

Синякова Л.А.

Лечение острого калькулезного пиелонефрита

Кафедра урологии и хирургической андрологии РМАПО

Лечение острого калькулезного пиелонефрита

Л.А. Синякова

Кафедра урологии и хирургической андрологии РМАПО
(зав. каф. член-корр. РАМН, проф. О.Б. Лоран)

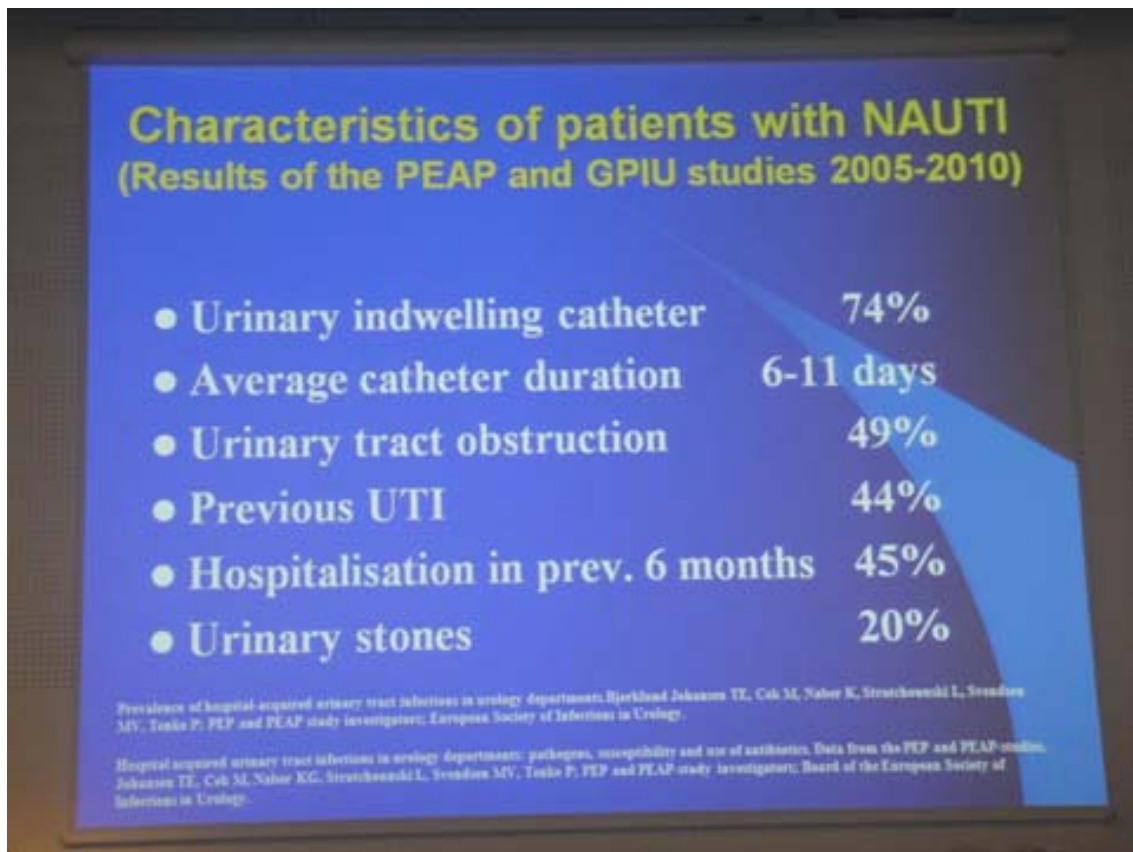
Саратов 14-15 мая 2011

Осложненные инфекции мочевых путей (ОИМП)

ОИМП – заболевания, возникающие на фоне структурных или функциональных нарушений мочевых путей, или на фоне сопутствующих заболеваний, влияющих на защитные механизмы макроорганизма и повышающих риск развития инфекции или неэффективности лечения

ОИМП представлены крайне разнородными заболеваниями – от тяжелого пиелонефрита с явлениями обструкции мочевых путей и угрозой развития уросепсиса до катетер-ассоциированных ИМП, которые могут исчезнуть самостоятельно после извлечения катетера

EAU guidelines, 2008



Лечение острого калькулезного пиелонефрита 1 этап

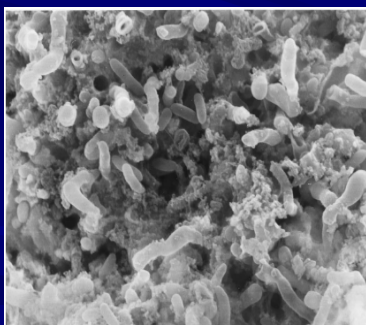
- Адекватное восстановление уродинамики
- Рациональная стартовая эмпирическая антибактериальная терапия

2 этап

- Максимальное избавление от инородных тел (камни, дренажи, катетер)

NB!

