

Амирова А.К.

**КРИТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АНАЛИЗА КЛИНИЧЕСКОГО ПРОТОКОЛА
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА**

А.К. Amirova

**CRITICAL ASPECTS OF THE ANALYSIS OF THE CLINICAL PROTOCOL
OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC PYELONEPHRITIS**

УДК: 616.61-002.3-07-085

В статье представлены результаты разбора рекомендаций по антибактериальной терапии, содержащихся в республиканском протоколе диагностики и лечения хронического пиелонефрита. Проведен сравнительный анализ с соответствующими положениями современных международных клинических рекомендаций и принципами рациональной антимикробной химиотерапии. Выявлены принципиальные погрешности в тактике антибактериальной терапии, свидетельствующие о несоответствии клиническим рекомендациям и разногласиях с принципами рациональной антимикробной химиотерапии.

The article presents the results of parsing the recommendations for antibiotic therapy, contained in the national protocol of diagnosis and treatment of chronic pyelonephritis. A comparative analysis with the relevant provisions of the current international clinical guidelines and principles of rational antimicrobial chemotherapy. Identified fundamental errors in the tactics of antibiotic therapy, showing inconsistency clinical guidelines and differences with the principles of rational antimicrobial chemotherapy.

Введение. Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) относятся к наиболее распространенным заболеваниям, приводящим к значительным финансовым затратам [1]. Значение ИМП обусловлено не только экономическими, но и медицинскими, и социальными факторами. Ежегодно более 100 тыс. человек госпитализируются в связи с ИМП, чаще всего по поводу пиелонефрита [2-3].

Основным и обязательным компонентом терапии ИМП является антибактериальная терапия (АБТ). Нерациональное применение антибактериальных средств (АБС) приводит не только к неэффективности лечения, но и формированию и селекции резистентных штаммов возбудителей инфекционных заболеваний [4].

В настоящее время существует ряд международных клинических руководств (КР) по оптимизации фармакотерапии ИМП [3,5-6]. Практическая ценность КР состоит в том, что они разработаны на основании детального анализа данных, полученных в ходе многолетних исследований, и представляют собой позиции доказательной медицины. Рекомендации дают современные представления об этиологии ИМП и направление для эмпирического выбора АБТ, позволяя использовать наиболее эффективную тактику ведения пациентов. В Казахстане с 2000г разрабатываются протоколы диагностики и

лечения (ПДЛ), которые периодически пересматриваются, совершенствуясь по содержанию, приближаются к международным рекомендациям. Научные исследования подтверждают, что применение КР высокого методологического качества позволяет значительным образом повышать качество медицинской помощи. В то же время, ненадлежащим образом разработанные руководства могут принести больше вреда, чем пользы [7].

Целью настоящего исследования явилось проведение анализа по соответствию рекомендаций по антибактериальной терапии республиканского ПДЛ хронического пиелонефрита (ХП) современным международным КР и принципам рациональной антимикробной химиотерапии.

Материалы и методы. Проведены сравнительный анализ и оценка соответствия рекомендаций по антибактериальной терапии ПДЛ ХП современным международным КР и принципам рациональной антимикробной химиотерапии. В международной статистической классификации болезней X пересмотра (1990) острый и хронический пиелонефрит не имеют собственного статистического кода и отнесены в группу тубулоинтерстициального нефрита (N11). «Тубулоинтерстициальный нефрит» объединяет разнообразные заболевания почек с преимущественным повреждением канальцев и интерстициальной ткани, но не клубочков и сосудов почек. Заболевания, входящие в группу тубулоинтерстициального нефрита, возникают по различным причинам в связи с чем, имеют разное лечение. Острый и хронический пиелонефриты определяют как бактериальный интерстициальный нефрит. На территории Казахстана для диагностики и лечения пиелонефритов с 2008 г функционирует ПДЛ «Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (Хронический пиелонефрит)», код Н-Т-039. Наряду с хроническим пиелонефритом данный документ отечественными врачами используется и для диагностики и лечения острого пиелонефрита, поскольку отсутствуют ПДЛ для других ИМП. Оценка соответствия рекомендаций по АБТ проводилась с учетом рекомендаций Европейской ассоциации урологов (EAU, 2010 г.) [5], Американского общества инфекционных болезней (IDSA, 1999 г.) [3] и российского федерального руководства (РФР, 2008 г.) [6].

