

К.Л. Локшин, д.м.н., ГОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России, НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека

Особенности чувствительности современных уропатогенов и принципы эмпирической антибиотикотерапии тяжелых инфекций мочевых путей в стационаре

Инфекции мочевых путей в настоящее время являются самыми часто встречающимися в клинической практике бактериальными инфекциями. Подавляющее большинство как амбулаторных, так и госпитальных мочевых инфекций вызваны уропатогенами кишечной группы, в частности *E. coli*, *Klebsiella spp.* и др. Следует подчеркнуть, что оптимальный выбор эмпирического антибактериального препарата у больных с наиболее тяжелыми инфекциями, требующими стационарного лечения, имеет особое значение, поскольку именно у этой категории пациентов неэффективная антимикробная терапия сопряжена с повышенным риском серьезных инфекционных осложнений и летального исхода.

В 2009–2010 гг. в рамках программы мониторинга резистентности микроорганизмов SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends) было проведено глобальное исследование по изучению чувствительности к антибиотикам *E. coli*, выделенной у больных урологических стационаров. Это самое актуальное и крупное на сегодняшний день исследование чувствительности уропатогенов к парентеральным антибиотикам, использовавшимся для лечения госпитализированных больных с инфекциями мочевых путей. В ходе исследования было выделено 3079 грамотрицательных возбудителей, 1643 (53,4%) из которых составила *E. coli*.

Результаты анализа чувствительности госпитальной *E. coli* приведены в таблице. Согласно полученным результатам наибольшая чувствительность современной госпитальной *E. coli* была определена к имипенему (99,6%), эртапенему (99,1%), амикацину (96,9%) и пиперациллину/тазобактаму (93,4%), а наименьшая (<70%) — к ампициллину/сульбактаму, левофлоксацину и

ципрофлоксацину. *E. coli* с бета-лактамазами расширенного спектра (БЛРС+) составила 17,9% от всех изолятов. У этой группы уропатогенов чувствительность более 90% была выявлена только к двум препаратам: имипенему (99,7%) и эртапенему (98%) (рис. 1).

Проведенное исследование продемонстрировало несколько важных свойств современных госпитальных уропатогенов:

- *E. coli* остается доминирующим грамотрицательным возбудителем госпитальных инфекций мочевых путей; в урологическом стационаре широко распространены штаммы *E. coli* с бета-лактамазами расширенного спектра;
- высокая распространенность штаммов *E. coli* с бета-лактамазами расширенного спектра приводит к снижению чувствительности к широко используемым для эмпирической терапии антимикробным препаратам, в частности к цефалоспорином и фторхинолонам;
- наиболее эффективными препаратами как в отношении *E. coli*, не имеющей бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС-), так

и в отношении *E. coli* с бета-лактамазами расширенного спектра являются карбапенемы — имипенем и эртапенем. Сходные данные о высокой чувствительности *E. coli* (в том числе продуцирующей БЛРС) к карбапенемам были получены и российскими исследователями. В то же время исследования J. Rodriguez-Baño и соавт. убедительно показали, что у пациентов с БЛРС-продуцирующими возбудителями инфекций мочевых путей, получавших эмпирическую терапию карбапенемами, смертность была ниже, чем у пациентов, исходно леченных цефалоспорином или фторхинолонами.

В соответствии с клиническими рекомендациями Европейской ассоциации урологов для эмпирической терапии инфекций мочевых путей должны использоваться препараты, чувствительность уропатогенов к которым составляет не ниже 90%, что с учетом приведенных выше данных уже сейчас привело к широкому применению в стационарах различных препаратов группы карбапенемов. По всей видимости, ввиду все большей распространенности

Enterobacteriaceae spp., продуцирующих БЛРС, карбапенемы будут применяться в урологических стационарах еще чаще. Рассматривая основы эмпирической терапии госпитальных инфекций мочевых путей, нельзя не коснуться характеристик другой группы уропатогенов — неферментирующих грамотрицательных бактерий, наиболее распространенной из которых является *P. aeruginosa*. В последние годы отмечен существенный рост распространенности в стационарах *P. aeruginosa* с растущей устойчивостью к ранее активным по отношению к ней карбапенемам (имипенему, меропенему и дорипенему).