Биопленка приводит к развитию резистентности к антибиотикам



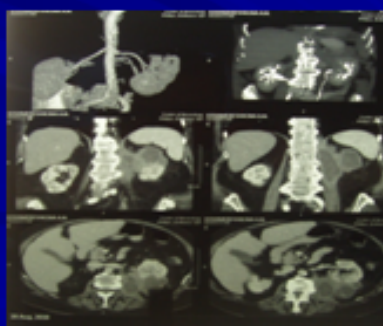
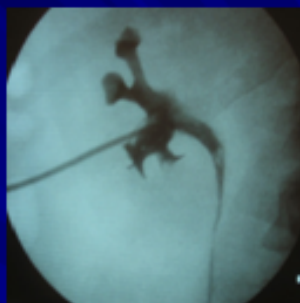
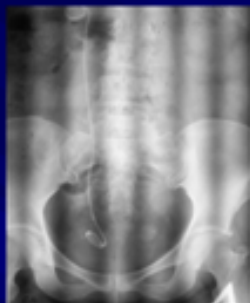
Электронная микрофотография продольного среза вторичного камня, развитие которого обусловлено *P.aeruginosa* (x5000)

Одна из наиболее частых причин возникновения ОИМП - наличие инородных тел в МП, на поверхности которых образуется **биопленка**, состоящая из совокупности микроорганизмов в различных фазах роста, их внеклеточных продуктов, соматических клеток, органического и неорганического материала, связанных между собой, и ассоциированная с поверхностью дренажных трубок и конкрементов, а также с рубцовоизмененными и некротизированными тканями

Восстановление уродинамики

Острый серозный пиелонефрит	Острый гнойный пиелонефрит
Терапия положением	Чрескожная пункционная нефростомия
Катетеризация мочеточника	Открытое оперативное вмешательство: нефростомия, декапсуляция, ревизия почки, рассечение или иссечение карбункулов, вскрытие абсцессов
Стентирование мочеточника	
Уретеролитотомия	
Цистостомия	
Чрескожная пункционная нефростомия	
Операционная нефростомия	

Дренирование мочевых путей



ОСОБЕННОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ОИМП

- ❑ Преобладающие патогены, особенно при первом эпизоде заболевания – семейство Enterobacteriaceae, главным образом *E. Coli* - (60-70%)
- ❑ Широкий спектр микроорганизмов с высокой распространенностью резистентных к антибиотикам штаммов (как внебольничные, так и нозокомиальные – *P.aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter*) при повторном эпизоде заболевания
- ❑ Спектр возбудителей ОИМП может варьировать в различных лечебных учреждениях
- ❑ У больных мочекаменной болезнью основными возбудителями являются уреазопродуцирующие микроорганизмы – (82%)
- ❑ Высокая частота неэффективности лечения при невозможности полной элиминации микроорганизмов (МКБ, рецидивное камнеобразование, наличие катетеров, стентов и т.д.)

(EAU guidelines, 2008)

Guidelines of urinary and male genital tract infections

EAU 2001

Выбор антибактериального препарата для эмпирической терапии осуществляется на основании:

- предполагаемой этиологии заболевания;
- предполагаемой резистентности возбудителей;
- клинических данных, подтверждающих эффективность именно этого препарата или комбинации препаратов

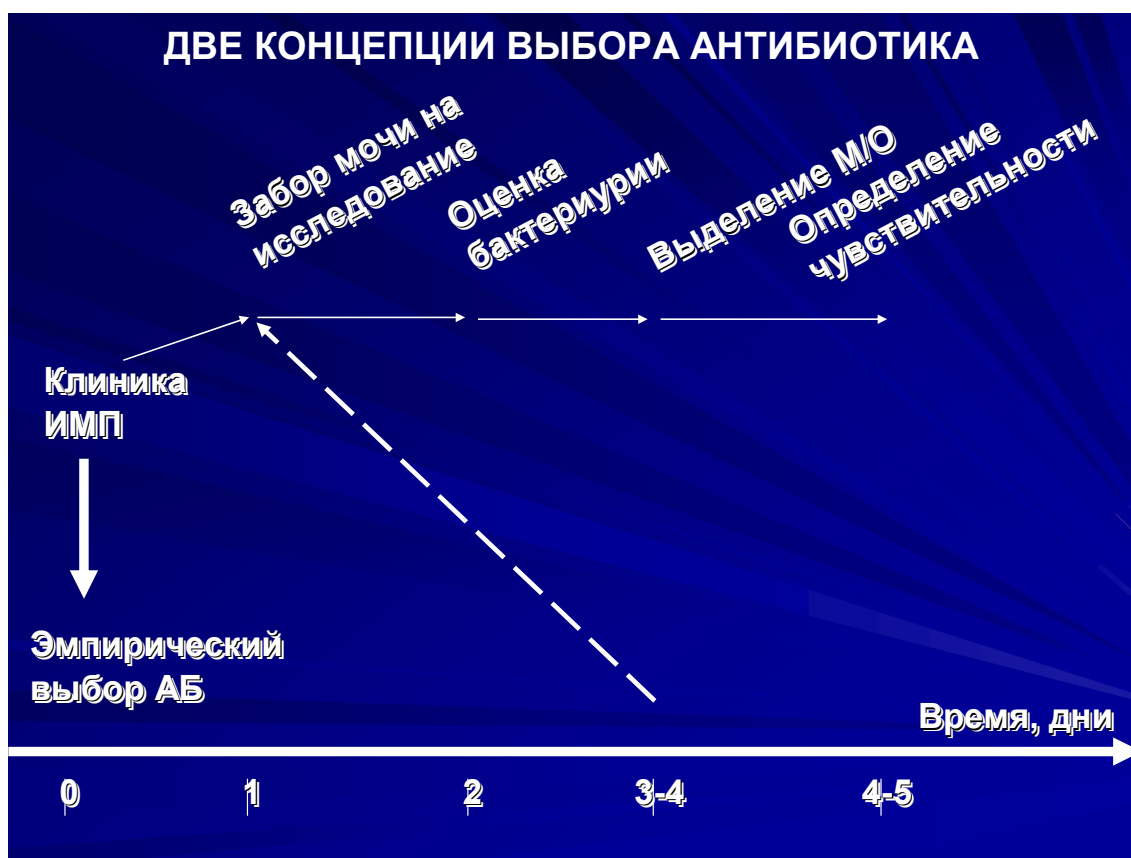
УРОВЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ

Уровень	Тип доказательства
Ia	Метаанализ рандомизированных исследований
Ib	Результаты одного или более рандомизированных исследований
IIa	Результаты хотя бы одного правильно спланированного контролируемого исследования без рандомизации
IIb	Результаты хотя бы одного правильно спланированного экспериментального исследования
III	Результаты правильно спланированного неэкспериментального исследования (сравнительные исследования, выявление корреляционных связей, описание случаев)
IV	Результаты публикаций мнения экспертов или опыта известных исследователей

УРОВЕНЬ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Уровень	Источник рекомендаций
A	Клинические исследования высокого уровня, уже имеющиеся рекомендации, включающие данные хотя бы одного рандомизированного исследования
B	Правильно спланированные клинические исследования без рандомизации
C	Рекомендации, не подтвержденные клиническими исследованиями высокого уровня

ДВЕ КОНЦЕПЦИИ ВЫБОРА АНТИБИОТИКА



ВЫБОР РЕЖИМА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ



Оптимизация тактики антибактериальной терапии позволяет обеспечить:

- **терапевтическую эффективность** лечения за счет своевременного доступа пациента к необходимым противомикробным препаратам;
- **экономическую эффективность** лечения за счет сокращения расходов на необоснованные назначения антибиотиков;
- **предотвращение селекции полирезистентных штаммов** микроорганизмов за счет уменьшения не рационального использования антибиотиков.

Med/cSI_NCP/FEB2011/EMEA023

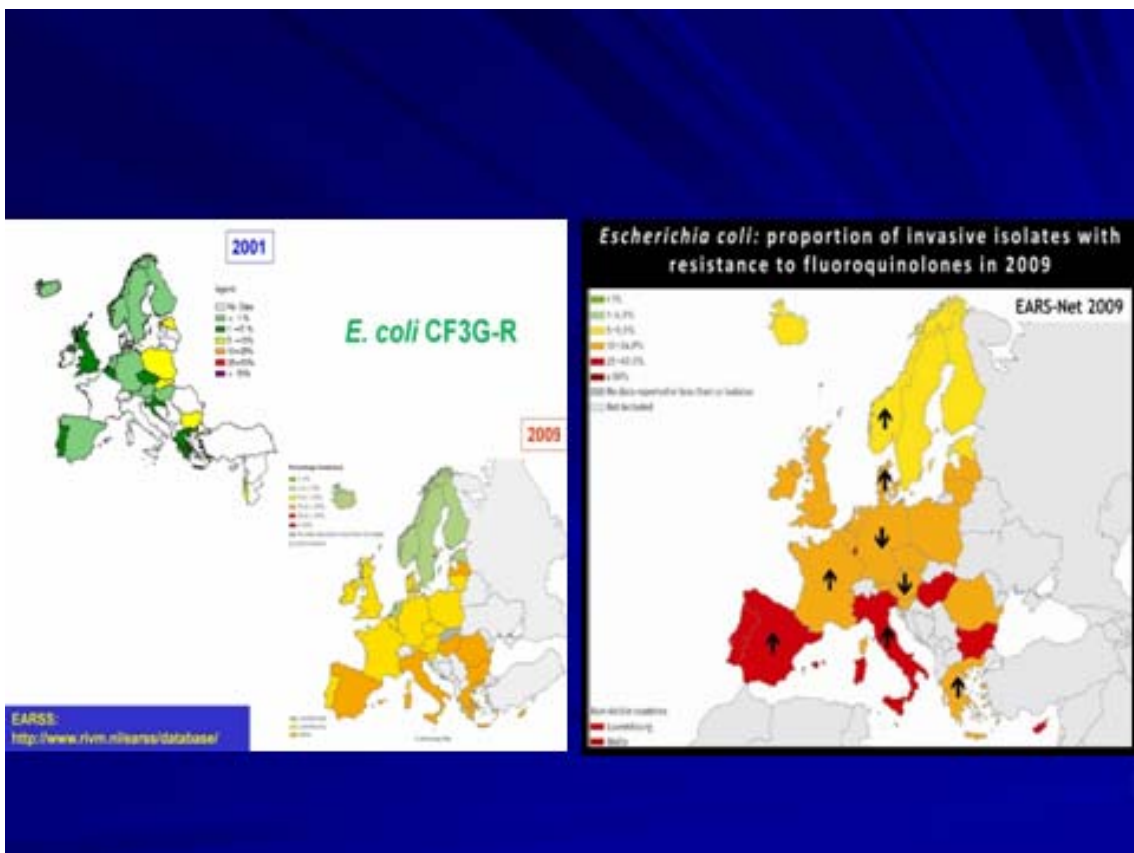
Integrated Symposium
the 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) and
the 27th International Congress of Chemotherapy (ICC)

