

Осложненные и неосложненные инфекции в урологии

Стандарт 2012

П.И. Раснер

МГМСУ

Инфекции мочевыводящих путей

Эпидемиологические данные

- 7-11 млн. ИМП в амбулаторной практике в США ежегодно
- 1 млн. обращений за экстренной помощью
- около 100 тыс. госпитализаций

National Hospital Ambulatory Medical Care Survey (1997)

Инфекции мочевыводящих путей

Эпидемиологические данные

- Встречается у женщин чаще, чем у мужчин.
(За исключением первого месяца жизни)
- Среди детей до 6 лет риск ИМП у девочек в 3 раза выше, чем у мальчиков.
- ИМП регистрируются у 50% взрослых женщин

National Hospital Ambulatory Medical Care Survey (1997)

Классификация ИМП в зависимости от ведущих клинических симптомов

- ✓ Неосложненная инфекция нижних
- ✓ мочевых путей (цистит)
- ✓ Неосложненный пиелонефрит
- ✓ Осложненная ИМП
 - ✓ без пиелонефрита
 - ✓ с наличием пиелонефрита
- ✓ Уросепсис
- ✓ Уретрит
- ✓ Простатит, эпидидимит, орхит

Что значит осложненная???

- нарушение оттока мочи из почек или из МП
- структурные изменения в почках или МВП
- серьезные сопутствующих заболевания
- нейрогенные дисфункции ...
- системный гемодиализ
- риск нозокомиальной инфекции
- почечная недостаточность
- катетерная инфекция, дренажи, стенты...

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО УРОЛОГОВ

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ
ПО КЛИНИЧЕСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ
И АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

ПРОБЛЕМНАЯ КОМИССИЯ «ИНФЕКЦИЯ
ПОЧЕК, МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ
И МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ»
НАУЧНОГО СОВЕТА ПО «УРОНЕФРОЛОГИИ»
РАМН И МЗ СР РФ

**АНТИМИКРОБНАЯ
ТЕРАПИЯ
И ПРОФИЛАКТИКА
ИНФЕКЦИЙ ПОЧЕК,
МОЧЕВЫВОДЯЩИХ
ПУТЕЙ
И МУЖСКИХ
ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ**

РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ

Москва, 2012

Возбудители внебольничных неосложненных ИМП

Возбудитель	%
E.Coli	64,63
Klebsiella pneumoniae	8,5
Enterococcus spp.	6,46
Staphylococcus spp.	5,1
Proteus mirabilis	4,08
Pseudomonas aeruginosa	2,72

*Результаты исследования «ДАРМИС» 2010-11
20 городов России, Белоруссии, Казахстана
28 центров*

Возбудители внебольничных осложненных ИМП

Возбудитель	%
E.Coli	62,05
Klebsiella pneumoniae	10,1
Proteus mirabilis	5,21
Pseudomonas aeruginosa	4,72
Enterococcus spp.	4,39
Staphylococcus spp.	4,39
Enterobacter cloacae	2,61

*Результаты исследования «ДАРМИС» 2010-11
20 городов России, Белоруссии, Казахстана
28 центров*

*...если уровень резистентности
уропатогена к антибиотику, составляет в
регионе более 10-20 %, то это является
предпосылкой ограничения его использования
как препарата выбора для эмпирической АБТ*

Рекомендации EAU

Warren J.W., Abrutyn E., Hebel J.R., Johnson J.R., Schaeffer A.J., Stamm W.E. 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(4): 745-58

Чувствительность штаммов семейства E.coli Россия 2010-11, n=381 Неосложненные ИМП

	Ч	У/Р	Р
Ампициллин	52	3	45
Ко-амоксиклав	68	20	12
Амикацин	98	-	2
Имипенем	100	-	-
Эртапенем	100	-	-
Цефтазидим	96	-	4
Цефиксим	93	2	5
Цефепим	96	2	2
Ципрофлоксацин	90	0,5	9,5
Левифлоксацин	91	1	8
Нитрофурантоин	95	2	3
Фосфомицин	99	0	1
Фуразидин	95	2	3
Ко-тримоксазол	77	-	23