В. Сао и соавт. (2004) установили, что одним из факторов риска селекции полирезистентной *P. aeruginosa* является широкое применение фторхинолонов. Аналогично, E. Paratuthiotti и соавт. (2011) в двухлетнем контролируемом исследовании определили, что множественная лекарственная устойчивость *P. aeruginosa* связана с чрезмерным использованием антибиотиков с антисинегнойной активностью, в частности ципрофлоксацина, а также имипенема и меропенема. Авторами был сделан вывод о том, что в случае необходимого лечения антибиотиками, активными в отношении грамотрицательных бактерий (например, *E. coli* или *Klebsiella spp.*), должны использоваться препараты с ограниченной антисинегнойной активностью; это уменьшает

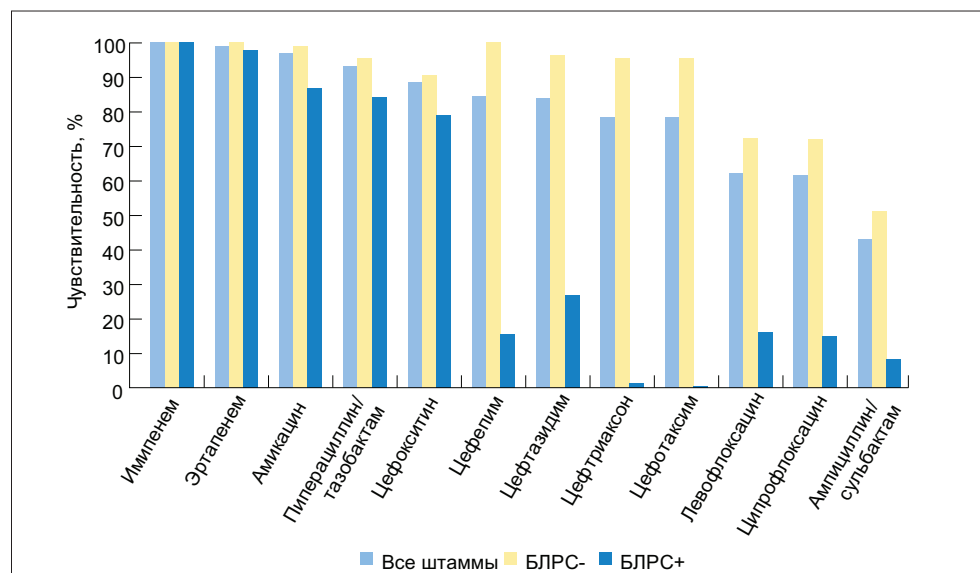
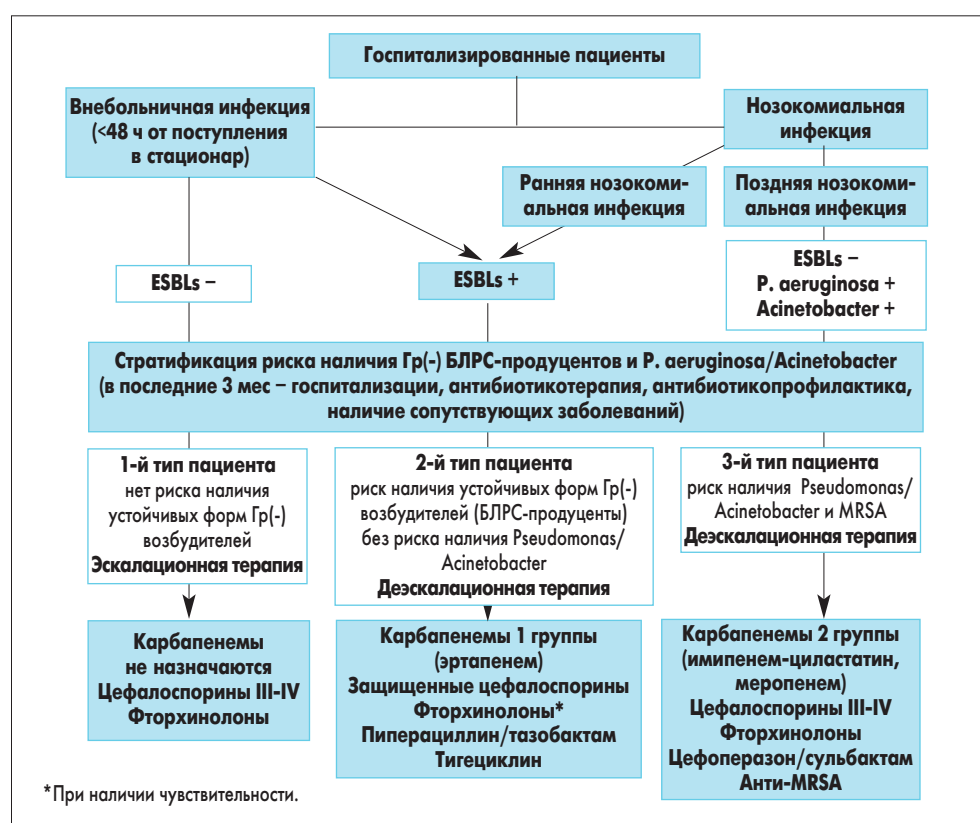


Рис. 1. Чувствительность госпитальных изолятов *E. coli* к антибиотикам (n=1643) (адаптировано по [5])



* При наличии чувствительности.

