

По итогам VI Национального конгресса анестезиологов Украины

18-21 сентября в г. Львове проходил VI Национальный конгресс анестезиологов Украины, в котором помимо ведущих отечественных специалистов приняли участие известные ученые из Европы и США. В рамках конгресса состоялось немало симпозиумов, касающихся вопросов анестезиологического обеспечения, инфузионно-трансфузионной терапии, анестезии, профилактики и лечения тромботических осложнений и др. Вполне предсказуемо в отдельный симпозиум были вынесены доклады, посвященные проблеме рациональной антибиотикотерапии нозокомиальных инфекций, поскольку растущая антибиотикорезистентность возбудителей требует на сегодняшний день рационального и обоснованного назначения антибактериальных препаратов. С основными положениями прозвучавших докладов мы предлагаем ознакомиться нашим читателям.

На проблему роста антибиотикорезистентности и возможные пути ее решения обратил внимание участников конгресса гость из Италии, **руководитель отделения инфекционных болезней Университетского госпиталя Св. Марии г. Удине, доктор медицины Matteo Bassetti.**



Свое выступление доктор Bassetti начал с напоминания о том, как открытие пенициллина позволило кардинальным образом изменить прогноз многих инфекционных заболеваний. Например, это дало возможность

повысить выживаемость больных с пневмонией и сепсисом с 10 до почти 90%. В середине прошлого столетия даже высказывались смелые прогнозы, что человечество скоро сможет и вовсе распрощаться с инфекционными болезнями. Но, увы, им не суждено было сбыться, так как перед нами встала новая грозная проблема – антибиотикорезистентность возбудителей. И сегодня возникают вполне оправданные опасения, что через некоторое время человечество может оказаться в такой же ситуации, как несколько десятков лет назад, когда в арсенале врачей останется очень мало действительно эффективных антибиотиков. Ведь, несмотря на многомиллионные вложения фармацевтических компаний в разработку новых антибиотиков, с каждым годом все меньше и меньше инновационных препаратов появляется на фармацевтическом рынке.

Причина стремительного роста антибиотикорезистентности хорошо известна – это чрезмерно широкое и очень часто нерациональное использование имеющихся антибиотиков, что способствует селекции устойчивых штаммов микроорганизмов. К сожалению, однажды возникнув, определенный механизм резистентности уже не исчезает, поэтому существует постоянная необходимость и в создании новых антибиотиков и, что еще более важно, в разумном использовании имеющегося их арсенала. В этом контексте докладчик акцентировал внимание аудитории на нецелесообразности применения антибиотиков при некоторых легких инфекциях, например ЛОР-органов, дыхательных или мочевыводящих путей, с высокой частотой спонтанного излечения (средний отит, неосложненный бронхит и др.), а также на необходимости соблюдения рекомендованных режимов антибиотикотерапии (доз, кратности, длительности приема).

Как отметил доктор Bassetti, проблема антибиотикорезистентности усугубляется тем, что возбудители формируют все новые и новые механизмы устойчивости, обезвреживая все более сильные антибиотики. Так, с появлением пенициллинов микроорганизмы «научились» вырабатывать β-лактамазы. Когда были созданы препараты β-лактамов с ингибиторами β-лактамаз, устойчивые к простым β-лактамазам цефалоспорины

и фторхинолоны, возбудители сформировали новый защитный механизм – выработку β-лактамаз расширенного спектра действия.

Именно такие штаммы микроорганизмов, устойчивые в том числе к мощным антибиотикам резерва, и представляют сегодня наиболее серьезную проблему в лечении тяжелых инфекций: метициллинрезистентные стафилококки (MRSA); ванкомицинрезистентные энтерококки (VRE); имипенемрезистентные и мультирезистентные штаммы *A. baumannii* и *P. aeruginosa*; штаммы *E. coli* и *K. pneumoniae*, вырабатывающие β-лактамазы расширенного спектра действия (ESBL+); штаммы *Enterobacteriaceae*, вырабатывающие карбапенемазы (CPE); пенициллин- и метициллинрезистентные (PR/MR) пневмококки; мультирезистентные штаммы *M. tuberculosis*; устойчивые к флуконазолу штаммы *Candida*. Распространенность таких штаммов уже достаточно высока. Так, в Европе, например, распространенность устойчивых штаммов, по данным исследования TEST, составляет: VRE – 14,4%, MRSA – 24,8%, ESBL + *K. pneumoniae* – 17%, имипенемрезистентные штаммы *A. baumannii* и *P. aeruginosa* – 13,4 и 9,1% соответственно, CPE – 6,5%. И эти показатели неуклонно растут.