Чувствительность штаммов семейства E.coli

Россия 2010-11, n=190 Осложненные ИМП

	Ч	У/Р	Р
Ампициллин	60	3	37
Ко-амоксиклав	73	20	7
Амикацин	100	-	-
Имипенем	100	-	-
Эртапенем	100	-	-
Цефтазидим	92	2	6
Цефиксим	83	2	15
Цефепим	88	2	10
Ципрофлоксацин	81	-	19
Левифлоксацин	81	1	18
Нитрофурантоин	94	4	2
Фосфомицин	99	0	1
Фуразидин	97	2,5	0,5
Ко-тримоксазол	75	-	25

Выбор антибактериального препарата (Европа)

Антибактериальная терапия:

- адекватна – 56%
- неадекватна – 20%
- не назначается вовсе – 24%

Выбор антибактериального препарата (Россия)

Рациональный выбор антибиотика при лечении амбулаторных ИМП имеет место лишь в 49,2% случаев

*Фармакоэпидемиологическое исследование,
Рафальский В.В., 2004*

Наиболее частые ошибки:

- назначение препаратов с неустановленной эффективностью
- и / или с низкой микробиологической активностью

Принцип «от дешевых препаратов к дорогим» - это порочный принцип !!!

*... В конечном итоге самой дорогой АБТ
является та, которая не оказывает
эффекта*

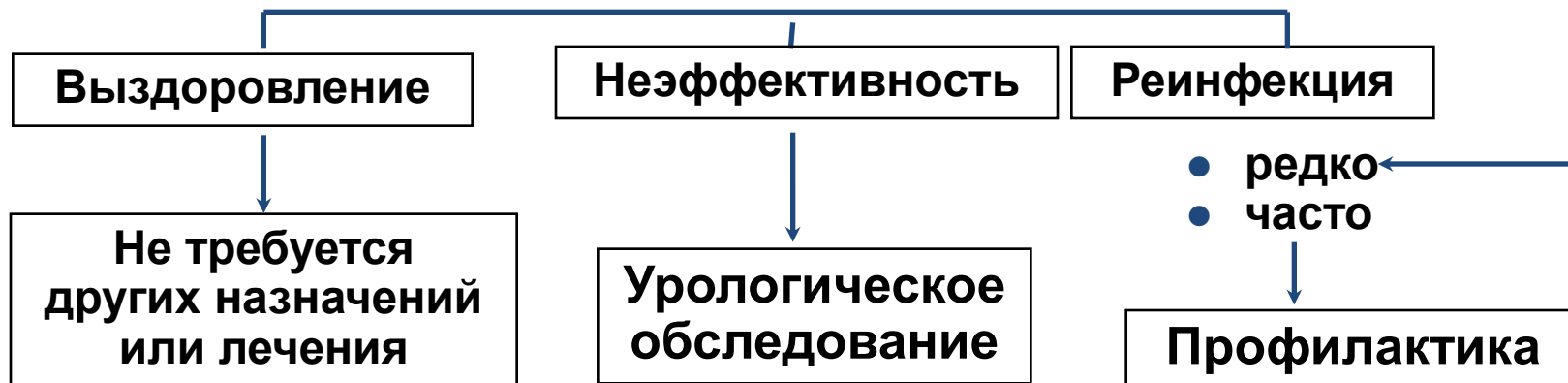
Острый неосложненный цистит

- Фосфомицина трометамол 3 г однократно
- Фуразидина К соль 100 мг 3рд 5 дней
- Фторхинолоны рекомендуется резервировать, поскольку у них высокая способность проникновения в ткани
 - Левофлоксацин 500 мг 1рд 3 дня
 - Норфлоксацин 400 мг 2 рд 3 дня
 - Офлоксацин 200 мг 2рд 3 дня
 - Ципрофлоксацин 500 мг 1рд 3 дня
- Третья линия
 - Цефалоспорины 2-3 поколения 5 суток
 - Ингибиторзащищенные пенициллины 5 суток

Алгоритм лечения острого цистита

Короткий курс антибиотика

При сохранении симптомов: повторный визит через 3 дня, в противном случае через 1-2 и 4-6 недель