Рис. Выбор эмпирической терапии инфекции мочевых путей с учетом стратификации рисков

Таблица. Чувствительность госпитальных изолятов <i>E. coli</i> к антибиотикам (n=1643)*						
Антибиотик	МПК ₅₀	МПК ₉₀	S, %	I, %	R, %	Диапазон
Все <i>E. coli</i> (n=1643)						
Амикацин	≤4	8	96,9	1,6	1,5	≤4 – >32
Ампициллин/сульбактам	16	>16	43,3	20,7	36	≤2 – >16
Цефепим	≤0,5	>32	84,5	0,5	15	≤0,5 – >32
Цефотаксим	≤0,5	>128	78,8	0,3	20,9	≤0,5 – >128
Цефокситин	4	16	88,6	5,7	5,8	≤2 – >16
Цефтазидим	≤0,5	32	84	1,7	14,3	≤0,5 – >128
Цефтриаксон	≤1	>32	78,8	0,6	20,6	≤1 – >32
Ципрофлоксацин	≤0,25	>2	61,7	0,3	38	≤0,25 – >2
Эртапенем	≤0,03	0,06	99,1	0,3	0,5	≤0,03 – >4
Имипенем	0,12	0,25	99,6	0,2	0,2	≤0,06 – >8
Левофлоксацин	≤0,5	>4	62,1	1,5	36,3	≤0,5 – >4
Пиперациллин/тазобактам	≤2	16	93,4	3,8	2,9	≤2 – >64
<i>E. coli</i> БЛРС- (n=1348)						
Амикацин	≤4	8	99	0,6	0,4	≤4 – >32
Ампициллин/сульбактам	8	>16	51	19,7	29,3	≤2 – >16
Цефепим	≤0,5	≤0,5	99,6	0,1	0,3	≤0,5 – >32
Цефотаксим	≤0,5	≤0,5	95,9	0,3	3,8	≤0,5 – >128
Цефокситин	≤2	8	90,6	3,9	5,4	≤2 – >16
Цефтазидим	≤0,5	≤0,5	96,5	0,7	2,8	≤0,5 – >128
Цефтриаксон	≤1	≤1	95,9	0,6	3,5	≤1 – >32
Ципрофлоксацин	≤0,25	>2	72	0,2	27,8	≤0,25 – >2
Эртапенем	≤0,03	≤0,03	99,4	0,2	0,4	≤0,03 – >4
Имипенем	0,12	0,25	99,5	0,1	0,3	≤0,06 – >8
Левофлоксацин	≤0,5	>4	72,3	1,5	26,2	≤0,5 – >4
Пиперациллин/тазобактам	≤2	8	95,3	2,4	2,2	≤2 – >64
<i>E. coli</i> БЛРС+ (n=295)						
Амикацин	8	32	87,1	6,4	6,4	≤4 – >32
Ампициллин/сульбактам	>16	>16	8,1	25,1	66,8	4 – >16
Цефепим	>32	>32	15,2	2,4	82,4	≤0,5 – >32
Цефотаксим	>128	>128	0,3	0,3	99,3	≤0,5 – >128
Цефокситин	4	16	79	13,6	7,5	≤2 – >16
Цефтазидим	32	>128	26,8	6,4	66,8	≤0,5 – >128
Цефтриаксон	>32	>32	0,7	0,3	99	≤1 – >32
Ципрофлоксацин	>2	>2	14,6	0,7	84,7	≤0,25 – >2
Эртапенем	≤0,03	0,12	98	0,7	1,4	≤0,03 – 4
Имипенем	0,12	0,25	99,7	0,3	0	≤0,06 – 2
Левофлоксацин	>4	>4	15,9	1,7	82,4	≤0,5 – >4
Пиперациллин/тазобактам	4	32	84,4	9,8	5,8	≤2 – >64

МПК₅₀ – минимальная концентрация антибиотика, ингибирующая рост 50% культур определенного микроорганизма;

МПК₉₀ – минимальная концентрация антибиотика, ингибирующая рост 90% культур определенного микроорганизма;

S – чувствительный; I – промежуточно чувствительный; R – резистентный.