На сегодняшний день рост распространенности ESBL + штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae* вызывает серьезную обеспокоенность в странах Азии и Тихоокеанского побережья. Если в Европе частота встречаемости ESBL + штаммов *E. coli* составляет 8,1%, *K. pneumoniae* – 16,3%, то в странах Азиатско-Тихоокеанского региона данный показатель находится на уровне 34,9 и 29,8% соответственно (Hawser et al., 2009). Также достаточно высока распространенность ESBL + штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae* в странах Латинской Америки (21,6 и 41,6% соответственно), Африки и Среднего Востока (12,2 и 37,6% соответственно).

E. coli и *K. pneumoniae* являются наиболее часто встречаемыми нозокомиальными продуцентами β-лактамаз расширенного спектра действия среди других представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Согласно данным, представленным на XX Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным болезням в российских клиниках, 46,3% всех случаев ESBL + нозокомиальных инфекций приходится на *K. pneumoniae* и 28,6% – на *E. coli* (M. Sukhorukova et al., 2010).

Особенно высока частота выявления ESBL + энтеробактерий в урологических стационарах. 70,4% штаммов *K. pneumoniae* и 45% штаммов *E. coli*, выделенных при инфекциях мочевыводящих путей, продуцируют β-лактамазы расширенного спектра (*E. Khaykina et al., 2006*).

Но как оказалось, риск формирования устойчивости к антибиотикам резерва варьирует в зависимости от того, какие антибиотики применяются для лечения инфекций, вызванных менее «проблемными» возбудителями. Так, д-р Bassetti привел данные нескольких исследований, показывающих как прием тех или

иных противомикробных средств, используемых для лечения инфекций, вызванных ESBL+микроорганизмами, влияет на риск выявления штаммов, устойчивых к карбапенемам.

Он напомнил, что в настоящее время препаратами выбора для лечения инфекций, вызванных ESBL+возбудителями (возбудители, вырабатывающие β-лактамазы расширенного спектра действия) являются карбапенемы (первая линия), фторхинолоны, амоксициллин/клавуланат и тайгеклин (вторая линия).

Более подробно о преимуществах и недостатках карбапенемов, а также их внутривидовых различиях рассказал президент Ассоциации анестезиологов Украины, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Феликс Семенович Глумчер.

Свое выступление он начал с истории карбапенемов, напомнив, что разработка этих β-лактаманых антибиотиков стала ответом на появление устойчивых к пенициллинам и цефалоспорином штаммов микроорганизмов, продуцирующих β-лактамазы.



Первым карбапенемом, открытым в середине 1970-х гг., был тиенамицин – вещество, продуцируемое почвенным микроорганизмом *Streptomyces cattleya*. Тиенамицин продемонстрировал мощный антибак-

териальный эффект с широким спектром действия и против β-лактамазную активность. Однако он оказался химически неустойчивым, поэтому продолжилась активная работа по модификации его молекулы с целью повышения стабильности, завершившаяся созданием имипенема. Но, поскольку имипенем расщепляется ферментом дегидропептидазой-1 (ДГП-1), в клинической практике его используют в комбинации с ингибитором ДГП-1 циластатинном. Вторым карбапенемом, внедренным в клиническую практику, стал меропенем. Он отличается от имипенема устойчивостью к ДГП-1 и поэтому может назначаться без ингибиторов этого фермента. Позже появился еще один карбапенем, по спектру антимикробной активности и по своим характеристикам близкий к меропенему, – дорипенем. Следующим представителем класса карбапенемов, набирающим все большую популярность, является эртапенем.

