



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Nephrology School

O.I. Chub¹, O.V. Bilchenko¹, O.M. Godlevska¹, S.V. Teslenko²

doi: 10.31450/ukrjnd.3(63).2019.09

Treatment of urinary tract infections in condition of growing antibiotic resistance: Antimicrobial Stewardship program

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

²Limited Liability Company Medlux

Citation:

Chub O, Bilchenko O, Godlevska O, Teslenko S. Treatment of urinary tract infections in condition of growing antibiotic resistance: Antimicrobial Stewardship program. Ukr J Nephrol Dial. 2019;3(63):62-71. doi: 10.31450/ukrjnd.3(63).2019.09

Article history:

Received May 13, 2019

Received in revised form
May 26, 2019

Accepted June 01, 2019

Summary. Resistance to common groups of antibiotics has been increasing in the treatment of urinary tract infections worldwide. In the United States, CDC has estimated that more than 2 million infections and 23,000 deaths are due to antibiotic resistance each year. In Europe, an estimated 25,000 deaths are attributable to antibiotic-resistant infections. By 2050, it is estimated that antibiotic resistance will cause 10 million deaths every year. At the EU/EEA level, more than half (58.2%) of the *E. coli* isolates reported to EARS-Net for 2017 were resistant to at least one of the antimicrobial groups under regular surveillance, i.e. aminopenicillins, fluoroquinolones, third-generation cephalosporins, aminoglycosides and carbapenems. A majority (87.4%) of the third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* isolates from 2017 were extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-positive.

Use of broad-spectrum antimicrobials is a known risk factor for colonization and spread of resistant Enterobacteriaceae, including *E. coli*. The high levels of ESBLs and increasing resistance to key antimicrobial groups might also lead to an increased consumption of carbapenems, which in turn can increase the selection pressure and facilitated the spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. According to annual reports of CDC, WHO, EARS-Net and others, estimate that 30 percent of all antibiotics prescribed in outpatient clinics and 40 percent of all antibiotics prescribed in inpatient clinics were unnecessary. Improving the way we use antibiotics, often referred to as «antibiotic stewardship», is part of the National Action Plan. Appropriate antibiotic use means using the right antibiotic, at the right dose, for the right duration, and at the right time.

The article reflects the recommendations of the European Association of Urology 2019 on the management and treatment of urinary tract infections in accordance with the principles of Antimicrobial Stewardship Program.

Keywords: urinary tract infections, antibiotic, resistance, antimicrobial Stewardship program, pyelonephritis, asymptomatic bacteriuria.

Conflict of interest statement: the authors declared no competing interest.

© O.I. Chub, O.V. Bilchenko, O.M. Godlevska, S.V. Teslenko, 2019. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Olgq Chub: o.chub.post@gmail.com



© Чуб О. І., Більченко О. В., Годлевська О. М., Тесленко С. В., 2019

УДК: 616.61-002.3]-085.33+615.015.8

О.І. Чуб¹, О.В. Більченко¹, О.М. Годлевська¹, С.В. Тесленко²

Лікування інфекцій сечової системи в умовах зростаючої антибіотикорезистентності: Antimicrobial Stewardship program

¹Харківська медична академія післядипломної освіти, місто Харків, Україна
Кафедра терапії, нефрології та ЗП-СМ

²ТОВ «Медлюкс»

Резюме: Лікування інфекцій сечової системи лімітується формуванням стійкості до антибактеріальних препаратів. Згідно звіту CDC у США реєструється близько 2 млн інфекцій та 25,000 смертельних випадків внаслідок антибіотико-резистентних інфекцій. За підрахунками, до 2050 року антибіотикорезистентність (АБР) щороку спричинить близько 10 мільйонів смертельних випадків. Річний звіт EARS-Net за 2017 рік демонструє що більше ніж 58.2% виділених штамів *E.coli* були резистентними принаймні до одного АБП, тобто тільки близько 40% штамів кишкової палички були чутливими до антибіотиків. 87.4% штамів *E.coli* резистентних до 3-ї генерації цефалоспоринів були продюсерами β -лактамаз розширеного спектру дії, тобто мали генетично-детерміновану резистентність.

Використання антибактеріальних препаратів широкого спектру дії є основним фактором ризику колонізації і поширення резистентних *Enterobacteriaceae*, включаючи *E.coli*. Висока розповсюдженість ЛРС-продуруючих штамів, підвищення резистентності до основних груп АБП також призводять до збільшення використання карбапенемів, що, в свою чергу, може збільшити селекцію та сприяти поширенню резистентних до карбапенемів *Enterobacteriaceae*. Згідно проаналізованих даних звітів CDC, WHO, EARS-Net та інших міжнародних асоціацій, відсоток неналежних призначень антибіотиків в світі сягає 30% у амбулаторних пацієнтів та 40% - госпіталізованих. У зв'язку з тим, розроблена програма Antimicrobial Stewardship program з метою раціоналізації АБТ, тобто Antimicrobial Stewardship має на увазі використання правильного антибіотика, у правильній дозі, у правильній тривалості, та у правильній ситуації.