**The Growing Challenges of
Multidrug-Resistant (MDR)
Gram-Negatives: What Is Your
Strategy Now?**

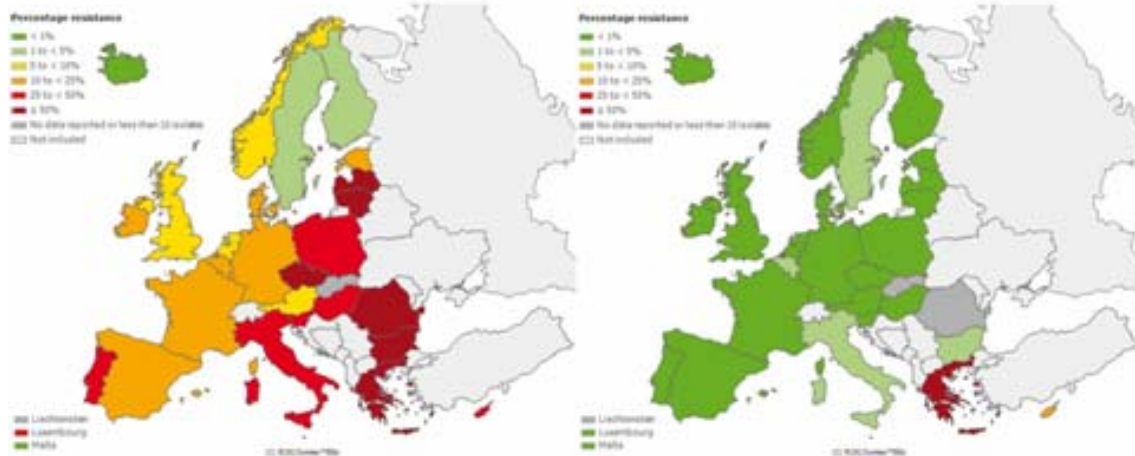
Monday, 9 May 2011, 9:00 – 11:00
Milan, Italy



Janssen Pharmaceutica NV



K. pneumoniae (EARS-Net 2009)

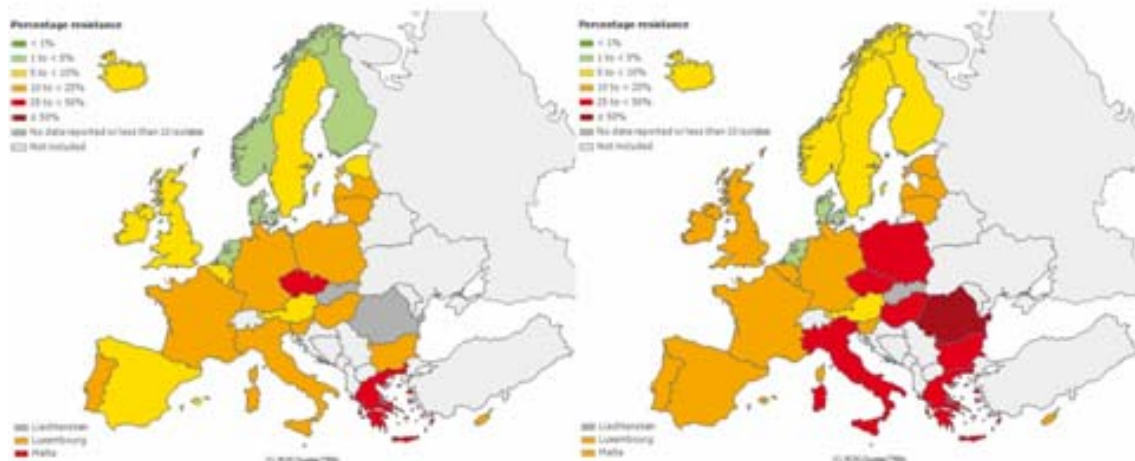


3GCPH Resistance

Carbapenem Resistance

European Center for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) Stockholm: ECDC, 2010.

