

морфина сульфата, также широко применяемого для лечения хронической боли в онкологии. В табл. 2 представлены дозовые соотношения для обоих препаратов, на которые необходимо ориентироваться при замене одного препарата другим.

Сравнение фармакокинетических параметров ТТС Фендивия и ТТС Дюрогезик-матрикс [7] показало их статистически достоверную близость. Для клинической практики это значит, что Фендивия может заменить Дюрогезик-матрикс без каких-либо негативных последствий для пациента с точки зрения как терапевтической активности, так и переносимости. Фендивия, как и другие ТТС с фентанилом, отличается хорошим уровнем переносимости, вызывая в качестве побочных эффектов преимущественно тошноту, запоры и сонливость, частота которых ниже, чем при использовании эквивалентных доз морфина сульфата. Риск развития психической зависимости у пациентов с интенсивной хронической болью при использовании ТТС значительно меньше, чем при использовании парентерально вводимых опиоидов.

Таким образом, ТТС с фентанилом, в том числе препарат Фендивия, представляют собой высокотехнологичные лекарственные формы сильных опиоидов, отличающиеся мощным анальгетическим действием и достаточным уровнем безопасности. Внедрение этих лекарственных форм значительно улучшает состояние больных с интенсивной хронической болью и качество их жизни.

Литература

1. Аняньева Л.П. Применение наркотических анальгетиков при лечении хронической неонкологической боли // Рус. мед. журн. – 2008;16, специальный выпуск.
2. Исакова М.Е. Адекватная терапия хронической боли в онкологии // Сопроводительная терапия в онкологии. – 2007; 1–2: 70–73.
3. Новиков Г.А., Осипова Н.А. Лечение хронической боли онкологического генеза: учебное пособие. – М., 2005. – 83 с.
4. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В. Принципы клинического применения наркотических и ненаркотических анальгетических средств при острой и хронической боли: метод. указания. – М., 2005. – 79 с.
5. Пчелинцев М.В., Звартау Э.Э. Применение сильных опиоидов в Санкт-Петербурге. Фармакоэпидемиологические показатели, сопоставления, тенденции, проблемы // Рос. журн. боли. – 2010; 1: 15–20.
6. Freyhagen R., von Giesen H., Busche P. et al. Switching from reservoir to matrix systems for the transdermal delivery of fentanyl: a prospective, multicenter pilot study in outpatients with chronic pain // J. Pain. Symptom Manage. – 2005; 30 (3): 289–297.
7. Kress H., Boss H., Delvin T. et al. Transdermal fentanyl matrix patches Matrifen and Durogesic DTrans are bioequivalent // Eur. J. Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2010; 75: 225–231.
8. Langford R., McKenna F., Ratcliffe S. et al. Transdermal Fentanyl for Improvement of Pain and Functioning in Osteoarthritis // Arthritis & Rheumatism. – 2006; 54 (6): 1829–1837.
9. Marier J., Lor M., Potvin D. et al. Pharmacokinetics, tolerability, and performance of a novel matrix transdermal delivery system of fentanyl relative to the commercially available reservoir formulation in healthy subjects // J. Clin. Pharmacol. – 2006; 46 (6): 642–653.
10. Marier J., Lor M., Morin J. et al. Comparative bioequivalence study between a novel matrix transdermal delivery system of fentanyl and a commercially available reservoir formulation // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2007; 63 (1): 121–124.
11. Mystakidou K., Parpa E., Tsilika E. et al. Pain management of cancer patients with transdermal fentanyl: a study of 1828 step I, II, & III transfers // J. Pain. – 2004; 5: 119–132.
12. Ponzovsky A., Marom E., Zeldin A. Cherny NI (2011) Trends in opioid analgesics consumption, Israel, 2000–2008 // Eur. J. Clin. Pharmacol. – год; 67 (2): 165–168.
13. Radbruch L., Elsner F. Clinical experience with transdermal fentanyl for the treatment of cancer pain in Germany // Keio J. Med. – 2004; 53: 23–29.
14. Sathyan G., Guo C., Sivakumar K. et al. Evaluation of the bioequivalence of two transdermal fentanyl systems following single and repeat applications // Curr. Med. Res. Opin. – 2005; 21 (12): 1961–1968.
15. Simpson R., Edmondson E., Constant C. et al. Transdermal fentanyl as treatment for chronic low back pain // Pain Symptom Manage. – 1997; 14 (4): 218–224.
16. Skaer T. Transdermal opioids for cancer pain // Health Qual. Life Outcomes. – 2006; 4: 24.
17. Theoridis T., Waap I., Schwalen S. et al. Fentanyl – TTS in the treatment of pain caused by arthrosis // Z. Orthop. Ihre Grenzgeb. – 2003; 141 (2): 217–222.
18. Varvel J., Shafer S., Hwang S. et al. Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl // Anesthesiology. – 1989; 43: 155–162.

