

© Я.О. Михалко, 2015 р.

УДК 616.6-022.7-08:615.33.015.8

Я.О. МИХАЛКО

Ужгородський національний університет, факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, кафедра терапії та сімейної медицини, Ужгород

ПРОБЛЕМА ВИБОРУ АНТИБІОТИКА ДЛЯ ЕМПІРИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПОЗАГОСПІТАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ

У статті наведено обґрунтування вибору раціональної емпіричної антибактеріальної терапії неускладненої позагоспітальної інфекції сечовивідних шляхів на основі даних ретроспективного аналізу структури збудників та їх антибіотикорезистентності за 2011–2014 рр. Встановлено, що найчастішими збудниками неускладненої позагоспітальної інфекції сечовивідних шляхів були Грам-негативні мікроорганізми, зокрема *Escherichia coli*. Виявлене поступове статистично вірогідне зростання частки збудників, чутливих до всіх досліджуваних у ході роботи антибактеріальних препаратів. У той же час, відсоток полірезистентних штамів залишався майже незмінним.

Ключові слова: інфекція сечовивідних шляхів, антибіотики, антибіотикорезистентність, полірезистентність

Вступ. У багатьох країнах світу в останні роки відзначається тенденція до значного підвищення стійкості мікрофлори до антибіотиків (АБ). У США щорічно реєструються близько 2 млн. випадків захворювань, що викликані антибіотикорезистентними бактеріями. Пов'язані з цим додаткові витрати становлять близько 20 млрд. доларів. За оцінками European Medicines Agency та European Centre for Disease Prevention and Control, 25 тис. смертей в Європі щорічно є прямим наслідком антибіотикорезистентності бактерій, а загальні витрати на лікування сягають 1,5 млрд. євро [5]. Дані стосовно стійкості уропатогенів до антибактеріальних препаратів вкрай важливі, в першу чергу, для адекватного вибору емпіричної терапії. Епідеміологічні дослідження щодо резистентності збудників інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ) постійно проводяться в багатьох країнах світу, проте в Україні це питання мало висвітлене. Найчастішою причиною ІСШ вважається *Escherichia coli*. Даний мікроорганізм виділяється у 70-90 % пацієнтів з цією патологією [1, 2]. Однак трапляються також інші збудники, серед яких можна відзначити *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* та ін. Вважається, якщо рівень резистентності уропатогенних мікроорганізмів до АБ в регіоні становить більше 10-20 %, то це є передумовою обмеження його використання в якості препарату вибору [4]. Тому, при виборі емпіричної терапії пацієнтів з позагоспітальною ІСШ необхідно враховувати не тільки структуру збудників, але і паттерни їх антибіотикорезистентності, характерні для даного регіону.

Мета дослідження. Встановити частоту полірезистентних до антибіотиків збудників позагоспітальної інфекції сечовивідних шляхів.

Матеріали та методи. Робота виконана на базі ДЗ «Відділкова клінічна лікарня станції Ужгород» ДТГО «Львівська залізниця». В дослідження було включено результати бактеріологічного дослідження 132 зразків сечі дорослих пацієнтів, які проходили лікування з приводу неускладненої позагоспітальної ІСШ протягом 2011-2014 рр. Для дослідження використовувалася середня порція ранкової вільно випущеної сечі, отримана після ретельного туалету зовнішніх статевих

органів. Матеріал доставляли в локальну лабораторію у стерильних, герметично закритих контейнерах протягом не більше 1 години від моменту забору зразків. Результати повторних заборів сечі в аналіз не включалися. В дослідженні не брали участь пацієнти, які мали ускладнюючі фактори (конкременти нирок та/або сечовивідних шляхів, цукровий діабет, вроджені або набуті аномалії нирок та сечовивідних шляхів, травми хребта та ін.), госпіталізацію в стаціонар будь-якого профілю за будь-яким показанням за останні 3 міс. до моменту проведення бактеріологічного дослідження сечі, яким проводилися інвазивні урологічні втручання протягом останніх 3 міс. Ідентифікацію мікроорганізмів проводили за культурально-морфологічними та біохімічними властивостями на класичних диференціально-діагностичних середовищах за стандартними методиками.

