

Бактеріальна ефективність аміноглікозиду Браксон в умовах зростаючої антибіотикорезистентності уропатогенів

С.П. Пасечніков^{1,2}, д.мед.н., професор, завідувач кафедри урології, завідувач відділу запальних захворювань; С.В. Нашеда²; О.М. Царьова³

^{1,2}Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

²ДУ «Інститут урології НАМН України»

³Олександрівська клінічна лікарня м. Києва

У статті наведено результати оцінки бактеріологічної ефективності аміноглікозиду Браксон. Обстежено 318 пацієнтів з інфекцією сечових шляхів і визначено чутливість виділених уропатогенів до антибактеріальних препаратів. Згідно з показниками лабораторних досліджень антимікробної активності даного лікарського засобу, його ефективність становила 83,6%. Це дає можливість рекомендувати Браксон як препарат першої лінії емпіричної антибіотикотерапії неускладнених інфекцій сечових шляхів.

Ключові слова: інфекції сечових шляхів, антибіотикотерапія, аміноглікозид, Браксон, уропатогени, чутливість.

Лікування та профілактика інфекційно-запальних захворювань в урології є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини. Це пов'язано з їх поширеністю, частим рецидивуванням, соціально-економічною значимістю, а також з прогресуючим зростанням резистентності мікроорганізмів до антибіотиків [1].

Незважаючи на досягнуті успіхи у вивченні етіології та патогенезу, впровадження нових методів діагностики і лікування, інфекції сечових шляхів (ІСШ) продовжують залишатися однією з найбільш важливих проблем сучасної урології та медицини в цілому [1].

Достатньо переконливо актуальність даної проблеми відображає короткий перелік відомих фактів. ІСШ посідають друге місце після респіраторних захворювань за кількістю звернень за амбулаторною допомогою. У 7% пацієнтів з гіпертермією діагностується бактеріально-запальний процес в нирках. Близько 30% жінок віком до 24 років мали в анамнезі принаймні один епізод ІСШ, підтверджений лікарем, та отримували з цього приводу антибактеріальну терапію (Johnson, J. R. et al., 1987; Mazzulli T.J. et al., 2002).

В Україні щороку збільшується кількість хворих з інфекцією нирок. Так, якщо 1998 р. на облік перебувало 519 654 хворих або 1034,24 на 100 тис. чоловік, 2008 р. – 738 696 і 1145,7 відповідно, а 2014 р. – вже 662 653 осіб, що становить 1544,5 на 100 тис. чоловік [2-4].

Наведені дані мають не тільки медико-соціальне значення. Слід звернути увагу і на економічний бік цього питання. Оскільки в доступній літературі ми не знайшли розрахунків, які проілюстрували б зростання витрат на лікування вказаної категорії хворих в Україні, наводимо дані зарубіжних дослідників. Більш ніж 8 млн щорічних звернень до лікарів, близько 100 тис. госпіталізацій на рік та приблизно 15% усіх призначень антибіотиків у США припадають на пацієнтів з ІСШ, витрати на лікування яких при цьому перевищують 1 млрд дол. [9, 11, 14]. Варто також зауважити, що епізоди внутрішньолікарняної бактеріурії підвищують вартість лікування хворого на 500-1000 дол. [5].

Епоха застосування антибактеріальної терапії тріумфально почалася з промислового виробництва і подальшого виходу на фармацевтичний ринок пеніциліну ще 1942 р. після його відкриття

О. Флемінгом. З того моменту історія боротьби людства з патогенною мікрофлорою отримала новий напрямок розвитку. Однак в результаті більш ніж 70-річного протистояння стратегічна перевага мікроорганізмів стала вже очевидним і безперечним фактом, не в останню чергу внаслідок надмірно активного і безконтрольного використання антибактеріальних препаратів.

Вказані обставини диктують необхідність аналізу випадків як ІСШ, так і ускладнень інфекційно-запальних захворювань нирок та сечових шляхів, а також постійного вивчення структури та властивостей їхніх збудників в кожному окремо взятому регіоні, лікарні та відділенні.