Острый неосложненный пиелонефрит легкое и среднее течение

- Левофлоксацин 750 мг 1рд 5 дней
Левофлоксацин 500 мг 1рд 7-10 дней
Ципрофлоксацин 500-750 мг 1 рд 7-10 дней
- Цефподоксим проксетил 200 мг 2рд 10 дней
Цефтибутен 400 мг 1рд 10 дней



Острый неосложненный пиелонефрит тяжелое течение 14-21 сут

- Левофлоксацин 750 мг 1рд
Левофлоксацин 500 мг 1рд
Ципрофлоксацин 500-750 мг 1 рд
- Цефотаксим 2г 3рд
Цефтриаксон 1-2г 1рд
Цефтазидим 1-2г 3рд
Цефепим 1-2г 2рд
Амоксициллин.клавуанат 1,5г 3рд
Амикацин 15 мг/кг 1рд
Эртапенем 1г 1рд
Имипенем 0,5 г 3рд
Меропенем 1г 3рд
Дорипенем 0,5 г 3рд



Препараты для эмпирической терапии осложненных ИМП

- Препараты первой линии
 - Фторхинолоны
 - Защищенные аминопенициллины
 - Цефалоспорины II – III поколения
 - Аминогликозиды
- Препараты второй линии
 - Фторхинолоны (если не были использованы до этого)
 - Цефалоспорины III-IV поколений
 - Карбапенемы
 - Аминогликозид + и защищенный пенициллин
 - Аминогликозид + фторхинолон
 - При обнаружении Candida
 - + Флюконазол или Амфотерицин В



Кроме уровня резистентности необходимо учитывать ...

- безопасность и переносимость
- фармакокинетический профиль,
- доказанную в клиническую эффективность

Например : применение нитрофурантоина для терапии неосложненных ИМП ограничивается высокой частотой серьезных нежелательных реакций на этот препарат, в первую очередь, со стороны легких

Jick S.S., Jick H., Walker A.M., Hunter J.R. Hospitalizations for pulmonary reactions following nitrofurantoin use. Chest, 1989; 96 (3): 512-5.

Например : бета-лактамы, в целом, менее эффективны при терапии ИМП, по сравнению с фторхинолонами, так как при их введении достигаются более низкие концентрации в моче

Warren J.W., Abrutyn E., Hebel J.R., Johnson J.R., Schaeffer A.J., Stamm W.E. 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(4): 745-58.

Классификация фторхинолонов

- ✓ I Пероральные ФХ,
только для лечения ИМП
- ✓ II ФХ широкого спектра
системного применения,
(ИМП, НДП, ЗППП, Сепсис)
- ✓ III ФХ с улучшенной активностью
против Гр "+" и "атипичных"
возбудителей
- ✓ IV Как III + анаэробы

Норфлоксацин

Пефлоксацин

(Эноксацин, per os)

Флероксацин

Офлоксацин

Ципрофлоксацин

Левифлоксацин

Спарфлоксацин

Гатифлоксацин

Моксифлоксацин

Левифлоксацин. Фармакокинетика

- До 87% от принятой дозы Левифлоксацина выделяется с мочой в неизмененном виде

(Моксифлоксацин 19,4%)