Уникальность карбапенемов заключается в том, что они устойчивы к действию не только простых β-лактамаз, но и β-лактамаз расширенного спектра, часто продуцируемых грамотрицательными бактериями, которые способны разрушать цефалоспорины и фторхинолоны. Таким образом, основным показанием для применения этого класса препаратов являются инфекции, потенциальными

или доказанными возбудителями которых являются грамотрицательные микроорганизмы, в частности *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *K. pneumoniae* и др.).

Высокая активность карбапенемов в отношении *Enterobacteriaceae*, в том числе ESBL+ штаммов, подтверждена результатами целого ряда исследований. Так, согласно результатам проекта SMART из 12 противомикробных средств наиболее последовательно активными против *Enterobacteriaceae* оказались карбапенемы и амикацин, в то время как к фторхинолонам чувствительность была наиболее низкой. В исследовании MYSTIC самую высокую активность (≥98,7%) в отношении 3884 изолятов *Enterobacteriaceae*, в том числе выделенных у пациентов отделений интенсивной терапии, также продемонстрировали карбапенемы, тогда как чувствительными к цефтазидиму, цiproфлоксацину или пиперациллину/тазобактаму были 85-86% штаммов. Российское исследование PEЗОРТ (2002-2004) показало, что только два антибиотика из изученных обладают 100% активностью *in vitro* к ESBL+ штаммам *Enterobacteriaceae* – эртапенем и имипенем, в то время как активность других препаратов была значительно ниже (цефоперазон/сульбактам – 65,5%, амикацин – 61%, пиперациллин/тазобактам – 59,5%, цiproфлоксацин – 45,1%, ко-тримоксазол – 23,8%, амоксициллин/клавуланат – 12,4%, гентамицин – 11,1%, цефепим, цефотаксим и цефтазидим – 0%).

Однако при одинаково высокой активности в отношении *Enterobacteriaceae* внутри класса карбапенемов все же есть существенные отличия по спектру активности, в соответствии с которыми имеются определенные различия в показаниях к их применению. Они легли в основу современной классификации карбапенемов, которые в настоящее время разделяются на три следующие группы.

Группа 1: карбапенемы широкого спектра действия с ограниченной активностью в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий, основными показаниями к назначению которых являются средней тяжести и тяжелые внебольничные инфекции (эртапенем).

Группа 2: карбапенемы широкого спектра с активностью, включающей неферментирующие грамотрицательные возбудители, в частности *P. aeruginosa* и *Acinetobacter*, применяющиеся при нозокомиальных инфекциях (имипенем, меропенем, дорипенем).

Группа 3: препараты, активные против MRSA (CS-023 и ряд других препаратов в стадии разработки и изучения).

Таким образом, сегодня выбор внутри класса карбапенемов определяется риском синегнойной инфекции. Если он высок, то назначают препараты второй группы, если низок – эртапенем.

Профессор Ф.С. Глумчер напомнил, что факторами риска инфицирования *P. aeruginosa* являются:

- пребывание в отделении интенсивной терапии;
- недавнее лечение антибиотиками нескольких классов;
- наличие муковисцидоза;
- прогрессирующая ВИЧ-инфекция/СПИД;
- онкопатология;
- нейтропения;
- септический шок;
- искусственная вентиляция легких;
- наличие центрального катетера.

При низком риске синегнойной инфекции карбапенемы второй группы (имипенем, меропенем, дорипенем) назначать нецелесообразно в связи с доказанным более высоким потенциалом в отношении селекции штаммов возбудителей, резистентных к имипенему по сравнению с эртапенемом.

Следует отметить, что за исключением антисинегнойной активности эртапенем в полной мере соответствует критериям терапии полирезистентной микрофлоры. Он обладает широким спектром антимикробного действия против грамположительных, грамотрицательных и анаэробных возбудителей, устойчив к воздействию β-лактамаз и характеризуется отличными показателями клинической эффективности. Кроме того, это препарат с очень удобным режимом дозирования – Инванз применяется всего один раз в сутки в дозе 1 г внутривенно или внутримышечно.

Таким образом, благодаря перечисленным свойствам эртапенем согласно современным международным рекомендациям является препаратом выбора для стартовой эмпирической терапии осложненных интраабдоминальных инфекций (ИАИ).