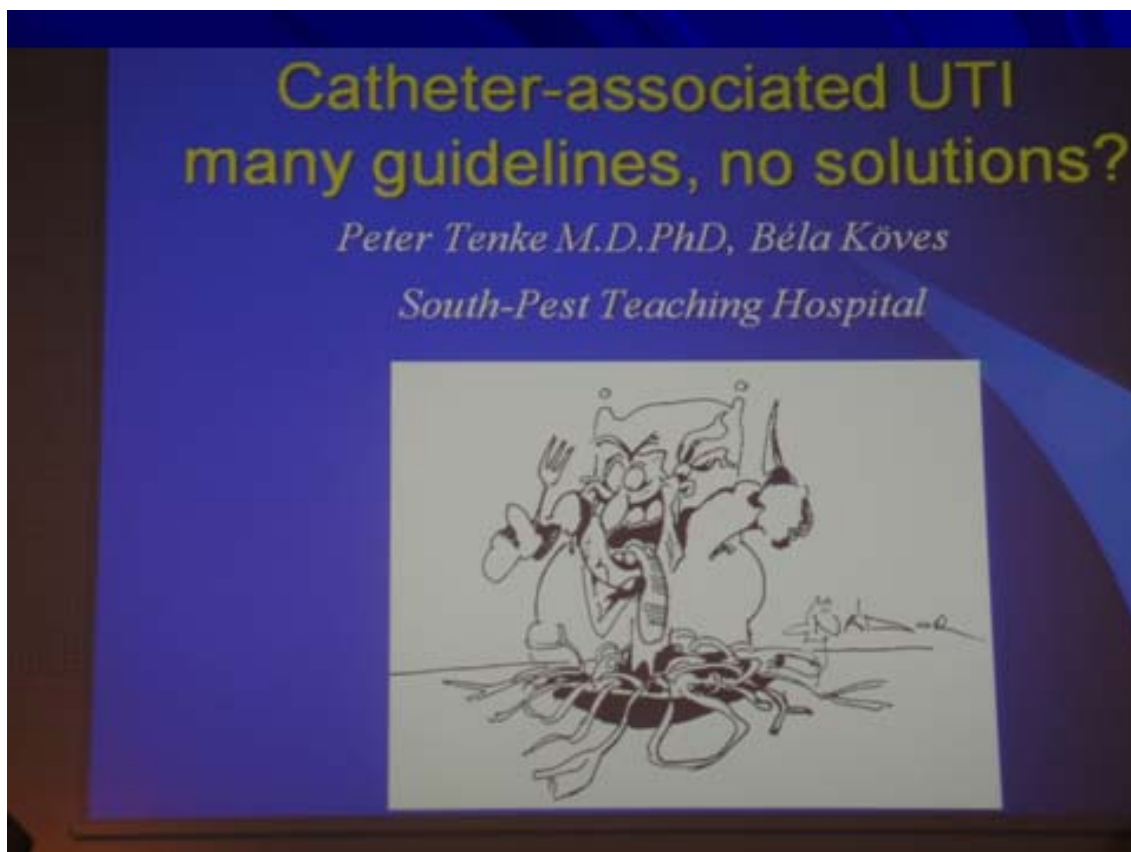
P. aeruginosa (EARS-Net 2009)



Ceftazidime Resistance

Carbapenem Resistance

European Center for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) Stockholm: ECDC, 2010.



Антибактериальные препараты для эмпирической терапии ОИМП

Препараты, рекомендуемые для стартовой эмпирической терапии (1b, категория B)

- Фторхинолон
- Защищенный аминопенициллин-
- Цефалоспорин II, IIIa генерации
- Аминогликозид

Препараты, второй линии: тяжелое течение инфекции, в том числе отсутствие эффекта от стартовой терапии (1 b B)

- Фторхинолон (если не применялся для стартовой терапии)

- **Уреидопенициллин (пиперациллин) +VCI**

- Цефалоспорин IIIв, IV генерации

- **Карбапенем**

- Комбинированная терапия:

аминогликозид + защищенный пенициллин

аминогликозид + фторхинолон

Антибиотики не рекомендованные для эмпирической терапии:

Аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин)

Триметоприм-сульфаметоксазол (только, если возбудитель известен)