У статті відображені рекомендації Європейської асоціації урологів 2019 року з менеджменту та лікуванню інфекцій сечової системи згідно з принципами Antimicrobial Stewardship.

Ключові слова: інфекції сечовивідних шляхів, антибіотик, резистентність, антимікробна програма, піелонефрит, безсимптомна бактеріурія, цистит, уросенсіс

Інфекції сечової системи (ІСС) займають провідні позиції в структурі інфекційних захворювань, поступаючи лише респіраторним інфекціям. Щорічно в світі реєструється близько 150 мільйонів випадків ІСС, на лікування яких витрачається приблизно 6 мільярдів доларів на рік [1, 2, 3, 4]. В Україні розповсюдженість ІСС складає близько 40%, серед яких домінуючою ІСС є піелонефрит (ПН). Крім того, ПН також займає провідні позиції в етіологічній структурі хронічної хвороби нирок (ХХН) та термінальній стадії ХХН в Україні [5, 6, 7]. У США реєструється близько 8 мільйонів амбулаторних візитів з приводу ІСС, та понад 100,000 госпіталізацій щорічно, частіше за все з приводу піелонефриту. Більш того, близько 15% усіх амбулаторно призначених антибіотиків у США припадає на ІСС [4, 8].

Лікування ІСС лімітується формуванням стійкості до антибактеріальних препаратів (АБП) [9]. Згідно звіту CDC (Centers for Disease Control and Prevention) у США реєструється близько 2 млн інфекцій та 25,000 смертельних випадків внаслідок антибіотико-резистентних інфекцій [10]. Річний звіт of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) за 2017 рік демонструє, що більше ніж 58.2% виділених штамів *E.coli* були резистентними принаймні до одного АБП. У 2017 році найбільший відсоток резистентності було виявлено до амінопеніцилінів (58.7%), фторхінолонів (25.7%), 3-ї генерації цефалоспоринів (14.9%), і аміноглікозидів (11.4%). 87.4% штамів резистентних до 3-ї генерації цефалоспоринів були продюсерами β -лактамаз розширеного спектру дії. В більшості європейських країн резистентність до фторхінолонів та 3-ї генерації цефалоспоринів зростає з 2014 по 2017 роки. Щодо резистентності до карбапенемів, вона залишається невисокою, 0.5-1.2%, однак спостерігається збільшення призначень карбапенемів, у зв'язку з резистентністю штамів до основних антибактеріальних груп, що у подальшому може сприяти розвитку стійкості до цього класу антибактеріальних препаратів [11]. В Україні в 2014 році було

Чуб Ольга Ігорівна
o.chub.post@gmail.com

проведено дослідження серед 105 хворих з хронічним пієлонефритом, в якому виявили наступні рівні антибіотикорезистентності бактерій: до ампіциліну (72,2%), амоксицилін/клавуланату (57,4%), ципрофлоксацину (46,9%), гентаміцину (43,5%), цефотаксиму (41,7%). Найбільшу інгібуючу активність проти уропатогенів *in vitro* проявили: меропенем (94,7%), нітроксолін (80,8%), фосфоміцин (72,2%), амікацин (64,3%), цефіпім (60%) та левофлоксацин (59,1%). Серед 115 виділених штамів (Г- та Г+ бактерії), 30 (26,1%) були продуцентами βЛРС. Найвищі рівні резистентності серед βЛРС-продукуючих штамів визначено до ампіциліну (75,9%), ципрофлоксацину (48,3%), 3-ї генерації цефалоспоринів (45%), левофлоксацину (41,4%), та гентаміцину (41,4%) [12].

В іншому дослідженні в Україні вивчали мікробний спектр та чутливість виділених збудників серед дітей з ІСС. Найвищі рівні чутливості серед уропатогенів гострої ІСС були виявлені до меропенему та гентаміцину – 100% і 94,7% відповідно, фуразідину 78,9%, цефтріаксону 94,7%, триметопріму 81,2%, ко-тримоксазолу 68,4%. Рівні резистентності були не високі та становили: ампіцилін 10,5%, ко-тримоксазол 10,5%, цефуроксим 10,5% [13].

Використання антибактеріальних препаратів широкого спектру дії є основним фактором ризику колонізації і поширення резистентних *Enterobacteriaceae*, включаючи *E.coli*. Висока розповсюдженість βЛРС-продукуючих штамів, підвищення резистентності до основних груп АБП

також призводять до збільшення використання карбапенемів, що, в свою чергу, може збільшити селекцію та сприяти поширенню резистентних до карбапенемів *Enterobacteriaceae* [11].

За підрахунками, до 2050 року антибіотикорезистентність (АБР) щороку спричинить близько 10 мільйонів смертельних випадків, що призведе до зменшення внутрішнього валового продукту (ВВП) на 2% - 3,5% у всьому світі, що коштуватиме до \$ 100 трлн. [14].

