*Кулмагамбетов И.Р., Мажитов Т.М., Амирова А.К., Каляева Ш.С., Черкашина М.Ю.*

# РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ С УЧЕТОМ ЛОКАЛЬНЫХ ДАННЫХ ПО РЕЗИСТЕНТНОСТИ E.COLI

*I.R. Kulmagambetov, T.M. Mazhitov, A.K. Amirova, S.S. Katiyeva, M.Yu. Cberkashina*

# RATIONAL CHOICE OF ANTIBIOTICS FOR COMMUNITY-ACQUIRED URINARY TRACT INFECTION, TAKING INTO ACCOUNT LOCAL DATA ON THE RESISTANCE OF E.COLI

*УДК: 616.6/.9-085*

***Цель исследования***. *Оптимизация антибактериальной терапии внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Карагандинской области на основе изучения локальной антибиотжорезистентности E. coli.*

***Материалы*** *и* ***методы.*** *По данным медицинской документации бактериологической лаборатории клиники г.Караганды проведен ретроспективный анализ результатов микробиологических исследований по определению чувствительности штаммов E. coli к антибиотикам.*

***Результаты.*** *Выявлен высокий уровень локальной анти- биотикорезистентности E.coli к ампициллину (86,5%), це- фазолину (31,2%); относительно высокая устойчивость к гентамицину (23,2%) и нитрофурантоину (23%). Наблюдается снижение чувствительности к цефуроксиму (13,7%), амикацину (13,1%) и ципрофлоксацину (15,2%). Высокую антимикробную активность против кишечной палочки сохранили цефотаксим и цефтриаксон, частота резистентных штаммов составила 3,5% и 3,7% соответственно.*

***Заключение.*** *С учетом полученных данных, особенностей фармакокинетики и профиля безопасности при внебольничных ИМП цефалоспорины 11-111 поколения без антипсев- домонадной активности и фторхинолоны с преимущественно почечной экскрецией являются препаратами выбора; аминогликозид III поколения-амикацин препаратом альтернативы. С целью предотвращения дальнейшего роста резистентности E.coli к фторхинолонам, необходимо ограничение широкого необоснованного использования ципроф- локсацина.*

***The aim of the study.*** *Optimizing antibacterial therapy of community-acquired urinary tract infections in the Karaganda region by studying the local antibiotic resistance in E. coli.*

***Materials and methods.*** *According to medical records, bacteriological laboratory of the clinic Karaganda a retrospective analysis of results of microbiological studies to determine the sensitivity of strains of E. coli to antibiotics.*

***Results.*** *The high level of local antimicrobial resistance of E.coli to ampicillin (86.5%), cefazolin (31.2%), relatively high resistance to gentamicin (23.2%) and nitrofurantoin (23%). A decrease in sensitivity to cefuroxime (13.7%), amikacin (13.1%) and ciprofloxacin (15.2%). High antimicrobial activity against E. coli retained cefotaxime and ceftriaxone, the frequency of resistant strains was 3,5% and 3,7% respectively.*

***Conclusion.*** *Using these data, especially the pharmacokinetics and safety profile in community-acquired* ***UTI***

*Cephalosporins 11-111 generation without antipsevdomonadnoy activity and fluoroquinolones, with predominantly renal excretion are the drugs of choice; aminoglycoside amikacin generation Ill-drug alternatives. In order to prevent further growth of E.coli resistance to fluoroquinolones, should limit unnecessary use of broad ciprofloxacin.*