Зрозуміло, що стартова антибактеріальна терапія гострого запального процесу, яка призначається емпірично, не завжди демонструє адекватну терапевтичну відповідь у хворих. Тому вибір раціонального лікувального методу кожного інфекційно-запального захворювання, включаючи ІСШ, – процес складний. Окрім ідентифікації збудника, необхідно мати інформацію про ефективність антибактеріального препарату та чутливість до нього основних патогенів натеper в конкретній клініці даного регіону. Це означає, що вибір антибіотика відбувається на підставі даних щодо типових для конкретного стаціонару збудників інфекції та їх чутливості до цього лікарського засобу.

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урології, однією з найбільш важливих проблем антибіотикотерапії є підвищення резистентності мікроорганізмів та неефективність купірування ІСШ [6]. За даними ВООЗ, останніми роками відзначається активне збільшення числа штамів *Escherichia coli*, резистентних до фторхінолонів і цефалоспоринов. Саме тому антибактеріальні препарати, які застосовуються для лікування ІСШ, повинні відповідати наступним вимогам:

- мати хорошу переносимість;
- незначний відсоток стійких до них штамів;
- виражену природну активність до основних уропатогенів;
- відсутність нефротоксичності;
- виводитись нирками, створюючи достатньо високу концентрацію в сечі.

Крім того, препарат має бути доступним за вартістю та наявним в аптечній мережі [7, 12].

Відомо, що одним із підходів до зниження резистентності патогенної мікрофлори є використання схеми ротації антибактеріальних препаратів, тобто тимчасове вилучення із застосування в клініці/лікарні/регіоні засобу з низькою бактеріологічною ефективністю із заміною його антибіотиком з бактеріальною ефективністю не нижчою за 80% (граничним вважається показник 70%).

Найбільш доступні клінічні дані відносно потенційної користі ротації антибіотиків стосуються саме аміноглікозидів [15, 16]. Багато досліджень з циклічного використання цієї групи антибіотиків було проведено на початку 80-х років минулого

сторіччя внаслідок зростаючої резистентності серед грампозитивних уропатогенів, викликаній плазмідомедійованими аміноглікозидомодифікуючими ферментами. Цей механізм резистентності виявився специфічним для гентаміцину та тобраміцину.

Одним з вітчизняних представників аміноглікозидів є Браксон (компанія «Юрія-Фарм») – антибіотик широкого спектра дії, діючою речовиною якого є тобраміцин. Випускається дозою 40 мг/мл (ампула по 1 та 2 мл розчину для ін'єкцій).

Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарських засобів, до Браксону високу чутливість мають грамнегативні (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*, *Providencia spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*), а також деякі грампозитивні (*Staphylococcus spp.*, в т.ч. стійкі до пеніцилінів та цефалоспоринов; деякі штами *Streptococcus spp.*) патогени. У поєднанні з пеніцилінами або деякими цефалоспоринами препарат є ефективним у лікуванні інфекцій, спричинених *P. aeruginosa* та *Enterococcus spp.* [13].

Після внутрішньом'язового введення Браксон швидко розподіляється по органах і тканинах. Максимальна концентрація в сироватці крові досягається через 40–90 хв після введення. Терапевтична концентрація зберігається протягом 8 год. Близько 80–84% введеної дози екскретується нирками.

Є підстави очікувати високої ефективності даної групи антибактеріальних препаратів у лікуванні ІСШ, враховуючи той факт, що аміноглікозиди протягом останніх десятиріч в урологічних клініках України не мали широкого застосування в зв'язку з появою на фармацевтичному ринку цефалоспоринов 3-го та 4-го поколінь, а також фторхінолонів.

Вищенаведене обґрунтовує актуальність нашого дослідження, яке мало за мету вивчення сучасного видового спектра мікроорганізмів, виділених з сечі хворих на ІСШ, їх чутливості до антибіотиків, а також визначення місця Браксону серед інших антибіотиків в урологічній практиці.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні оцінювали результати бактеріологічного посіву сечі 318 пацієнтів з ІСШ, які були госпіталізовані в урологічні відділення Олександрівської клінічної лікарні (ОКЛ) м. Києва з данним діагнозом у 2015–2016 рр.

