

Преодоление антибиотикорезистентности в урологии: помогая сегодня, думаем о завтра

2 апреля в г. Киеве при поддержке фармацевтической компании MSD состоялся форум экспертов «Разработка и внедрение новых подходов к антибактериальной терапии острого пиелонефрита», в котором приняли участие авторитетные отечественные специалисты в области урологии:

- член-корреспондент НАМН Украины, директор ГУ «Институт урологии» НАМН Украины (г. Киев), руководитель отдела рентген-эндоурологии и литотрипсии, доктор медицинских наук, профессор **Сергей Александрович Возианов**;
- профессор кафедры хирургии и урологии Буковинского государственного медицинского университета (г. Черновцы), доктор медицинских наук **Валерий Иванович Зайцев**;
- член-корреспондент НАМН Украины, ректор Харьковского национального медицинского университета, заведующий кафедрой урологии, нефрологии и андрологии, директор Областного клинического центра урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала, доктор медицинских наук, профессор **Владимир Николаевич Лесовой**;
- заведующий кафедрой урологии Ивано-Франковского медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор **Евгений Антонович Литвинец**;

- заведующий отделом воспалительных заболеваний ГУ «Институт урологии» НАМН Украины, заведующий кафедрой урологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор **Сергей Петрович Пасечников**;

- заведующий кафедрой урологии, медицинской сексологии с анестезиологией и интенсивной терапией Украинской медицинской стоматологической академии (г. Полтава), доктор медицинских наук, профессор **Леонид Петрович Сарычев**;
- руководитель клиники урологии ФИПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук, профессор **Юрий Петрович Серняк**;
- заместитель проректора по лечебной работе и заведующий кафедрой урологии, оперативной хирургии и топографической анатомии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», директор клиники урологии Днепропетровской областной клинической больницы им. И.И. Мечникова, доктор медицинских наук, профессор **Виктор Петрович Стус**;
- профессор кафедры урологии и нефрологии Одесского национального медицинского университета, доктор медицинских наук **Михаил Иванович Ухаль**.



Опираясь на обширные теоретические познания и многолетний практический опыт, ученые рассмотрели актуальные вопросы, касающиеся рационального использования антибактериальных препаратов (АБП) в лечении инфекций мочевыводительной системы (ИМС), в частности пиелонефрита, и обсудили возможные пути преодоления антибиотикорезистентности (АБР).

Угроза национальной безопасности

Еще в 2000 г. Всемирная организация здравоохранения подчеркивала, что «наши прадеды жили без антибиотиков, и может случиться так, что и наши правнуки будут жить без них». В 2001 г. была разработана Глобальная стратегия по сдерживанию резистентности к противомикробным препаратам, а в 2011 г. именно эту проблему объявили темой Всемирного дня здоровья и представили Европейский стратегический план действий по проблеме устойчивости к антибиотикам под лозунгом «Не принять меры сегодня – нечем будет лечить завтра!».



С.П. Пасечников процитировал ряд положений этого документа, проанализировал рекомендованные национальным протоколом подходы к лечению острого пиелонефрита с позиции проблемы АБР и акцентировал внимание на необходимости его оптимизации с учетом обновленных сведений, касающихся чувствительности уропатогенов к АБП.

– Первый случай устойчивости микроорганизмов – золотистого стафилококка – к действию пенициллина был зарегистрирован еще в 1946 г., вскоре после начала использования этого АБП. За 80 лет с момента открытия антибиотиков восторг и восприятие медицинской общественностью их как панацеи сменились осознанием опасности, которую таит в себе нерациональное и неконтролируемое применение этой группы препаратов.

Сейчас о высокой актуальности проблемы АБР и доминировании лекарственно-устойчивых штаммов микроорганизмов на популяционном уровне говорят не только в узких врачебных кругах, но и на мировой медицинской арене. Значимость проблемы подтверждается и неутешительной статистикой: согласно данным экспертов Центров по контролю и профилактике заболеваний за 2013 г., ежегодно по причине устойчивых к АБП инфекций умирают около 25 тыс. пациентов.

