

УДК 616.635.3:616-08-039.73

DOI: 10.22141/2224-0586.8.79.2016.90378

САМБУРГ Я.Ю., ВЛАСЕНКО О.М., МАГДАЛИЦ Т.І., БУТІКОВА О.О.

Харківська медична академія післядипломної освіти, кафедра терапії, нефрології та загальної практики — сімейної медицини, м. Харків, Україна

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПІПЕРАЦИЛІНУ/ТАЗОБАКТАМУ В ЛІКУВАННІ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ УРАЖЕНЬ СЕЧОВИВІДНОЇ СИСТЕМИ У ДОРΟΣЛИХ

Резюме. Робота присвячена оцінці ефективності та безпечності комбінації піперациліну/тазобактаму, її впливу на клініко-лабораторні прояви та перебіг неускладненого гострого пієлонефриту та загострення хронічного пієлонефриту зі збереженою функцією нирок у дорослих. В дослідження були включені 36 пацієнтів з інфекцією сечових шляхів. Усім пацієнтам проводились дослідження мікробіологічного спектра сечі з його кількісною оцінкою та стандартні лабораторні дослідження. Були виявлені етіологічно значущі збудники пієлонефриту (*E.coli* — у 56 % хворих, *E.faecalis* — у 14 %, *Klebsiella pneumoniae* — в 11 %) з високою чутливістю до піперациліну/тазобактаму та резистентністю до ко-тримоксазолу і цефтріаксону. На третю добу лікування відмічено вірогідне зниження гіпертермії ($p < 0,05$), вираженості дизуричних явищ ($p < 0,05$) та інтенсивності больових відчуттів ($p < 0,05$), лейкоцитурії ($p < 0,05$). На шосту добу від початку лікування показники лейкоцитурії відповідали референтним значенням локальної лабораторії ($p < 0,01$). Отримані результати довели високу клінічну ефективність та безпечність застосування піперациліну/тазобактаму в дозі 12/1,5 г на добу у пацієнтів з неускладненим перебігом гострого або загостренням хронічного пієлонефриту.

Ключові слова: інфекційні ураження сечових шляхів; пієлонефрит; антибіотикорезистентність

Вступ

Інфекційні ураження сечових шляхів (інфекції сечових шляхів — ІСШ) у дорослих мають досить поширений характер і займають друге місце після інфекційної патології органів дихання. За даними Національного ниркового реєстру, в структурі ниркової патології мікробно-запальні захворювання сечової системи становлять 75,6 %, а серед хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) в Україні пієлонефрит (ПН) займає перше місце. Понад 70 % жінок репродуктивного віку хоч раз у житті переносять інфекційне запалення сечових шляхів. За останні п'ять років частота захворювань сечової системи зросла майже вдвічі [5]. Тому питання ефективного та безпечного лікування цієї патології є досить актуальним. Дуже важлива проблема збільшення антибіотикорезистентності грамнегативної флори, яка є одним із най-

частіших збудників інфекційних уражень сечових шляхів. Треба зазначити, що неадекватне і невиправдане лікування стає основною причиною бактеріальної резистентності вже на популяційному рівні [1]. Раціональне використання антибактеріальної терапії — основа зниження антибіотикорезистентності.

Метою лікування ІСШ є швидка відповідь пацієнта на застосування антимікробного засобу і профілактика рецидиву із запобіганням формуванню резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів. Наразі особливе занепокоєння викликає зріст набутої резистентності до антибіотиків широкого спектра дії, зокрема фторхінолонів, цефалоспоринів та навіть карбапенемів [4, 9]. Враховуючи вказані положення, на сучасному етапі розвитку нефрологічної науки дуже важливою є оптимізація емпіричної антибактеріальної терапії

ІСШ, забезпечення її максимальної ефективності та безпеки для пацієнтів.