FENTANYL TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEMS FOR CHRONIC PAIN

M. Pchelintsev¹, Candidate of Medical Sciences; G. Abuzarova², Candidate of Medical Sciences

¹Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University; ²P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Ministry of Health and Social Development of Russia, Moscow
The paper gives data on the specific features and possibilities of using fentanyl as a transdermal formulation. It discusses the advantages and design features of Fendivia, a new fentanyl transdermal therapeutic system.

Key words: strong opioids, pain, fentanyl, transdermal therapeutic systems.

БЕССИМПТОМНАЯ БАКТЕРИУРИЯ: ЛЕЧИТЬ ИЛИ НЕ ЛЕЧИТЬ?

Г. Волгина, доктор медицинских наук, профессор,
М. Гаджикулиева, кандидат медицинских наук, Е. Волосожар
МГМСУ, Госпиталь для ветеранов войн № 2, Москва
E-mail: madina67@mail.ru

В соответствии с современными принципами ведения больных бессимптомной бактериурией (ББ) лечение оправданно при ББ у беременных, пациентов перед предстоящими инструментальными исследованиями, операциями на мочеполовой системе, в связи с подготовкой к трансплантации почки, а также у женщин с сохраняющейся ББ после удаления мочевого катетера.

Ключевые слова: инфекция мочевых путей, бактериурия, антибактериальная терапия.

Колонизация мочевыводящих путей и, соответственно, наличие бактерий в моче без клинических проявлений определяются как бессимптомная бактериурия (ББ), или бессимптомная инфекция мочевых путей (ИМП). ББ — одна из наиболее частых клинических ситуаций, с которыми встречаются врачи разных специальностей.

Актуальность проблемы диктует целесообразность освещения основных положений по тактике ведения пациентов с ББ на основании практических рекомендаций Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America — IDSA) [10]. Критерии IDSA разработаны на основе четкой методической стратификации всех признаков в соответствии с уровнем доказательности (табл. 1).

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ББ

ББ в популяции встречается часто, но ее распространенность широко варьирует в зависимости от пола, возраста, половой активности, функциональных и структурных нарушений в мочевыделительной системе, ассоциированных состояний и заболеваний (табл. 2).

В раннем периоде детства ББ выявляют чрезвычайно редко. У мальчиков в возрасте до 5 лет она составляет 0,001% и, как правило, возникает при анатомических отклонениях со стороны мочевыделительной системы. ББ редко встречается у молодых здоровых мужчин, но у пожилых ее распространенность увеличивается от 3,6 до 19% — преимущественно вследствие нарушения пассажа мочи, обусловленного гиперплазией предстательной железы [2, 9, 12].

Среди представительниц женского пола частота ББ также увеличивается с возрастом — от 1% среди школьниц до 16% и выше — у женщин 70 лет и старше. У молодых женщин она тесно связана с сексуальной активностью (так, в пременопаузальном периоде ББ выявляют у 5% здоровых замужних женщин и только у 0,7% монахинь). У беременных женщин частота ББ варьирует от 2 до 9% и более (в зависимости от социально-экономического положения

пациентки) и у большинства отражает имевшуюся до беременности колонизацию микроорганизмами периуретральной области.

Бактериурия характерна для женщин с СД; она в несколько раз выше (9–27%), чем у здоровых женщин; коррелирует с длительностью заболевания и наличием осложнений СД больше, чем с метаболическими параметрами контроля диабета. У мужчин с СД и без диабета различий в частоте ББ в соответствующих возрастных группах не установлено [3, 4].

ББ и лейкоцитирию с большой частотой выявляют у пациентов, находящихся на диализе (28%); это обусловлено уменьшением продукции мочи и недостаточно адекватным ополаскиванием мочевого пузыря, что способствует росту бактерий, а также характерно для пациентов с повреждениями спинного мозга, нарушениями функции мочевого пузыря или стоящими катетерами. Так, при кратковременных уретральных катетерах ее частота составляет 9–23%, при длительных или уретральных стентах – 100% случаев [15].