Для визначення чутливості мікроорганізмів до АБ (ципрофлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин, цефтріаксон, цефазолін, цефоперазон, цефотаксим, цефтазидим, хлорамфенікол, амікацин та фуразидин) використовувався диск-дифузійний метод. Полірезистентними вважалися мікроорганізми, які були нечутливими до представників трьох і більше груп антибіотиків [3]. Статистична обробка отриманих результатів проводилася з використанням пакету прикладних програм Statistica 8.0 (StatSoft, США). Показники вважалися вірогідними при значеннях $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Серед 132 досліджених зразків сечі *E. coli* була виявлена у 91 випадку (68,9 %). Частка інших збудників ІСШ була значно меншою. Так, *E. aerogenes* був виявлений у 9 випадках (6,8 %), *E. cloacae* – у 8 (6,1 %), *K. pneumoniae* – у 5 (3,8 %), *P. aeruginosa* – у 5 (3,8 %), *S. haemolyticus* – у 5 випадках (3,8 %). Відсоток інших мікроорганізмів (*S. aureus*, *E. faecalis*, *Acinetobacter* spp., *Citrobacter*, *P. mirabilis*, *S. epidermidis*) разом складав 6,8 %. Загалом Грам-негативні мікроорганізми траплялися вірогідно частіше ніж Грам-позитивні (121 випадок (91,7 %) проти 11 (8,3 %), відповідно, $p < 0,05$), що не суперечить даним літератури.

Аналіз чутливості виявлених збудників позагоспітальної ІСШ до досліджуваних антибактеріальних препаратів показав, що найвищий рівень чутливості спостерігався до цефтріаксону (63,6 % випадків) та гатифлоксацину (61,4 %), найнижчою була чутливість до хлорамфеніколу (32,6 %), амікацину та цефазоліну (38,6 %). При цьому, найвищий рівень резистентності було відзначено до цефазоліну (33,3 %), хлорамфеніколу (28,8 %) та ципрофлоксацину (24,2 %), а найнижчий – до амікацину (15,2 %) фуразидину (16,3 %) та цефотаксиму (16,7 %) (табл. 1).

Звертає на себе увагу досить висока частота помірно резистентних до АБ збудників ІСШ. Так, найвищий рівень помірної резистентності був зафіксований до амікацину (46,2 %), дещо нижчий – до хлорамфеніколу (38,6 %) та цефтазидиму (31,8 %). Дане явище має неабияке клінічне значення, адже наявність помірно резистентних штамів вимагає застосування максимальних терапевтичних доз препарату, що не завжди доцільно з огляду на зростання ймовірності розвитку небажаних побічних явищ.

Таблиця 1

Частота антибіотикорезистентності збудників позагоспітальної ІСШ до досліджуваних антибактеріальних препаратів

Препарат	Резистентність, n (%)	Чутливість, n (%)	Помірна резистентність, n (%)
Ципрофлоксацин	32 (24,2 %)	64 (48,5 %)	36 (27,3 %)
Левовфлоксацин	27 (20,5 %)	78 (59,1 %)	27 (20,4 %)
Гатифлоксацин	25 (18,9 %)	81 (61,4 %)	26 (19,7 %)
Цетріаксон	28 (21,2 %)	84 (63,6 %)	20 (15,2 %)
Цефазолін	44 (33,3 %)	51 (38,6 %)	37 (28,1 %)
Цефоперазон	31 (23,5 %)	63 (47,7 %)	38 (28,8 %)
Цефотаксим	22 (16,7 %)	77 (58,3 %)	33 (25,0 %)
Цефтазидим	30 (22,7 %)	60 (45,5 %)	42 (31,8 %)
Хлорамфенікол	38 (28,8 %)	43 (32,6 %)	51 (38,6 %)
Амікацин	20 (15,2 %)	51 (38,6 %)	61 (46,2 %)
Фуразидин	21 (16,3 %)	75 (57,0 %)	35 (26,7 %)

Примітка: n – кількість збудників.

Аналіз структури антибіотикорезистентності збудників ІСШ показав, що майже в половині задокументованих випадків (47,0 %) резистентність до досліджуваних АБ була відсутня взагалі. У 12,1 % випадків була виявлена резистентність до одного антибактеріального препарату, у 11,4 % – до двох препаратів, а у 6,8 % – до трьох препаратів. Таким чином, у переважній більшості зразків

(77,3 %) резистентність збудників проявляється не більше як до трьох з досліджуваних АБ. У той же час, збудників, резистентних до 4 і більше АБ було виявлено у 22,7 % випадків. При цьому у 12,1 % мала місце резистентність до 6 і більше препаратів. Серед досліджених зразків у двох були виявлені бактерії, резистентні до всіх досліджуваних АБ. Це, зокрема, *E. coli* та *K. pneumoniae* (рис. 1).