Мониторинг резистентности возбудителей инфекции мочевыводящих путей (ИМП) к антибактериальным средствам (АБС) постоянно проводятся во многих странах мира, и является либо самостоятельным исследованием, либо частью более масштабных проектов, например SENTRY [1]. Нередко эти исследования являются многоцентровыми международными, например проект ECO-SENS, который проводится на территории стран Европы и Канады [2], ARESC в Европе и России [3], NAUTICA в Северной Америке [4], UTIAP в России [5]. Однако, несмотря на то, что в мире выполнено достаточно большое количество исследований по изучению резистентности разных форм ИМП к АБС, использовать напрямую данные подобных исследований в отечественной практике не представляется возможным [1,5]. Проведенные исследования показали, что существуют значительные географические различия в уровне и характере резистентности возбудителей к разным АБС, применяющимся в лечении ИМП [2,3,6]. Так, частота выделения штаммов E. coli, резистентных к ко-тримоксазолу, колебалась от 12,2% в Великобритании до 25,7% в Испании, а к ципрофлоксацину от 0,6 до 14,7% в тех же странах [3]. В США резистентность E. coli к ампициллину варьировала от 40,9% в Южно-Атлантическом районе до 62% в Юго-Западном центральном районе. В Канаде резистентность к ципрофлоксацину и левофлоксацину варьировала от 0% в Манитобе и Новой Скотин (Nova Scotia) до 16,0% к ципрофлоксацину и 14,0% к левофлоксацину в Альберте [4]. В связи с этим для рациональной антибактериальной терапии (АБТ) ИМП необходимо использовать локальные данные по устойчивости уропатогенов [2,6].

Наиболее распространенным возбудителем ИМП, является E.coli, поэтому изучение локальной ангиби- отикорезистентности данного уропатогена представляет наибольший интерес и является основой для оптимизации эмпирической АБТ ИМП [7].

Целью данного исследования явилась оптимизацияАБТ инебольничных ИМП в Карагандинской области на основе изучения локальной антибиотикорезистентности E. coli.

**Материалы и методы.** Исследование проведено как обсервационное, поперечное, ретроспективное. Источником информации служили регистрационные и рабочие журналы бактериологической лаборатории клиники г.Караганды (2004-2008гг.).

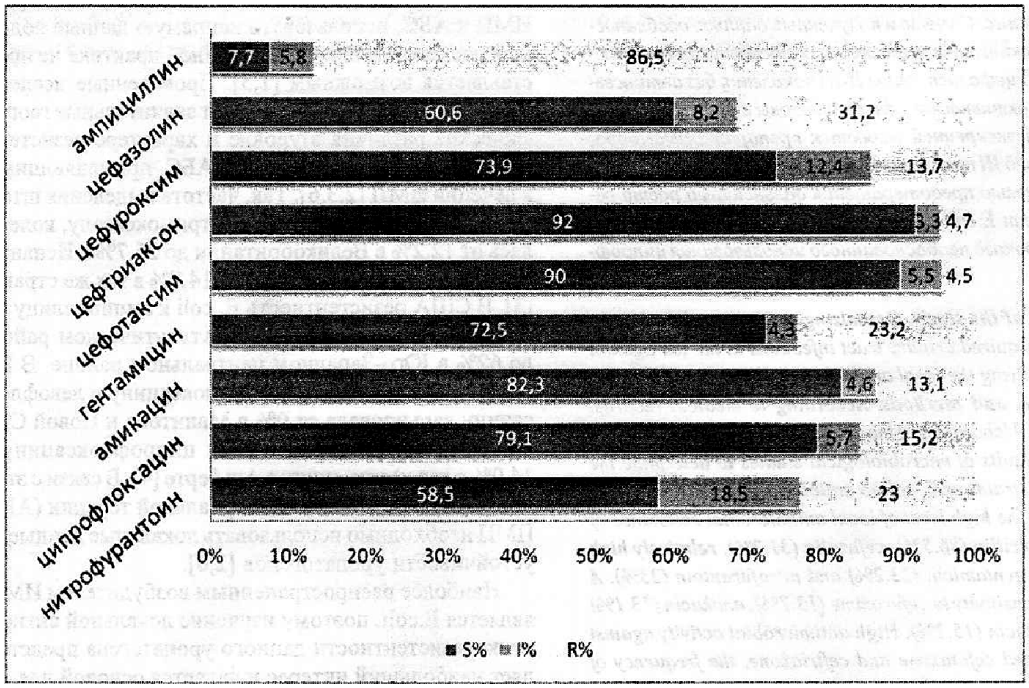
В исследование включали результаты микробиологических исследований по определению антибиотикорезистентности штаммов E.coli, выделенных из мочи в соответствии со следующими

критериями включения: возраст старше 18 лет, пациенты с амбулаторными ИМП, выделение возбудителя в титре >105 КОЕ/мл. В исследование не включали результаты микробиологических исследований пациентов при указании на беременность, наличие осложняющих факторов, госпитализацию в стационар любого профиля по любому показанию. Всего в исследование включено 322 результата определения чувствительности штаммов E.coli к антибиотикам.

