

УДК 615.035.1-616.61



ИВАНОВ Д.Д., ДОМБРОВСКИЙ Я.А.

Кафедра нефрологии и почечно-заместительной терапии НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев
Клиническая больница № 18, г. Киев

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ ОКСАЗОЛИДИНОВ В ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Резюме. Рассмотрена клиническая эффективность применения оксазолидинонов с акцентом на линезолид при инфекциях мочевой системы. Отмечена высокая активность препарата при метициллин-резистентном золотистом стафилококке, *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*, резистентных к ванкомицину. Определены преимущественные ситуации для эффективного использования линезолида: септические состояния и длительное носительство вышеуказанных патогенов.

Ключевые слова: инфекции мочевой системы, оксазолидиноны, линезолид, золотистый стафилококк, энтерококк.

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) — группа заболеваний мочеполового аппарата, основным морфологическим субстратом которых является прямое или опосредованное воспалительным процессом поражение различных оболочек стенок чашечно-лоханочной системы, мочеточника, мочевого пузыря или мочеиспускательного канала. Исходя из этого, можно выделить пиелонефрит, цистит, уретрит, хотя данное разделение весьма условно, так как инфекционно-воспалительный процесс редко ограничивается одним сегментом мочевыводящих путей, а также часто протекает в виде урогенитальной инфекции.

Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации урологии (EAU, 2015), классификация ИМП должна учитывать следующие аспекты:

- анатомический уровень инфекции (уретрит, цистит, пиелонефрит, уросепсис);
- микробиологические аспекты;
- степень тяжести инфекции;
- риск-факторы.

Распределить ИМС по уровням тяжести можно от легких до наиболее тяжелых:

- цистит;
- пиелонефрит;
- тяжелый пиелонефрит;

- уросепсис (SIRS);
- уросепсис (нарушение функции);
- уросепсис (почечная недостаточность) [1].

Инфекции мочевой системы (ИМС) занимают лидирующее место среди нефрологической патологии и инфекционных заболеваний в целом, в частности, составляют значительную долю инфекций, вызванных мультирезистентными микроорганизмами, к примеру нозокомиальных [2].

В США ИМП являются причиной более 7 млн визитов к врачу в год [3].

Наиболее часто ИМС манифестируют в виде циститов, которые у женщин встречаются примерно в два раза чаще в связи с анатомическими особенностями [4]. На протяжении всей жизни у половины всех женщин наблюдается по меньшей мере один случай ИМП [5, 6]. В детском возрасте ИМП у лиц женского пола доминирует в сравнении с мальчиками в возрасте 1–18 лет [7].

Адрес для переписки с авторами:

Домбровский Я.А.

E-mail: nominoraspis@gmail.com

© Иванов Д.Д., Домбровский Я.А., 2015

© «Почки», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

Также, согласно классификации EAU, которая используется и в Украине, выделяют острые и хронические ИМП (манифестация которых наблюдается на протяжении трех и более месяцев), а также осложненные и неосложненные. Осложненными ИМП считаются также эпизоды обострения при рецидивирующем течении, которые наблюдаются более трех раз в год или дважды за полугодие.

Наиболее распространенными возбудителями ИМП являются: грамотрицательная флора, в частности *Escherichia coli* (75–90 %), внутриклеточные возбудители (уреаплазма, микоплазма, хламидия), простейшие, такие как *Trichomonas vaginalis*, грамположительные бактерии (*Staphylococcus saprophyticus*), грибы, редко — вирусы.

Микроорганизмы могут достичь мочевого тракта гематогенным и лимфогенным путем, однако многочисленными клиническими и экспериментальными данными свидетельствуют о том, что наиболее распространен восходящий путь развития ИМП из уретры.

Важную роль играет наличие мочевого катетера. Даже однократная постановка мочевого катетера амбулаторным пациентам приводит к развитию ИМП в 1–2 % случаев.

При гематогенном пути распространения инфекции возбудителями ИМП в большинстве случаев являются *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp., *Salmonella* spp.

На сегодняшний день огромное внимание уделяется проблеме повышения резистентности микроорганизмов, которая приобрела угрожающие масштабы [8]. Повсеместное использование антибиотиков в европейских странах отображает глобальное стремительное увеличение количества резистентных штаммов [9]. Особенно данная проблема касается наиболее широко применяемых групп антибиотиков, таких как цефалоспорины и фторхинолоны.