С учетом широкой распространенности ИМС (в 2011 г. количество больных, перенесших ИМС, превысило 1 млн; по частоте обращаемости за медицинской помощью они уступают только респираторным заболеваниям) особую значимость АБР приобретает в урологической практике.

Отечественный протокол по ведению больных острым пиелонефритом, одобренный в 2008 г., содержит недостаточно четкие формулировки, в частности, при невозможности выполнить শেষ мочи рекомендуется начинать лечение АБП широкого спектра действия, в случае отсутствия положительной клинико-лабораторной динамики в течение 48 ч – заменить АБП (без конкретизации классов и дозировок рекомендованных лекарственных средств), нет ясности по поводу длительности терапии («продолжать лечение необходимо до полной клинико-лабораторной ремиссии»). Также требует переосмысления пункт о назначении терапии в случае апостематоза с учетом того, что это не единственный фактор риска (ФР), усугубляющий течение заболевания. Необходимы детальный анализ и пересмотр стратегии использования карбапенемов (в протоколе 2008 г. они позиционировались как антибиотики стратегического резерва при неэффективности лечения тяжелого пиелонефрита).

На нынешнем этапе вызывают беспокойство появление устойчивых к фторхинолонам (ФХ) штаммов синегнойной палочки, а также увеличение количества штаммов Enterobacteriaceae, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Результаты масштабного исследования РеВАНШ (2006–2008), выполненного группой российских ученых под руководством Р.С. Козлова, позволяют оценить распространенность штаммов E. coli, продуцирующих БЛРС, как катастрофическую: в Российской Федерации данный показатель составляет 67,4%. Учитывая отсутствие системы мониторинга АБР в Украине и схожесть отечественной системы здравоохранения и подходов к лечению ИМС с таковыми в России, можно экстраполировать полученные данные на украинскую популяцию и предположить, что в нашей стране соответствующий показатель не менее критичен.

Возможной тактикой по улучшению ситуации может быть применение карбапенемов: по данным M.F. DiNubile и соавт. (2005), использование препаратов этого класса не обуславливает увеличения количества штаммов Enterobacteriaceae, продуцирующих БЛРС. По данным российских национальных рекомендаций по антимикробной терапии и профилактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов (2012), E. coli высокочувствительна к эртапенему и имипенему (при осложненных и неосложненных ИМС в 100% случаев).

Спектр показаний к применению эртапенема, одобренных Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (FDA), включает ИМС, в т. ч. пиелонефрит, обусловленный E. coli и K. pneumoniae.

Можно предположить, что использование эртапенема в качестве стартового эмпирического лечения ИМС, в т. ч. острого пиелонефрита, будет способствовать сохранению чувствительности уропатогенов к АБП в будущем.

С.А. Возианов очертил основные направления деятельности, требующие особого внимания украинских клиницистов.

– На нынешнем этапе получить результаты оценки чувствительности микроорганизмов к АБП врач может приблизительно на 4–5-е сутки. В этой связи крайне остро стоит вопрос о необходимости внедрения экспресс-методов определения чувствительности патогенов к антибиотикам, что существенно повысит результативность лечения и станет своего рода ограничительной мерой относительности дальнейшего распространения АБР. Желательными, хотя и несколько утопичными с учетом современной ситуации в области отечественного здравоохранения, представляются меры по биологической изоляции возбудителей (например, посредством отдельной утилизации отходов стационарных пациентов, получающих АБП, что ограничит взаимодействие патогенных микроорганизмов, и др.). Требуют пересмотра и доработки отечественные протоколы по лечению урологической патологии.

Несколько лучшие показатели чувствительности патогенов к АБП в Украине в сравнении с таковыми в европейских странах объясняются отсроченным попаданием антибактериальных средств на украинский фармацевтический рынок и их более поздней регистрацией. Подчеркну: это не свидетельствует об отсутствии проблемы АБР в нашей стране и ни в коей мере не должен умилять ее значимость.

Гонка на вооружение

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений тот факт, что праздновать победу над патогенными микроорганизмами пока рано, а превосходство человека над природой оказалось всего лишь желаемой иллюзией.