* Адаптировано по [5].

вероятность появления *P. aeruginosa* с множественной лекарственной устойчивостью.

Е. Goldstein и соавт. (2011) в ходе 8-летнего исследования продемонстрировали, что уменьшение использования фторхинолонов и замена антисинегнойных карбапенемов (имипенем, меропенем) на не обладающий антисинегнойной активностью эртапенем приводит к снижению частоты выделения полирезистентной *P. aeruginosa* и восстановлению ее чувствительности к имипенему. Сходные данные были получены в крупном исследовании Y. Carmeli и соавт. (2011), в ходе которого авторы проанализировали 139 185 случаев госпитализации с антибиотикотерапией за период с 2001 по 2005 г. В ходе исследования сравнивалось влияние карбапенема первой группы (без антисинегнойной активности) эртапенема и карбапенемов 2-й группы (имипенема и меропенема) на частоту и долю имипенемрезистентных штаммов *P. aeruginosa*. Анализ данных показал, что частота выявления резистентных к имипенему штаммов *P. aeruginosa* была статистически значимо связана с применением карбапенемов 2-й группы (имипенема и меропенема): на каждые 100 назначенных суточных доз этих антибиотиков наблюдалось увеличение частоты выявления имипенемрезистентных штаммов *P. aeruginosa* на 20% ($p=0,0014$). Использование же карбапенема 1-й группы (эртапенема) не сопровождалось ни повышением частоты выявления, ни увеличением доли резистентных к имипенему штаммов *P. aeruginosa*. Исследование убедительно продемонстрировало, что применение в стационаре карбапенемов с антисинегнойной активностью (имипенема, меропенема) сопровождается ростом резистентности *P. aeruginosa* к имипенему, в то время как использование эртапенема, не обладающего антисинегнойной активностью, не оказывает подобного негативного эффекта на чувствительность *P. aeruginosa*. Таким образом, принимая во внимание результаты приведенных исследований, можно без преувеличения сказать, что эртапенем (Инвазан) является уникальным препаратом как с точки зрения высокой эффективности по отношению к *Enterobacteriaceae* spp. (включая продуцентов БЛРС), так и по способности «сберегать» антисинегнойную активность карбапенемов резерва: имипенема, дорипенема и меропенема. При выборе эмпирической антибиотикотерапии у больных с инфекциями мочевых путей в стационаре чрезвычайно важно, во-первых, оценить риск наличия БЛРС-продуцирующих *Enterobacteriaceae* spp. (*E. coli*, *Klebsiella* spp.), а во-вторых, оценить вероятность инфицирования *P. aeruginosa*. Ряд работ позволил установить факторы риска инфицирования БЛРС-продуцирующими *Enterobacteriaceae* spp. Так, исследования J. Rodriguez-Baño и соавт. (2006, 2010) показали, что вероятность инфицирования БЛРС-продуцирующей *E. coli* или *Klebsiella* spp. выше у больных, ранее находившихся в лечебных учреждениях или домах престарелых, подвергавшихся катетеризации, введению фторхинолонов или бета-лактамов антибиотиков, а также у пациентов с сахарным диабетом, с терминальными или тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Известными факторами риска инфицирования неферментирующими грамотрицательными бактериями (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) являются: длительная госпитализация, инвазивные урологические процедуры или операции в анамнезе, отсутствие эффекта от проводимой антимикробной терапии, тяжелое состояние пациента, наличие дренажей или катетеров, пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Исходя из этого, при выборе антибиотика по поводу инфекции мочевых путей

целесообразно руководствоваться следующими принципами.

1. В отсутствие факторов риска (нет предыдущих контактов с лечебными учреждениями, антибиотикотерапия ранее не проводилась, молодой возраст, нет серьезных сопутствующих заболеваний) препаратами выбора для стартовой эмпирической терапии являются: цефалоспорины III поколения, фторхинолоны, комбинация цефалоспорины II поколения с аминогликозидом (амикацином).

2. При наличии у больного факторов риска инфицирования БЛРС-продуцентами, таких как контакты с лечебными учреждениями (недавняя госпитализация, уход на дому) без проведения инвазивных процедур, недавно проводившаяся антибиотикотерапия (в особенности фторхинолонами или цефалоспоридами), пожилой возраст или значимые сопутствующие заболевания (например, сахарный диабет), препаратом выбора является карбапенем без антисинегнойной активности эртапенем (Инвазан).