Обязательным и единственным эффективным компонентом в ведении пациентов с ИМП является назначение антимикробной терапии. Исключение может составлять уретральный синдром при отсутствии инфекций, передающихся половым путем. На сегодняшний день вопрос выбора адекватного препарата весьма актуален в связи с тем, что препараты, традиционно использовавшиеся для лечения ИМП, — уроантисептики, такие как триметоприм/сульфаметоксазол (котримоксазол), нитрофурантоин, фурагин становятся все менее эффективными в связи с вышеописанной проблемой. EAU 2015 рекомендует также не использовать рутинно цефалоспорины, а назначение фторхинолонов осуществлять с учетом региональной к ним резистентности.

Это подтверждается многими исследованиями.

Одно из них показывает постепенный рост резистентности *Escherichia coli* к препаратам первой линии, а именно комбинации триметоприма с сульфаметоксазолом, а также нитрофурантоину в США в период с 1995 по 2001 гг. [10].

Международное исследование ECO.SENS, в ходе которого были изучены данные 4734 женщин в возрасте от 18 до 65 лет, собранные в 252 лечебных учреждениях 16 стран Европы и Канады, приводит данные о резистентности величиной 15 % для триметоприма и 14 % для комбинации триметоприм/сульфаметоксазол [11].

Применение препаратов из группы фторхинолонов также больше не рекомендуется для рутинной практики. К ним резистентность микроорганизмов развивается гораздо быстрее, и на сегодняшний день фторхинолоны нередко малоэффективны, особенно в случае осложненных поражений. Фактически по рекомендациям EAU 2015 года среди используемых остались офлоксацин, левофлоксацин и ципрофлоксацин, исключен из руководства норфлоксацин.

В связи с вышеописанными серьезными проблемами, с которыми столкнулось медицинское, в частности урологическое, сообщество, многие исследователи и практикующие врачи начинают отдавать предпочтение современным синтетическим препаратам группы оксазолидинонов, а именно линезолиду, на сегодняшний день единственному препарату этой группы, прошедшему огромное количество испытаний и клинических исследований и широко применяемому в клинической практике. **Выбор в пользу этой группы делают по крайней мере в двух ситуациях: тяжелое течение осложненных ИМС и длительное бессимптомное наличие энтерококковой бактериурии.**

Группа оксазолидинонов — полностью синтетические антимикробные препараты, что обуславливает крайне низкий потенциал развития резистентности микроорганизмов, разработанные в 90-х годах прошлого века. В 2000 году Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) линезолид был официально одобрен для лечения большого количества различных инфекционных патологий, основную часть которых составляли инфекции, вызванные мультирезистентной флорой, в частности метициллин-резистентным золотистым стафилококком (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA).

Появление данного препарата на рынке было спасением для огромного количества пациентов, так как уже тогда наблюдалось значительное повышение резистентности микроорганизмов к ванкомицину — на то время препарату первой линии для борьбы с резистентной флорой.

Прогрессирующий рост резистентности к ванкомицину угрожает поставить в безвыходное положение всю инфекционную отрасль медицинской науки, так как до недавнего времени это был единственный препарат, позволявший бороться с бактериями, резистентными ко всем другим группам антибиотиков. Последние исследования показали, что минимальная подавляющая концентрация (МПК)

ванкомицина постоянно возрастает в отношении практически всех чувствительных к нему микроорганизмов, кроме того, лечение может оказаться неэффективным даже в случае, когда МПК находятся в пределах диапазона чувствительности [12, 13].

Конечно, первое место среди всех мультирезистентных форм микроорганизмов занимает MRSA — постоянный «обитатель» большинства стационаров лечебно-профилактических учреждений по всему миру. Данный микроорганизм имеет несколько наиболее распространенных штаммов (различных в США и Европе), которые создают огромные проблемы для специалистов любой специализации, в частности урологии.

Одними из самых распространенных факторов относительно инфекции, вызванной MRSA, являются гемодиализ и постановка постоянного мочевого катетера [14].

Первое напрямую и исключительно касается специалистов-урологов, второе является постоянной практикой во всех специализированных стационарах и создает постоянную угрозу развития ИМП.