Результаты и обсуждение. Согласно принципам рациональной антимикробной химио-

терапии АБТ ИМП, начинается эмпирически и, как правило, в дальнейшем, может корректироваться после получения результатов бактериологического исследования мочи. С клинических позиций для адекватной АБТ важно стратифицировать больных с учетом наиболее вероятных возбудителей инфекции, так как они различаются по прогнозу и тактике АБТ. Этиологическая структура возбудителей может различаться в зависимости от возраста больных, тяжести заболевания, наличия осложняющих факторов, условий возникновения (внебольничная или госпитальная). Структура возбудителей внебольничных ИМП за последние десятилетия достаточно хорошо изучена и с высокой долей вероятности предсказуема. *E. coli* является основным возбудителем как при неосложненных, так и при осложненных ИМП [8]. Однако при осложненных ИМП более часто выделяются другие бактерии, такие как *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Enterococcus spp.* и др. В связи с этим при выборе АБС для терапии осложненных ИМП необходимо учитывать большую роль в этиологии грамположительных кокков, синегнойной палочки, а также высокую частоту выделения резистентных и полирезистентных штаммов. [9]. Тем не менее, при выборе АБС необходимо принимать во внимание и резистентность этих возбудителей, в первую очередь *E. coli*. Однако отечественными экспертами при разработке рекомендаций по АБТ не предусмотрен эмпирический выбор АБС, не стратифицированы группы больных в зависимости от вероятностного возбудителя ИМП. В ПДЛ не описаны клинические ситуации, когда и каким пациентам могут потребоваться АБС определенной группы.

За последние два десятилетия во всем мире отмечен значительный рост числа резистентных штаммов возбудителей ИМП [10]. Традиционно принято считать резистентность высокой и указывающей на необходимость отказа от применения того или иного препарата, если количество устойчивых к его действию возбудителей превышает 15–20% [3]. Согласно данным исследований подобный уровень резистентности в Северной Америке, Западной Европе и России достигнут в случае препаратов ампициллин и ко-тримоксазол,

которые в течение длительного времени рассматривались в качестве первой линии лечения ИМП [8,9,11]. В то же время резистентность к фторхинолонам и нитрофурантоину продолжает оставаться относительно низкой [12]. В международных КР [1,3,6] подчеркивается, что сложно предоставить единые рекомендации по выбору режимов АБТ ИМП для всех стран из-за региональных особенностей распространения антибиотикорезистентности.

Таким образом, одними из важнейших компонентов рационального выбора АБС при ИМП являются данные эпидемиологии возбудителей инфекции и уровень региональной и локальной антибиотикорезистентности основных уропатогенов.

Однако анализ ПДЛ выявил серьезный недостаток - рекомендации по выбору АБС не имеют ссылок на эпидемиологические данные о структуре возбудителей инфекций и их антибиотикорезистентности. Впрочем, на сегодняшний день в Казахстане отсутствуют достоверные данные о чувствительности основных возбудителей ИМС к АБС. Справедливости ради следует отметить, что аналогичные данные отсутствуют и во многих других странах либо представлены небольшим числом сообщений. Рекомендации по выбору АБС при пиелонефрите, согласно ПДЛ и международным КР, приведены в таблице 1.

Зарубежные эксперты, лечение острого пиелонефрита легкой и умеренной степеней тяжести рекомендуют начинать с пероральных форм фторхинолонов, с преимущественной почечной экскрецией, цефалоспоринов II-III поколения. При выделении грамположительной флоры, в соответствии с международными КР могут использоваться ингибиторозащищенные аминопенициллины, при подтверждении чувствительности возбудителя - ко-тримоксазол. При более тяжелом течении заболевания, необходима парентеральная АБТ фторхинолоном, цефалоспорином III поколения, возможно в комбинации с аминогликозидом, с последующим переходом на пероральный прием. При антибиотикорезистентности *E.coli* к фторхинолонам и бета-лактамам альтернативой могут служить аминогликозиды и карбапенемы [1,3,6].

