

Взгляд на применение цефтибутена в терапии внебольничных инфекций мочевых путей в России

И.С. Палагин, Е.Н. Никифоровская

ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Смоленск, Россия

Цель. Изучить этиологическую структуру и *in vitro* чувствительность основных возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей (ИМП) в России.

Материал и методы. В рамках проспективного исследования, проведенного в 2013–2014 гг. в России, были проанализированы 182 штамма, полученные из образцов мочи пациентов с внебольничными ИМП.

Результаты. Среди полученных в ходе исследования изолятов доля представителей семейства *Enterobacteriaceae* составила 87,9%, при этом *E. coli* была возбудителем внебольничных ИМП у 68,1% пациентов. В отношении более 90% всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* активностью обладали только фосфомицин (98,1%) и цефтибутен (93,1%). Чувствительными к остальным β -лактамам были 63,7–81,9% штаммов. Фторхинолоны, нитрофурантоин и ко-тримоксазол были активными

в отношении 75–84% уропатогенов. В отношении штаммов *E. coli* наибольшей активностью обладали фосфомицин (99%), нитрофурантоин (98%) и цефтибутен (95%). Чувствительными к фторхинолонам — ципрофлоксацину и норфлоксацину оказались 78 и 81% штаммов *E. coli* соответственно. Чувствительными среди изолятов *E. coli* к ко-тримоксазолу были 73% штаммов.

Выводы. Наилучшие показатели чувствительности как для всех штаммов энтеробактерий, так и отдельно для *E. coli* среди тестированных антибиотиков продемонстрировали фосфомицин и цефтибутен, что делает возможным применение этих препаратов в терапии внебольничных ИМП в России.

Ключевые слова: внебольничные инфекции мочевых путей, антибиотикорезистентность, *E. coli*, цефтибутен.

Ceftibuten in the Treatment of Community-Acquired Urinary Tract Infections in Russia

I.S. Palagin, E.N. Nikiforovskaya

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Objectives. To investigate etiology and *in vitro* susceptibility of the most common pathogens causing community-acquired urinary tract infections (UTIs) in Russia.

Materials and Methods. A total of 182 uropathogens isolated from urine samples of patients with community-acquired UTI were collected in Russia during 2013–2014 and included in the study.

Results. Among the identified microorganisms the most prevalent uropathogens were *Enterobacteriaceae* (87,9%) and *E. coli* (68,1%). Drugs active against more than 90% of all *Enterobacteriaceae* isolates were fosfomicin (98,1%) and ceftibuten (93,1%). Susceptibility rates to other tested β -lactams were at the range of 63,7% — 81,9%. Fluoroquinolones, nitrofurantoin and co-trimoxazole were active against 75% — 84% of all *Enterobacteriaceae* isolates. Out of tested antibiotics the most active against *E. coli* were again fosfomicin (99%), nitrofurantoin (98%) and ceftibuten (95%).

Контактный адрес:
Иван Сергеевич Палагин
Эл. почта: Ivan.Palagin@antibiotic.ru

Susceptibility of *E. coli* isolates to fluoroquinolones (ciprofloxacin and norfloxacin) was 78% and 81%, respectively. Susceptibility of *E. coli* to co-trimoxazole was 73%.

Conclusions. Higher susceptibility rates of all *Enterobacteriaceae* and *E. coli* alone to fosfomycin and ceftibuten shown in this study enable the use of these

Известно, что успех лечения любого инфекционного процесса зависит от грамотного выбора антибиотика. Но даже при наличии достаточного числа национальных рекомендаций и руководств, регламентирующих рациональную антибактериальную терапию, выбрать конкретный препарат из всего перечня рекомендованных к применению антибиотиков врачу иногда бывает не так просто. Необходимо учитывать не только фармакокинетические и фармакодинамические параметры антибиотика, но и чувствительность к нему возбудителей, что весьма актуально при современных тенденциях стремительного роста антибиотикорезистентности в России. Особенно остро эта проблема стоит при эмпирической стартовой терапии, например, в случае внебольничных инфекций мочевых путей (ИМП).

Материал и методы

В рамках проспективного исследования были проанализированы 182 изолята, выделенных из мочи пациентов с внебольничными ИМП. Исследование проводилось в четырех центрах трех федеральных округов России (Краснодар, Москва, Смоленск, Хабаровск) в период с января 2013 г. по апрель 2014 г.