Определение чувствительности E.coli к АБС проводилось дискодиффузионным методом. В бактериологических лабораториях питательные среды относятся к основным средствам исследования, от качества которых зависит достоверность полученного результата. В международной практике основной средой, используемой для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, является агар Мюллера-Хинтон (МХА). В соответствии с действующими на сегодняшний день в Казахстане стандартам, исследование антибиотнкорезистентности проводилось с использованием питательной среды - агар Гивенталя-Ведьминой (АГВ). Состав этой среды значительно отличается от МХА, но согласно проведенному российскими учеными сравнительному анализу воспроизводимости результатов чувствительности на средах МХА и АГВ, для тестирования микроорганизмов семейства Entero bacteriaceae среда АГВ может быть использована ко всем рекомендуемым АБС, кроме три- метоприма сульфаметаксозола (ко-тримоксазол) [8].

Согласно медицинской документации, содержащей результаты микробиологических исследований перечень препаратов, к которым определяли антибиотико- резистентность уропатогенов, не совпадал с перечнем, рекомендуемым стандартными методиками. В частности не определяли резистентность к ингибиторозащищенным аминопенициллинам, в том числе к амоксициллин/клавуланату, норфлоксацину. Таким образом, представляется возможным дать оценку чувствительности штаммов E.coli к ампициллину, цефазолину, цефуроксиму, цефотаксиму, цефтриаксону, гентамицину, амикацину, ципрофлоксацину, нитрофурантоину.

**Результаты и обсуждение.** Штаммы E.coli отличались высокой резистентностью к ампициллину (86,5%), цефазолину (31,2%). Относительно высокую устойчивость штаммы E.coli показали к гентамицину (23,2%) и нитрофурантоину (23%). К цефуроксиму и амикацину штаммы E.coli проявили устойчивость в 13,7% и 13,1% соответственно. Частота выявления резистентных штаммов E.coli к ципрофлоксацину составила 15,2%, умеренно-резистентных 5,6%. Резистентность штаммов E.coli к цефалоспоринам III поколения определялась на низком уровне: 3,5% к цефотаксиму и 3,7% к цефтриаксону. Данные по чувствительности штаммов E.coli к АБС представлены на рисунке 1.




S - чувствительные штаммы; I -умеренночувствительные штаммы; R - резистентные штаммы.

**Рис. 1.** Чувствительность к АБС (в%) штаммов E.coli выделенных у пациентов с внебольничными ИМП (п-322)

Сравнивая результаты нашего исследования с результатами исследования, полученными в Карагандинской области в 2005г, отмечается рост антибиотикорезистентности E.coli. По данным Азизова И.С. доля резистентных штаммов E.coli к ампициллину составляла 76,1 ±3,21%, гентамицину-4,5±3,29%, к цефотаксиму и ципрофлоксацину показали чувствительность все штаммы E.coli [9].

Сложившаяся картина антибиотикорезистентности E.coli является отражением тенденции, характерной практически для всех стран. Однако имеют место и некоторые отличия. Уровень антибиотикорезистентности E.coli к ампициллину,