Таблица 1

Рекомендации по выбору антибактериальных средств при пиелонефрите

Группы больных	ПДЛ,2008	EAU,2010	IDSА,1999	РФР, 2008
Острый пиелонефрит, обострение хронического	Грамположительная флора: ампициллин, амоксициллин/клавуланат. Грамотрицательная флора: котримоксазол+	Фторхинолоны, цефалоспорины III поколения. Альтернатива: амоксициллин/клавуланат, аминогликозиды	Фторхинолоны. Альтернатива: триметоприм/сульфаметоксазол, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат	Фторхинолоны амоксициллин/клавуланат, цефуроксим аксетил
Пиелонефрит острый и/или осложненный	фторхинолоны Нозокомиальная инфекция:	Фторхинолоны, цефалоспорины (цефуроксим,	Фторхинолоны, аминогликозид± ампициллин, или	Фторхинолоны амоксициллин/клавуланат,

	аминогликозиды (гентамицин) + цефалоспорины (цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим) Резервные: имипенем, амикацин Уроантисептики: нитрофураны (фурагин)	цефтриаксон, цефотаксим) Альтернатива: амоксициллин/клавуланат, аминогликозид, АБС с антисинегнойной активностью фторхинолоны, ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины III поколения, карбапенем ± аминогликозид)	цефалоспорины широкого спектра ± аминогликозид. Грамположительная флора: ампициллин/сульбактам ± аминогликозид	ампициллин/сульбактам, цефалоспорины II-IV поколений
--	---	--	---	--

Согласно ПДЛ основным принципом является «раннее и длительное назначение противомикробных средств в строгом соответствии с чувствительностью к ним флоры, высеянной из мочи, чередование антибактериальных препаратов либо их сочетанное применение». Между тем здесь имеются противоречия: отечественные эксперты, рекомендуя назначение АБС в строгом соответствии с чувствительностью к ним флоры, дают конкретные рекомендации по выбору тех или иных препаратов. Так указан выбор АБС при выделении грамположительной и грамотрицательной флоры. Указан выбор АБС и при нозокомиальной инфекции, но не учтены случаи, когда не удастся идентифицировать этиологического возбудителя.

Необходимо остановиться и на перечне АБС, предложенных ПДЛ, поскольку выбор нерациональный. Отечественные эксперты при выделении грамположительной флоры рекомендуют полусинтетические пенициллины (ампициллин, амоксициллина клавуланат), при грамотрицательной-комбинацию ко-тримоксазола с фторхинолонами (ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин). Недостаточно выбор АБС обосновывать бактериоскопией, необходимо и определение антибиотикорезистентности выделенной микрофлоры.

Цефалоспорины II-III поколений, согласно ПДЛ назначают только при нозокомиальной инфекции, в то время как зарубежные эксперты эти АБС рекомендуют в качестве препаратов первого ряда и при внебольничных ИМП. Кроме того не все цефалоспорины указанных групп имеют одинаковое значение при нозокомиальной инфекции, поскольку не обладают активностью в отношении *Pseudomonas.spp*.

В ПДЛ в качестве препаратов резерва предложены амикацин и имипенем, однако, неуточнен принцип выбора этих АБС. В международных КР аминогликозиды и карбапенемы предусмотрены, как альтернатива при антибиотикорезистентности *E.coli* к фторхинолонам и бета-лактамам. Отечественные эксперты в качестве уроантисептиков рекомендуют нитрофураны (фурагин), что является нерациональным. Применение в клинической практике нитрофу-

ранов ограничено, т.к. они не создают терапевтических концентраций в паренхиме почек и отличается высокой частотой нежелательных реакций [1].

В ПДЛ не даны рекомендаций по тактике АБТ при неэффективности стартовой терапии или в тяжелых случаях заболевания. Зарубежными экспертами в этих ситуациях рекомендуется применение препаратов с антисинегнойной активностью: фторхинолоны если не использовались в качестве препаратов выбора, ингибиторозащищенные аминопенициллины, цефалоспорины III поколения (цефтазидим).

ПДЛ не содержит и рекомендаций по дозовому, курсовому режиму АБТ, путей введения АБС. Согласно ПДЛ «длительность АБТ определяется тяжестью инфекционного процесса, наличия осложнений». В соответствии с международными КР длительность лечения острого пиелонефрита в большинстве случаев составляет не менее 7–14 дней, при осложненных формах ≥ 14 дней.