Вопрос противостояния между нами и микроорганизмами крайне драматичен: ряд бактерий обладают таким грозным оружием в борьбе за выживание, как БЛРС, и продолжают наращивать мощности в непрекращающейся «гонке на вооружение», тогда как арсенал врачей, напротив, несмотря на все усилия ученых, за последние более чем 25 лет не пополнился ни одним принципиально новым классом АБП.

Наряду с этим в качестве основных причин АБР признаны неадекватный доступ к АБП, диагностические ошибки и дефицит объективной информации (что особенно актуально для Украины в силу отсутствия системы мониторинга АБР и региональных данных по проблеме). В этой связи особое значение приобретают данные по оценке уровня АБР в отдельных лечебных учреждениях и клиникских центрах страны.

Результаты собственного наблюдения, посвященного изучению профиля устойчивости возбудителей острого пиелонефрита, представил **В.И. Зайцев**.

– На базе отделения урологии с октября 2013 по февраль 2014 г. проводилось наблюдение 52 пациентов с острым пиелонефритом в возрасте 18–67 лет, посвященное изучению чувствительности возбудителей заболевания к АБП (суммарно оценили чувствительность к 22 представителям этого класса препаратов посредством бактериологического исследования мочи; в среднем у каждого больного использовалось 3–8 АБП). Основную этиологическую роль играли E. coli (58%) и Enterobacter spp. (23%).

Высокую чувствительность к АБП продемонстрировали только 42,3% штаммов микроорганизмов. Полная резистентность к 3–8 применявшимся антибактериальным средствам отмечена у 17% штаммов. Подробный анализ показал, что к ФХ (оценивались ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин, гемифлоксацин) оказались нечувствительны 40 (49%) штаммов; к пенициллинам и цефалоспорином (использовались ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, цефтриаксон, цефотаксим, цефоперазон, цефтазидим/авибактам, цефтазидим, цефепим) – 73 (48%); доксицилину – 5 (45%); аминогликозидам (амикацину, нетилимицину, линкомицину) – 18 (75%) штаммов; случаев устойчивости к карбапенемам (эртапенему, дорипенему) не зарегистрировано, умеренная чувствительность отмечалась в 1 случае, высокая – в 19 (95%).

При наличии у пациента с острым пиелонефритом ФР, ассоциирующихся с недостаточным ответом на лечение АБП, целесообразно начинать терапию с использования высокоактивных антибактериальных средств (например, эртапенема).

Также докладчик акцентировал внимание на отличиях современной классификации ИМС (Европейская ассоциация урологов, 2013). В нее впервые введен такой критерий, как микробиологические изменения (степень чувствительности микроорганизмов), в соответствии с которым выделяют чувствительные, умеренно устойчивые и устойчивые к АБП уропатогены.

Битва титанів


Особенности ИМС и ФР, отягощающие течение острого пиелонефрита и рассматривающиеся как показание к назначению карбапенемов, описал **Ю.П. Серняк**.

— Основную роль в развитии клинически значимой ИМС играют *E. coli* (в 75-82% случаев внебольничной и 50-55% эпизодов госпитальной инфекции), *P. mirabilis*, *Klebsiella*. ИМС могут быть обусловлены ассоциацией микроорганизмов, характеризуются синергизмом между аэробной и анаэробной флорой, высокой частотой рецидивирования, имеют тенденцию к возникновению тяжелых осложнений, в т. ч. сепсиса.

Одной из причин отсутствия чувствительности уропатогенов к влиянию АБП (защищенных аминопенициллинов, цефалоспоринов, ФХ, аминогликозидов) является увеличение количества штаммов-продуцентов БЛРС. Клинически ИМС, обусловленная микроорганизмом-продуцентом БЛРС, протекает тяжелее, труднее поддается лечению и сопряжена со значительными экономическими затратами.