3. При наличии у больного факторов риска инфицирования *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*

spp., таких как длительная госпитализация или инвазивные урологические процедуры, операции в анамнезе, отсутствие эффекта от антибиотикотерапии, тяжелое состояние пациента, наличие дренажей или катетеров, длительное пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии, препаратами выбора для эмпирической терапии являются карбапенемы 2-й группы — имипенем/циластатин (Тиенам) или меропенем (Меронем). Подробный алгоритм подбора эмпирической антибиотикотерапии у больных, госпитализированных по поводу острой инфекции верхних мочевых путей, представлен на рисунке 2.

Заключение

Во всем мире отмечается рост распространенности уропатогенов со сниженной чувствительностью к широко используемым для эмпирической терапии в стационаре антибиотикам. Для эффективной терапии больных инфекциями мочевых путей и, одновременно, предотвращения роста резистентности уропатогенов выбор препаратов для эмпирической терапии целесообразно осуществлять,

учитывая известные факторы риска наличия БЛРС-продуцирующих *Enterobacteriaceae* spp. и вероятности инфицирования *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.

Эффективная фармакотерапия. Урология. № 4, 2012 г.

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 ознайомитись з повною інструкцією з медичного застосування продукту для отримання офіційно затвердженої інформації для будь-яких продуктів, що згадуються в даній публікації, до їх призначення пацієнтам.

AINF-1086553-0000.
Инвазан® – торгова марка Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. © 2013.
ООО «МСД Україна». www.msd.ua

За додатковою інформацією звертайтеся в ООО «МСД Україна»:
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



Карбапенем для стартовой терапии^{2,3}

1 РАЗ В СУТКИ*

ИНВАЗАН[™]
(эртапенем, MSD)

- ✓ Осложненные интраабдоминальные инфекции
- ✓ Осложненные инфекции кожи и кожных структур, включая инфекции нижних конечностей при диабете («диабетическая» стопа)
- ✓ Внегоспитальная пневмония
- ✓ Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит
- ✓ Острые инфекции таза, включая послеродовый эндометрит, септический аборт и гинекологические инфекции после хирургических вмешательств
- ✓ Бактериальная септицемия

Противопоказания: ранее установленная гиперчувствительность к любому компоненту продукта или к другим препаратам этого же класса, а также больным, которые имели анафилактические реакции на бета-лактамы препараты, детский возраст до 3 месяцев, при внутримышечном введении: гиперчувствительность к местным анестетикам амидного типа и пациентам с тяжелым шоком или сердечной блокадой.

Побочные реакции: наиболее частые побочные реакции у взрослых пациентов: диарея (4,3%), венозные осложнения в месте введения (3,9%), тошнота (2,9%), головная боль (2,1%), у детей: диарея (5,5%), боль в месте инфузии (5,5%), эритема в месте инфузии (2,6%).

* Для пациентов в возрасте от 13 лет и старше.

[†] Торговая марка MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, NJ, U.S.A.

1. Инструкция для медичного застосування препарату ИНВАЗАН®/INVANZ®. Реєстраційне посвідчення: №UA/9179/01/01. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №128 від 23.02.2012. 2. Савельев В.С. и др. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. М., 2009. – 92 с. 3. Савельев В.С. и др. Абдоминальная хирургическая инфекция. Российские национальные рекомендации. М., 2011. – 99 с.

Данный материал предназначен только для специалистов сферы здравоохранения и для распространения на специализированных медицинских и научных мероприятиях.

Перед назначением препарата ИНВАЗАН, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по его применению.



За дополнительной информацией обращайтесь в ООО «МСД Украина»:
03038, г. Киев, ул. Амосова 12, корпус 1, 3-й этаж.
Тел.: +38 (044) 393-74-80. Факс: +38 (044) 393-74-81.
medinfo@merck.com

Материал одобрен к распространению август 2012.
Годен до августа 2013.
AINF-1047348-0000

Антибиотик эртапенем

- активен в отношении аэробных и факультативных анаэробных грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*;
- активен в отношении аэробных и факультативных анаэробных грамотрицательных микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus parainfluenzae* (включая штаммы, продуцирующие БЛРС) и др.;
- активен в отношении анаэробных микроорганизмов: *Bacteroides* spp., микроорганизмов рода *Clostridium* (кроме *Clostridium difficile*), *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Prevotella* и *Fusobacterium*.