Швидкий розвиток стійкості мікробної флори до антибактеріальних препаратів, зміна спектра мікроорганізмів, які викликають мікробно-запальний процес у сечовій системі, продукція багатьма з них β -лактамаз створюють труднощі при виборі антибактеріального препарату і роблять традиційну терапію малоефективною [7].

З метою оптимізації ефективності антибактеріальної терапії та подолання мікробної резистентності в клінічній практиці використовуються захищені від дії β -лактамази пеніцилини. До них відносяться такі комбінації, як амоксицилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам, тикарцилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам [3].

Мета дослідження – встановлення ефективності та безпеки застосування комбінації піперациліну/тазобактаму, її впливу на клініко-лабораторні прояви та перебіг неускладненого гострого пієлонефриту та загострення хронічного ПН зі збереженою функцією нирок у дорослих.

Матеріали та методи

Аналізувалися результати лікування 36 хворих на гострий неускладнений ПН та загострення хронічного ПН зі збереженою функцією нирок, які лікувалися протягом 6 ± 1 доба на базі нефрологічного відділення КЗОЗ «ХМКЛШНМД ім. проф. О.І. Мещанінова». Температура тіла вимірювалася перорально. Діагноз ХХН та оцінку функціонального стану нирок було верифіковано згідно з вимогами 2-го Національного з'їзду нефрологів України (Харків, 23–24 вересня 2005 р.) за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ). ХХН 1-ї стадії у хворих було діагностовано за наявності ШКФ ≤ 90 мл/хв/1,73 м². Лабораторні показники клінічного та біохімічного дослідження крові і сечі, в тому числі лейкоцитестераза, визначалися з використанням автоматичних аналізаторів: креатинін крові — ВА 88, Mindray; клінічний аналіз крові — АВХ-MICROS60, HORIBA; клінічний аналіз сечі — PD 303, APEL; бакпосів сечі проводився на наступних середовищах — Плоскірева, Чистовича, Мюллера — Хінтона, агарі Ендо, кров'яному агарі. Дослідження виконувалися в лабораторії КЗОЗ «ХМКЛШНМД ім. проф. О.І. Мещанінова» (свідоцтво про атестацію № 100-281/2016 від 20.09.2013). Ідентифікацію збудників ІСШ (дослідження мікробіологічного спектра сечі) з кількісною оцінкою рівня бактеріурії проводили шляхом посіву матеріалу на живильні середовища з виділенням чистої культури та визначенням показника мікробного числа кожного виду бактерій з визначенням чутливості до антибіотиків. Крім візуального та бактеріоскопічного спостереження мікроорганізми ідентифікували за допомогою типових біохімічних тестів згідно з відповідними стандартами [2]. Протокол дослідження схвалений і затверджений локальною етичною комісією КЗОЗ «ХМКЛШНМД ім. проф. О.І. Мещанінова».

Для верифікації діагнозу гострого ПН або загострення хронічного ПН необхідна наявність не менше 3 із перерахованих ознак:

- гострий початок захворювання з $t > 38,0$ °С;
- біль у боку (в ділянці проекції нирки);
- болісність при пальпації та постукуванні в костозвертебральному кутку, по бокових фланках;
- нудота, блювання;
- піурія (лейкоцитурія);
- лейкоцитоз $> 10 \cdot 10^9$ /л.

Пацієнти були рандомізовані на 3 групи за критерієм клінічного результату ПН:

- одужання;
- поліпшення;
- клінічна невдача.

Піперацилін/тазобактам використовували внутрішньовенно (в/в) краплинно у дозі 4/0,5 г протягом 30 хвилин три рази на добу. Оцінювання показників перебігу ПН (титр збудників, клініко-лабораторні показники) на фоні антибактеріального лікування проводили до початку внутрішньовенного введення препарату, на третю добу від початку лікування та після останньої дози препарату впродовж наступної доби [11].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програмного пакета Statistica 6.0 for Windows. Значення показників: медіана (Me), 25% — нижній квантиль, 75% — верхній квантиль (Me [25%; 75%]). Статистичні відмінності визначали при рівні значущості $p < 0,05$. Для порівняння показників у двох групах застосовували критерій Вілкоксона для зв'язаних вибірок.