как свидетельствуют полученные данные намного выше (86,5%), чем в других странах. Например, в США [4] частота выделения резистентных к ампициллину штаммов превышает 40%, в России составляла от 31,6 до 51,5% в зависимости от популяции пациентов [1,3]. Аналогичная ситуация складывается и с гентамицином и нитрофурантоином. Показав одинаково относительно высокий уровень резистентности гентамицин (23,2%) и нитро-фурантоин (23%) постепенно утрачивают микробиологическую активность в отношении E.coli. Тогда как в США частота резистентных штаммов E.coli к нитрофурантоину не превышала 1-2% [4], а в России составляет 1,2-4,3% в зависимости от популяции пациентов [1]. Частота ципрофлоксацинрезистентных штаммов E.coli была гораздо выше, чем в России (4,3%) и составляла 15,2%. Кроме того, выделялось достаточно много (5,6%) штаммов с промежуточной чувствительностью к этому АБС. Вероятно, это следствие длительного неоправданно широкого применения указанных АБС не только при ИМП, но и при респираторных инфекциях в амбулаторной и госпитальной практике. Действительно, в ранее проведенных фармакоэпидемиологических исследованиях АБТ в данном регионе выявлены серьезные проблемы по надлежащему применению АБС [10-12]. Выбор АБС и их комбинаций осуществлялся в большинстве случаев без учета спектра наиболее вероятных возбудителей. В структуре использованных АБС лидирующие позиции занимали ципрофлоксацин, ампициллин, цефазолин, гентамицин, пипемидовая кислота, выбор которых следует признать нерациональным. Нерациональная АБТ способствует росту резистентности к АБС. Надо полагать, что вследствие монотонного прессинга этими АБС обусловлен рост антибиотико- резистентности штаммов E.coli. В связи, с этим вместе с ампициллином, гентамицином и фторхинолоны теряют свое место в практике АБТ ИМП.

Беспокойство ростом ципрофлоксацинрезистентных штаммов E.coli заставляет ограничить необоснованно широкое применение ципрофлоксацина в терапии инфекционных заболеваниях, при которых данный антибиотик не является препаратом выбора, в первую очередь при респираторных инфекциях. Исследованием проведенным в Израиле было показано незамедлительное уменьшению доли резистентных уропатогенных штаммов E.coli при снижении потребления фторхинолонов [13].

В формировании антибиотикорезитентности актуальных микроорганизмов немалую роль играет и бесконтрольное использование населением препаратов этой группы. Так, по данным Абуовой Г.Т. [14] при анкетировании населения г.Караганды факт приема антибиотика в течение последних 6 месяцев был установлен у 46,5% респондентов. При этом АБС применяли при гриппе - 25%, ОРВИ, простуде - 16,4%, высокой температуре - 14,3%, самостоятельно с целью профилактики применялись в 3% случаев.

Таким образом, полученные результаты по изучению локальной антибиотикорезистентности E.coli позволили выделить 2 группы АБС. К первой группе отнесены АБС, уровень устойчивости, к которым превышает 20%-ампициллин, цефазолин, гентамицин и нитрофурантоин. Общепринято считать, что если уровень резистентности уропатогенных штаммов E.coli к антибиотику составляет в регионе более 10-20%, то это является предпосылкой ограничения его использования как препарата выбора [ 1,3,5,15]. Следовательно, при ИМП указанные АБС как препараты первого ряда применять нецелесообразно. Кроме антибактериальной активности, следует учитывать также и клиническое значение АБС для использования в практике ИМП. Так применение гентамицина в силу токсичности ограничено и приемлемо только при тяжелых формах ИМП, а назначение нитрофурантоина в связи с фармакокинетическими особенностями, высокой частотой нежелательных реакций и плохой переносимостью не имеет клинического значения при пиелонефритах.

Во вторую группу были отнесены АБС, сохранившие высокую микробиологическую активность против штаммов E.coli у больных с внебольничной ИМП: цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон, амикацин и ципрофлоксацин. Наиболее высокую антимикробную активность показали цефалоспорины II-III поколения, в связи с этим являются препаратами выбора. Фторхинолоны несмотря на меньшую, чем у цефалоспоринов антимикробную активность, согласно данному исследованию, характеризуются оптимальными фармакокинетическими данными и поэтому также могут рассматриваться как препараты первого ряда. Аминогликозид III поколения - амикацин, ввиду отсутствия пероральных форм и потенциальную токсичность рекомендуется применять у госпитализированных больных при более тяжелом течении инфекции и при невозможности приема антибиотика внутрь.

