалоспорины III поколения	Полная и частичная КЛР Полная КЛР Частичная КЛР	66/75 vs 336/366 54/75 vs 220/366 12/75 vs 116/366	0.96 1.20 0.99	[0.88,1.05] [1.02,1.41]* [0.58,1.70]**
2.Аминогликозиды vs парентеральные цефалоспорины III поколения	Полная и частичная КЛР Полная КЛР Частичная КЛР	32/36 vs 336/366 26/36 vs 220/366 6/36 vs 116/366	0.97 1.20 0.53	[0.86,1.09] [0.97,1.50] [0.66,1.78]
3.Ингибитор-защищенные пенициллины vs аминогликозиды	Полная и частичная КЛР Полная КЛР Частичная КЛР	51/57 vs 32/36 43/57 vs 26/36 8/57 vs 6/36	1.01 1.04 0.84	[0.87,1.16] [0.81,1.34] [0.32,2.23]
4.Ингибитор-защищенные пенициллины vs парентеральные цефалоспорины III поколения	Полная и частичная КЛР Полная КЛР Частичная КЛР	51/57 vs 58/64 43/57 vs 42/64 8/57 vs 16/64	0.99 1.15 0.56	[0.88,1.11] [0.91,1.45] [0.26,1.21]
5.Пероральная антибактериальная терапия vs парентеральная антибактериальная терапия	Полная и частичная КЛР Полная КЛР Частичная КЛР	84/95 vs 368/402 68/95 vs 246/402 16/95 vs 122/402	0.97 1.17 0.55	[0.89,1.04] [1.01,1.36]* [0.35,0.89]**

КЛР – клиничко-лабораторная ремиссия, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

плении в стационар назначали цефалоспорины III поколения. В 22% случаев ($n=26$) выделенный микроорганизм был устойчив к цефалоспорином III поколения; в 63% случаев ($n=74$) выделенный микроорганизм был чувствителен как к цефалоспорином III поколения, так и к аминопенициллинам и/или ингибитор-защищенным пенициллинам и цефалоспорином II поколения; только в 15% случаев ($n=18$) выделенный возбудитель был чувствителен к цефалоспорином III поколения и устойчив к аминопенициллинам, ингибитор-защищенным пенициллинам и цефалоспорином II поколения, то есть назначение цефалоспоринов III поколения было микробиологически оправданным.

Выбор режима введения антибиотиков (парентеральный или пероральный) при проведении стартовой терапии в зависимости от степени тяжести состояния пациента при поступлении в стационар представлен в таблице 2. В большинстве случаев стартовая антибактериальная терапия пиелонефрита у детей была парентеральной (76%, $n=535$), чаще использовали внутримышечный путь введения стартового антибиотика (71%, $n=400$). Даже при удовлетворительном состоянии больного парентеральный (внутримышечный) путь введения антибиотика предпочитали в 49,5% случаев ($n=48$). В 26,5% случаев ($n=294$) отмечалось парентеральное введение антибиотиков при нетяжелом состоянии больного и отсутствии противопоказаний для приема внутрь, то есть путь введения антибактериальных препаратов был неадекватен клиническому статусу пациента. В 7% случаев ($n=79$) путь введения был неадекватен вводимой дозе, поскольку отмечалось превышение предельно допустимой

дозы цефтриаксона и амикацина для внутримышечного введения.

Анализ режима дозирования антибактериальных препаратов показал, что дозирование антибиотиков в 9% случаев ($n=96$) было неадекватным. В суточных дозах ниже терапевтических ($n=59$) использовали: амоксициллин, амоксициллина/клавуланат, цефуроксим, цефоперазон, цефиксим, цефтриаксон, гентамицин, амикацин, спирамицин, фуразидин, ципрофлоксацин, пипемидовую кислоту. В суточных дозах выше терапевтических ($n=37$) назначали: амикацин, цефиксим, азитромицин, нитрофурантоин, нитроксолин, пипемидовая кислота, имипенем, норфлоксацин.

Длительность антибактериальной терапии активной стадии пиелонефрита в 47% случаев ($n=243$) была недостаточной (менее 10 дней), из них в 17% случаев ($n=42$) — менее 7 дней. Длительность парентеральной терапии была избыточной в 97,6% случаев ($n=439$), из них в 12% случаев ($n=54$) — более 10 дней, в 79% случаев — 7-10 дней.

При анализе адекватности эмпирической антибактериальной терапии пиелонефрита у детей установлено, что выбор антибиотика был микробиологически оправдан только в 20,4% случаев ($n=51$), когда выделенный микроорганизм был чувствителен к антибиотик и соблюден принцип минимальной достаточности, то есть использование антибактериального средства с более узким спектром действия при равной активности in vitro с антибактериальными средствами более широкого спектра. А с клинических позиций эмпирический выбор антибактериальной терапии был оправдан в 29,6% случаев ($n=74$), то есть была доказана его эффективность с учетом

индивидуального клинического статуса пациента (возраста, тяжести заболевания, аллергологического и «антибактериального» анамнеза, комплаенса и др.)

Для оценки адекватности выбора этиотропной антибактериальной терапии после получения результатов микробиологического исследования проанализировано 255 случаев с положительными результатами микробиологического исследования (образцы мочи забирали до начала антибактериальной терапии). Этиотропный выбор антибиотика был адекватен результатам микробиологического исследования в 55% случаев ($n=140$), а с клинических позиций — в 48,2% случаев ($n=123$).