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БАКТЕРИУРИИ

По существу, ББ представляет собой микробиологический диагноз, который основывается на исследовании мочи, собранной с максимальным соблюдением стерильности и доставленной в лабораторию в предельно короткие сроки, что позволяет в наибольшей степени ограничить рост бактерий (А-II).

У здорового человека моча в почках и мочевом пузыре стерильна, но появление бактерий не обязательно свидетельствует о наличии инфекционного заболевания. Например, при мочеиспускании в мочу попадают непатогенные микробы из нестерильного нижнего отдела уретры. Другие причины появления бактерий без наличия ИМП обусловлены длительным стоянием мочи до проведения анализа (размножение бактерий) и несоблюдением гигиенических условий сбора мочи (поступление бактерий с наружных половых органов).

Для выявления бактерий в моче существуют ориентировочные методы (химические тесты, микроскопия) и бактериологические тесты (посев мочи на стерильность).

Бактериурия при микроскопии мочи выявляется, если в поле зрения микроскопа при увеличении $\times 400$ обнаруживаются 1 и более бактерий, что предполагает рост колоний в культуре, превышающий 10^5 бактерий в 1 мл мочи. Чувствительность теста составляет 61–88%, специфичность – 65–94%.

Золотым стандартом в диагностике ИМП считают посев мочи, который проводят с целью идентификации возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам. Бактериурию оценивают в зависимости от количества колониеобразующих единиц (КОЕ) микробов в единице объема, способа получения материала для исследования, конкретного заболевания и пола пациента.

Критерии диагноза ББ. Согласно рекомендациям IDSA, диагноз ББ без признаков ИМП может быть установлен в следующих случаях:

- у женщин при выделении одного и того же штамма бактерий в количестве 10^5 КОЕ/мл в не менее чем в 2 последовательно асептически собранных образцах средней порции мочи с промежутком более 24 ч (B-II);
- у мужчин при однократном выделении бактериального штамма в количестве 10^5 КОЕ/мл в анализе мочи (B-III);
- у лиц того и другого пола в образце мочи, полученной при катетеризации мочевого пузыря, при однократном выделении бактериального штамма в количестве $\geq 10^2$ КОЕ/мл (A-II).

У больных хроническими заболеваниями почек, с затрудненным мочеиспусканием, а также некоторыми нетипичными микроорганизмами (например, *Proteus*, *S. saprophyticus* и разновидности *Candida*) количественные критерии бактериурии ниже ($\leq 10^4$ КОЕ/мл).

Критерием диагностически значимой бактериурии из-бран показатель 10^5 КОЕ/мл (повторно с различными интервалами до 1 нед), потому что именно это число достоверно (95%) подтверждает наличие бактериурии при свободном мочеиспускании. Исследования последних лет показали, что если у женщин в 2 анализах выявляется ББ, то и 3-й статистически достоверно (95%) подтверждает полученный ре-

Таблица 1

Градационная система оценки рекомендаций в клинических руководствах, предложенная IDSA и Службой здравоохранения США

Степень, категория	Клиническое обоснование
<i>Степень обоснованности к применению</i>	
A	Убедительные данные для применения; всегда должны учитываться
B	Данные средней степени убедительности; как правило, должны учитываться
C	Неубедительные данные для применения; на усмотрение
D	Данные средней степени убедительности против применения; как правило, не должны учитываться
E	Убедительные данные против применения; никогда не должны учитываться
<i>Категория доказательности</i>	
I	Данные, полученные в результате 1 и более правильно рандомизированного контролируемого исследования
II	Данные, полученные в результате 1 и более правильно разработанного нерандомизированного клинического исследования; когортного исследования или исследования методом «случай–контроль» (желательно более 1 центра); множественного исследования через определенные промежутки времени; впечатляющих результатов, полученных в неконтролируемых экспериментах
III	Данные, основанные на мнении уважаемых специалистов, клиническом опыте, представленные в публикациях или отчетах экспертных комиссий

зультат, а у мужчин достаточно 1 положительного анализа (98%). Отметим, что не обязательно 2-й анализ делать на следующий день (достаточно исследовать другое независимое мочеиспускание). Бактериурия у мужчин с 10^3 КОЕ/мл также является достоверной (97%), но у них, как правило, отмечаются симптомы заболеваний мочеполового тракта, поэтому данная бактериурия не относится к бессимптомной.