У ході дослідження проводився забір сечі (у жінок за допомогою катетера) з подальшою ідентифікацією культури та визначенням мікробного числа шляхом посіву на кров'яний агар. Диск-дифузним методом вивчалась чутливість до таких антибактеріальних препаратів, як Браксон, амікацин, гентаміцин, ампіцилін, цефтріаксон, ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, ертапенем, фурамаг, фосфоміцин.

Результати дослідження та їх обговорення

Культуральним методом у 304 пацієнтів було виявлено моноінфекцію сечовивідних шляхів, у 14 (4,4%) – комбінацію двох збудників. У видовому спектрі ідентифікованих патогенів ІСШ домінувала (73,5%) грамнегативна флора при більш низькій (26,5%) частоті виявлення грампозитивних бактерій (табл. 1).

Таблиця 1. Видовий спектр збудників, виділених із сечі хворих на ІСШ, госпіталізованих до урологічних відділень ОКЛ м. Києва

Виділені мікроорганізми	К-сть пацієнтів	
	абс.	%
<i>E. coli</i>	148	46,5
<i>P. aeruginosa</i>	16	5,0
<i>Staphylococcus spp.</i>	52	16,4
<i>Enterococcus spp.</i>	30	9,5
<i>Enterobacter spp.</i>	18	5,7
<i>Klebsiella spp.</i>	24	7,5
<i>Citrobacter spp.</i>	2	0,6
<i>Proteus spp.</i>	28	8,8
Всього	318	100

Завдяки ротації аміноглікозидів, зокрема тобраміцину, яка відбулася у вітчизняній урології останніми десятиріччями, на теперішній час сумарна чутливість до антибіотика Браксон виявлена у 83,6% патогенних штамів (рис.), що практично відповідає рівню чутливості до сучасного високоартісного представника карбапенемів – ертапенему (87,3%). Подібна ідентичність бактеріальної ефективності Браксону та ертапенему спостерігається відносно *E. coli* (94,6 і 98,7% відповідно) та *Proteus spp.* (100 і 97,7% відповідно). Чутливість *Klebsiella spp.* до Браксону

(83,3%) поступається лише такій до амікацину (99,7%), левофлоксацину (89,8%) та офлоксацину (87,5%).

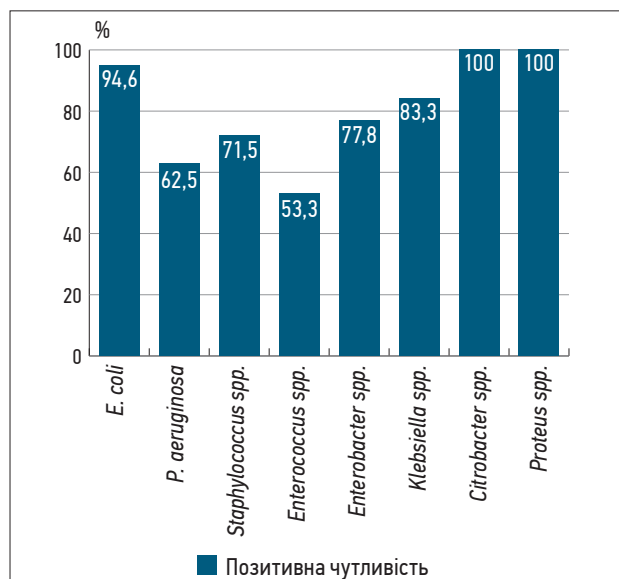


Рисунок. Чутливість уропатогенів до Браксону у пацієнтів з ІСШ

Допустиму для клінічного застосування бактеріальну ефективність Браксон виявив також відносно *Staphylococcus spp.* (71,5%), в той час як ефективність щодо *Enterococcus spp.* та *P. aeruginosa* залишається нижче граничного значення (70%). Останній факт стримує від рекомендації застосування цього препарату для емпіричної антибактеріальної терапії у хворих з підозрою на синьогнійну або ентерококову ІСШ, яка може мати місце після нещодавно перенесених інвазивних втручань, за наявності постійного катетера в сечовому міхурі або хронічної ІСШ. Таким хворим Браксон призначається на підставі встановлення чутливості до нього виділеного уропатогена.