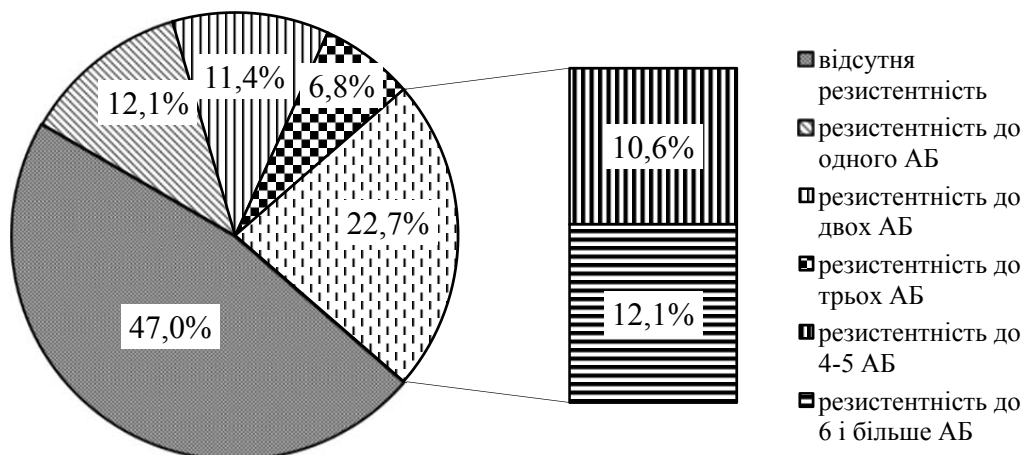
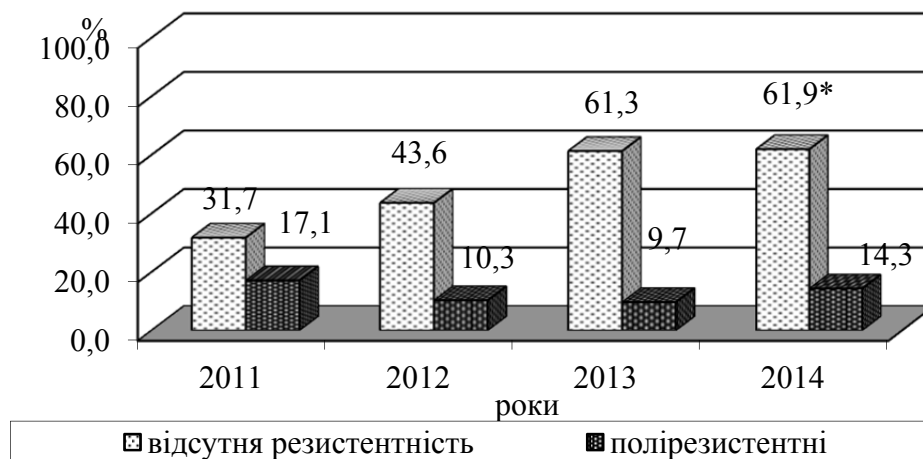


Рис. 1. Структура резистентності бактерій, виявлених у зразках сечі

Аналіз частоти антибіотикорезистентних збудників позагоспітальних ІСШ показав, що питома вага мікроорганізмів, у яких не було виявлено резистентності до досліджуваних АБ, поступово вірогідно зростала (з 31,7 % у 2011 р. до 61,9 % у 2014 р., $p=0,0308$).

При цьому це відбувалося на фоні зниження кількості полірезистентних мікроорганізмів. Так,

якщо у 2011 році 17,1 % виявлених збудників демонстрували резистентність до представників трьох і більше груп антибактеріальних препаратів, то у 2013 році їх частка зменшилася майже вдвічі – до 9,7 %, однак вказані зміни були статистично невірогідними ($p=0,4987$). У 2014 році виявлено тенденцію до зростання частоти полірезистентних штамів (рис. 2).



Примітка: * – різниця статистично вірогідна при порівнянні з даними 2011 року ($p<0,05$).

Рис. 2. Динаміка частоти полірезистентних мікроорганізмів.