В современном мире специалисты из области фармакологии стремятся к разработке и повсеместному внедрению в медицинскую практику полусинтетических препаратов в связи с их минимальной токсичностью, предсказуемой фармакодинамикой и — относительно антимикробных препаратов — очень медленным развитием резистентности к ним микроорганизмов.

Не является исключением и линезолид, полностью синтетический препарат, обладающий эффективным бактериостатическим и значительным постантибиотическим эффектами по отношению к чувствительной микрофлоре, что было продемонстрировано во множестве клинических исследований [15], но самое главное — неожиданно низкой токсичностью и благоприятным фармакокинетическим профилем. Последнее позволяет применять препарат у пациентов с печеночной недостаточностью от легкой до тяжелой степени. У пациентов с почечной недостаточностью любой степени тяжести коррекция дозы не требуется. Эффективность и фармакокинетика препарата не изменяется даже у пациентов в септическом состоянии.

Низкотоксичность и особенности фармакокинетического профиля препарата позволяют применять его также у детей любого возраста, в том числе недоношенных новорожденных, необходима лишь коррекция дозировки и длительности приема.

Последнее заслуживает особого внимания, так как в детском возрасте ИМП также встречаются часто. Частота данной патологии у детей почти не уступает инфекционным заболеваниям дыхательной и пищеварительной систем в летнее время и стоит на втором месте в холодное время года. Частота заболеваний может варьировать в зависимости от пола и возраста. В первые 3 месяца жизни ИМП чаще встречается у мальчиков (3,7%), чем у девочек

(2%), после чего это соотношение изменяется — 3% у девочек и 1,1% у мальчиков соответственно.

В педиатрии ИМП являются наиболее частой причиной возникновения лихорадки неясного генеза у мальчиков в возрасте до 3 лет. По данным U. Jodal, ИМП являются наиболее распространенными бактериальными инфекциями у детей младше двух лет [16]. В большинстве случаев исходы ИМП у детей при адекватной терапии благополучные, однако возникновение их в раннем возрасте может привести к развитию нефросклероза, особенно если они сочетаются с врожденными аномалиями развития мочевыводящих путей.

В связи с вышеописанным наличием низкотоксичного и эффективного по отношению к широкому спектру микроорганизмов, даже мультирезистентных, препарата с возможностью применения во всех возрастных группах, не имеющего практически никаких противопоказаний, чрезвычайно актуально на сегодняшний день.

Данные многих клинических наблюдений, одно из которых было опубликовано чешскими специалистами в декабре 2004 года [17], подтверждает исключительную ценность линезолида как эффективного и безопасного антимикробного препарата. В трех клинических случаях нозокомиального септического состояния у недоношенных новорожденных, возбудитель которого оказался резистентным к ванкомицину, линезолид показал впечатляющую эффективность — во всех трех случаях. Существенных побочных неблагоприятных эффектов отмечено не было.

Касательно благоприятных профилей фармакокинетики и фармакодинамики линезолида стоит отметить, что препарат доступен в форме для внутривенных инъекций и перорального приема, при котором биодоступность препарата составляет 100%, пол и возраст не влияют на фармакодинамику.

Бактериостатический эффект препарата основан на ингибировании синтеза бактериальных протеинов [18]. Множеством исследований отмечается его способность создавать высокие концентрации как в здоровых, так и в инфицированных тканях [19].

Возвращаясь к инфекциям, вызванным MRSA, исследования выявили особый фактор его вирулентности — PVL, экзотоксин, повреждающий лейкоциты хозяина и значительно ослабляющий иммунный ответ организма на инфекцию. В то время как β-лактамы антибиотики повышают продукцию PVL посредством активации транскрипции, под действием линезолида как антибиотика, снижающего синтез протеина, образование PVL снижается, тем самым уменьшается вирулентность MRSA [20].

Также одними из наиболее распространенных возбудителей ИМП являются энтерококки *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*, проблема возрастания резистентности к ванкомицину которых в последнее время приобретает все большую актуальность.

Согласно данным исследования, проведенного в период с февраля 2012 по 2013 г. в одной из клиник Ирана, резистентность к ванкомицину и гентамицину обеих самых распространенных форм энтерококков катастрофически возросла. Общая резистентность к ванкомицину составила 23,65 %. Резистентность *Enterococcus faecium* возросла с 9 до 43 %.