МИКРОБИОЛОГИЯ ББ

При бактериурии обычно превалирует какой-либо один вид бактерий; наличие 2 и более видов скорее свидетельствует о контаминации мочи флорой аногенитальной зоны при неправильном взятии пробы – ложной бактериурии ($<10^5$ КОЕ/мл).

Таблица 2

Распространенность ББ в популяции	
Группы населения	Распространенность, %
Женщины: здоровые женщины в пременопаузе	1,0–5,0
женщины в возрасте >50–70 лет в постменопаузе	2,8–8,6
беременные женщины	1,9–9,5
Пожилые пациенты >70 лет, живущие в обществе (женщины/мужчины)	10,8–16,0/3,6–19,0
Пожилые пациенты в домах престарелых (женщины/мужчины)	25–50/15–40
Пожилые пациенты, требующие долгосрочной медицинской помощи (женщины/мужчины)	25,0–50,0/15,0–40,0
Пациенты с сахарным диабетом (женщины/мужчины)	9,0–27,0/0,7–11
Пациенты с повреждениями спинного мозга: с непостоянным катетером со сфинктеротомией и презервативным катетером	23,0–89,0
пациенты на гемодиализе	57,0 28,0
Пациенты с постоянным катетером (краткосрочным/долгосрочным)	9,0–23,0/100

Таблица 3

Резистентность <i>E. coli</i> к пероральным антибиотикам при неосложненной ИМП, %		
Антибиотик	Беременные с ИМП (n=117)	Взрослые с ИМП (n=428)
Ампициллин (амоксициллин)	31,6	37,1
Амоксициллин/клавуланат	3,4	2,6
Цефуроксим	3,4	2,4
Ко-тримоксазол	14,5	21
Нитрофурантоин	4,3	1,2
Налидиксовая кислота	–	6,9
Ципрофлоксацин	–	4,3
Фосфомицин	0	0
Нитроксилин	–	92,91

У женщин наиболее часто высеваются штаммы *E. coli* (около 80%), которые характеризуются меньшей вирулентностью, чем выделенные от пациенток, страдающих клинически выраженной ИМП. Другие представители *Enterobacteriaceae* (такие, как *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus species*, *Enterobacter* spp., *S. Saprophyticus*) высеваются реже. В качестве возможных факторов риска рекуррентных форм ИМП в период беременности отмечают *Proteus mirabilis* и *Enterococcus faecalis*.

Для мужчин при ББ наиболее характерно выделение *Proteus mirabilis*, а также коагулазонегативных стафилококков, грамотрицательных микроорганизмов и *Enterococcus* spp. При наличии постоянного катетера независимо от пола обычно отмечается полимикробная бактериурия и наиболее часто в этих случаях высевают *Pseudomonas aeruginosa* и уреазопро-дуцирующие микроорганизмы (*P. mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Morganella morganii*).

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ББ

Анализ результатов исследований позволил рабочей группе IDSA прийти к заключению о нецелесообразности скрининга и лечения ББ у следующих категорий пациентов:

- женщины в пременопаузе, не беременные (А-I);
- женщины с СД (А-I);
- пожилые, живущие дома (А-II);
- госпитализированные пожилые пациенты (А-I);
- пациенты с повреждением спинного мозга (А-II);
- пациенты с мочевым катетером (А-I).

Для пациентов с трансплантированной почкой или другими трансплантированными органами рекомендаций за или против проведения скрининга или лечения ББ нет (С-III).

Обязательный скрининг и лечение ББ рекомендуется:

- беременным женщинам (А-I);
- перед операциями на мочевых путях и половых органах (А-I), инструментальными исследованиями и манипуляциями, при которых возможны кровотечение и повреждение слизистой оболочки с повторной катетеризацией мочевого пузыря (А-III);
- антибактериальную терапию нужно начинать незадолго до операции; после операции терапию не продолжают при отсутствии других показаний (например, катетер *in situ*) (А-II);
- при сохранении катетерассоциированной бактериурии у женщин спустя 48 ч после удаления катетера (В-I);
- диализным пациентам с ББ перед операцией трансплантации почки во время, когда они подвергаются агрессивным урологическим диагностическим процедурам, и с целью профилактики септических осложнений на фоне последующей иммуносупрессивной терапии.

Установлено, что обследование и лечение пациентов с ББ перед операцией почечной трансплантации дает достоверно положительные результаты, но лечение ББ после операции не влияет ни на выживаемость трансплантата, ни на развитие криза отторжения.