Серед виявлених збудників позагоспітальних ІСШ резистентність до чотирьох і більше досліджуваних антибактеріальних препаратів для *E. coli* була констатована у 21 зразку (23,1 %) з 91, де був виявлений даний мікроорганізм, цей показник для *E. aerogenes* становив 1 випадок (11,1 %), для *E. cloacae* – 2 випадки (25,0 %), для *E. faecalis* – 1 випадок (50 %), для *K. pneumoniae* – 1 випадок (20,0 %), для *P. aeruginosa* – 3 випадки (60,0 %), для *P. mirabilis* – 1 (100,0 %). В той же час, серед *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* полірезистентних штамів виявлено не було. Хоча у процентному співвідношенні частота полірезистентних штамів *E. cloacae*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* та *P. mirabilis* була вищою, однак вона виявилася статистично невірогідною ($p>0,05$) внаслідок незначної кількості даних збудників серед виявлених мікроорганізмів.

В ході роботи було виявлено, що у 13 випадках (9,8 %) спостерігалася резистентність до всіх досліджуваних АБ фторхінолонового ряду, у 3 (2,3 %) – до цефалоспоринових АБ.

При виборі антибактеріального препарату для лікування ІСШ необхідно враховувати структуру збудників ІСШ в даному регіоні та їх резистентність. Однак для успішного лікування також важливо враховувати шлях введення препарату, особливості його метаболізму, шляхи виведення, ризик розвитку небажаних побічних реакцій, розподіл у тканинах та рідинах організму в концентраціях, достатніх для виявлення антибактеріальної дії, комплаєнс. З огляду на це, при лікуванні ІСШ перевагу віддають препаратам, які мають широкий спектр дії, пероральний шлях введення, високий профіль безпеки, а фармакокінетика забезпечує досягнення високих концентрацій в сечі та нирко-

вій тканині при прийомі 1-2 рази на добу. Також важливим є питання необхідності корекції дози препарату та кратності введення у пацієнтів зі зниженою функцією нирок.

При лікуванні ІСШ в умовах первинної (амбулаторної) ланки надання медичної допомоги населенню застосовуються АБ з пероральною формою введення. Серед досліджених нами АБ таку форму введення мають ципрофлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин, хлорамфенікол та фуразидин. При цьому всі вони виводяться переважно нирками, а найвищий відсоток ниркового виведення характерний для левофлоксацину (близько 80 %) та хлорамфеніколу (близько 70 %). Однак, якщо всі зазначені АБ виводяться нирками в незміненому вигляді, то хлорамфенікол – у вигляді неактивного метаболіту. Ця особливість фармакокінетики хлорамфеніколу, а також один з найвищих показників резистентності до нього мікроорганізмів (28,8 %) та низький рівень чутливості (32,6 %), як було показано в нашій роботі, суттєво обмежує його застосування як препарату вибору для лікування ІСШ. Гатифлоксацин, незважаючи на те, що має переважно нирковий шлях метаболізму, широкий спектр дії, один з найвищих показників чутливості до нього збудників ІСШ (61,4 %) та достатньо низький рівень резистентності (18,9 %), також не може бути рекомендований в як препарат першої лінії при лікуванні ІСШ, оскільки є препаратом резерву.

Таким чином, при потребі перорального застосування АБ як препарати вибору може бути рекомендований левофлоксацин та фуразидин. При цьому останній має високий профіль безпеки, а резистентність бактерій до нього є однією з найнижчих (16,3 %). Проте слід відзначити, що для всіх препаратів з пере-

важно нирковим шляхом метаболізму необхідно в тій чи іншій мірі проводити корекцію дозування та кратності введення залежно від швидкості клубочкової фільтрації.