- Биодоступность Левифлоксацина 99 -100%

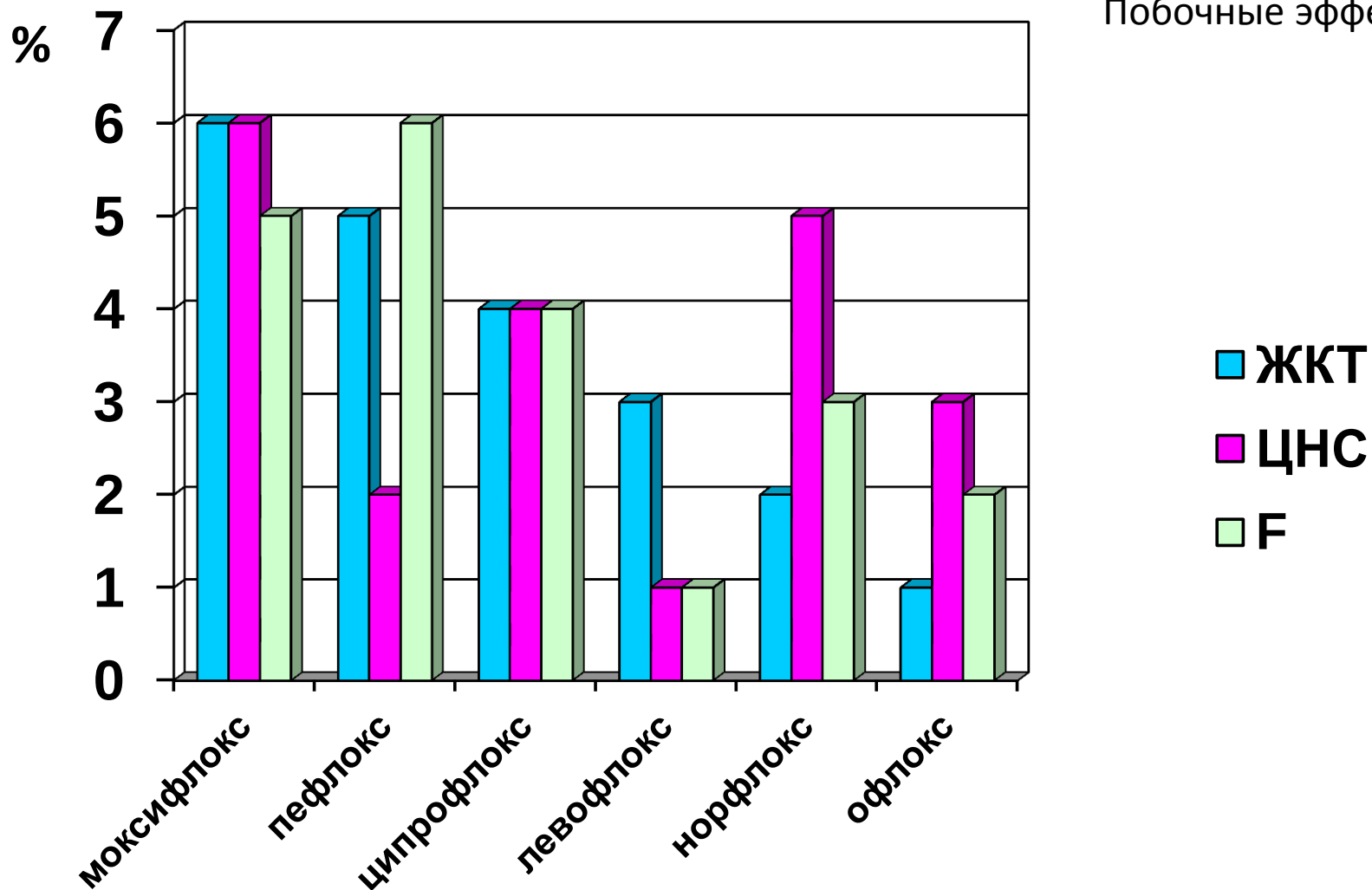
Drusano G.L. И соавт., 2000

- средняя концентрация Левифлоксацина в плазме составляет 2.4 microg/mL, а его уровень в слизистой мочевого пузыря составляет 5.7 microg/mL.

Hattori T et al., 2001

Фторхинолоны

Побочные эффекты



Ball P.; Mandell L.; Niki Y.; Comparative tolerability of the newer agents. Clin Infect Dis. 1999; 28(2): 352-364.