Причини АБР складні та багатокомпонентні, вони охоплюють питання санітарії та гігієни, практику тваринництва, інформованість громадськості і її діяльність, а також дії системи охорони здоров'я. Однак невідповідне призначення АБП є ключовим фактором для виникнення АБР, яке обумовлено попитом пацієнтів, вартістю АБП, відсутністю знань про відповідну тактику антибактеріальної терапії у конкретному випадку та/або затримку лабораторних результатів. Неналежне використання (зловживання або надмірне використання) знижує ефективність АБП і призводить до селекції та поширення резистентних штамів [14].

Тільки у 2015 році, приблизно 269 мільйонів АБП було видано аптеками амбулаторно у США, тобто кожен п'ятий з шести людей щорічно отримують щонайменше один антибіотик. Близько 30 відсотків цих призначень були непотрібними. Щорічно амбулаторно та в стаціонарах США призначається 47 мільйонів непотрібних рецептів антибіотиків [14], рисунок 1.

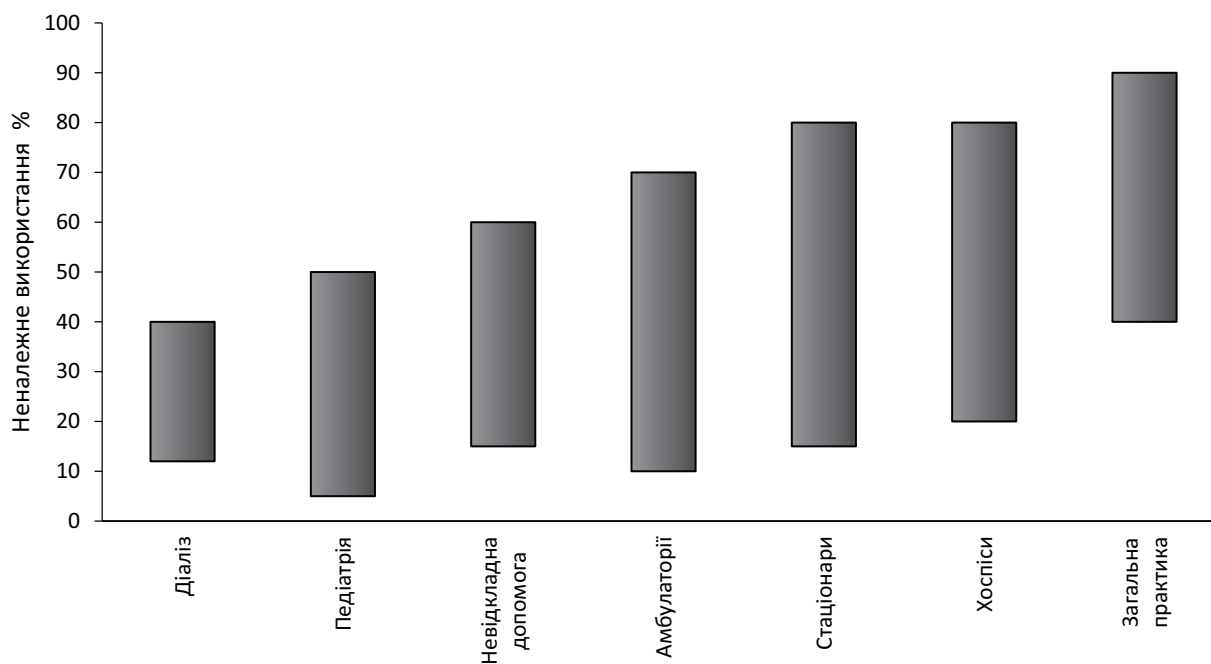


Рисунок 1. Процент нецільових призначень антибіотиків залежно від рівня медичної допомоги.

Ще у 2013 році CDC опублікувала ініціативний документ «Antibiotic Resistance Threats in the United States», в якому відображено 4 стратегії для боротьби з антибіотикорезистентністю:

1. Запобігання інфекціям запобігає поширенню резистентності
2. Відстеження АБР
3. Оптимізація призначень та використання антибіотиків,
4. Розробка нових препаратів та діагностичних процедур

Для реалізації цього процесу, конгресом США було виділено 160 мільйонів доларів для CDC з метою підвищення якості використання антибіотиків, що було названо «antibiotic stewardship» або «програма контролю за використанням антибіотиків». «Antibiotic stewardship» або належне застосування антибіотиків – це використання правильного антибіотика, у правильній дозі, у правильній тривалості і в правильній ситуації [15].

В 2015 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) в асоціації з Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and the World Organisation for Animal Health (OIE) розробила Глобальний план дій щодо антимікробної резистентності (GAP) [15, 16, 17]:

1. Підвищувати обізнаність і покращувати розуміння питань стійкості до АБР
2. Накопичувати знання за рахунок досліджень і епідагляду;
3. Знижувати захворюваність інфекційними хворобами
4. Оптимізувати призначення антибактеріальних препаратів
5. Забезпечувати стійке інвестування в рішення проблеми стійкості до АБР.

