

Современный подход к эмпирической антибиотикотерапии в урологии

8-9 апреля 2013 года в г. Киеве была проведена научно-практическая конференция с участием международных специалистов «Лапароскопия и ретроперитонеоскопия в урологии». Мероприятие состоялось при поддержке Министерства здравоохранения Украины, Национальной академии медицинских наук, Ассоциации урологов Украины и ГУ «Институт урологии НАМН Украины». Его основной целью были обмен опытом и обучение специалистов современным лапароскопическим и эндовидеоскопическим методикам в урологии. Во время конференции проходила онлайн-трансляция лапароскопических и эндовидеоскопических вмешательств (мастер-классов) из операционных института. Были представлены сложные клинические случаи онкоурологического профиля (рак предстательной железы, почки и надпочечника), врожденных пороков развития (стриктура пиелoureтерального сегмента, нефроптоз) и ятрогенных осложнений (мочепузырно-влагалищный свищ). Кроме того, участники конференции прослушали несколько интересных теоретических лекций. Одна из них была прочитана заведующим отделом воспалительных заболеваний ГУ «Институт урологии НАМН Украины», заведующим кафедрой урологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктором медицинских наук, профессором Сергеем Петровичем Пасечниковым и посвящена современным подходам к эмпирической антибиотикотерапии в урологии.

— Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) по-прежнему остаются одной из наиболее важных проблем современной урологии и медицины в целом. Согласно статистическим данным они занимают второе место после инфекций респираторного тракта по обращаемости за амбулаторной помощью. Например, в США, по оценкам Американской урологической ассоциации за год регистрируется около 7 млн визитов к врачу, обусловленных инфекцией мочевыводящей системы, более 100 тыс. пациентов госпитализируются, а ежегодные затраты, связанные с этой патологией, превышают 1,6 млрд долларов США. Примерно 15% от всех назначаемых в США антибактериальных препаратов приходится на ИМП. Важно помнить, что женщины болеют ИМП значительно чаще, чем мужчины. К 24 годам около 30% женщин уже имеют в анамнезе как минимум один эпизод ИМП. Пиелонефрит — наиболее тяжелая форма ИМП — ежегодно диагностируется у 1% населения, в 20% случаев — его острая форма.

Несмотря на наличие в арсенале урологов и нефрологов большого количества современных антибактериальных препаратов, проблему лечения ИМП нельзя считать окончательно решенной. Основной преградой на пути к ее решению является антибиотикорезистентность возбудителей. К ее стремительному росту, который мы наблюдаем в последние десятилетия, приводит чрезмерно активное и неконтролируемое применение антибактериальных препаратов. А темпы роста устойчивости патогенных и условно-патогенных микроорганизмов таковы, что фармацевтическая индустрия просто не успевает компенсировать данную проблему созданием новых противомикробных средств. В результате рано или поздно человечество может оказаться практически незащищенным от многих инфекций.

Подтверждением чрезвычайной актуальности этого вопроса является принятая в 2001 г. Всемирной организацией здравоохранения «Глобальная стратегия по сдерживанию антимикробной резистентности». Эта программа направлена на обеспечение гарантий эффективности таких жизненно важных препаратов, как антибиотики, не только для нынешнего поколения людей, но и в будущем. ВОЗ называет антибиотикорезистентность угрозой глобальной стабильности и национальной безопасности и призывает всех, начиная от пациентов и заканчивая государственными регуляторными органами, к рациональному использованию антибиотиков.

В чем же заключается рациональное применение противомикробных средств? Основными его принципами являются назначение строго по показаниям (не для подстраховки), адекватный выбор антибиотика (комбинации препаратов) и соблюдение оптимальной продолжительности курса лечения. В большинстве случаев инфекционных заболеваний, в том числе при ИМП, стартовая противомикробная терапия назначается эмпирически, то есть без лабораторной идентификации возбудителя. Рациональный выбор препарата для стартовой эмпирической терапии с точки зрения предупреждения роста антибиотикорезистентности должен учитывать несколько ключевых факторов:

— потенциальные (наиболее распространенные) возбудители данного заболевания;

— информация об их природной чувствительности к антибиотикам и уровне приобретенной резистентности;

— потенциал противомикробных препаратов в селекции устойчивых штаммов;

— доказанная в контролируемых исследованиях клиническая и лабораторная эффективность препарата.