Высокую чувствительность (на уровне 100%) штаммы *E. coli*, продуцирующие БЛРС, демонстрируют к таким представителям класса карбапенемов, как имипенем и эртапенем (данные российского проекта РЕЗОРТ (2002-2004); использовались 718 штаммов микроорганизмов, продуцирующих БЛРС, и 653 штамма патогенов, не синтезирующих данный фермент). Сходные данные получены в испытании SMART (S.P. Hawser et al., 2013): в Европе не было зарегистрировано ни одного штамма *E. coli*, устойчивого к эртапенему.

Одним из возможных путей преодоления АБР уропатогенов у пациентов, имеющих ФР развития ИМС, обусловленных микроорганизмами-продуцентами БЛРС, является использование эртапенема.

Данная тактика оправдана при наличии следующих факторов (R. Colonder et al., 2004; A.E. Pop-Vicas, 2005; J. Pitout et al., 2008; R. Ben-Ami et al., 2009):

- возраст старше 60 лет;
- госпитализация в предшествующие 3 мес;
- предыдущий опыт лечения цефалоспорином, ФХ, пенициллинами;
- функциональные нарушения любой степени;
- сопутствующие заболевания (сахарный диабет, патология печени и др.);
- нахождение в учреждениях для длительного пребывания (больницы, дома престарелых и т. п.).

Агент 007

Собственный взгляд на возможность и преимущества использования эртапенема в лечении острых ИМС представил **В.П. Стусь**.

— В связи с повсеместным и неконтролируемым применением АБП в различных отраслях (медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве и др.) проблема АБР приобретает особую важность. Вынужден признать, что в ряде случаев врачи, забывая о фундаментальном принципе Б.Е. Вотчала «лечить АБП тогда, когда нельзя не лечить» и не принимая во внимание существующий кризис в сфере создания инновационных антибактериальных молекул, легкомысленно отдают предпочтение в лечении ИМС препаратам с низкой эффективностью или назначают их без учета показаний и имеющихся ФР.

Данный материал предоставлен компанией MSD в качестве профессиональной поддержки для специалистов в области медицины. Информация, относящаяся к любому продукту (продуктам), может быть не согласована с информацией по медицинскому применению данного продукта. Просим ознакомиться с полной информацией по медицинскому применению продукта для получения официально утвержденной информации по любым продуктам, обсуждаемым в данной публикации, до их назначения пациентам.

Авторские права © 2014 ООО «МСД Украина»

INFC-1117607-0000

Инвазан® – торговая марка Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.



Между тем нерациональное использование АБП, в т. ч. отсутствие строгого контроля их рецептурного отпуска, чревато возникновением огромного количества устойчивых штаммов микроорганизмов и может лишить человечество одного из его величайших достижений — антибиотиков.

В частности, в последние годы наблюдаются снижение чувствительности *E. coli* (особенно штаммов, продуцирующих БЛРС) к пенициллинам, цефалоспорином, сопутствующая полирезистентность возбудителя к ФХ и аминогликозидам, а также распространение устойчивости синегнойной палочки к ФХ.

На мой взгляд, изменить ситуацию к лучшему в области лечения внебольничных среднетяжелых и тяжелых ИМС, в частности остроуго осложненного пиелонефрита у пациентов с сопутствующими ФР, можно посредством назначения этому контингенту больных эртапенема в качестве стартовой терапии. В случае тяжелой нозокомиальной инфекции целесообразно отдать предпочтение имипенему/циластатину натрия.

Эртапенем (Инвазан, MSD) характеризуется широким спектром действия, высокой (в пределах 90-100%) клинической и микробиологической эффективностью в лечении ИМС, вызванных *E. coli* (штаммами, продуцирующими и не продуцирующими БЛРС), хорошей переносимостью.

Препарат имеет обширную доказательную базу (в частности, на момент подготовки доклада в базе PubMed были доступны результаты 3 метаанализов, 64 систематических обзоров, 45 многоцентровых исследований, 52 текста 2 руководств; в базе Cochrane — 47 контролируемых клинических испытаний и 13 систематических обзоров).

Полагаю, применение эртапенема в качестве первой линии терапии внебольничных и ранних нозокомиальных острых ИМС, включая пиелонефрит, позволит сохранить активность антисинегнойных карбапенемов в отношении неферментирующих бактерий (синегнойной палочки, ацинетобактера).