Концентрация антибиотиков в секрете простаты через 1 час после приема per os

	Доза (мг)	Кол-во проб	Концентрация (мкг/мл)	
			секрет простаты	сыворотка крове
Левифлоксацин	200	5	1,02	1,87
Норфлорсацин	200	6	0,16	0,60
Ципрофлорсацин	200	4	0,15	0,54
Ломефлорсацин	200	4	0,43	0,60

(Drusano G.L. И соавт., 2000)

Мультицентровые исследования эффективности левофлоксацина

Исследование	Дизайн исследования	Нозология	Режим приема препарата	Микробиологическая эффективность, %
Richard GA, 1998	Рандомизированное, двойное слепое	Острый пиелонефрит	Lev 250 мг 1 р/с*	95
			Cip 500 мг 2 р/с*	94
Miao J LD-R, 2006	Многоцентровое рандомизированное	Острые ИМП	Lev 200 мг 2 р/с 10 дней	93,8
			Cip 500 мг 2 р/с 28 дней	93,3
Klimberg IW, 1998	Рандомизированное открытое	Осложненные ИМП	Lev 250 мг 1 р/с 7 – 10 дней	95,5
			Lom 400 мг 1 р/с 14 дней	91,7
Peterson J, 2008	Рандомизированное, двойное - слепое	Осложненные ИМП, острый пиелонефрит	Lev 750 мг 1 р/с 5 дней	79,8
			Cip 500 мг 2 р/с 10 дней	77,5
Klausner HA, 2007	Двойное – слепое	Осложненные ИМП, острый пиелонефрит	Lev 750 мг 1 р/с 5 дней	83
			Cip 500 мг 2 р/с 10 дней	79,6
Naber KG, 2009	Многоцентровое, рандомизированное, двойное - слепое	Осложненные ИМП	Lev 250 мг 1 р/с 10 дней	83,4
			Dor 500 мг 3 р/с 3 дня + 7 дней Lev 250 мг 1 р/с	82,1
			Cip 500 мг 2 р/с	100

1. *Richard GA, Klimberg IN, Fowler CL, Callery-D'Amico S, Kim SS: Levofloxacin versus ciprofloxacin versus lomefloxacin in acute pyelonephritis. Urology 1998;52:51-55.*
2. *Miao J LD-R, Luo Z, Wu J-L, Jiang N, Huang Y-R: A multicenter randomized controlled clinical study of pazufloxacin versus levofloxacin in the treatment of acute urinary tract infections. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy 2006;6:7-12.*
3. *Naber KG, Llorens L, Kaniga K, Kotey P, Hedrich D, Redman R: Intravenous doripenem 500 mg versus levofloxacin 250 mg with an option to switch to oral therapy for the treatment of complicated lower urinary tract infection and pyelonephritis. Antimicrob Agents Chemother 2009*
4. *Klimberg IW, Cox CE, 2nd, Fowler CL, King W, Kim SS, Callery-D'Amico S: A controlled trial of levofloxacin and lomefloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection. Urology 1998;51:610-615.*
5. *Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, Kahn JB: A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. Urology 2008;71:17-22.*
6. *Klausner HA, Brown P, Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, Kahn JB: A trial of levofloxacin 750 mg once daily for 5 days versus ciprofloxacin 400 mg and/or 500 mg twice daily for 10 days in the treatment of acute pyelonephritis. Curr Med Res Opin 2007;23:2637-2645.*

Нозокомиальная инфекция

- Всегда есть
- Всегда осложненная
- Высокая резистентность

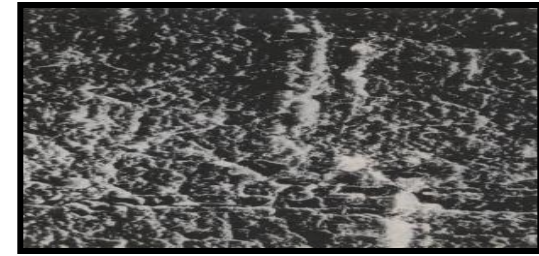
При нозокомиальной ИМП
70% приходится на Гр- флору

E.coli -	33,1%
P.aeruginosa -	18%
K.pneumoniae -	14,4%

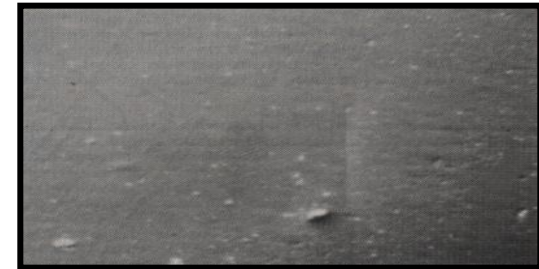
*Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н.
(ред.). Практическое руководство по
антиинфекционной химиотерапии, 2007*