Однако все исследованные штаммы оставались чувствительными к линезолиду [21].

Касательно применения линезолида в терапии пациентов детского возраста особый интерес представляют данные еще одной работы, в рамках которой исследовались этиологические факторы и частота возникновения ИМП у детей с нефротическим синдромом [22]. Результаты исследования показали, что пациенты детского возраста с нефротическим синдромом чрезвычайно восприимчивы к развитию ИМП, частота которых составляла 36,5 %. Возбудителями ИМП в большинстве случаев являлись *Enterococcus faecium* (29,4 %) и *Enterococcus faecalis* (21,1 %). Также большая часть штаммов были мультирезистентными, однако чувствительными к линезолиду.

Другую чрезвычайно восприимчивую к развитию ИМП группу пациентов составляют больные с почечными аллотрансплантатами.

Согласно одному из опубликованных клинических докладов, ИМП, вызванные ванкомицин-резистентными энтерококками (резистентность к ванкомицину которых достигает 25 %) у пациентки после трансплантации почки, успешно поддавались лечению линезолидом и даптомицином. Вскоре после начала лечения признаки инфекции регрессировали и функции трансплантата пришли в норму [22].

В целом, согласно результатам большинства компетентных масштабных исследований, резистентность микроорганизмов, в особенности из семейства энтерококков, с каждым годом возрастает с геометрической прогрессией. По мнению большинства задействованных в этой сфере исследователей, основную роль в решении данной проблемы должны сыграть препараты нового поколения, такие как линезолид и даптомицин [23, 24].

На сегодняшний день практикующие специалисты и все медицинское сообщество в целом ежедневно сталкивается с проблемой постоянно возрастающей резистентности микроорганизмов к антимикробным средствам, следовательно, со стремительным снижением их эффективности. Эффективность препаратов, традиционно использовавшихся в терапии инфекций, вызванных резистентными бактериями, перестает быть практически значимой. Однако данный факт открывает новую эру лекарственных средств, главное отличие которых состоит в их полной синтетичности, целенаправленности и избирательности действия.

Свойства таких препаратов обеспечивают не только их эффективность, но и низкую токсичность, контролируемую фармакокинетику, соот-

ветственно, возможность применения у всех групп пациентов независимо от возраста, пола и сопутствующей патологии.

Линезолид, пока единственный представитель своего класса антимикробных препаратов, часто оказывается единственным препаратом, способным оказать адекватный терапевтический эффект в случае инфекции, вызванной мультирезистентной микрофлорой.

В Украине препарат представлен продуктом фармакологической компании «Юрия-фарм» с коммерческим названием Линелид в форме для внутривенных инъекций, прошедшим все необходимые клинические испытания и уже имеющим большой опыт применения в различных областях, в частности в урологической практике, у отечественных специалистов.

Конфликт интересов: не заявлен.

Список литературы

1. Grabe M., Bjerklund-Johansen T.E. et al. Guidelines on Urological Infections. — European Association of Urology, 2013.
2. Stamm W.E. Scientific and clinical challenges in the management of urinary tract infections // *Am. J. Med.* — 113 (1A). — 1S-4S.
3. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs // *Am. J. Med.* — 2002. — 113 (Suppl. 1A). — P. 5s-13s.
4. Schappert S.M. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1997 // *Vital Health Stat. 13.* — 1999. — 143. — 1-39.
5. Foxman B., Barlow R., d'Arcy H. et al. Urinary tract infection: estimated incidence and associated costs // *Ann. Epidemiol.* — 2000. — 10. — 509-515.
6. Kunin C.M. Urinary tract infections in females // *Clin. Infect. Dis.* — 1994. — 18. — 1-12.
7. Winberg J., Bergström T., Jacobsson B. Morbidity, age and sex distribution: recurrences and renal scarring in symptomatic urinary tract infection in childhood // *Kidney Int. Suppl.* — 1975. — 3 (suppl.). — S101-S106.
8. Carlet J. et al. Society's failure to protect a precious resource: antibiotics // *Lancet.* — 2011. — 378(9788). — P. 369-71.
9. Gyssens I.C. Antibiotic policy // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2011. — 38 Suppl. — P. 11-20.
10. Karlowsky J.A., Kelly L.J., Thornberry C., Jones M.E., Sahn D.F. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2002 Aug. — 46(8). — 2540-5.
11. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe // *The ECO.SENS study.* — 2003 Oct. — 22 (Suppl. 2). — 49-52.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI Approved Standard M100-S16. — Wayne, PA: The Institute, 2006.
13. Lodise T.P., Graves J., Evans A. et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2008. — 52(9). — 3315-3320.
14. Morrison M.A., Hageman J.C., Klevens R.M. Case definition for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *J. Hosp. Infect.* — 2006. — 62(2). — 241.
15. MacGowan A.P. Pharmacokinetic and pharmacodynamics profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2003. — 51 (Suppl. 2). — 17-25.