Следует напомнить, что самым частым бактериальным возбудителем ИМП является *Escherichia coli*, которая, по данным N.S. Sheerin (2011), вызывает 77% внебольничных ИМП, 56% госпитальных и 69% случаев пиелонефрита. Реже причиной ИМП выступают другие представители семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) и некоторые микроорганизмы — *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus* (на каждого из них, по данным N.S. Sheerin, приходится примерно по 2-5% случаев). Таким образом, при выборе антибиотика для лечения ИМП необходимо, прежде всего, учитывать чувствительность к ним кишечной палочки и других энтеробактерий, а также потенциал антибиотиков относительно селекции устойчивых штаммов этих возбудителей.

Природной активностью в отношении энтеробактерий обладают многие классы антибиотиков, однако с точки зрения приобретенной резистентности и потенциала селекции устойчивых штаммов далеко не все из них можно считать оптимальным выбором.

Так, исследования E. Lautenbach и соавт. (2001) и M.F. Lin и соавт. (2003) выявили прямую зависимость между частотой использования цефалоспоринов III поколения и распространением *Enterobacteriaceae*, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и устойчивых ко всем цефалоспорином и фторхинолонам. А частота БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий в странах Европы настолько высока, что представляет собой очень серьезную проблему. Так, по данным исследования SMART (S.P. Hawser et al., 2008), средняя частота выделения БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* при интраабдоминальных инфекциях в европейских странах выросла с 4,3% в 2002 г. до 11,8% в 2008 г., *K. pneumoniae* — с 16,4 до 17,9%. А в некоторых странах показатель распространенности БЛРС-продуцирующих штаммов кишечной палочки существенно выше среднего показателя и составляет 18,5% в Германии, 27,6% — в Великобритании, 30% — в Греции. В России, по данным исследования РЕВАНШ (2006-2008), этот показатель составляет 67,4%. В то же время работы J.E. Patterson и соавт. (2000) и C.A. Lesch и соавт. (2001) убедительно доказали, что снижению частоты выделения

БЛРС-продуцентов способствует ограничение использования цефалоспоринов III поколения для эмпирической терапии.

Одним из факторов риска селекции полирезистентной *P. aeruginosa* является широкое применение фторхинолонов (T. Walley и соавт., 2004). В зарубежной литературе все чаще появляются данные о росте уровня резистентности анаэробных микроорганизмов к моксифлоксацину, который в некоторых странах достигает 27% (C.Y. Liu и соавт., 2008). Помимо этого, необходимо помнить о противопоказаниях к использованию фторхинолонов в детском возрасте, у беременных и в период кормления грудью.

Каким же препаратам отдать предпочтение при назначении стартовой эмпирической антибиотикотерапии при ИМП? С точки зрения как клинической эффективности, так и предупреждения роста антибиотикорезистентности хорошим выбором в настоящее время могут быть карбапенемы. Многие из них одобрены FDA для терапии ИМП:

— эртапенем — ИМП, включая пиелонефрит, вызванный *E. coli* и *K. pneumoniae*;

— имипенем — неосложненные ИМП, включая пиелонефрит, вызванный *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii*;

— дорипенем — осложненные ИМП, включая пиелонефрит, вызванный *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii*.

Только меропенем не одобрен FDA для лечения ИМП.

По данным, приведенным в российских национальных рекомендациях по антимикробной терапии и профилактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов (2012), карбапенемы существенно превосходят другие антибиотики по чувствительности к ним кишечной палочки, включая ее БЛРС-продуцирующие штаммы (табл.). Согласно результатам уже упоминавшегося исследования SMART чувствительность *E. coli* к эртапенему в 2010-2011 гг. составила 99,8%, *K. pneumoniae* — 92,9-94,7%.

Клиническая эффективность эртапенема при ИМП у взрослых и детей была подтверждена в нескольких многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях.