EAU guidelines, 2011

Рекомендации по антибактериальной терапии пиелонефрита (EAU)			
<i>Диагноз</i>	<i>Наиболее частые возбудители</i>	<i>Стартовая эмпирическая антимикробная терапия</i>	<i>Продолжительность лечения</i>
Инфекции мочевых путей с осложняющими факторами	E.Coli, Энтерококки, Pseudomonas	Защищенные аминопенициллины, Цефалоспорины группы 2,3а Фторхинолоны	3-5 дней после нормализации температуры или ликвидации осложняющих факторов (1bA)
Нозокомиальные инфекции мочевых путей, пиелонефрит острый осложненный	Стафилококки, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, другие энтеробактерии Candida	Цефалоспорины группы 3а, Аминогликозиды. При неэффективности стартовой терапии в течение 1-3 суток или тяжелом состоянии: Фторхинолоны (если не применялись раньше), цефалоспорины группы 3b, карбапенемы + аминогликозиды (1bB). В случае Candida: флуконазол, Амфотерицин В	3-5 дней после нормализации температуры или ликвидации осложняющих факторов
Уросепсис	E. Coli и другие энтеробактерии. После урологических вмешательств – полирезистентная флора: Pseudomonas, Serratia, Enterobacter	Цефалоспорины групп 3а/в, фторхинолоны, карбапенемы + аминогликозиды	3-5 дней после нормализации температуры или ликвидации осложняющих факторов

Алгоритм лечения осложненного внебольничного пиелонефрита

Наличие факторов риска:

- ✓ Контакты с ЛУ (уход на дому, недавняя госпитализация) без проведения инвазивных процедур
- ✓ Недавно проводимая АБТ
- ✓ Пожилой возраст или много сопутствующих заболеваний

- Препаратами выбора для стартовой эмпирической терапии гнойного пиелонефрита при наличии факторов риска – **карбапенем 1 группы!**
- Оценка эффективности проводимой терапии - через 48-72 часа, коррекция – по результатам бактериологического исследования.
- Наиболее эффективной как с клинической, так и экономической точки зрения является ступенчатая антибактериальная терапия.

Алгоритм лечения осложненного внутрибольничного пиелонефрита

- ✓ Длительная госпитализация или инвазивные процедуры
- ✓ Резистентная АБТ
- ✓ Тяжесть состояния пациента
- ✓ Фактор риска инфекции вызванной синегнойной палочкой или ацинетобактером

Максимальная деэскалационная терапия

- Препаратами выбора для эмпирической терапии– карбапенемы 2-ой группы
- Оценка эффективности проводимой терапии - через 48-72 часа, коррекция – по результатам бактериологического исследования.

Алгоритм лечения гнойного пиелонефрита

Форма гнойного пиелонефрита	Необструктивный ГП (апостематозный)	Первичный ГП (единичный карбункул)	Первичный ГП (абсцесс почки)	Вторичный гнойный пиелонефрит (множественные карбункулы в сочетании с апостематозным воспалением)
Метод лечения	Консервативная терапия	Консервативная терапия	Единичный - чрескожная пункция и дренирование абсцесса или открытая операция. Множественные абсцессы - открытая операция	Открытая операция
Антибактериальная терапия	Карбапенемы 1 поколения эртапенем-инванз фторхинолоны, цефалоспорины (3 поколения)	Карбапенемы (1 поколение – инванз) фторхинолоны, цефалоспорины (3 поколения)	Защищенные пенициллины, гликопептиды, оксазолидоны	Карбапенемы 2 поколения (имипенем, меронем, дорипенем)



Фармакологическое действие отдельных компонентов канефрона

Компонент препарата	Золототысячник	Любисток	Розмарин
<i>Наиболее активные вещества</i>	<i>Горечи, фенолкарбоновые кислоты</i>	<i>Эфирные масла, фталейны</i>	<i>Розмариновая кислота, эфирные масла, флавоноиды</i>
ДИУРЕТИЧЕСКОЕ	×	×	×
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ	×		×
СПАЗМОЛИТИЧЕСКОЕ	×	×	×
АНТИМИКРОБНОЕ	×	×	×
ВАЗОДИЛЯТОРНОЕ	×	×	×
НЕФРОПРОТЕКТОРНОЕ	×		×
АНТИОКСИДАНТНОЕ	×		×



Исследования Канефрона Н на токсичность и тератогенность

- В тестах на острую токсичность /LD 50 проводившихся на животных (дозировка 15 г/кг в течение 14 дней) не выявлено никаких данных о токсичности препарата
- Тесты на тератогенность у животных показали отсутствие влияния на эмбрион и плод
- Согласно экспериментам с использованием сверхвысоких дозировок, уровень "отсутствия воздействия" мог бы быть зафиксирован на показателе 1250 мг/кг живого веса в день

Stern W, Korn WD, Volkmann P, 1988

Канефрон®Н:

- Канефрон® Н обеспечивает противовоспалительный эффект, который сохраняется и после прекращения активной антибактериальной терапии
- Возможна комбинация с антибактериальными препаратами
- Применение Канефрона Н с антибактериальными препаратами повышает эффективность антибактериальной терапии
- Канефрон применялся различными авторами как в целях метафилактики камнеобразования, так и после проведения сеанса ДУВЛ и оперативного лечения мочекаменной болезни с целью профилактики осложнений и литокинеза фрагментов (Шаплыгин Л.В., Монаков Д.М., 2004)

«Эволюция» методов лечения при ОИМП 1988-2009



Клиника урологии и хирургической андрологии РМАПО

Подходы, способные повлиять на развитие резистентности

- Циклическое применение АБ;
- Исключение из применения АБ, резистентность к которым достигает 15% и более

**Назначение препарата нецелесообразно
при уровне резистентности более 15%;**

(The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy)

- Применение больничных протоколов и формуляров по клиническому использованию АБ

Current challenges in the treatment of complicated urinary tract infections and prostatitis

Wagenlehner FM, Naber KG.