Из образца мочи одного пациента было выделено не более одного штамма микроорганизма. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) антибиотиков определялась методом разведения в бульоне согласно методологии Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI) [1]. Панели микро-разведений были подготовлены с использованием катион-сбалансированного бульона Мюллера–Хинтон. Для выделенных уропатогенов проводилось определение чувствительности к амоксициллину/клавулановой кислоте, цефаклору, цефиксиму, цефподоксиму, цефтибутену, цефуроксиму, ципрофлоксацину, фосфомицину, нитрофурантоину и триметоприму/сульфаметоксазолу.

antimicrobials in treatment of community-acquired UTI in Russia.

Key words: community-acquired urinary tract infections, antibiotic resistance, *E. coli*, ceftibuten.

Продукцию β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у исследованных штаммов определяли диско-диффузионным методом согласно методологии CLSI [2] с использованием дисков с цефтазидимом, цефтазидимом/клавулановой кислотой, цефотаксимом и цефотаксимом/клавулановой кислотой.

Оценка результатов проводилась в соответствии с критериями CLSI [2] и рекомендациями Европейского Комитета по определению чувствительности к антибиотикам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) [3]. Внутренний контроль качества определения чувствительности осуществлялся с использованием контрольных штаммов *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212, тестированных параллельно с выделенными клиническими микроорганизмами.

Результаты исследований

В ходе исследования было выделено 182 возбудителя внебольничных ИМП. Как и предполагалось, среди полученных уропатогенов доминировали представители семейства *Enterobacteriaceae*, среди которых – *Escherichia coli* (рис. 1).

Суммарные результаты чувствительности выделенных возбудителей семейства *Enterobacteriaceae* представлены в таблице. Единственными препаратами с активностью в отношении более 90% штаммов оказались цефтибутен (93,1%) и фосфомицин (98,1%). Чувствительными к остальным бета-лак-

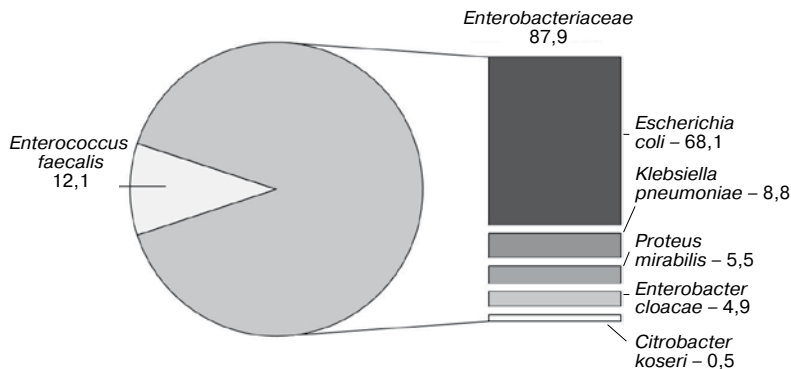


Рис. 1. Структура возбудителей внебольничных ИМП (n=182), выделенных в России в 2013–2014 гг., %.

Чувствительность штаммов *Enterobacteriaceae*, выделенных у пациентов с внебольничными ИМП в России (n=160)

Антибиотики	МПК ₅₀	МПК ₉₀	Диапазон МПК	CLSI			EUCAST		
				Ч	УР	Р	Ч	УР	Р
				количество штаммов, %					
Аминопенициллины									
Амоксициллин/ клавулановая кислота	4	16	≤1 – >32	75,6	15,6	8,8	75,6	–	24,4
Цефалоспорины									
Цефаклор	4	>32	≤0,5 – >32	76,2	1,9	21,9	НП	НП	НП
Цефиксим	0,5	8	≤0,12 – >8	81,3	3,1	15,6	81,3	–	18,7
Цефподоксим	0,5	>8	≤0,12 – >8	81,9	1,2	16,9	80,0	–	20,0
Цефтибутен	0,12	1	≤0,06 – >16	93,1	0,6	6,3	91,3	–	8,7
Цефуроксим	4	>32	≤1 – >32	63,7	16,9	19,4	79,4	–	20,6
Фторхинолоны									
Норфлоксацин	0,06	>8	0,03 – >8	81,9	–	18,1	76,9	2,5	20,6
Ципрофлоксацин	0,015	>1	0,004 – >1	80,0	20,0	–	79,4	0,6	20,0
Другие									
Ко-тримоксазол	≤0,5	>64	≤0,5 – >64	75,6	–	24,4	75,6	0,6	23,8
Нитрофурантоин	16	64	≤2 – >128	83,8	8,1	8,1	91,9	–	8,1
Фосфомицин	1	16	≤0,25 – >128	98,1	0,6	1,3	95,6	–	4,4

Примечание. Ч – чувствительные, УР – умеренно резистентные, Р – резистентные штаммы, НП – критерии не применимы.