С докладом «Особенности противомикробной терапии хирургического сепсиса в условиях катастрофы антибиотикорезистентности» выступил **доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний и кардиохирургии Учебно-научного института последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького Алексей Николаевич Нестеренко**.



Он рассказал о том, что проведенное на базе их кафедры ретроспективное эпидемиологическое исследование с анализом результатов локального микробиологического мониторинга госпитальной микрофлоры пациентов, переведенных после оперативного лечения в отделение реанимации, за период с 2003 по 2012 год позволило выявить тенденцию к преобладанию грамотрицательных возбудителей госпитальных инфекций над грамположительными в отделениях хирургического профиля. Среди грамотрицательных микроорганизмов наиболее частыми возбудителями хирургических госпитальных инфекций были бактерии семейства Enterobacteriaceae. Полученные результаты в целом соответствуют общеευропейским данным (European Centre for Disease Prevention and Control, 2013).

Анализ чувствительности выделенных изолятов E. coli показал высокую активность (88-100%) карбапенемов и колистина при значительно более низкой активности других антибиотиков (пиперациллин/тазобактам – 78-85%, цефалоспорины, амоксициллин/клавуланат, фторхинолоны – в целом ниже 70%). Следует отметить драматичное снижение активности цефтриаксона – с 85% в 2003 г. до 50% в 2012 г.

Докладчик подчеркнул, что с позиции доказательной медицины карбапенемы в настоящее время можно назвать наиболее надежными препаратами для стартовой эмпирической терапии тяжелых госпитальных инфекций, в том числе у больных хирургического профиля. Они являются препаратами первого ряда при инфекционных осложнениях у больных в критическом состоянии (по шкале APACHE II более 13 баллов), при поздней (более 5 суток) вентиляторассоциированной пневмонии, инфицированном панкреонекрозе, при инфекциях у онкохирургических пациентов с фебрильной нейтропенией, на фоне нарушенной трофического статуса и иммунодефицита. В случаях подозрения на наличие резистентной грамположительной микрофлоры (Enterococcus faecium и резистентных к метициллину стафилококков)

рекомендуется стартовая эмпирическая терапия комбинацией карбапенемов с оксазолидиноном.

При этом карбапенемы второй группы (имипенем/циластатин, меропенем) должны применяться только для лечения тяжелых госпитальных хирургических инфекций и сепсиса, а для терапии внебольничных среднетяжелых и тяжелых инфекций, в том числе осложненных ИАИ, препаратом выбора является эртапенем (Инванз). Он также может быть назначен для лечения нозокомиальных инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями, но при отсутствии риска наличия P. aeruginosa, поскольку не обладает достаточной активностью против нее.

Применение эртапенема, а не карбапенемов второй группы для стартовой эмпирической терапии внебольничных тяжелых грамотрицательных инфекций и госпитальных инфекций средней тяжести (за исключением подозрения на синегнойную инфекцию) позволит дольше сохранять чувствительность P. aeruginosa к карбапенемам с синегнойной активностью. Сохранение потенциала этих препаратов резерва («золотого запаса») крайне актуально, поскольку в настоящее время на стадии разработки находится не более 10 препаратов, потенциально активных против ключевых грамотрицательных возбудителей, причем ни одно из разрабатываемых лекарственных средств не обладает активностью в отношении бактерий, резистентных к уже существующим препаратам.

Также, по мнению докладчика, необходимо на уровне МЗ Украины запретить у пациентов хирургического профиля необоснованно широкое, формальное использование с целью антибиотикопрофилактики цефалоспоринов III поколения. Эти препараты были разработаны для лечения тяжелых госпитальных инфекций, но из-за многолетнего необоснованного применения с целью антибиотикопрофилактики они стали одним из значимых факторов формирования антибиотикорезистентности, в частности обусловленной β-лактамазами расширенного спектра.