Таргетная антимикробная терапия с учетом
спектра наиболее вероятных возбудителей,
адекватной дозировки, позволяет снизить

- ✓ смертность
- ✓ стоимость лечения
- ✓ резистентность,

сохраняя при этом высокую чувствительность к препарату

(Clin Microbiol Infect. 2006 May;12 Suppl 3:67-80)

Результаты комплексного ультразвукового исследования с доплерографией в динамике до и через 12, 36, 60-84 месяцев после лечения больных ОГП, которым выполнена открытая операция (n=18)

Параметры	До лечения	Динамика после лечения			Норма
		1 год	3 года	5-7 лет	
Размеры пораженной почки	125 ± 5,2 x 46 ± 4,6	115 ± 3,7 x 40 ± 3,2	113 ± 3,7 x 40 ± 3,2	89 ± 2,3 x 31 ± 2,0	100 – 120 x 35 – 45 мм
Подвижность	5 ± 0,8	15 ± 0,5	20 ± 1,5	17 ± 1,5	25 – 30 мм
Дилатация ЧЛС	есть – у 50% нет – у 50%	нет	нет	нет	нет
Наличие конкрементов	есть – у 50% нет – у 50%	нет	нет	нет	нет
Эхогенность паренхимы	гипоэхогенная	пониженной эхогенности	повышенной эхогенности	повышенной эхогенности	изоэхогенная
Однородность паренхимы	неоднородная	однородная	однородная	однородная	однородная
Кровоток	снижен или отсутствует	снижен	снижен	снижен	сохранен
Перфузия паренхимы	резко снижена или отсутствует	снижена или отсутствует	снижена или отсутствует	отсутствует	сохранена

Результаты комплексного ультразвукового исследования с доплерографией в динамике до и через 12, 36, 60 месяцев после лечения больных 2 группы (n=38)

Параметры	До лечения	Динамика после лечения			Норма
		1 год	3 года	5 лет	
Размеры пораженной почки	118 ± 4,1 x 36 ± 4,7	114 ± 2,3 x 40 ± 3,0	115 ± 1,5 x 36 ± 2,2	105 ± 2,3 35 ± 2,3	100 – 120 x 35 – 45 мм
Подвижность	10 ± 0,8	25 ± 2,5	23 ± 1,5	24 ± 1,5	25 – 30 мм
Дилатация ЧЛС	есть – у 74% нет – у 26%	нет	нет	нет	нет
Наличие конкрементов	есть – у 74% нет – у 26%	нет	есть – у 10,6%	есть – у 10,6%	нет
Эхогенность паренхимы	пониженная, гипоэхогенная	изоэхогенная	изоэхогенная	повышенной эхогенности	изоэхогенная
Однородность паренхимы	неоднородная	однородная	однородная	однородная	однородная
Кровоток	снижен или отсутствует	сохранен или отсутствует*	сохранен или отсутствует*	сохранен или отсутствует*	сохранен
Перфузия паренхимы	резко снижена или отсутствует	сохранена или отсутствует*	сохранена или отсутствует*	сохранена или отсутствует*	сохранена

Отсутствует* только в зоне имевшегося ранее абсцесса - для больных с абсцессом почки

Берников Е.В., 2008

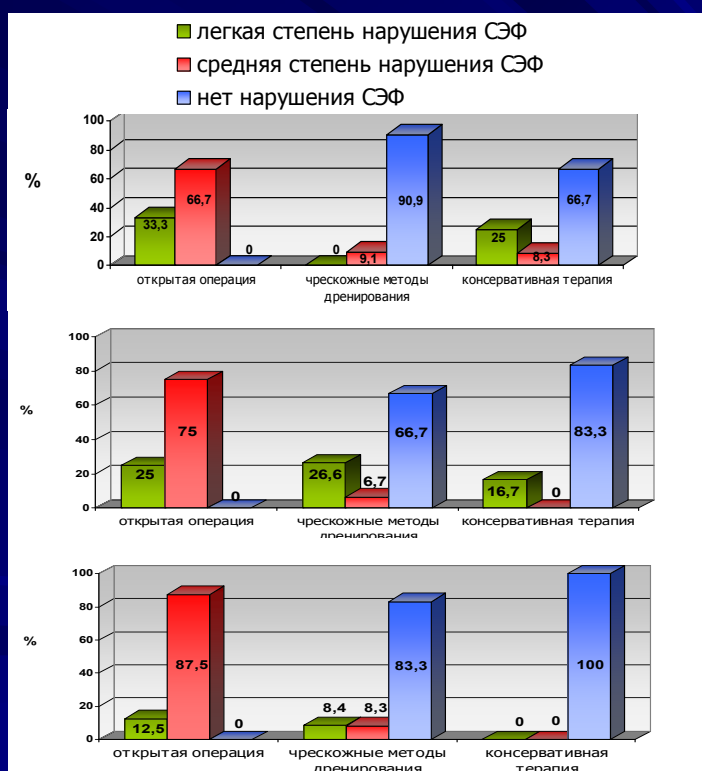
Показатели НАГ и ДНСГ в динамике больных ОГП, которым выполнено чрескожное дренирование почки, абсцесса, забрюшинного пространства до лечения (n=10) и через 12, 36, 60 месяцев после лечения (n=38), пораженная почка
(с радиофармпрепаратом МАГ-3 меченым Tc-99m)