тамным антибиотикам были 63,7%–81,9% штаммов. Фторхинолоны, нитрофурантоин и триметоприм/сульфаметоксазол обладали активностью в отношении 75–84% штаммов уропатогенов.

Продукция БЛРС была выявлена у 12,5% (20) штаммов энтеробактерий, для которых, как

и предполагалось, уровни чувствительности ко всем тестируемым антибиотикам, за исключением нитрофурантоина, были ниже (рис. 2).

Поскольку в большинстве случаев внебольничные ИМП вызывает *E. coli* (по результатам данного исследования доля кишечной палочки среди всех

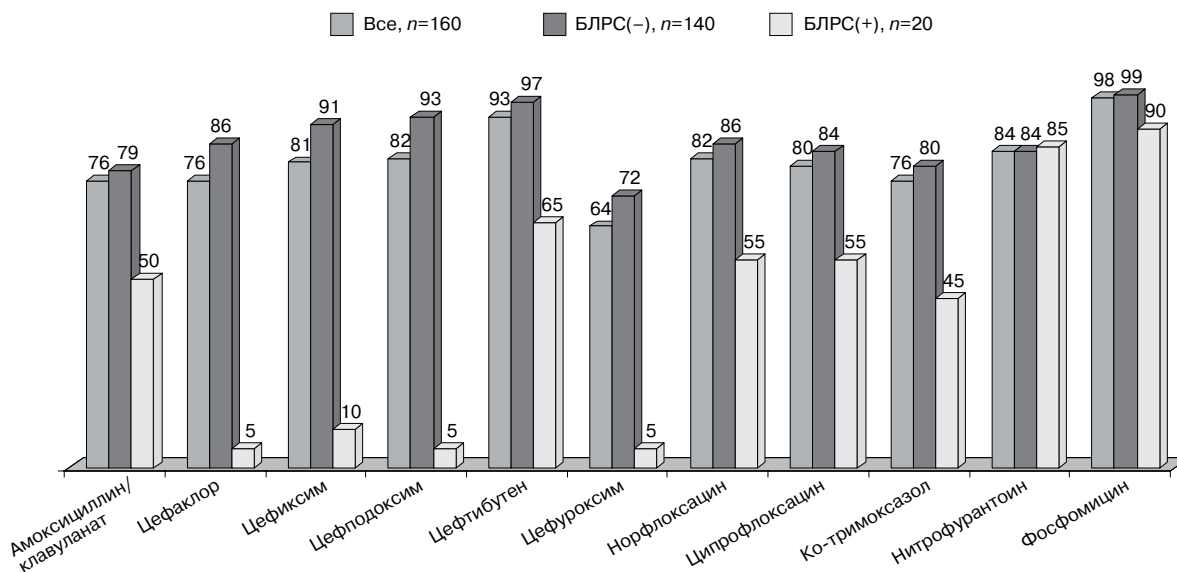


Рис. 2. Чувствительность штаммов *Enterobacteriaceae* (в %), выделенных у пациентов с внебольничными ИМП в России, в зависимости от продукции БЛРС.