Результати

Клінічна характеристика хворих наведена в табл. 1.

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на ПН

Показник	Групи хворих	
	1-ша (гострий ПН)	2-га (ХХН I ст.: ПН)
Чоловіки/жінки	7/12	6/11
Вік, роки	$36,5 \pm 12,8$	$34,2 \pm 11,3$
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	$98,1 \pm 2,9$	$94,6 \pm 3,2$

Динаміка змін клініко-лабораторних показників перебігу ПН досліджуваної когорти хворих наведена у табл. 2, 3.

У результаті проведеного клінічного аналізу сечі та аналізу мікробного спектра сечі встановлений різноманітний мікробний спектр етіологічно значущих збудників ПН у досліджуваних хворих. Провідні позиції серед усіх виявлених збудників займала *E.coli* (грамнегативний збудник), яка була виявлена у 20 із 36 хворих. Другим за частотою було виділено грампозитивний штам *E.faecalis* (5 із 36 хворих). Слід зазначити, що частота ідентифікації *E.coli* та *E.faecalis* не залежала від топічного діагнозу, а аналіз антибіотикограм показав їх високу чутливість до пі-

Таблиця 2. Динаміка титру збудників ІСШ у хворих за результатами мікробіологічного спектра сечі на фоні антибактеріальної терапії

Збудник	До лікування (група 1)		3-тя доба лікування (група 2)		6 ± 1 доба лікування (група 3)	
	Титр (10 КУО/мл)	Кількість/відсоток хворих	Титр (10 КУО/мл)	Кількість / відсоток хворих	Титр (10 КУО/мл)	Кількість/відсоток хворих
<i>E. coli</i>	1 • 10 ⁶	20/55,6	1 • 10 ³	6*	–	0**
<i>E. faecalis</i>	1 • 10 ⁶	5/13,9	1 • 10 ³	2*	1 • 10 ²	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 • 10 ⁶	4/11,1	1 • 10 ²	1*	–	0**
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 • 10 ⁵	3/8,3	–	0*	–	0**
<i>Proteus mirabilis</i>	10 ⁶	2/5,5	–	0*	–	0**
<i>Citrobacter</i>	10 ⁶	2/5,5	–	0*	–	0**

Примітки: * – вірогідні відмінності від групи 1 ($p < 0,001$); ** – вірогідні відмінності від групи 2 ($p < 0,001$).

перациліну/тазобактаму та значущу резистентність до ко-тримоксазолу та цефтріаксону.

Аналіз отриманих результатів показав, що до лікування більшість пацієнтів мали гіпертермію з підвищенням до фебрильних цифр ($38,5 \pm 0,5$ °C), дизуричні явища, больові відчуття по бокових фланках та при постукуванні по реберно-хребцевих кутах із різним ступенем вираженості симптому. У всіх пацієнтів спостерігались клінічно значущі лейкоцитоз, лейкоцитурія, визначалась лейкоцитестераза сечі. На третю добу лікування піперациліном/тазобактамом у більшості пацієнтів було відмічено вірогідне зниження пероральної температури тіла до субфебрильних цифр ($37,2 \pm 0,5$ °C), зниження вираженості дизуричних явищ, зменшилась інтенсивність болю по бокових фланках та при постукуванні по реберно-хребцевих кутах (табл. 3).