БЕРЕМЕННЫЕ ЖЕНЩИНЫ

Анализ многочисленных независимых исследований показал, что ИМП могут быть причиной ряда серьезных осложнений беременности и родов. Так, у беременных женщин с ИМП повышается риск преждевременных родов (в 1,5–2 раза), нежела-

тельных исходов для плода, в частности рождения недоношенных детей с низкой массой тела, развития пиелонефрита (в 20–30 раз) по сравнению с частотой у женщин без бактериурии [5, 8].

В систематическом Кокрановском обзоре 14 рандомизированных контролируемых исследований у беременных женщин с выявленной во время дородового скрининга ББ сравнивали результаты антибиотикотерапии с плацебо или отсутствием лечения [13]. Анализ показал эффективность антибиотикотерапии в устранении бактериурии (относительный риск (ОР) – 0,25, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,14–0,48), снижении риска развития пиелонефрита до 1–4% (ОР – 0,23, 95% ДИ – 0,13–0,41) и преждевременных родов. Антибиотикотерапия также ассоциировалась со снижением числа новорожденных с низкой массой тела (ОР – 0,66, 95% ДИ – 0,49–0,89), что согласуется с современными теориями о роли инфекции в нежелательных исходах беременности.

Приведенные данные подтвердили целесообразность установившейся в последние годы в развитых странах практики скрининговых обследований с выделением культуры мочи и лечения беременных с ИМП, что приносит положительные результаты.

Американская ассоциация акушеров и гинекологов рекомендует бактериологическое исследование мочи между 12-й и 16-й неделями беременности и лечение в случае положительного ответа (А-I). Повторное бактериологическое исследование мочи необходимо в течение III триместра в связи с возможным риском у пролеченных пациенток рецидива ББ даже в отсутствие симптомов ИМП. Дальнейшее обследование беременных женщин, у которых при скрининге не обнаружена ББ, не рекомендуется [10, 14].

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ББ

При назначении антибактериальной терапии следует учитывать результаты микробиологического посева мочи, антимикробную активность и резистентность, так как эмпирическая терапия у пациентов с ББ не проводится. С учетом того, что большая часть микроорганизмов является внебольничными штаммами, высокий уровень антибиотикорезистентности не ожидается. В то же время следует учитывать, что в последние годы во многих странах мира отмечается тенденция к значительному повышению устойчивости микрофлоры к ампициллину, амоксициллину, амоксициллин/клавуланату, ампициллин/сульбактаму, ко-тримоксазолу и нефторированным хинолонам (налиндиксовая кислота, пипемидиевая кислота). Необходимо иметь в виду и тот факт, что частота выделения в разных странах уропатогенной кишечной палочки, резистентной к данным препаратам, имеет значимые различия. В связи с этим для рационального выбора антибактериальной терапии необходимо использовать локальные данные по устойчивости уропатогенов.

Считается, если уровень резистентности уропатогенных штаммов *E. coli* к антибиотику составляет в регионе более 10–20%, это является предпосылкой к ограничению его использования как препарата выбора. Было показано, что при использовании ко-тримоксазола для терапии неосложненных ИМП, вызванных устойчивыми к этому антибиотику штаммами *E. coli*, клиническая и микробиологическая эффективность терапии снижается в 2 раза. Уровень резистентности внебольничных штаммов *E. coli*, по данным исследования, проведенного в России, представлен в табл. 3 [1].

В связи с тем что при ББ микроорганизмы колонизируют исключительно слизистые оболочки (без глубокого

проникновения в ткани), антибиотик должен создавать высокие концентрации в моче. С этих позиций с учетом уровня природной активности и приобретенной устойчивости для лечения ББ предпочтительно использовать в качестве препаратов 1-й линии фторированные хинолоны, а 2-й линии – нитрофураны. Данные препараты не создают в других тканях терапевтических концентраций, поэтому их применение сопровождается меньшим риском селекции резистентных штаммов микроорганизмов в популяции и нарушениями биоценоза макроорганизма [1]. Однако анализ ряда исследований показал, что при наблюдении в течение 4–6 нед более эффективным оказывается ципрофлоксацин.

В качестве препарата 2-й линии рекомендуется также фосфомицин, который препятствует адгезии микроорганизмов *E. coli* и *Enterococcus* spp. к уротелию и создает длительно сохраняющиеся высокие концентрации в моче после однократного приема. Важно подчеркнуть отсутствие феномена перекрестной устойчивости между монуралом и соединениями, принадлежащими к другим группам, – β-лактамами, цефалоспоридами и др. Однократный прием 3,0 г фосфомицина столь же эффективен в эрадикации возбудителя, как 7-дневный прием нитрофурантоина. Увеличение продолжительности приема фосфомицина не дает существенного прироста его эффективности, и однократная доза препарата, действующая в течение 10 дней, приводит к эрадикации возбудителя в 63%, а ципрофлоксацин – в 89% случаев.