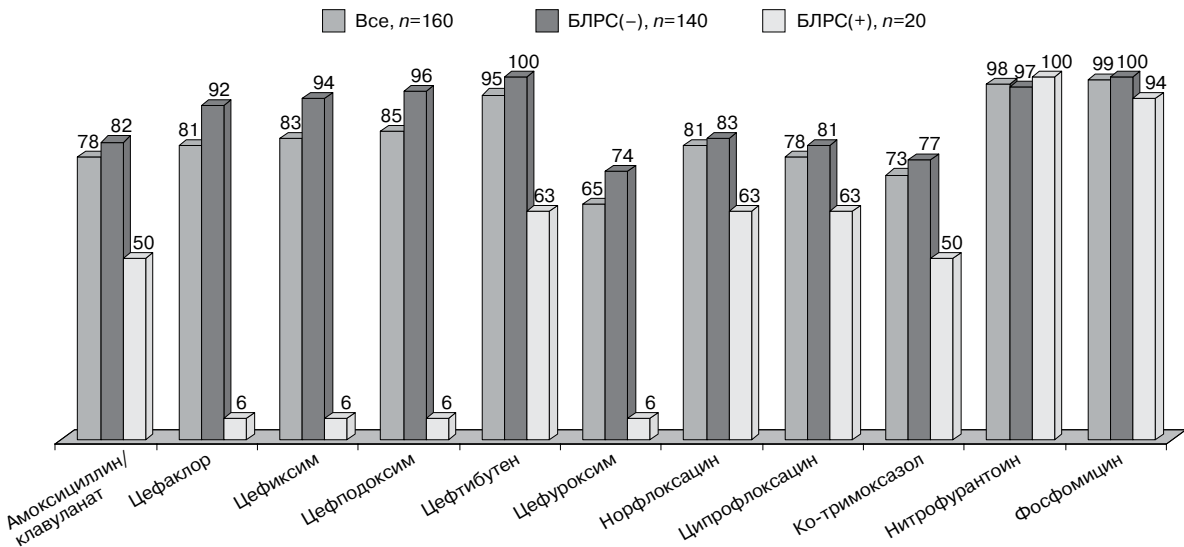


Рис. 3. Чувствительность штаммов *E. coli* (в %), выделенных у пациентов с внебольничными ИМП в России, в зависимости от продукции БЛРС.

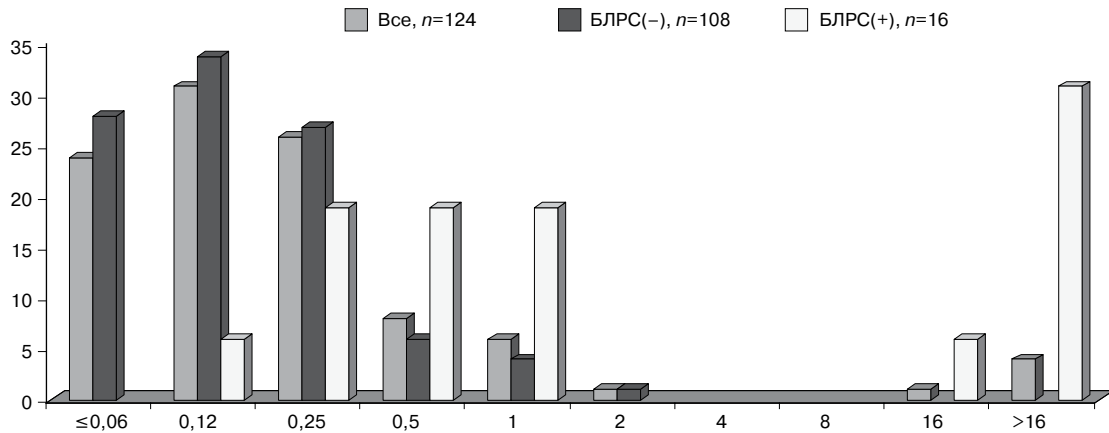


Рис. 4. Распределение МПК цефтибутена (в мг/л) для штаммов *E. coli* (в %), выделенных у пациентов с внебольничными ИМП.

выделенных уропатогенов составила 68,1%), то данные по ее чувствительности приведены отдельно (рис. 3). В целом, профиль чувствительности штаммов *E. coli* совпадал с профилем чувствительности *Enterobacteriaceae* как для всех штаммов, так и раздельно в зависимости от продукции БЛРС, которая была выявлена среди 12,9% (16) штаммов *E. coli*. Отдельно обращает на себя внимание максимальная активность фосфомицина и цефтибутена в отношении БЛРС-отрицательных изолятов *E. coli*. Причем, если для фосфомицина, по понятным причинам, разница между продуцентами и непродуцентами БЛРС была не столь существенной (94 и 100% соответственно), то для цефтибутена она оказалась достаточно значимой (63 и 100% соответственно). Эту разницу подтверждает

бимодальный профиль распределения показателей МПК цефтибутена (рис. 4).