По итогам форума экспертами был принят Меморандум. В нем сказано, что современная концепция антибактериального лечения острого пиелонефрита должна базироваться на последних микробиологических данных касательно изменения спектра возбудителей, их чувствительности к антибиотикам, появления угрозы БЛРС-продуцентов, в частности штаммов *E. coli*, *K. pneumoniae*; также акцентируется внимание на важности результатов микробиологического мониторинга резистентности к наиболее часто назначаемым группам АБП (цефалоспорином, ФХ).

Ученые констатировали острую потребность в оптимизации стратегии назначения карбапенемов 1-й и 2-й группы в эмпирической терапии острого пиелонефрита и признали необходимость пересмотра нормативных документов МЗ Украины, регламентирующих применение АБП у больных острым пиелонефритом.

«Бактерии правят миром, они являются доминирующей формой жизни», — убежден профессор факультета генетики и микробиологии Женевского университета Jean-Claude Pechere. Ныне усилия множества ученых и клиницистов во всем мире направлены на то, чтобы опровергнуть данную гипотезу и предотвратить катастрофу, которую может спровоцировать дальнейшее распространение АБР.

Подготовила **Ольга Радучич**

Перед назначением препарата Инвазан, пожалуйста, ознакомьтесь с полной версией инструкции по его медицинскому применению.

В случае возникновения вопросов по препаратам МСД обращайтесь:

ООО «МСД Украина»

Адрес: Бизнес-центр «Горизонт-Парк»

03038, Украина, Киев, ул. Амосова, 12, 3-й этаж, тел. (044) 393 74 80

medinfo@merck.com

<http://medical-msd.com>


АНОНС

III съезд сексологов и андрологов Украины

15-16 мая, г. Киев

Место проведения:

конференц-зал Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (ул. Дорогожицкая, 9).

Тематика мероприятия

- Новое в сексологии и андрологии
- Частичный возрастной андрогенный дефицит
- Женская сексология
- Воспалительные заболевания урогенитальной сферы у мужчин и женщин
- Инфекции, передающиеся половым путем
- Эректильная дисфункция
- Психотерапия
- Хирургическое лечение в сексологии и андрологии
- Половое воспитание и просвещение

Дополнительная информация: www.sexology.com.ua

АНОНС

ДУ «Национальний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»
 ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України»
 ГО «Молоді вчені та спеціалісти інститутів НАМН України м. Харкова»
 Харківський національний медичний університет

Науково-практична конференція молодих вчених з участю міжнародних спеціалістів, присвячена Дню науки в Україні

Внесок молодих спеціалістів у розвиток медичної науки і практики

15 травня 2014 р., м. Харків

Місце проведення: ДУ «Национальний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (просп. Постишева, 2А).

Пріоритетні програмні питання

Фундаментальні та прикладні дослідження у різних галузях сучасної медицини: терапія, акушерство та гінекологія, хірургія, онкологія, онкогінекологія, медична радіологія, неврологія та психіатрія, дерматовенерологія, ортопедія та травматологія, педіатрія, інфекційні хвороби та мікробіологія, ендокринологія, отоларингологія, стоматологія, клінічна фармакологія та фармакотерапія, патофізіологія, патоморфологія.

У рамках конференції буде проводитися симпозіум «Від харчування до здорового способу життя: погляд молодих вчених», присвячений 169-річчю з дня народження І.І. Мечникова.

Контактні телефони оргкомітету:

Тел.: +38 (067) 959-72-65; +38 (057) 373-90-15 — **Калашник Дар'я Миколаївна**, кандидат медичних наук, голова Ради молодих вчених ДУ «Национальний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Тел.: +38 (097) 192-99-15 — **Болотських Ганна Володимирівна**, відповідальна за прийом тез та заявок на участь у конференції.

Тел.: +38 (063) 119-54-28 — **Чирва Ольга Володимирівна**, відповідальна за прийом заявок на участь у конференції.

Детальна інформація на сайті: <http://therapy.org.ua/novini-2/>