Показатели	До лечения	После лечения			Норма
		1 год	3 года	5 лет	
НАГ ПИ (%)	37,2 ± 0,9	42,4 ± 1,5	42,5 ± 0,6	42,9 ± 0,9	45-55
ДНСГ T max (мин)	9,6 ± 1,6	4,2 ± 0,7	4,4 ± 0,3	4,4 ± 0,6	< 5
T ½ (мин)	15,1 ± 1,6	11,7 ± 0,6	11,4 ± 0,7	10,2 ± 0,5	6-8
РИ (%)	36,9 ± 0,9	42,3 ± 1,4	42,5 ± 0,6	44,5 ± 0,8	45-55

Различия статистически значимы, p < 0,01

Берников Е.В., 2008

Распределение больных трех групп по степени нарушения СЭФ



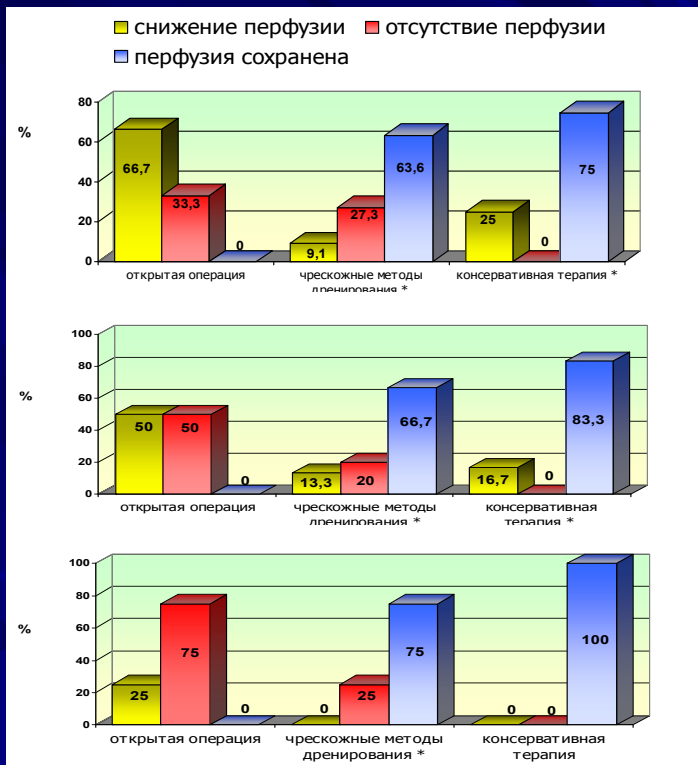
Через 12 месяцев после лечения

Через 36 месяцев после лечения

Через 60-84 месяцев после лечения

Берников Е.В., 2008

Распределение больных трех групп по состоянию перфузии паренхимы почек



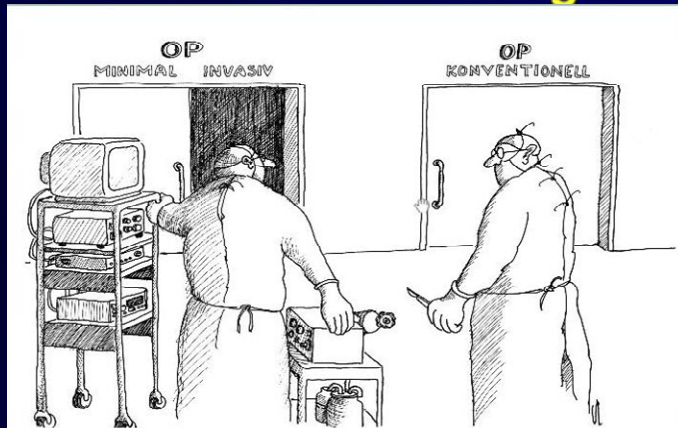
Через 12 месяцев после лечения

Через 36 месяцев после лечения

Через 60-84 месяцев после лечения

Берников Е.В., 2008

What can be done in the clinical setting



- Maximize dosing, especially in severely ill patients, according to renal function

Adembri C and Novelli A. Clin Pharmacokinetics 2009;48(8):517-28