Щорічні звіти CDC: Antibiotic Rx in Hospitals: Proceed with Caution (2014) [18], Stop Spread of Antibiotic Resistance (2015) [19], Protect Patients from Antibiotic Resistance (2016) [20], Antibiotic Stewardship Report (2017) [21], Vital Signs Report: Containing Unusual Resistance (2018) [22]. Останній звіт рапортує про збільшення інфекцій «кошмар-

ними бактеріями» (nightmare bacteria), що резистентні абсолютно до всіх груп антибактеріальних препаратів.

Таким чином, раціоналізація антибактеріальної терапії, належне використання правильного антибіотика, у правильній дозі, у правильній тривалості і в правильній ситуації, Antibiotic stewardship є ключовим завданням сучасної медичної практики. Якщо в європейських та американських клініках відсоток непотрібних призначень антибіотиків сягає 50 і навіть більше, то який відсоток ми можемо очікувати в нашій країні, де в будь-якій аптеці можна купити будь-який антибіотик? Сучасна фармацевтика не встигає розробляти нові препарати, крім того резистентні бактерії дуже швидко обмінюються/діляться «механізмами» резистентності, що включають мобільні генетичні елементи, ензими, гени стійкості, тощо, що призводить до того, що навіть «не лікований» антибіотиками пацієнт може інфікуватися резистентними бактеріями і мати несприятливі наслідки резистентної інфекції. Отже, з метою збереження глобального здоров'я нації, витрат на лікування, покращення клінічних ісходів, підвищення якості та тривалості життя, необхідно чітко та послідовно впроваджувати та виконувати глобальний план дій програми Antibiotic Stewardship.

Лікування інфекцій сечової системи згідно з принципами Antibiotic stewardship (рекомендації Європейської асоціації урологів EAU 2019) [23].

Інфекції сечових шляхів – наявність клінічних проявів запалення внаслідок бактеріальної колонізації сечових шляхів без визначення топіки ураження (нирки, сечовий міхур та/або уретра).

Згідно класифікації EAU 2019 CDC (Centres for Disease Control and Prevention), Infectious Diseases Society of America (IDSA), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), U.S. Food and Drug Administration (FDA) та національного ниркового фонду України інфекції сечових шляхів поділяють на ускладнені та неускладнені (табл. 1).

Таблиця 1

Класифікація ICC

Неускладнені інфекції сечовивідних шляхів	Гострі, спорадичні або рецидивуючі ІСШ нижніх (неускладнений цистит) та/або верхніх (неускладнений пієлонефрит) шляхів; що переважно виникають у невагітних жінок, жінок до менопаузи, без відомих анатомічних або функціональних аномалій у сечовому тракті і супутніх захворювань
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	Усі ІСШ, які не визначені як неускладнені, пацієнти, що мають ризик ускладненого перебігу ІСШ: чоловіки, вагітні, пацієнти з анатомічними або функціональними порушеннями сечового тракту, постійними сечовими катетерами, захворюваннями нирок та/або іншими супутніми імунодефіцитними станами (наприклад, діабет)

Продовження таблиці 1

Рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів	Рецидив неускладнених та/або ускладнених ІСШ з частотою не менше трьох випадків на рік або два ІСШ за останні 6 міс
Катетер-асоційовані інфекції сечовивідних шляхів	Катетер-асоційовані інфекції сечовивідних шляхів (КА-ІСШ) відносяться до ІСШ, що виникають у людини, в якій сечові шляхи в даний час піддаються катетеризації або були катетеризовані протягом останніх 48 год
Уросепсис	Уросепсис визначається як погрожуюча життю дисфункція організму що виникає внаслідок порушення імунної відповіді організму на інфекцію з сечових шляхів або чоловічих статевих органів.

Безсимптомна бактеріурія у дорослих.

Безсимптомна бактеріурія (ББУ) зустрічається приблизно у 1-5% здорових жінок у пременопаузі. Частота виявлення ББУ збільшується з віком (4-19%), наявністю цукрового діабету (0,7%-27%), вагітності (2-10%), 15-50% пацієнтів похилого віку, у пацієнтів із пошкодженням спинного мозку (23-89%). ББУ визначається як наявність у середній порції сечі бактеріальних колоній у кількості $\geq 10^5$ КУО двократно для жінок і однократно для чоловіків без клінічних проявів інфекції сечових шляхів. У катетеризованих пацієнтів рівень бактеріурії в одній порції сечі в кількості $\geq 10^2$ КУО також може розцінюватися як ББУ.

Деякі клінічні дослідження демонструють, що ББУ може «захищати» проти суперінфекції симптоматичної ІСС, тому лікування ББУ слід проводити тільки у випадках доведеної користі для пацієнта, щоб уникнути ризику розвитку антимікробної резистентності та ліквідації потенційно захищаючих штамів ББУ [24].

Лікування АБУ у різних категорій пацієнтів:

- *Пацієнти з АБУ без визначених факторів ризику*

АБУ не викликає ураження нирок або порушення функції нирок. Тому скринінг та лікування АБУ не рекомендується у пацієнтів без визначених факторів ризику (рівень доказовості 3b).