16. Jodal U. *The natural history of bacteriuria in childhood* // *Infect Dis Clin North Am.* — 1987. — 1(4). — P. 713-29
17. Miletin J., Melichar J., Janota J., Mikoláková B., Jedlicková A., Kucera J., Cunát V., Stranák Z. *The first experience with linezolid in treatment of nosocomial septic condition in premature neonates* // *Ceska Gynekol.* — 2004 Dec. — 69 (Suppl. 1). — 102-4.
18. Leach K.L., Brickner S.J., Noe M.C., Miller P.F. *Linezolid, the first oxazolidinone antibacterial agent* // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2011. — 1222. — 49-54.
19. Wiskirchen D.E., Shepard A., Kuti J.L., Nicolau D.P. *Determination of tissue penetration and pharmacokinetics of linezolid in patients with diabetic foot infections using in vivo microdialysis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2011. — 55(7). — 3220-3225.
20. Bernardo K., Pakulat N., Fleer S. et al. *Subinhibitory concentrations of linezolid reduce *Staphylococcus aureus* virulence factor expression* // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2004. — 48(2). — 546-555.
21. Kafil H.S., Asgharzadeh M. *Vancomycin-resistant enterococcus faecium and Enterococcus faecalis isolated from education hospital of Iran* // *Maedica (Buchar).* — 2014 Dec. — 9(4). — 323-7.
22. Eden G., Burkhardt O., Clajus C., Kielstein J.T. *Daptomycin for a complicated urinary tract infection with vancomycin-resistant Enterococcus faecium in a renal transplant recipient* // *Clin. Kidney J.* — 2012 Aug. — 5(4). — 350-1.
23. Swaminathan S., Alangaden G.J. *Treatment of resistant enterococcal urinary tract infections* // *Curr. Infect. Dis. Rep.* — 2010 Nov. — 12(6). — 455-64.
24. Wagenlehner F.M., Naber K.G. *New drugs for Gram-positive uropathogens* // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2004 Sep. — 24 (Suppl. 1). — S39-43.

Получено 15.10.15 ■

Іванов Д.Д., Домбровський Я.А.
Кафедра нефрології і нирково-замісної терапії
НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ
Клінічна лікарня № 18, м. Київ

Ivanov D.D., Dombrovskiy Ya.O.
Department of Nephrology and Renal Replacement
Therapy of the National Medical Academy of Postgraduate
Education named after P.L. Shupik, Kyiv
Clinical Hospital № 18, Kyiv, Ukraine

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ГРУПИ ОКСАЗОЛІДИНОНІВ У ТЕРАПІЇ ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ

Резюме. Розглянута клінічна ефективність застосування оксазолідинонів з акцентом на лінезолід при інфекції сечової системи. Відзначена висока активність препарату при метицилін-резистентному золотистому стафілококу, *Enterococcus faecium* та *Enterococcus faecalis*, резистентних до ванкоміцину. Визначено переважні ситуації для ефективного використання лінезоліду: септичні стани й тривале носійство вищезазначених патогенів.

Ключові слова: інфекції сечової системи, оксазолідинони, лінезолід, золотистий стафілокок, ентерокок.

THE USE OF OXAZOLIDINONE PRODUCTS IN THE TREATMENT OF URINARY INFECTIONS

Summary. The clinical efficacy of oxazolidinones with a focus on linezolid application in urinary infections is presented. High activity of the drug in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* resistant to vancomycin is discussed. Most common situations for effective use of linezolid are defined: septic conditions and the long carriage of the mentioned pathogens.

Key words: urinary infections, oxazolidinones, linezolid, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*.