Для сравнительного анализа эффективности различных режимов антибактериальной терапии пиелонефрита у детей было проанализировано 497 назначений антибиотиков в активной стадии острого и хронического пиелонефрита. Сравнимые режимы антибактериальной терапии представлены в таблице 3. Проведенный анализ показал отсутствие статистически значимых различий в частоте достижения полной и частичной клинико-лабораторной ремиссии между сравниваемыми режимами антибактериальной терапии. Было установлено, что время исчезновения острых симптомов заболевания (лихорадка, дизурические явления, болевой синдром) было одинаковым при назначении всех представленных антибиотиков и занимало в среднем от 1 до 3 дней. Полной клинико-лабораторной ремиссии в 1,2 раза чаще достигали при использовании аминопенициллинов и ингибитор-защищенных аминопенициллинов по сравнению с парентеральными цефалоспорины III поколения, а также в 1,17 раз чаще при использовании пероральных антибиотиков по сравнению с парентеральными ($p<0,05$). Однако, в целом частота достижения полной и частичной клинико-лабораторной ремиссии между этими группами антибиотиков и режимами их введения не различалась. Поэтому в дальнейшем с целью минимизации различий в характеристиках выборки (возраст, тяжесть состояния, клинико-лабораторные особенности течения заболевания, результаты микробиологических исследований), которые могли повлиять на результат лечения, было проведено сравнение основных режимов антибактериальной терапии в 2 группах пациентов с идентичными характеристиками: 1 группа больных получала ингибитор-защищенные аминопенициллины ($n=57$), 2 группа — парентеральные цефалоспорины III поколения ($n=64$). Проведенный анализ показал отсутствие статистически значимых различий в частоте достижения полной (ОР 1.15, 95%ДИ [0.91, 1.45]) и частичной (ОР 0.56, 95%ДИ [0.26, 1.21]) клинико-лабораторной ремиссией (ОР 0.99, 95%ДИ [0.88, 1.11]) между изучаемыми группами антибиотиков.

Выводы

Проведенный анализ антибактериальной терапии активной стадии пиелонефрита у детей г. Казани установил, что данная терапия была нерациональна с позиций клинической фармакологии и доказательной медицины. Основными ошибками антибактериальной терапии являлись: отсутствие дифференцированного подхода к выбору антибиотика, приверженность к парентеральному назначению антибактериальных препаратов (при нетяжелом течении пиелонефрита и отсутствии противопоказаний для приема внутрь), избыточная длительность парентеральной антибактериальной терапии, назначение «уросептиков» в активной стадии пиелонефрита, недостаточная длительность антибактериальной терапии, нерациональный выбор антибиотика в результате ошибочной интерпретации результатов микробиологического исследова-

ния. Показана высокая частота назначения цефалоспоринов III поколения, которая была микробиологически и клинически не оправдана и увеличивала риск селекции устойчивых штаммов микроорганизмов. Выбор антибиотиков (ингибитор-защищенные аминопенициллины, цефалоспорины III поколения, аминогликозиды) и режим их введения (перорально или парентерально) были равноэффективны для результатов лечения активной стадии пиелонефрита у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahmed S.M., Swedlund S.K. Evaluation and treatment of urinary tract infections in children. *American Family Physician*. Vol.57. Issue 7. P.1573–1580.
2. American academy of pediatrics. Practice Parameter: The Diagnosis, Treatment, and Evaluation of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children. *Pediatrics* 1999 103: 4: 843–852.
3. Bartkowski D.P. Recognizing UTIs in infants and children. Early treatment prevents permanent damage. *Postgraduate medicine* 2001; 109: 1: 177–181.
4. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология: (Руководство для врачей). Л.: Медицина, 1982. 528 с.
5. UTI Guideline Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center: Evidence-based care guideline for medical management of first urinary tract infection in children 12 years of age or less, Guideline 7, pages 1-23, November, 2006.
6. Donald P. Bartkowski, DO. Recognizing UTIs in infants and children. Early treatment prevents permanent damage. VOL 109 / NO 1 / JANUARY 2001 / POSTGRADUATE MEDICINE.
7. А.Н. Шевелев. Современные аспекты антибактериальной терапии инфекций мочевыводящих путей у детей. *Фарматека* 2008; 4: 50–55
8. Р.С. Козлов, А.В. Дехнич. Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. Выпуск 2. Смоленск: МАКМАХ, 2007г. 608 с.
9. Alper B.S., Curry S.H. Urinary Tract Infection in Children. *American Family Physician* 2005; 72: 2483–2488.
10. Craig J.C., Hodson E.M. Treatment of acute pyelonephritis in children. *BMJ* 2004; 328: 179–180.
11. Baumer J.H., Jones R.W.A. Urinary tract infection in children, National Institute for Health and Clinical Excellence. *Archives of Disease in Childhood - Education and Practice* 2007; 92: 189–192.
12. Bloomfield P., Hodson E.M., Craig J.C. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2 The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 1. Art. No.: CD003772.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD003772.pub2.
13. Montini G., Toffolo A., Zucchetto P. et al. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ* 2007; 335: 386–393.
14. Pohl A. Modes of administration of antibiotics for symptomatic severe urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD003237. DOI: 10.1002/14651858.CD003237. pub2.
15. Прикладная фармакоэпидемиология: Учебник для вузов. Под ред. В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 384 с.
16. Рафальский В.В. Обоснование выбора антимикробных препаратов при амбулаторных инфекциях мочевыводящих путей: автореф. дис....д-ра мед.наук. Смоленск, 2004. 35 с.
17. Хайкина Е.В. Оптимизация антибактериальной терапии инфекций мочевыводящих путей у пациентов с сахарным диабетом: автореф. дис....канд.мед.наук. Смоленск, 2006. 22 с.
18. Рохликов И.М. Клинико-микробиологическая и фармакоэпидемиологическая характеристика внебольничных инфекций мочевыводящих путей в г. Москве: Автореф. дис. канд.мед.наук. Смоленск, 2006. 24 с.