- *Пацієнти з АБУ та рецидивуючим перебігом ІСС*

В клінічному дослідженні Cai, T., et al. було продемонстровано що лікування ББУ у жінок з рецидивуючим перебігом ІСС призвело до підвищення частоти епізодів симптоматичної ІСС порівняно з жінками без лікування ББУ (RR 0.28, 95% CI 0.21 to 0.38; $n = 673$) [24]. У зв'язку з цим «захисним» ефектом, лікування АБУ у пацієнтів з рецидивуючим перебігом ІСС не рекомендується (рівень доказовості 1b)

- *Вагітність*

12 клінічних досліджень підтвердило достовірну ефективність антибіотико-терапії ББУ у вагітних порівняно з плацебо та/або відсутністю терапії. Тому АБТ вагітним проводиться, перевага надається короткому курсу антибіотиків (2-7 днів) (рівень доказовості 1a).

Пацієнти з визначеними факторами ризику:

- Пацієнти із цукровим діабетом: скринінг та лікування ББУ не рекомендується (рівень доказовості 1b)
- Жінки в постменопаузі: скринінг та лікування ББУ не рекомендується (рівень доказовості 1a)
- Пацієнти похилого віку: скринінг та лікування ББУ не рекомендується (рівень доказовості 1a)
- Пацієнти з нирковим трансплантатом: скринінг та лікування ББУ не рекомендується (рівень доказовості 1a)
- Пацієнти з дисфункцією нижнього відділу сечових шляхів (нейрогенний сечовий міхур, пошкодження спинного мозку, пухлини сечового міхура тощо) та /або реконструкцією сечових шляхів: скринінг та лікування ББУ не рекомендується (рівень доказовості 2b)
- Пацієнти з катетером сечових шляхів: скринінг та лікування ББУ не рекомендується
- Пацієнти з імунодефіцитними станами: лікування ББУ повинно бути розглянуто в індивідуальному порядку. Лікування безсимптомної кандидурії не рекомендується.
- Перед урологічним втручанням: рекомендоване згідно даних антибіотикограми (рівень доказовості 1a).

Антибактеріальна терапія ББУ проводиться згідно даних антибіотикограми. При лікуванні вагітних, перевага надається короткому курсу антибіотиків (2-7 днів), препарати вибору: пеніциліни, цефалоспорини, фосфоміцин, нітрофурантоїн (не рекомендовано у 3-му триместрі), триметопрім (не рекомендовано у 1-му триместрі) та сульфонаміди (не рекомендовано у 3-му триместрі).

Неускладнений цистит.

Неускладнений цистит визначається як гострий, спорадичний або рецидивний цистит, переважно у невагітних жінок без відомих анатомічних та функціональних порушень сечовивідних шляхів або супутніх захворювань. Найбільш розповсюджені ці захворювання серед жінок, що зумовлено анатомо-фізіологічними особливостями їх сечовивідних шляхів. Бактеріурію знаходять у 3-10% сексуально активних та 2-20% вагітних жінок. Від 50 до 70% жінок при-

наймі раз у своєму житті переносять епізод дизурії, зумовлений циститом, а у 30-40% з них розвивається рецидивуючий перебіг ІСС.

Точна діагностика неускладненого циститу може бути заснована на типових симптомах (дизурія, часті, болючі сечовипускання) при відсутності вагінальних виділень або роздратування уретри (сольовий діатез).

Вибір антибактеріального препарату ґрунтується на:

- спектр та чутливість етіологічних патогенів;
- доведена ефективність у клінічних дослідженнях
- переносимість і побічні реакції
- несприятливі екологічні наслідки
- ціна
- доступність

Згідно цих принципів, даних чутливості уропатогенів в Європі, фосфоміцин 3 грами однократно, півмецилінам (не зареєстрований в Україні) 400 мг 3 рази на день упродовж 3-5 днів, нітрофурантоїн 100 мг 2 рази на день упродовж 5 днів залишаються препаратами першої лінії. Альтернативними препаратами є триметоприм (200 мг 2 рази на день упродовж 5 днів) або ко-тримоксазол (160/800 мг 2 рази на день – 3 дні) можуть використовуватися у разі відомої резистентності *E.coli* <20%. Тоді як фторхінолони, незважаючи на невисоку резистентність, більше не рекомендуються як препарати для лікування циститу, у зв'язку з несприятливими екологічними наслідками та селекцією резистентності (таблиця 2).

Таблиця 2

Лікування циститу

Препарат	Доза	Тривалість лікування	Коментарі
<i>Жінки, препарати першої лінії</i>			
Фосфоміцин	3 г одноразово	1 день	
Нітрофурантоїн (фурадонін)	50-100 мг 2 рази на день	5 днів	
Півмецилінам (не доступний в Україні)	400 мг 3 рази на день	3-5 днів	
<i>Альтернативні препарати</i>			
Цефалоспорини	500 мг 2 рази на день	3 дні	
<i>Якщо відомі рівні резистентності E.coli 20%</i>			
Триметоприм	200 мг 2 рази на день	5 днів	Не в першому триместрі вагітності
Триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)	160/800 мг 2 рази на день	3 дні	Не в 3-му триместрі вагітності
<i>Лікування чоловіків</i>			
Триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)	160/800 мг 2 рази на день	7 днів	У чоловіків можливе використання фторхінолонів у разі відомої чутливості

Рецидивуючі ІСС

Фактори ризику рецидивуючих ІСС залежно від віку відображено у таблиці 3.