Стосовно вираженості лейкоцитозу — до початку лікування у 90 % хворих рівень лейкоцитозу був вищим за $9 \cdot 10^9$. У клінічному аналізі крові на третю добу спостерігалась чітка тенденція до зниження абсолютної кількості лейкоцитів у клінічному аналізі крові, однак не було виявлено його вірогідних змін. На третю добу від початку лікування піперациліном/тазобактамом у 70 % хворих відмічалась стійка тенденція до зниження лейкоцитозу в межах від 6 до $9 \cdot 10^9$, ще 22 % хворих не мали суттєвої динаміки

даного показника, і лише у 8 % хворих на 3-тю добу від початку лікування цей показник не змінювався. Наприкінці внутрішньовенного застосування піперациліну/тазобактаму кількість лейкоцитів крові у більшості пацієнтів (96 %) відповідала референтним значенням.

Основним маркером запалення за наявності у хворих ІСШ вважається лейкоцитурія, яка була визначена за клінічним аналізом сечі у 100 % хворих на ПН до лікування. Вже на третю добу від початку в/в введення піперациліну/тазобактаму за аналізом сечового осаду виявлено вірогідне зниження кількості лейкоцитів, а на шосту добу від початку лікування показники лейкоцитурії відповідали референтним значенням локальної лабораторії ($p < 0,01$).

Обговорення

Відомо, що основною проблемою при лікуванні ІСШ стає розвиток резистентності уропатогенних штамів кишкової палички як щодо незахищених амінопеніцилінів, так і до комбінації триметоприму з ко-тримоксазолом, тому емпіричне використання антибіотиків цих груп неприпустимо — занадто високий ризик клінічної невдачі [10]. Основним механізмом стійкості уропатогенної флори до β -лактамних антибіотиків є вироблення β -лактамаз. Наразі описано понад 500 видів β -лактамаз, і ця

Таблиця 3. Динаміка клініко-лабораторних показників на фоні антибактеріальної терапії

Клініко-лабораторний симптом	До лікування	3-тя доба лікування	6 ± 1 доба лікування
Лихоманка, °C	$38,5 \pm 0,5$	$37,2 \pm 0,5$	$36,5 \pm 0,5$
Дизурія	+++ / ++	++ / +	–
Болючість по бокових фланках та при постукуванні по реберно-хребцевих кутах	+++ / ++	++ / +	+ / –
Лейкоцитоз крові $\geq 9 \cdot 10^9$	+	+ / –	–
Лейкоцитурія ≥ 10 (екз/полі зору)	+	+ / –	–
Лейкоцитестераза сечі	+++ / ++	++ / +	+ / –

Примітки: «+» — легкий ступінь вираженості симптому; «++» — помірний ступінь вираженості симптому; «+++» — значний ступінь вираженості симптому.

кількість постійно зростає. Одним із способів збереження активності β -лактамних антибіотиків є їх захист за допомогою інгібіторів β -лактамаз (сульбактам, клавуланова кислота, тазобактам) [6, 8].

Особливо треба зазначити, що під час лікування пацієнтів за наявності як гострого ПН, так і загострення хронічного ПН із застосуванням піперациліну/тазобактаму внутрішньовенно стандартними терапевтичними дозами не було зафіксовано жодного небажаного явища або ускладнення. В цілому по групі пацієнти відмічали добру переносимість терапії, швидку позитивну динаміку з боку клінічної симптоматики запалення (дизуричні явища, больовий синдром), що підвищує прихильність до лікування. Призначення піперациліну/тазобактаму частіше не потребує проведення супутньої терапії пробіотиками, нестероїдними протизапальними та дезінтоксикаційними препаратами. В більшості клінічних випадків ми використовували лише спазмолітичні препарати в перші 2–3 доби лікування.

Висновки

1. Встановлена висока клінічна ефективність застосування піперациліну/тазобактаму в дозі 12/1,5 г на добу у пацієнтів із неускладненим перебігом гострого або загострення хронічного пієлонефриту. Рекомендований термін лікування становить 6–7 діб.

2. Активний моніторинг показав високий профіль безпечності лікування піперациліном/тазобактамом у цільових терапевтичних дозах.