**Вывод.** Таким образом, на основании полученных результатов необходимо:

-учитывая данные по локальной антибиотикорезистентности E.coli, при разработке клинических рекомендаций (протоколов) по лечению внебольничных инфекций мочевыводящих путей, включить фторхинолоны, с преимущественно почечной экскрецией и цефалоспорины II-III поколения без антипсевдомонадной активности как препараты выбора. Аминоглико- зид Ш поколения - амикацин рекомендовать как альтернативный препарат у госпитализированных больных при более тяжелом течении инфекции в комбинации с цефалоспоринами или без них;

- для предотвращения дальнейшего роста антибиотикорезистентности к фторхинолонам ограничить использование ципрофлоксацина при респираторных и других инфекциях, при которых данный антибиотик не является препаратом выбора;

- для оптимизации антибактериальной терапии необходимо регулярное проведение мониторинга за антибиотикорезистентностью

актуальных возбудителей инфекций мочевыводящих путей;

-продвижение образовательных программ по рациональной антибактериальной терапии в клинической практике;

-ввести государственные ограничения на безрецептурный отпуск антибактериальных средств населению аптечными учреждениями.

**Литература:**


1. Страчунский Л.С., Рафальский В.В. Антибиотикорезистентность - фактор, определяющий выбор антимикробных препаратов для терапии инфекций мочевыводящих путей. 2006.-http://www. zambon.ru/ produkti/lib/62.html.
2. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens fron uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS Project. J Antimicrob Chemother 2003;51:69-76.
3. Винаров А.З. Современные подходы к диагностике и лечению неосложненной инфекции мочевыводящих путей: результаты исследования ARESC. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2009.-№3.- http:// medi.ru/doc/g561212. htm>
4. G.G.Zhanel, T.L.Hisanaga, N.M.Laing, M.R.DeCorby, K.A.Nichol, L.P.Palatnick, J.Johnson, A.Noreddin, G.K.M.Harding, L.E.Nicolle, D.J.Hoban "Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA)" International Journal of Antimicrobial Agents 2005; 26:380-388.
5. Рафальский В.В., Малеев И.В. Рохликов И.М, Деревицкий А.В. рациональная антибактериальная терапия амбулаторных инфекций мочевыводящих путей с учетом данных по резистентности основных уропатогенов в России// Трудный пациент.- 2006,- № 9,- С.- 10-16.
6. Karlowsky JA, Kelly LJ, Thomsberry C, Jones ME, Sahm DF. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract miecuon isoiaies oi cscnencma con irom iemaie outpatients in the United States. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:2540- 5.
7. Gupta K. Addressing Antibiotic Resistance Am J Med 2002; 113(1 A): 29S-34S
8. Стецюк О.У., Решедько Г.К. Сравнение результатов определения чувствительности к антибиотикам грамот- рицательных аэробных бактерий диско-диффузионным методом на среде АГВ и агаре Мюллера-Хинтон.// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. -2004. - том 6. - №2. - С. 155-167.
9. Азизов И.С. Мониторинг лекарственной устойчивости как основа системы рационального применения антимикробных препаратов. Авт.дисс.д.м.н. Караганда. - 2008г.-с.41.
10. Альвихьян Р.А. Фармакоэпидемиологический анализ терапии инфекций мочевыводящих путей. Авт. дисс. к.м.н. Караганда,- 2004г.- с.28.
11. Кулмагамбетов И.Р., Мажитов Т.М., Амирова А.К. Каляева Ш.С., Ихамбаева А.Н., Унербаева С.А. Фармакоэпидемиологический анализ антибактериальной терапии обострений хронического бронхита в госпитальной практике// Сборник научных трудов I Республиканской научно-практической конференции по клинической фармакологии и фармакотерапии "Антибиотикорезистентность, клиническая и экономическая эффективность, безопасность антимикробной терапии". Караганда. - 2008,- С.69-72.
12. Амирова А.К. Оценка рациональности и соответствия клиническим протоколам антибактериальной терапии внебольничной пневмонии// Вестник Медицинского центра Управления делами Президента РК. - 2010. - №3(36).- С.-45-48.
13. Gottesman B.S., Carmeli Y., Shitrit P., Chowers M. Quinolone Restriction Improves Resistance Patterns of Escherichia Coli. Clin Infect Dis 2009; 49: 869-877.
14. Абуова Г.Т. Самостоятельно использование населением противобактериальных препаратов // Фармация Казахстана, 2005. - №4. - С.28.
15. Nicolle L.E. Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies // Am J Med. 2002; Jul 8; 113 Suppl. 1A: 35S-44 S


**Рецензент: д.м.н. Мулдаева Г.М.**