Таблиця 3

Фактори ризику рецидиву ІСС

Молоді та жінки в пре-менопаузі	Жінки в пост-менопаузі та похилий вік
Статеві акти	Історія ІСС до менопаузи
Використання сперміцидів	Нетримання сечі
Новий сексуальний партнер	Атрофічний вагініт обумовлений дефіцитом естрогену
Анамнез ІСС у матері	Збільшення пост-порожнього об'єму сечі
Історія ІСС у дитинстві	Цистоцеле
Секреторний статус групи антигену	Секреторний статус групи антигену
	Катетеризація та функціональний стан сечових шляхів
	Жінки похилого віку

Профілактика рецидиву ІСС включає:

- Зміну способу життя та запобігання факторам ризику (1)
- Не антимікробні заходи (2)
- Антимікробна профілактика (3)

(1) Запобігання факторам ризику (представлені в таблиці 3), коли це можливо. Урологічні фактори ризику повинні бути розглянуті й усунені, наскільки це можливо.

(2) Гормональна замісна терапія: у жінок в постменопаузі місцеві вагінальні замінники естрогену показали можливість запобігання рецидивам ІСШ; Імуноактивна профілактика: вакцини ОМ-89 (Uro-Vaxom) клінічно доведена ефективність із задовільним профілем безпеки; Профілактика пробіотиками (*Lactobacillus*) не доведена ефективність; Профілактика журавлиною (немає доказовості); Профілактика D-манозою: на даний час може використовуватися тільки в рамках високоякісних клінічних досліджень; ендовезикальні інстиляції - ендовезикальні інстиляції гіалуриновою кислотою або хондроетин сульфатом, на даний час огляд 27 досліджень підтверджує ургентну необхідність подальших досліджень для підтвердження переваг цього виду терапії [26]; на цій стадії жодні рекомендації неможливі.

(3) нітрофурантоїн 50/100 мг 1 раз на день, фосфоміцин 3 г кожні 10 днів, триметоприм 100 мг 1 раз на день, та у разі вагітності – цефалексин 125 мг/250 мг або цефаклор 250 мг 1 раз на день.

Неускладнений пієлонефрит

Неускладнений пієлонефрит визначається як пієлонефрит, що виникає у невагітних, жінок у пременопаузальному віці, без відомих урологічних аномалій або супутніх захворювань. Пієлонефрит проявляється лихоманкою (> 38 ° C), озноб, болі в боках, нудоту, блювоту або болючість при постуку-

ванні по реберно-поперековому куті, з типовими симптомами циститу або без них.

Фторхінолони та цефалоспорины залишаються незмінними рекомендованими АБП для перорального прийому при лікуванні неускладненого пієлонефриту.

Однак пероральні цефалоспорины досягають значно нижчих концентрацій в крові та сечі, ніж внутрішньовенні цефалоспорины. Слід уникати інших агентів, таких як нітрофурантоїн, пероральний фосфоміцин і півмецилінам, оскільки ці агенти не досягають адекватних рівнів концентрації ниркової тканини [25]. В умовах підвищеної чутливості до фторхінолонів або відомої резистентності інші прийнятні варіанти включають триметоприм-сульфаметоксазол (160/800 мг) або пероральний бета-лактам, якщо відомо, що уропатоген є чутливим. Якщо такі АБП використовуються у відсутності результатів антибіотикограми, слід вводити початкову внутрішньовенну дозу парентерального АБП тривалої дії (наприклад, цефтріаксон).

У пацієнтів з неускладненим пієлонефритом, які потребують госпіталізації, починати лікування слід з внутрішньовенного АБП, наприклад фторхінолон, аміноглікозид (з або без ампіциліну), або цефалоспорином з розширеним спектром дії або пеніциліном [27]. Карбапенеми використовують тільки у пацієнтів з результатами ранньої бактеріологічної культури, що свідчать про наявність мультирезистентних організмів. Вибір між цими АБП має ґрунтуватися на відомих локальних рівнях бактеріологічної чутливості та резистентності. У пацієнтів із клінічною картиною уросепсису виправдано лікування АБП із спектром дії проти ЛРС-продукуючих штамів [27]. Пацієнти, які спочатку лікувалися парентерально, та мають позитивну клінічну відповідь, можуть перейти до пероральної АБП (таблиця 4).