Таким чином, лікування гострого або загострення хронічного неускладненого пієлонефриту із застосуванням внутрішньовенної терапії піперациліном/тазобактамом відрізняється високою клінічною ефективністю та безпечністю.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Бюллетень ВОЗ «Проблеми антибиотикорезистентности». — 2011. — № 1. — С. 772.
2. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. Методичні вказівки. Затверджено Наказом МОЗ України № 167 від 05.04.2007.
3. Європейська асоціація урологів 2015. Настанови щодо урологічних інфекцій / Grabe M., Bartoletti R., Bjerklund-Johansen T.E., Cai T., Çek M., Köves B., Naber K.G., Pickard R.S., Tenke P., Wagenlehner F., Wullt B. // *Новости медицины и фармации.* — 2015. — № 14(552). — С. 3-4, 6.
4. Локшин К.Л. Лечение острых неосложненных инфекций нижних и верхних мочевых путей (цистита и пиелонефрита) / К.Л. Локшин // *Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология.* — 2014. — № 2(15). — С. 32-37.
5. Основы нефрологии / За ред. проф. М.О. Колесника. — К.: Библиотека «Здоров'я України», 2013. — С. 37-40, 86-89.
6. Скала Л.З. Практические аспекты современной клинической микробиологии / Л.З. Скала, С.В. Сидоренко. — М.: Лабинформ, 1997. — С. 83-94.
7. Супотницький М.В. Механизмы развития резистентности к антибиотикам у бактерий / М.В. Супотницький // *Биопрепараты.* — 2011. — № 2. — С. 4-44.
8. Яковлев С.В. Антибактериальная терапия обострения хронического пиелонефрита в стационаре / С.В. Яковлев // *Consilium Medicum.* — 2013. — Т. 5, № 7. — С. 13-16.
9. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). — Stockholm: ECDC, 2012. — P. 199.
10. Silverman J.A. From Physiology to Pharmacy: Developments in the Pathogenesis and Treatment of Recurrent Urinary Tract Infections / J.A. Silverman, T.H. Hooton, H.L. Schreiber // *Current Urology Reports.* — 2013. — V. 14. — P. 448-456.
11. Surbhi L. General principles of antimicrobial therapy / L. Surbhi, C.L. Terrell, R.S. Edson // *Mayo Clin. Proc.* — 2011. — № 86(2). — P. 156-167.

Отримано 20.10.2016 ■

Самбург Я.Ю., Власенко О.М., Магдалиц Т.И., Бутикова О.О.
Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра терапии, нефрологии и общей практики — семейной медицины, г. Харьков, Украина

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПИПЕРАЦИЛЛИНА/ТАЗОБАКТАМА В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ У ВЗРОСЛЫХ

Резюме. Работа посвящена оценке эффективности и безопасности комбинации пиперациллина/тазобактама на клинико-лабораторные проявления и течение неосложненного острого пиелонефрита и обострения хронического пиелонефрита с сохраненной функцией почек у взрослых. В исследование было включено 36 пациентов с инфекцией мочевых путей. Всем пациентам проводились исследование микробиологического спектра мочи с его количественной оценкой и стандартные лабораторные исследования. Были обнаружены этиологически значимые возбудители пиелонефрита (*E.coli* — у 56 % больных, *E.faecalis* — у 14 %, *Klebsiella pneumoniae* — у 11 %) с высокой чувствительностью к пиперациллину/тазобактаму и резистентно-

стью к ко-тримоксазолу и цефтриаксону. На третьи сутки лечения отмечено достоверное снижение гипертермии ($p < 0,05$), выраженности дизурических явлений ($p < 0,05$) и интенсивности болевых ощущений ($p < 0,05$), лейкоцитурии ($p < 0,05$). На шестые сутки от начала лечения показатели лейкоцитурии отвечали референтным значениям локальной лаборатории ($p < 0,01$). Полученные результаты показали высокую клиническую эффективность и безопасность применения пиперациллина/тазобактама в дозе 12/1,5 г в сутки у пациентов с неосложненным течением острого или обострением хронического пиелонефрита.