Цефалоспорины (цефалексин, цефутоксим и цефиксим) также можно использовать в качестве препаратов 2-й линии. Хорошая чувствительность сохраняется к цефалоспоридам III поколения, однако они характеризуются слабой активностью в отношении стафилококков и отсутствием таковой против энтерококков. Отметим, что широкий спектр антибактериальной активности часто приводит к развитию неблагоприятных побочных эффектов, в связи с чем такие препараты следует использовать при невозможности применения или неэффективности препаратов 1-й линии.

Продолжительность курса антибактериальной терапии ББ составляет от 1 дня (фосфомицин) до 3–7 дней – в зависимости от клинической ситуации. При рецидивах повторно проводят лечение в течение 7–10 дней. При ББ, возникшей после катетеризации мочевого пузыря, назначают однократный прием антибиотика.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ББ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Беременных с ББ или клиническими проявлениями ИМП необходимо пролечить и периодически обследовать на протяжении всей беременности (А-III). При выборе антимикробного препарата следует учитывать его безопасность для плода, высокую активность и низкий уровень резистентности возбудителя к препарату см. табл. 3, концентрацию препарата в моче и комплаентность. Во всем мире широко используются категориями риска применения лекарственных средств, которые включают вопросы переносимости и безопасности препаратов во время беременности и лактации. Рекомендации разработаны Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) (табл. 4). Выбор препаратов, которые можно назначать во время беременности, ограничен. Если нет объективной информации, подтверждающей безопасность применения лекарственного средства при беременности или

лактации, назначать его не следует [7, 11]. Наиболее эффективный и безопасный режим антибактериальной терапии ББ при беременности неясен [5].

Таблица 4

Категории риска применения лекарственных средств при беременности и лактации (FDA, США)

Категория риска	Клиническое обоснование
A	В результате адекватных строго контролируемых исследований не выявлено риска неблагоприятного действия на плод в I триместре беременности, нет данных, свидетельствующих о подобном риске в последующих триместрах
B	Изучение репродукции на животных не выявило риска неблагоприятного действия на плод, но адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено
C	Изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено, однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственного средства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск
D	Имеются доказательства риска неблагоприятного действия на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике, однако потенциальная польза, связанная с применением данной группы лекарственных средств у беременных, может оправдывать их использование, несмотря на возможный риск
X	Изучение репродукции на животных показало высокий риск развития врожденных аномалий или стойких повреждений плода, противопоказаны при беременности

Таблица 5

Категории риска применения антимикробных препаратов при беременности или грудном вскармливании в случае ИМП (FDA, США)

Антимикробный препарат	Категории риска
Пенициллины: амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, ампициллин	B
Цефалоспорины: цефуроксим, цефалексин	B
Фосфомицин	B
Нитрофурантоин	B
Макролиды: азитромицин, джозамицин (при хламидийной инфекции)	B
Кларитромицин, мидекамицин, рокситромицин	C
Фторхинолоны: ципрофлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин, норфлоксацин	C
Триметоприм	C, D в I триместре
Триметоприм/сульфаметоксазол	C, D в III триместре

Согласно Рекомендациям Европейской и Американской урологических ассоциаций, для лечения неосложненных ИМП у беременных женщин перорально применяют антибактериальные препараты, которые относятся к категории риска В: пенициллины и их производные, цефалоспорины, нитрофурантоин и фосфомицин трометамол. Наиболее безопасной группой антибактериальных препаратов являются β-лактамы. Кроме того, β-лактамы обычно не в состоянии ликвидировать патогенные микроорганизмы в периуретральной и перивагинальной области, что увеличивает риск реинфекции, а цефалексин не активен в отношении *Enterococcus spp.*

Для лечения ББ у беременных женщин может быть использован амоксициллин/клавуланат, но предпочтение следует отдавать фосфомицин трометамолу, учитывая высокую распространенность штаммов *E. coli*, резистентных к аминопенициллинам. Устойчивость внебольничных штаммов *E. coli* к амоксициллину/ампициллину в России составляет 31,6%, что следует учитывать при выборе препарата [1].