Таблиця 4

Пероральна терапія неускладненого пієлонефриту

АБП	Доза	Тривалість	Коментарі
Ципрофлоксацин	500-750 мг 2 рази на день	7 днів	Рівень резистентності до фторхінолонів має бути 10%
Левовфлоксацин	750мг 1 раз на день	5 днів	
Триметоприм/ сульфаметоксазол	160/800 2 рази на день	14 днів	Якщо ці препарати використовували емпірично, то початкова внутрішньовенна терапія повинна проводитися антибіотиком розширеного спектру (наприклад цефтріаксон)
Цефподоксім	200 мг 2 рази на день	10 днів	
Цефтібутен	400 мг 1 раз на день	10 днів	

Таблиця 5

Парентеральна АБП неускладненого пієлонефриту

Антибіотики	Добова доза	Коментарі
Перша лінія		
Ципрофлоксацин	400 мг двічі на добу	
Левовфлоксацин	750 мг на добу	
Цефотаксім	2 грами 3 р/день	Не вивчалось як монотерапія при гострому неускладненому пієлонефриті
Цефтріаксон	1-2 грами в день	Вивчалися нижчі дози, проте рекомендовані максимальні дози.
Друга лінія		
Цефепім	1-2 грами 2 рази на день	Вивчалися нижчі дози, проте рекомендовані максимальні дози.
Піперацилін-тазобактам	2,5-4,5 г тричі на добу	
Цефтолозам/тазобактам	1.5 грами тричі на добу	
Цефтазідім/авібактам	2.5 грами тричі на добу	
Гентаміцин	5 мг/кг на добу	Не вивчалось як монотерапія при гострому неускладненому пієлонефриті
Амікацин	15 мг/кг на добу	
Альтернативні препарати		
Імпінем/циластатін	0.5 г тричі на добу	Вибір карбапенемів тільки у пацієнтів із виявленням мульти-резистентних бактерій (ЛРС фенотип та інші).
Меропенем	1 г тричі на добу	

Ускладнені ІСС

Ускладнені ІСС зустрічаються у пацієнтів з факторами ризику (наприклад, діабетом або імуносупресією) або специфічними анатомічними або функціональними порушеннями, пов'язаними з сечовивідними шляхами (наприклад, обструкція, неповне випорожнення внаслідок дисфункції детрузора), що призводить до інфекції, що важче піддається ерадикації, ніж неускладнена інфекція.

Загальні принципи лікування ускладнених ІСС:

- Усунення та/або компенсація факторів ризику
- Препаратами емпіричної терапії є в/в аміноглікозиди з або без амоксициліну, 2-3 генерація цефалоспоринів, ампіциліни розширеного спектру дії в або без комбінації з аміноглікозидами
- Фторхінолони можуть бути рекомендовані як емпіричне лікування лише у випадку, коли стан пацієнта не є важким, і вважається безпечним починати пероральне лікування, або якщо пацієнт має анафілактичну реакцію на бета-лактамі АБП.
- Тривалість терапії 7-14 днів
- Можливі комбінації АБП:
 - Амоксицилін плюс аміноглікозид
 - 2 покоління цефалоспоринів плюс аміноглікозид
 - 3 покоління цефалоспоринів як емпірична АБП у разі системних симптомів ІСС
- Використання фторхінолонів можливе якщо:
 - Локальний рівень резистентності 10%
 - Начальна терапія проводилася фторхінолонами
 - Пацієнт не потребує госпіталізації
 - У пацієнта відомі алергічні реакції на β-лактами
 - Не використовуйте фторхінолони у пацієнтів з урологічних відділень, у пацієнтів що лікувалися фторхінолонами у попередні 6 місяців.

Таблиця 6

Лікування уросепсису

Препарат	Доза	Тривалість
Цефотаксім	2 г 3 р/день	7-10 днів, у разі необхідності або відсутності ефекту – подовження терапії
Цефтазідім	1-2 г 3 р/день	
Цефтріаксон	1-2 г на добу	

Продовження таблиці 6

Препарат	Доза	Тривалість
Цефепім	2 г 2 р/день	7-10 днів, у разі необхідності або відсутності ефекту – подовження терапії
Піперацилін-тазобактам	4,5 г тричі на добу	
Цефтолозам/тазобактам	1.5 грами тричі на добу	
Цефтазідім/авібактам	2.5 грами тричі на добу	
Гентаміцин	5 мг/кг на добу	
Амікацин	15 мг/кг на добу	
Іміпенем/циластатін	0.5 г тричі на добу	
Меропенем	1 г тричі на добу	

Конфлікт інтересів: автори заявляють, що у них немає конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника.

О.І. Чуб: концепція та ідея статті, аналіз літературних джерел;

О.В. Більченко: аналіз літературних джерел, узагальнення результатів;

О.М. Годлевська: аналіз літературних джерел, оформлення тексту роботи;

С.В. Тесленко: аналіз літературних джерел, оформлення тексту роботи.

Література (References).