Ключевые слова: инфекционные поражения мочевых путей; пиелонефрит; антибиотикорезистентность

Ya.Yu. Samburg, O.M. Vlasenko, T.I. Magdalits, O.O. Butikova
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

CLINICAL EFFECTIVENESS OF PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IN THE TREATMENT OF INFECTIOUS AND INFLAMMATORY LESIONS OF THE URINARY SYSTEM IN ADULTS

Abstract. Background. Urinary tract infections are on the second place after respiratory tract infections in adults. For the last five years, the incidence of the urinary diseases increased almost two times. According to the National Kidney Registry, microbial-inflammatory lesions of the urinary system make up 75.6 % in the structure of kidney diseases. An important problem is the growth of antibiotic resistance of Gram-negative flora, which is one of the most common activators of infectious lesions of the urinary tract. The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of piperacillin/tazobactam in terms of clinical and laboratory manifestations and course of uncomplicated acute pyelonephritis (PN) and exacerbation of chronic PN with preserved renal function in adults. **Materials and methods.** We have analyzed the results of treatment of 36 patients with uncomplicated acute PN and exacerbation of chronic PN with preserved renal function treated for 6 ± 1 days at the nephrology department of Kharkiv clinical emergency and immediate care hospital named after prof. O.I. Meshchaninov. Laboratory indicators of clinical and biochemical tests of blood and urine, including leukocyte esterase, were performed using automatic analyzers. The research of microbiological spectrum in urine was conducted by cultivation material on solid nutrient medium with the release of pure culture and identification of microbial index of each type of bacteria. Patients were randomized into 3 groups by the clinical outcome of PN: recovery; improvement; clinical failure. Piperacillin/tazobactam was used intravenously by drop infusion at a dose of 4 g/0.5 g during 30 minutes three times a day. Evaluation of PN indicators (titer pathogens, laboratory tests) has been conducted prior to the intravenous administration of the drug, on the third day of treatment and next day after the last dose. Statistical data processing was conducted using

the software package Statistica 6.0 for Windows. **Results.** Based on the analysis of microbial spectrum of urine, major etiologic pathogens of PN were identified: *E.coli* was found in 56 % of patients, *E.faecalis* Gram-positive strain — in 14 %, *Klebsiella pneumoniae* — in 11% of patients with high sensitivity to piperacillin/tazobactam and resistance to co-trimoxazole and ceftriaxone. Before treatment, 99 % of patients had hyperthermia with an increase to febrile values (38.50 ± 0.50 °C), significant dysuria and pain in the lateral flanks during percussion of costovertebral angles with varying severity degree of the sign. All patients had clinically significant leukocytosis and leukocyturia, leukocyte esterase was determined in urine. On the third day of piperacillin/tazobactam treatment, there was a reduction of oral temperature to subfebrile level (37.20 ± 0.50 °C, $p < 0.05$), decreased severity of dysuria effects ($p < 0.05$), reduced pain intensity in lateral flanks and during percussion of costovertebral angles ($p < 0.05$). Also on the third day from the start of piperacillin/tazobactam intravenous injections, we had revealed a reliable decrease in the leukocyturia ($p < 0.05$) through the analysis of urine sediment, which was identified in 100 % of patients with PN before treatment, and on the sixth day of treatment, the parameters of leukocyturia conformed to the local laboratory norms ($p < 0.01$). **Conclusions.** It has been established a high clinical efficacy of piperacillin/tazobactam at a dose of 12/1.5 grams per day in patients with uncomplicated acute pyelonephritis or exacerbation of chronic pyelonephritis. The recommended duration of treatment is 6–7 days. Active monitoring has shown a high safety profile of treatment by piperacillin/tazobactam in targeted therapeutic doses. **Keywords:** urinary tract infections; pyelonephritis; antibiotic resistance