Среди цефалоспоринов рассматривают препараты I, II поколения (цефазолин, цефокситин, цефуроским, цефметазол, цефалотин) и III поколения (цефиксим) как эффективные и достаточно безопасные при лечении беременных женщин. Нитрофурантоин применяют в течение 7 дней и только до 36-й недели гестации.

К антибактериальным препаратам, абсолютно противопоказанным при гестации, относятся:

- фторхинолоны, которые оказывают повреждающее действие на хрящевую ткань суставов и могут вызвать развитие артропатий у плода;
- оксолиновая кислота (грамурин) и пипемидиновая кислота (пимидель, палин, уропимид), которые повышают риск фетотоксических эффектов;
- тетрациклины, которые повышают частоту дефектов формирования скелета у плода, а также зубной эмали, вызывают желто-коричневое окрашивание зубов.

Следует соблюдать осторожность при назначении:

- ко-тримоксазола, так как триметоприм, являясь антифолатным агентом, может влиять на развитие нервной трубки в ранние сроки беременности, а при назначении препарата в III триместре возникает риск развития гипербилирубинемии и ядерной желтухи новорожденных. Данная группа лекарственных средств относится к категории риска С и их назначение возможно только во II триместре беременности. Однако с учетом резистентности к ко-тримоксазолу (от 14,5 до 21%) и риска побочных эффектов применять его нецелесообразно;
- нитрофурантоина, который после 36-й недели гестации может стать причиной редкого, но серьезного осложнения, связанного с развитием гемолитической анемии у плода и новорожденного при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- аминогликозидов — из-за риска ото- и нефротоксичности, нарушения нейромышечного проведения, повреждения VIII пары черепных нервов у плода. Безопасность применения других аминогликозидов (тобрамицин, канамицин, амикацин) при гестации исследована недостаточно;
- нитроксолина (5-нитрокс, 5-НОК) — из-за эмбриотоксического эффекта в I триместре, возможного токсического влияния на печень плода при применении препа-

СОВРЕМЕННЫЕ СПАЗМОЛИТИКИ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Н. Дехнич, кандидат медицинских наук

СГМА, Смоленск

E-mail: n.dekhnich@mail.ru

При заболеваниях органов пищеварения спазм гладкомышечных клеток внутренних органов лежит в основе как хронического, так и острого болевого синдрома, что обуславливает частое применение спазмолитических препаратов. Представлены результаты клинических исследований применения современных спазмолитиков.

Ключевые слова: спазмолитики, эффективность, нежелательные лекарственные реакции.

Спазмолитики принадлежат к числу препаратов, часто используемых в гастроэнтерологии. История применения алкалоидов, оказывающих спазмолитическое действие и содержащихся в растениях семейства пасленовых, насчитывает несколько веков. Впервые белладонна упомянута как лекарственное растение в травнике Фокса, изданном во второй половине XV века. Естественным биологически активным алкалоидом, содержащимся в растениях семейства пасленовых, является гиосциамин, при химическом синтезе которого образуется рацемическая форма – атропин.

Ранее атропин широко использовали в анестезиологической практике перед наркозом и операцией для предупреждения бронхиолоспазма, ларингоспазма, ограничения секреции слюнных и бронхиальных желез, а также для уменьшения выраженности рефлекторных реакций, связанных с возбуждением блуждающего нерва. По-прежнему атропин, хотя и относительно редко, применяется в офтальмологии и кардиологии. Однако использование его в гастроэнтерологической практике с целью купирования висцеральной абдоминальной боли сопровождается развитием частых нежелательных лекарственных реакций (НЛР), таких как мидриаз, паралич аккомодации, обострение глаукомы, сухость слизистой оболочки полости рта, атония кишечника и мочевого пузыря, тахикардия и т.д. [4], что заставляет клинициста выбирать из большого арсенала спазмолитических лекарственных средств более безопасные препараты.

По механизму действия спазмолитики подразделяют на нейротропные и миотропные [3]:

- нейротропные (алкалоиды, центральные М-холиноблокаторы, периферические М-холиноблокаторы);
- миотропные (блокаторы кальциевых каналов, блокаторы натриевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, донаторы оксида азота).

Нейротропные спазмолитики блокируют М-холинорецепторы гладких мышечных клеток, снижая тонус и фазические сокращения миоцитов полых органов, что уменьшает внутрипросветное давление и устраняет ощущение боли. Кроме того, как и все спазмолитики, М-холиноблокаторы способствуют восстановлению пассажа содержимого полого органа, улучшая кровоснабжение его стенки.