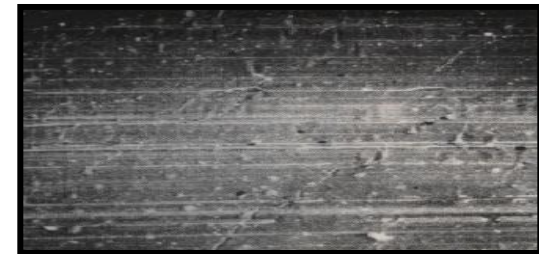
Латекс



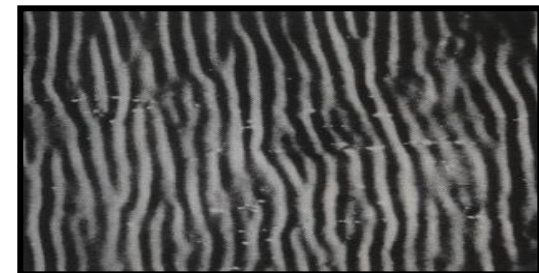
Силикон



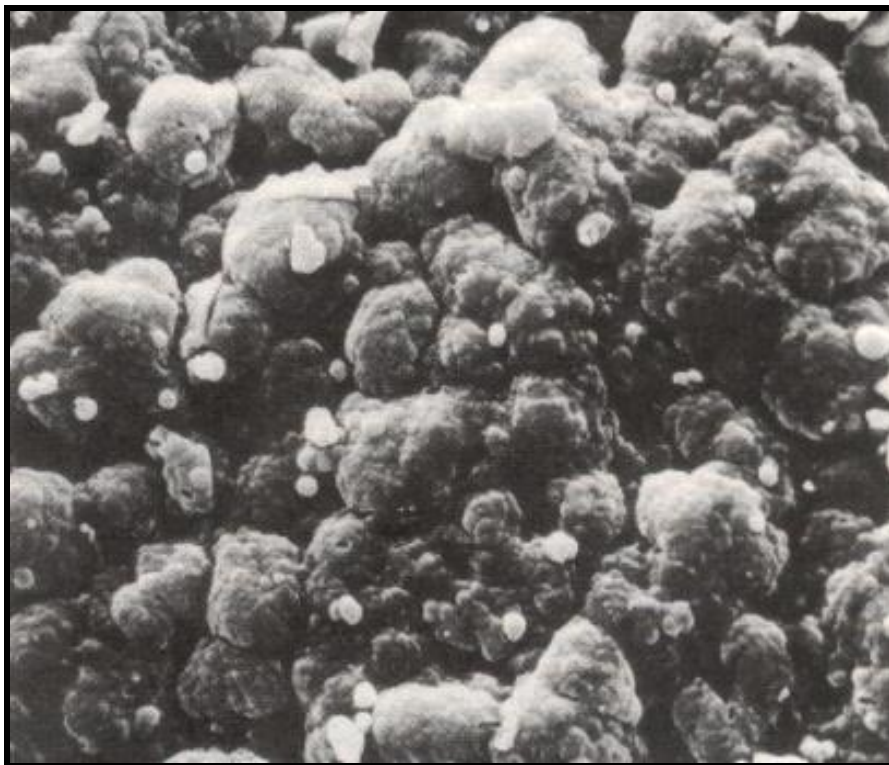
Полиуретан



ПВХ

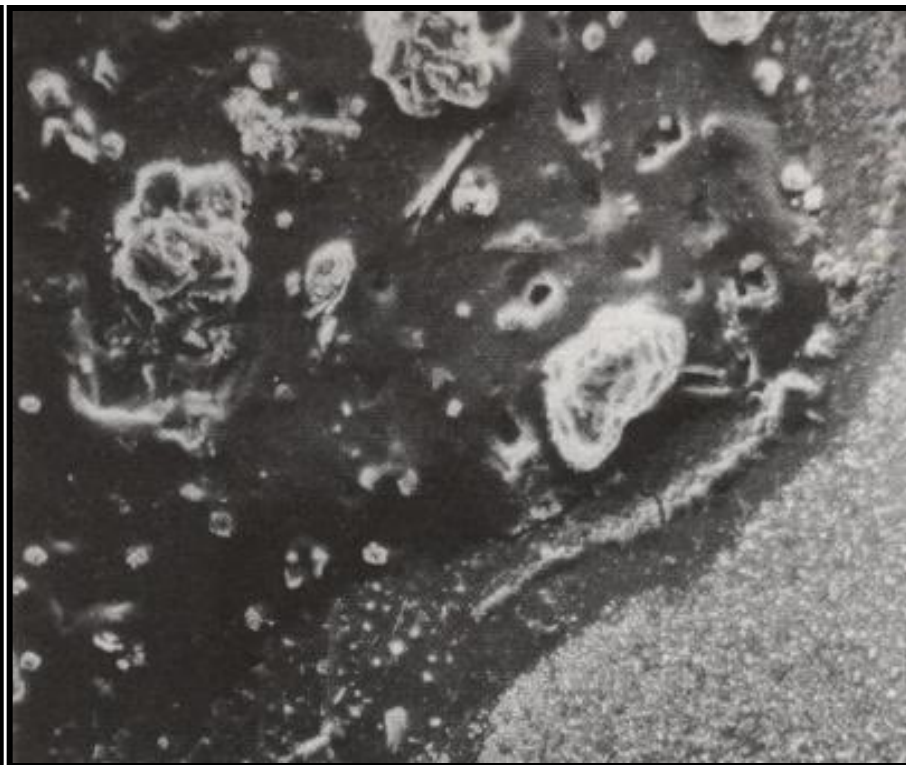


ЛАТЕКС

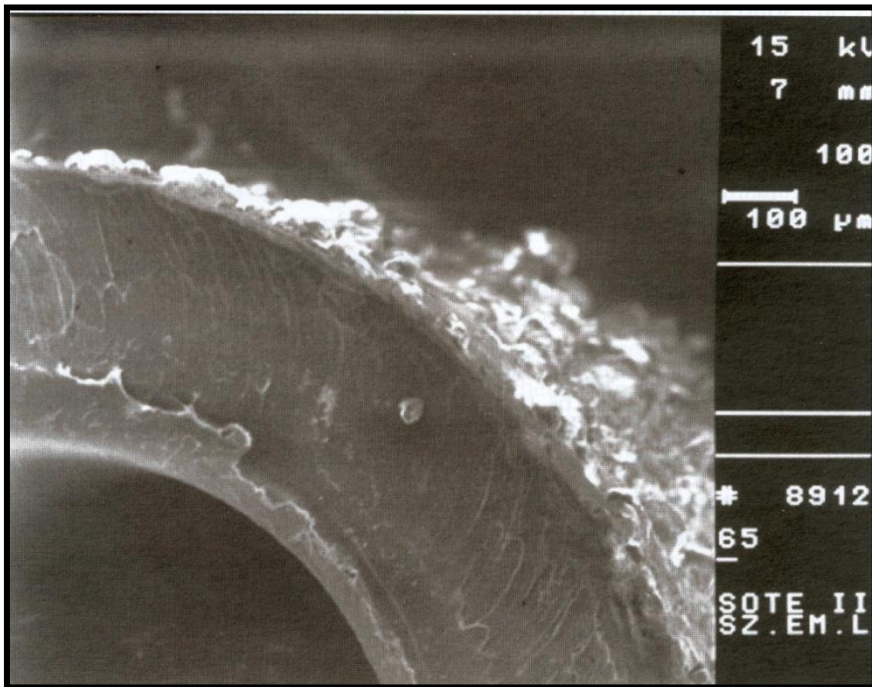


После 7 дней дренирования (x200)

СИЛИКОН



После 21 дня
дренирования (x100)



Формирование биофильма

скопления микроорганизмов
из различных семейств с
особыми механизмами
самозащиты



Foxman, B. 2002. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Am. J. Med. 113(Suppl. 1A):5S–13S

Оптимальная продолжительность дренирования м.п.