Обсуждение результатов

Согласно рекомендациям *Европейской Урологической Ассоциации* (EAU) препаратами выбора для лечения внебольничных неосложненных инфекций нижних отделов мочевых путей являются фосфомицин, нитрофурантоин и пивмециллин [4]. Последний на территории РФ не зарегистрирован, но для фосфомицина и нитрофурантоина эти рекомендации актуальны и в нашей стране. Результаты высокой активности этих препаратов подтверждаются несколькими исследованиями чувствительности внебольничных уропатогенов, которые были недавно проведены в России. В част-

ности, в исследовании «ДАРМИС» (2010–2011 гг.) показателями чувствительности штаммов *E. coli*, выделенных у взрослых с внебольничными ИМП, к фосфомицину и нитрофурантоину были 98,5 и 98,2%, соответственно [5]. В настоящем исследовании эти показатели для фосфомицина и нитрофурантоина составили 99,0 и 98,0%, подтверждая корректность наличия этих антибиотиков среди препаратов выбора для лечения острого неосложненного цистита в Российских национальных рекомендациях [6].

Надо отметить, что в большинстве случаев для успешной терапии инфекций нижних отделов мочевых путей достаточно использовать антибиотики только из группы препаратов выбора. Тем более что в России для лечения неосложненного цистита рекомендовано использование еще одного антибиотика из группы производных нитрофурана — фуразидина (фуразидина калиевая соль/магния карбонат основной). И все же в некоторых случаях (при предшествующей терапии фосфомицином или нитрофурантоином) у отдельных категорий больных (у беременных или детей) иногда требуется назначение альтернативных препаратов.

В рекомендациях EUA в качестве альтернативных препаратов для лечения цистита фигурируют фторхинолоны и представитель цефалоспоринов — цефподоксим, ограниченно доступный в нашей стране. Однако существующая тенденция роста уровня резистентности уропатогенов к фторхинолонам в России ведет к тому, что в настоящее время в качестве альтернативных препаратов для лечения ИМП на первый план могут выйти именно цефалоспорины, в частности цефтибутен. Именно

цефтибутен, наряду с фосфомицином, продемонстрировал наилучшие результаты определения чувствительности возбудителей внебольничных ИМП — 95,0% для *E. coli* и 93,0% для всех штаммов *Enterobacteriaceae*.

Полученные данные сопоставимы с результатами исследования «ДАРМИС» (2010–2011), где чувствительность к цефтибутену штаммов *E. coli*, выделенных у взрослых с внебольничными ИМП, составила 92,7% [5]. Более значимую роль цефтибутен занимает при терапии острого пиелонефрита нетяжелого течения, являясь препаратом выбора, особенно для тех категорий пациентов, где использование фторхинолонов ограничено (дети и беременные). При этом не следует забывать, что избыточное применение цефалоспоринов может привести к селекции продуцентов БЛРС и к утрате этой группы препаратов при более тяжелых инфекциях.

Но если все-таки принято решение об использовании пероральных цефалоспоринов, то наиболее оптимальным в этом случае представляется цефтибутен, поскольку степень его гидролиза многими БЛРС минимальна [7].

Таким образом, исходя из подтвержденной высокой *in vitro* активности цефтибутена в отношении уропатогенной *E. coli*, его хороших фармакодинамических и фармакокинетических параметров, невысокой частоты развития нежелательных лекарственных реакций, а также возможности использования в ступенчатой терапии, цефтибутен может и должен рассматриваться как один из возможных препаратов для успешного лечения внебольничных ИМП.

Литература

1. CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard – Ninth Edition. CLSI document M07-A9. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
2. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-third information supplement. CLSI document M100-S23. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.
3. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.0, 2013. (<http://www.eucast.org>)
4. Grabe M., Bartoletti R., Bjerklund-Johansen T.E., Cai T., Cek M., Koves B., Naber K.G., Pickard R.S., Tenke P., Wagenlehner F., Wullt B. Guidelines on urological infections. Uroweb 2015. (<http://uroweb.org/guideline/urological-infections>).
5. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Шевелев А.Н., Гринев А.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С., исследовательская группа «ДАРМИС». Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011). Клин микробиол антимикроб химиотер 2012; 14(4):280-302.
6. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. М., 2014.
7. Bedenic B., Vranes J., Suto S., Zagar Z. Bactericidal activity of oral β -lactam antibiotics in plasma and urine versus isogenic *Escherichia coli* strains producing broad- and extended spectrum β -lactamases. Int J Antimicrob Agents 2005; 25:479-87.