Обращают на себя внимание необоснованные рекомендации по назначению итраконазола для лечения и профилактики грибковых инфекций. Тогда, как известно, что при применении современных АБС у иммунокомпетентных пациентов риск развития грибковой суперинфекции минимален, поэтому одновременное назначение антимикотиков в этом случае не оправдано. Комбинация АБС с противогрибковым средством целесообразна только у больных, получающих цитостатическую или противоопухолевую терапию или у ВИЧ-инфицированных пациентов. Неоправданное профилактическое применение противогрибковых препаратов не только бесполезно, но и вредно. Прием таких лекарственных средств без показаний может сопровождаться побочными эффектами и способствовать селекции резистентных к медикаментам грибковых штаммов.

Заключение. Результаты анализа протокола диагностики и лечения хронического пиелонефрита выявили принципиальные погрешности в тактике антибактериальной терапии и свидетельствуют о существенных отличиях от соответствующих положений международных

клинических рекомендаций и принципов рациональной антимикробной химиотерапии. При разработке протокола диагностики и лечения не в полной мере использовались современные «доказательные» данные, не дифференцированы показания для назначения различных антибактериальных средств в зависимости от конкретной клинической ситуации, индивидуальных особенностей пациента и предшествующей антибактериальной терапии. Рекомендации по выбору антибактериальных средств разработаны без учета региональных данных о структуре возбудителей инфекций и их антибиотикорезистентности. Вследствие этого рациональный подход в назначении антибиотиков представляется затруднительным. Надо полагать, что роль данного протокола диагностики и лечения хронического пиелонефрита в повышении эффективности фармакотерапии ИМП, улучшения качества жизни больных, снижения экономических затрат на лечение, предупреждения роста резистентности патогенных микроорганизмов в связи с необоснованным выбором и применением антибиотиков сомнительна.

Выявленные отклонения являются основанием для надлежащей разработки протоколов диагностики и лечения инфекций мочевыводящих путей с учетом принципов доказательной медицины; проведение эпидемиологических исследований по изучению антибиотикорезистентности актуальных возбудителей инфекций.

Литература:

1. Рекомендации по ведению больных с инфекциями почек, мочевых путей и мужских половых органов. / Набер К., Бишоп М., Бьерклунд-Йохансен Т. и др. Европейская Урологическая Ассоциация, 2006-2007// Перевод на русский язык. – 224с. <http://www.antibiotic.ru>.
2. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. / Foxman B.// Am J Med, 2002; 113(Suppl. 1A):5S–13S.
3. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis. 1999; 29: 745–758.
4. Перепанова Т.С. Современные принципы антибактериальной профилактики и лечения НИМП./ Перепанова Т.С. // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии, 2008.–№3.–С. 2-7.
5. Рекомендации по лечению инфекций мочевых путей. / Грейб М., Бишоп М. С., Бьерклунд-Йохансен Т. Е. и др. Европейская Урологическая Ассоциация, 2009 //.— 18 с. <http://www.uroweb.org>.
6. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск III. М.: «ЭХО», 2008.-936с.
7. Бацинский С.Е. Анализ источников информированности врачей о лекарственных средствах и предложения по оптимизации информационной поддержки. Менеджер Здравоохранения, 2004г. №7с.30-36.
8. Gupta K. Addressing Antibiotic Resistance Am J Med 2002; 113 (1A): 29S-34S.
9. Рафальский В.В. особенности выбора антимикробной терапии при осложненных инфекциях мочевыводящих путей//Consilium medicum.- 2004г.- N 7.- С.-466-472.
10. Иремашвили ВВ. Инфекции мочевыводящих путей – современный взгляд на проблему. Русский медицинский журнал. 2007; 15 (29): 2231–2236.
11. Gobernado M, Valdes L, Alos JI, et al. Antimicrobial susceptibility of clinical Escherichia coli isolates from uncomplicated cystitis in women over a 1-year period in Spain. Rev Esp Quimioterap. 2007; 20: 68–76.
12. Рафальский В.В., И.М.Рохликов, А.В.Деревицкий Рациональная антибактериальная терапия амбулаторных инфекций мочевыводящих путей с учетом данных по резистентности основных уропатогенов в России//Трудный пациент.-2006г.-№9.

Рецензент: к.м.н. Калиева Ш.С.