рата в конце беременности, вызывает периферические полиневриты и атрофию зрительного нерва, устойчивость почти 93%, запрещен в подавляющем большинстве стран.

В последнее десятилетие рекомендации по длительности и кратности применения antimicrobных препаратов претерпели существенные изменения. Прежние исследования предлагали обычно продолжать антибактериальную терапию на протяжении всей беременности, однако при анализе результатов современных исследований достоверных различий в частоте симптоматической, персистирующей или рецидивирующей ИМП при назначении антибактериальных препаратов коротким или продолжительным курсами не было установлено.

Беременным женщинам с ББ IDSA рекомендует курс антибактериальной терапии от 3 до 7 дней (А-III) или однократный прием фосфомицин трометамола, который снижает риск симптоматической ИМП на 80–90%.

При неудачном повторном курсе терапии предлагаются следующие стратегические подходы – проведение супрессивной (низкодозовой) антибактериальной терапии до родов и в течение 2 нед родов с ежемесячным бактериологическим контролем, исключение осложненных форм ИМП.

Таким образом, лечение ББ оправданно у беременных женщин, перед инструментальными исследованиями, операциями на мочеполовой системе и перед трансплантацией почки, у женщин с сохраняющейся бактериурией после удаления мочевого катетера.

Литература

1. Рафальский В.В., Чилова Р.А., Ищенко А.И. Инфекции мочевыводящих путей у беременных: антибиотикорезистентность, анализ практики выбора антибактериальной терапии в России // Эффектив. фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2006; № 20–24.
2. Abrutyn E., Mossey J., Berlin J. et al. Does asymptomatic bacteriuria predict mortality and does antimicrobial treatment reduce mortality in elderly ambulatory women? // Ann. Intern. Med. – 1994; 120: 827–833.
3. Car J. Urinary tract infections in women: diagnosis and management in primary care // BMJ. – 2006; 332: 94–97.
4. Geerlings S., Stolk R., Camps M. et al. Consequences of asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus // Arch. Intern. Med. – 2001; 161: 1421–1427.
5. Guinto V., De Guia B., Festin M. et al. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy // Cochrane Database Syst Rev. – 2010; 9: CD007855.
6. Harding G., Zhanell G., Nicolle L. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group // N. Engl. J. Med. – 2002; 347: 1576–1583.
7. Huang E., Stafford R. National Patterns in the Treatment of Urinary Tract Infections in Women by Ambulatory Care Physicians // Arch. Intern. Med. – 2002; 162: 41–47.
8. Moher D., Schulz K., Altman D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. CONSORT Group (Consolidated Standards of Reporting Trials) // Ann. Intern. Med. – 2001; 134: 657–662.
9. Nicolle L. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat // Infect. Dis. Clin. North. Am. – 2003; 17: 367–394.
10. Nicolle L., Bradley S., Colgan R. et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults // Clin. Infect. Dis. – 2005; 40: 643–654.
11. Nicolle L. Asymptomatic urinary tract infection is unlikely to cause proteinuria or microalbuminuria // Nat. Clin. Pract. Nephrol. – 2007; 3: 242–243.
12. Nys S., T. van Merode, Bartelds A. Urinary tract infections in general practice patients: diagnostic tests versus bacteriological culture // J. Antimicrob. Chemother. – 2006; 57 (5): 955–958.
13. Smail F., Vazquez J. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007; 2: CD 000490.
14. Uncu Y., Uncu G., Esmer A. et al. Should asymptomatic bacteriuria be screened in pregnancy? // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2002; 29: 281–285.
15. Waites K., Canupp K., DeVivo M. Epidemiology and risk factors for urinary tract infection following spinal cord injury // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 1993; 74: 691–695.

ASYMPTOMATIC BACTERIURIA: TO TREAT OR NOT TO TREAT?

Professor G. Volgina, MD; M. Gadzhikuliyaeva, Candidate of Medical Sciences; E. Volosozhar
Moscow State University of Medicine and Dentistry, War Veteran Hospital Two, Moscow

In accordance with the current principles of management in patients with asymptomatic bacteriuria (AB), its treatment is warranted at pregnant women, patients prior to instrumental studies, urinary system surgery, in view of the preparation to renal transplantation, and in women with remaining AB after urinary catheter removal.

Key words: urinary tract infection, bacteriuria, antibacterial therapy.