Завершая свое выступление, профессор Нестеренко отметил, что в условиях катастрофической ситуации с антибиотикорезистентностью возбудителей хирургического сепсиса высокую клиническую эффективность антибиотикотерапии обеспечивают ранний старт эмпирической терапии с адекватным выбором препаратов (исключаются антибиотики с чувствительностью к ним патогенов менее 70%) и использование прогрессивных методик (деэскалационная комбинированная антибиотикотерапия, пролонгированная инфузия антибиотиков, экстракорпоральная антибиотикотерапия).

Руководитель отдела анестезиологии и интенсивной терапии ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Андрей Петрович Мазур более подробно остановился на принципах выбора антибактериального препарата при лечении ИАИ.

Докладчик подчеркнул, что в настоящее время наблюдается неуклонный рост резистентности грамположительных и грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций, в том числе синегнойной палочки, а также увеличение частоты внутрибольничных инфекций, вызванных грамотрицательными продуцентами β-лактамаз расширенного спектра.

В результате бесконтрольного применения фторхинолонов резистентность микроорганизмов к этому классу препаратов



в последние годы выросла в 3-4 раза. При этом устойчивые к фторхинолонам штаммы обладают, как правило, выраженной перекрестной резистентностью к другим классам антибиотиков. Активность цефалоспоринов также стремительно снижается.

Еще несколько лет назад решением проблемы инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами, было назначение таких мощных карбапенемов группы 2, как имипенем/циластатин, меропенем, активных в отношении P. aeruginosa. Однако такой терапевтический подход наряду с высокой клинической эффективностью способствовал селекции устойчивых штаммов синегнойной палочки. Следует учитывать, что в большинстве случаев ИАИ применяемый в эмпирической терапии антибиотик вовсе не обязательно должен обладать антисинегнойной активностью. По данным ряда исследований, частота выявления P. aeruginosa при осложненных ИАИ составляет всего 2-4%. Таким образом, для эмпирической терапии ИАИ более целесообразно применять карбапенемы группы 1 (эртапенем), активные в отношении большинства возбудителей ИАИ, за исключением синегнойной палочки. Стартовую терапию карбапенемом группы 2 имеет смысл применять только при наличии факторов риска синегнойной инфекции. В остальных случаях рекомендовано назначение эртапенема.

Эртапенем (Инванз) характеризуется стабильно высокой активностью в отношении возбудителей ИАИ, что подтверждается данными ряда клинических исследований. В частности, согласно

результатам масштабного международного исследования SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends), которое было начато в 2002 г. и продолжается по сей день, по состоянию на 2010 г. чувствительность к эртапенему наиболее частого возбудителя ИАИ – E. coli, в том числе штаммов, продуцирующих β-лактамазы широкого спектра, – составляла 95-100%. При этом чувствительность многих грамотрицательных микроорганизмов к β-лактамам антибиотикам, фторхинолонам и аминогликозидам продолжает снижаться.

Таким образом, способность создавать высокие терапевтические концентрации в органах брюшной полости и высокая активность в отношении большинства причинных микроорганизмов дает все основания считать Инванз оптимальным выбором для лечения внебольничных осложненных ИАИ средней степени тяжести.

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 згадуються в даній публікації, до їх призначення пацієнтам.

INFC-1109005-0000

Инванз® – зареєстрована торгова марка

Merck & Co., Inc.,

Whitehouse Station, NJ, USA. © 2014.

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) 3937480, E-mail: medinfo@merck.com

Підготував **Вячеслав Килимчук**



АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
Асоціація анестезіологів України
Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС
University College London Centre for Anaesthesia
National Hospital for Neurology and Neurosurgery
The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland

Науково-практична конференція

VI Британсько-український симпозиум «Новітні тенденції в сучасній анестезіології та інтенсивній терапії – акцент на проблемах безпеки пацієнта та моніторингу»

24-25 квітня, м. Київ

Місце проведення: Клінічна лікарня «Феофанія» (вул. Заболотного, 21).

Програма заходу та детальна інформація з організаційних питань доступні на сайті конференції: www.anaesthesiaconference.kiev.ua

Оргкомітет

Адреса: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9,
НМАПО ім. П.Л. Шупика,
кафедра анестезіології та інтенсивної терапії.

Тел.: +380 44 518-41-57

Контактна особа: доцент Максим Миколайович Пилипенко

E-mail: maxpyl@yahoo.com