1. Kolman KB. Cystitis and Pyelonephritis: Diagnosis, Treatment, and Prevention. Prim Care. 2019 Jun;46(2):191-202. doi: 10.1016/j.pop.2019.01.001
2. Pietrucha-Dilanchian P, Hooton TM. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Urinary Tract Infection. Microbiol Spectr. 2016 Dec;4(6). Available online: doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0021-2015
3. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. Infect Dis Clin North Am 2014 Mar;28(1):1-13. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.003
4. American Urology Association. 2019. Available online: <https://www.auanet.org/education/adult-uti.cfm>
5. Kolesnik MO, Stepanova NM, Lebid LO, Stashevskyi NV, Busygin YS. Adapted clinical instruction for the better practice of diagnosis, treatment and prevention of urinary tract infections in women. Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis. 2012; 2(34): 53-77. Available from: <https://ukrjnd.com.ua/index.php/journal/issue/view/12/2-34-2012-pdf> [In Ukrainian].
6. Kolesnyk M, Dudar I, Stepanova N, Fomina S, Velichko M, Shifris I, et al. Classification of the urinary tract disease. Ukrainian Journal Of Nephrology and Dialysis, 2018; 1(57):3-23. Available from <https://ukrjnd.com.ua/index.php/journal/issue/view/35/1-57-2018-pdf> [In Ukrainian].
7. Kolesnik M.O., Lishchyshyna O.M., Ablohina O.V., Berezhniak T.I., Bilenko O.V., Honchar Y.I. et al. “National registry of patients with chronic kidney disease”2014:126. Available from: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_89_Peryt_dializ_dorosli/2016_89_AKN_XXN.pdf [In Ukrainian].
8. Thomas A. Waller, MD, Sally Ann L. Pantin, MD, Ashley L. Yenior, MD, George G.A. Pujalte, MD. Urinary Tract Infection Antibiotic Resistance in the United States. Prim Care Clin Office Pract 45 (2018) 455–466. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.05.005>
9. Bader MS, Loeb M, Brooks AA. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. Postgrad Med. 2017 Mar;129(2):242-258. doi: 10.1080/00325481.2017.1246055.
10. Centres for Disease Control and Prevention. available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/resources/publications.html>
11. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. Stockholm: ECDC; 2018 Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>
12. Chub O. I., Bilchenko O.V., Teslenko S.V. Bacterial susceptibility-resistance levels of chronic pyelonephritis pathogens’, depending on expres-

- sion of different types of plasmid-mediated resistance gene. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2017; №2(54): c. 33-39 doi: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2\(54\).2017.07](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2(54).2017.07)
13. *Lavrenchuk O., Bagdasarova I.* Evaluation of the microbial profile and antibiotic resistance of bacteria causing urinary tract infection in the children of Kiev region. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2016; №3(51):C.43-49. doi: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3\(51\).2016.07](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3(51).2016.07)
 14. *Ribero Pombo MH, Gandra S, Thompson D, Lamkang A, Pulcini C, Laxminarayan R.* Global Core Standards for Hospital Antimicrobial Stewardship Programs: International Perspectives and Future Directions. Doha, Qatar: World Innovation Summit for Health, 2018. 52 p. Available from: <https://cddep.org/publications/checklist-for-hospital-antimicrobial-stewardship-programming/>
 15. Antibiotic Use in the United States, 2017: Progress and Opportunities is a publication of the National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases within the Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2017. Available from: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/stewardship-report/pdf/stewardship-report.pdf>
 16. WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/who-amr-amc-report-20181109.pdf
 17. *Gelband H, et al.* The state of the world's antibiotics 2015. Annual Report of World Health Organization. – 2015:84. Available online: https://cddep.org/sites/default/files/swa_2015_final.pdf
 18. Annual report of CDC: Antibiotic Rx in Hospitals: Proceed with Caution (2014). Available from: <https://www.cdc.gov/vitalsigns/antibiotic-prescribing-practices/index.html>
 19. Annual report of CDC: Stop Spread of Antibiotic Resistance (2015). Available from: <https://www.cdc.gov/vitalsigns/stop-spread/index.html>
 20. Annual report of CDC: Protect Patients from Antibiotic Resistance (2016) Available from: <https://www.cdc.gov/vitalsigns/protect-patients/index.html>
 21. Annual report of CDC: Antibiotic Stewardship Report (2017) Available from: <https://www.cdc.gov/getsmart/stewardship-report/index.html>
 22. Annual report of CDC: Vital Signs Report: Containing Unusual Resistance (2018) Available from: <https://www.cdc.gov/vitalsigns/containing-unusual-resistance/index.html>
 23. *Bonkat (Chair) G, Bartoletti R R, Bruyre F, Cai T, Geerlings S E, K ves B, et al.* Guidelines on Urological infections. European Association of Urology 2019: 60 p. Available from: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
 24. *Cai T, et al.* The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: To treat or not to treat? *Clin Infect Dis*, 2012. 55: 771. doi: 10.1093/cid/cis534.
 25. *Gupta K.* International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*, 2011. 52: e103. doi: 10.1093/cid/ciq257.
 26. *Madersbacher, H.,* GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminoglycans--a review. *Neurourol Urodyn*, 2013. 32: 9-18. doi: 10.1002/nau.22256.
 27. *Hooton, T.M.* Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med*, 2012. 366:1028. doi: 10.1056/NEJMcp1104429.