Осложнения катетеризации	Катетер < 3 суток	Катетер > 3 суток
Гематурия	6,15	12%
Асимптом. ,бактериурия	4,9%	14,1%
Уросепсис	2,0%	6,3%
Потеря мочи	2,2%	4,6%
Обструкция катетера	0,4%	2,1%

Препараты пипемидовой, оксалиновой,
налидиксовой кислоты не просто
неэффективны!!! - они индуцируют
резистентность к фторхинолонам!!

Асимптоматическая бактериурия

Наличие **двух позитивных результатов** бактериологического исследования мочи, выполненного с интервалом **более 24 часов** и количеством **микроорганизмов одного вида 10^5** в 1 мл

Асимптоматическая бактериурия (АСБ)

Большинство пациентов с АСБ
не требует лечения, т.к. у них нет
клинических проявлений инфекции.

Рекомендации по ведению больных с инфекциями почек, мочевых путей и мужских половых органов. К.Набер, М.Бишоп, Т.Бйерклунд–Йохансен и др. Европейская Урологическая Ассоциация, 2008// Перевод на русский язык – Смоленск, 2008, 224 с

Рецидивирующий, или персистирующий цистит

Доказано, что в 27–44% случаев острый цистит
рецидивирует уже в первые 6 месяцев после
первой манифестации

*Hooton, T.M. and Stamm, W.E. (1997) Diagnosis and treatment of
uncomplicated urinary tract infection. Infect. Dis. Clin. North Am. 11,
551–581*

*Ikaheimo, R. et al. (1996) Recurrence of urinary tract infection in a
primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women.
Clin. Infect. Dis. 22, 91–99*

Рецидивизирующая инфекция МВП

Консенсус не найден ...

- Устранение причины
(поиск очага, менопауза, удаление дренажей и инородных тел, нормализация уродинамики...)
- длительный прием субингибирующих доз АБ
 - Фуразидин 50 мг н/н от 1 до 3 мес
 - Норфлоксацин 200 мг 1рд длительно
 - Цефиксим 200 мг 1 рд длительно
 - Ципрофлоксацин 125 мг 1рд длительно
 - Ко-тримоксазол 40 мг/200 1рд длительно
- Иммуноактивная профилактика (Уро-Ваксом)



Для твердых пероральных лекарственных форм тест кинетики растворения = биодоступности

- Тестер биодоступности «Biodis» фирмы «Varian»
- В среде с выбранным pH термостатировали и далее растворяли исследуемые препараты.
- Через заданные моменты времени определяли оптическую плотность проб



Препарат	Степень высвобождения, в %			
pH 1,2	Время отбора пробы, мин			
	5	10	20	30
Г1	98,3	99,2	99,2	99,3
Г2	78,4	99,3	99,5	99,5
Таваник	11,3	44,7	98,4	99,8

Препарат	Степень высвобождения, в %			
pH 4,5	Время отбора пробы, мин			
	5	10	20	30
Г1	59,4	78,8	86,3	89,2
Г2	54,0	64,5	70,3	73,3
Таваник	5,1	30,5	72,8	98,2

Препарат	Степень высвобождения, в %			
pH 6,8	Время отбора пробы, мин			
	5	10	20	30
Г1	76,8	79,4	90,8	93,9
Г2	70,1	77,0	80,5	80,5
Таваник	8,3	34,2	77,8	94,4

*Эффективность применения левофлоксацина – слагаемые успеха
С.К. Зырянов, Ю.Б. Белоусов, А.В. Камаев, А.А. Лелишенцев, Ю.Б. Зверков*

Всего 5 вопросов ...

- Есть ли показания для АБТ?
- Адекватен ли выбор АБТ?
- Есть ли альтернативные препараты?
- Адекватна ли продолжительность лечения?
- Адекватны ли фармакокинетические характеристики препаратов, учитывая дозу, кратность, путь введения?