Таблиця 2. Чутливість уропатогенів до антибіотиків у хворих на ІСШ, госпіталізованих до урологічних відділень ОКЛ м. Києва

Мікроорганізми	Чутливість уропатогенів до антибактеріальних препаратів, %										
	Ампіцилін	Амікацин	Гентаміцин	Браксон	Цефтріаксон	Ципрофлоксацин	Офлоксацин	Левофлоксацин	Ертапенем	Фурамаг	Фосфоміцин
<i>E. coli</i>	33,5	90,4	87,0	94,6	86,5	74,3	81,4	87,1	98,7	85,4	73,5
<i>P. aeruginosa</i>	14,3	85,7	57,4	62,5	29,5	28,3	29,9	43,2	-	71,7	-
<i>Staphylococcus spp.</i>	74,5	73,0	72,8	71,5	84,9	70,1	83,9	88,5	89,2	95,9	-
<i>Enterococcus spp.</i>	87,5	57,5	55,0	53,3	19,7	18,4	41,5	48,1	91,5	95,0	-
<i>Enterobacter spp.</i>	35,8	90,1	81,8	77,8	82,4	55,7	65,1	63,9	-	43,5	63,9
<i>Klebsiella spp.</i>	60,3	99,7	80,4	83,3	53,9	81,5	87,5	89,8	59,1	71,7	67,7
<i>Citrobacter spp.</i>	40,9	59,7	40,3	100,0	42,7	63,1	84,9	81,5	-	81,5	80,9
<i>Proteus spp.</i>	14,0	64,5	60,9	100,0	35,7	47,9	54,5	67,0	97,7	27,9	-
Сумарна чутливість	45,1	77,6	68,0	83,6	54,4	54,9	66,1	71,1	87,3	71,6	71,5

Примітка: «-» – інформація відсутня.

За даними вітчизняних авторів, антибактеріальний препарат Браксон виявився високоефективним в лікуванні пацієнтів з ускладненими ІСШ. Так, його використання в умовах монотерапії дало змогу купірувати запальний процес у 93,3% хворих та досягти ерадикації збудника – у 86,7% за відсутності виражених побічних проявів, які б потребували відміни препарату [14].

Таким чином, враховуючи високу клінічну ефективність та рівень безпечності, Браксон можна рекомендувати до застосування як препарат емпіричної терапії хворих на неускладнені ІСШ, а також планової антибіотикотерапії в осіб з ускладненими ІСШ, викликаними чутливими до нього уропатогенами.

Підсумовуючи результати нашого дослідження, в цілому можна з упевненістю констатувати, що ротація антибіотиків є дієвим способом тимчасового подолання антибіотикорезистентності уропатогенів.

Висновки

Загальна чутливість уропатогенів, виділених у хворих урологічних відділень ОКЛ м. Києва, до препарату Браксон становить в середньому 83,6%, а найбільш поширеного збудника ІСШ *E. coli* – 94,6%.

Загальна антибактеріальна ефективність Браксону відносно уропатогенів у госпіталізованих хворих на ІСШ (83,6%) серед досліджуваних нами антибіотиків поступається лише такій ертапенему (87,3%), перевищуючи ефективність амікацину (77,6%), фурамагу (71,6%), фосфоміцину (71,5%), левофлоксацину (71,1%).

Висока антибактеріальна активність та доступність вітчизняного аміноглікозиду Браксон дозволяє рекомендувати його як препарат першої лінії емпіричної антибіотикотерапії неускладнених ІСШ, а також для лікування ускладнених ІСШ, викликаних чутливими до нього уропатогенами.