Так, W.G. Wells и соавт. (2004) сравнили эффективность парентерального применения эртапенема в дозе 1 г/сут и цефтриаксона в дозе 1 г/сут с последующим переходом на пероральную антибактериальную терапию (через ≥3 дня, в большинстве случаев ципрофлоксацином) при осложненных ИМП (острый пиелонефрит, ИМП у мужчин, ИМП, ассоциирующиеся с обструкцией или урологической аномалией) у 850 взрослых пациентов. Средняя



С.П. Пасечников

продолжительность парентеральной антибиотикотерапии составила 4 дня, а общий курс лечения 13 дней в обеих группах. Наиболее частыми возбудителями были *E. coli* (64,7% изолятов) и *Klebsiella pneumoniae* (9,8%). Микробиологическая эффективность на 5-9-й день терапии была сопоставима в обеих группах и составила 89,5% в группе эртапенема и 91,1% — в группе цефтриаксона. Также были сопоставимы клиническая эффективность и общий профиль безопасности.

A. Arguedas и соавт. (2009) оценили безопасность и переносимость эртапенема в сравнении с цефтриаксоном у 403 детей с осложненными ИМП, внебольничной пневмонией или инфекцией кожи и мягких тканей. После улучшения клинического состояния пациенты переводились на пероральную антибиотикотерапию. Средняя продолжительность парентерального курса составила 4 дня. Хороший лабораторный ответ был получен у 85,6% пациентов группы эртапенема и 84,9% группы цефтриаксона. Проанализировав полученные результаты, авторы пришли к выводу о высокой эффективности и хорошем профиле безопасности эртапенема в лечении осложненных ИМП у детей.

M.F. DiNubile и соавт. (2005), проанализировав результаты исследований OASIS I и OASIS II, показали потенциально низкий риск развития резистентности и селекции БЛРС-продуцирующих штаммов микроорганизмов из семейства *Enterobacteriaceae* при использовании эртапенема в отличие от пиперациллина/тазобактама и комбинации цефтриаксона с метронизалом, которые способствовали селекции БЛРС-продуцентов. То есть, при сопоставимой эффективности с цефтриаксоном эртапенем обладает важным преимуществом — низким потенциалом селекции устойчивых штаммов.

Таким образом, эртапенем (Инвазан) может быть препаратом выбора для стартовой эмпирической терапии ИМП. Он обладает высокой активностью против основных возбудителей внебольничных и ранних нозокомиальных ИМП — различных грамотрицательных, грамположительных аэробов и анаэробных бактерий. Самое важное, что он характеризуется высокой активностью в отношении кишечной палочки и других микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*, включая их БЛРС-продуцирующие штаммы, и в то же время обладает низким потенциалом в селекции устойчивых штаммов. Кроме того, Инвазан удобен в применении, так как вводится всего один раз в сутки в дозе 1 г, внутривенно или внутримышечно. Контролируемые клинические исследования показали, что Инвазан эффективен в качестве эмпирической монотерапии осложненных инфекций мочевого тракта, включая пиелонефрит.

Даний матеріал надано компанією MSD в якості професійної підтримки для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Інформація, що відноситься до будь-якого продукту, може бути не узгоджена з інструкцією з медичного застосування даного продукту. Просимо ознайомитися з повною інструкцією з медичного застосування продукту для отримання офіційно затвердженої інформації для будь-яких продуктів, що застосовуються в даній публікації, до їх призначення пацієнтам.

INFC-1086557-0000.

Инвазан® — торговая марка Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. © 2013. ООО «МСД Украина». www.msd.ua

За додатковою інформацією звертайтеся в ООО «МСД Украина»: Бізнес-центр «Горизонт Парк», 03038, Україна, Київ, вул. Амосова, 12, 3-й поверх, корпус № 1. Тел.: (044) 393-74-80, E-mail: medinfo@merck.com

Подготовил Вячеслав Килимчук



Антибиотик	Неосложненные ИМП (n=190)		Осложненные ИМП (n=381)	
	МПК ₉₀ , мг/л	Чувствительность, %	МПК ₉₀ , мг/л	Чувствительность, %
Ампициллин	256	60,5	256	52,0
Имипенем	0,0625	100	0,0625	100
Эртапенем	0,0312	100	0,0312	100
Ципрофлоксацин	0,5	90,0	32	80,8
Левифлоксацин	1	90,5	8	81,1
Фуразидин	4	96,8	4	95,0