За умови стаціонарного лікування пацієнтів з ІСШ перевагу надають парентеральному введенню препарату з подальшим переходом на пероральну форму (ступінчата терапія). Серед АБ, чутливість до яких збудників ІСШ була нами вивчена, парентерально можуть вводитися всі, окрім фуразидину. При цьому, максимальний рівень виведення нирками в незміненому вигляді притаманний цефазоліну (близько 90 %), амікацину, цефтазидиму та левофлоксацину (близько 85 %). Виявлений рівень резистентності бактерій до цефазоліну виявився найвищим (33,3 %), що не дозволяє віднести даний АБ до препаратів вибору при лікуванні ІСШ. Незважаючи на те, що резистентність до амікацину була найнижчою (15,2 %), висока частота серйозних побічних явищ, зокрема нефротоксична та ототоксична дія, не дозволяють використовувати даний препарат як емпіричну терапію першої лінії. Цефтазидим може бути використаний як препарат вибору при лікуванні ІСШ, однак необхідно враховувати досить високий рівень помірно резистентних штамів мікроорганізмів (31,8 %), що вимагає застосування максимальних терапевтичних доз. До цефотаксиму, близько 65 % якого виводиться нирками у незміненому вигляді, виявлено один з найнижчих рівнів резистентності (16,7 %). Зважаючи на досить хороший профіль безпеки, даний препарат може бути рекомендовано для емпіричного застосування. Разом з тим,

необхідно враховувати, що для цефтазидиму, цефотаксиму та левофлоксацину необхідно проводити корекцію дозування препарату у пацієнтів зі зниженою функцією нирок. Подібної корекції не потрібно проводити при призначенні цефтріаксону та цефоперазону, оскільки виведення даних препаратів здійснюється в більшій мірі з жовчю. При цьому, при порушенні функції нирок виведення препарату з жовчю зростає, а при ураженні печінки посилюється виділення препарату нирками. При цьому, виявлена в ході дослідження антибіотикочутливість збудників ІСШ до цефтріаксону була найвищою (63,6 %).

Таким чином, серед АБ з парентеральним шляхом введення, для емпіричного лікування ІСШ як препарати першої лінії доцільно використовувати цефтазидим, цефотаксим, левофлоксацин та цефтріаксон. При цьому останній має суттєву перевагу над іншими у лікуванні хворих зі зниженою функцією нирок.

Висновки. На сьогоднішній день спостерігається тенденція до зниження частоти трапляння полірезистентних збудників позагоспітальної ІСШ, що відбувається на фоні статистично вірогідного зростання частки бактерій з відсутньою резистентністю до досліджених АБ. З огляду на це, а також враховуючи інші критерії вибору препарату для емпіричного лікування ІСШ, при необхідності призначення АБ для перорального застосування можна рекомендувати левофлоксацин та фуразидин. Якщо необхідне парентеральне введення АБ, то доцільно використовувати цефтазидим, цефотаксим, левофлоксацин або цефтріаксон.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Antimicrobial susceptibility of organisms causing community-acquired urinary tract infections in Gauteng Province, South Africa. / D.A. Lewis, L.Y. Gumede, L.A. van der Hoven [et al.] // *S. Afr. Med. J.* — 2013. — Vol. 103, № 6. — P. 377—381.
2. Antimicrobial susceptibility pattern and epidemiology of female urinary tract infections in South Korea, 2010–2011 / D.S. Lee, H.S. Choe, S.J. Lee [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2013. — Vol. 57, № 11. — P. 5384—5393.
3. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance / A. P. Magiorakos, A. Srinivasan, R.B. Carey [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection.* — 2012. — Vol. 18, № 3. — P. 268—281.
4. Strategies to combat antimicrobial resistance / R.R. Uchil, G.S. Kohli, V.M. Katekhaye [et al.] // *J. Clin. Diagn. Res.* — 2014. — Vol. 8, № 7. — P. 01—04.
5. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections / G.C. Schito, K.G. Naber, H. Botto [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2009. — Vol. 34, № 5. — P. 407—413.

Y.O. MYKHALKO

Uzhhorod National University, Faculty of Postgraduate Education and Pre-University Studying, Chair of Therapy and Family Medicine, Uzhhorod

THE PROBLEM OF ANTIBIOTIC CHOICE FOR THE EMPIRIC TREATMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED URINARY TRACT INFECTIONS

The article presents the reasoning for the rational choice of empirical antibiotic therapy for the uncomplicated community-acquired urinary tract infections based on a retrospective analysis of the pathogens structure and their antibiotic resistance during 2011–2014. Established that the most frequent pathogens of the community-acquired uncomplicated urinary tract infections were Gram-negative bacteria, in particular *Escherichia coli*. Gradual statistically significant increasing of pathogens that were sensitive to all investigated during the study antibiotics was found. At the same time, the percentage of multidrug-resistant strains remained almost unchanged.

Key words: urinary tract infection, antibiotics, antibiotic resistance, multidrug-resistance

Стаття надійшла до редакції: 28.04.2015 р.