Список використаної літератури

1. Перепанова Т.С., Палагин И.С. Актуальные вопросы терапии и профилактики урологических инфекций, стандарты и рекомендации по ведению пациентов с урологическими инфекциями // Вестник практического врача. – 2014. – № 3. – С. 14-17.
2. Основні показники урологічної та нефрологічної допомоги в Україні за 1988 р. / П.Л. Павлова, Н.О. Сайдакова, Л.М. Старцева. – К. – 1999. – 125 с.
3. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2007-2008 рр. / Н.О. Сайдакова, Л.М. Старцева, Н.Г. Кравчук. К. – 2009. – 192 с.
4. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2012-2013 рр. / Н.О. Сайдакова, Л.М. Старцева. К. – 2015. – 210 с.
5. Bjerklund Johansen T.E., Cek M., Naber K.G., Stratchounski L., Svendsen M., Tenke P., on behalf of the PEP and PEAP-study investigators and the board of the European Society of Infections in Urology. Prevalence of Hospital-Acquired Urinary Tract Infections in Urology departments // Eur. Urol. – 2007. – Vol. 51, № 4. – P. 1100-1012.
6. http://www.uroweb.org/gls/pdf/18_Urological%20infections_LR.pdf
7. Лопаткин Н.А. Рациональная фармакология в урологии. // Н.А. Лопаткин, Т.С. Перепанова. – М.: Литтерра, 2006. – С. 347-351.
8. Пасечников С.П., Сайдакова Н.А., Грицай В.С., Кузнецов В.В. Мониторинг видового спектра возбудителей

инфекций мочевыводящих путей и их чувствительности к антибактериальным препаратам в урологическом отделении // Урология. – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 9-16.

9. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and economic costs // Am.J. Med. – 2002. – Vol. 113 (Suppl. 1A). – P. 5S-13S.

10. Винаров А.З., Локшин К.Л. Современные принципы эмпирической антибиотикотерапии острых инфекций верхних мочевых путей в урологическом стационаре // Антибиотики и химиотерапия. – 2011. – № 56. – С. 11-12.

11. Urinary tract infections / Beuben D., Heer K., Pacala J., Potter J., Selma T., Small G., eds. Geriatrics at Your Fingertips. – New York: American Geriatrics Society, 2000. – P. 70-73.

12. Иванов Д.Д., Иванова М.Д. Европейська асоціація урологів 2015. Наставни щодо урологічних інфекцій // Почки. – 2015. – № 3 (13). – С. 47-58.

13. Никитин О.Д. Эффективная антибактериальная терапия осложненных инфекций мочевых путей // Почки. – 2015. – № 4 (14). – С. 16-22.

14. Чистик Т. Современные возможности фитотерапевтического лечения острого и хронического цистита: фокус на Цисто-Аурин (экстракт золотарника обыкновенного) // Почки. – 2015. – № 3 (13). – С. 81-84.

15. Gerding D.N., Larson T.A., Hughes R.A. et al. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: ten years of experience in one hospital. Antimicrob Agents Chemother. 1991; 35: 1284-1290.

16. Gerding D.N. Antimicrobial cycling: lessons learned from the aminoglycoside experience. Infect Control Hosp Epidemiol. 2000; 21 (1 suppl): S12-S17.

Бактериальная эффективность аминогликозида Браксон в условиях растущей антибиотикорезистентности уропатогенов

С.П. Пасечников, С.В. Нашеда, О.Н. Царева

В статье приведены результаты оценки бактериологической эффективности аминогликозида Браксон. Обследованы 318 пациентов с инфекцией мочевых путей и определена чувствительность выделенных уропатогенов к антибактериальным препаратам. Согласно показателям лабораторных исследований антимикробной активности данного лекарственного средства, его эффективность составила 83,6%. Это позволяет рекомендовать Браксон как препарат первой линии эмпирической антибиотикотерапии неосложненных инфекций мочевых путей.

Ключевые слова: инфекции мочевых путей, антибиотикотерапия, аминогликозид, Браксон, уропатогены, чувствительность.

The bacterial efficacy of aminoglycoside Brakson in the context of increasing antibiotic resistance of uropathogens

S.P. Pasiechnikov, S.V. Nasheda, O.N. Tsareva

The article presents the results of the evaluation of bacteriological effectiveness of the aminoglycoside Brakson. There were examined 318 patients with urinary tract infection and determined the sensitivity of identified uropathogens to antibiotics. In line with the findings of laboratory investigations of antimicrobial activity Brakson its effectiveness was 83,6%. This fact allows to recommend Brakson as first-line empirical antibiotic therapy of uncomplicated urinary tract infections.

Keywords: urinary tract infections, antibiotic therapy, aminoglycoside, Brakson, uropathogens, sensitivity.

①