

## ANTIBIOTICKÁ LÉČBA KOMUNITNÍCH INFEKČÍ DOLNÍCH CEST MOČOVÝCH

doc. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.<sup>1</sup>, Mgr. Luboslava Čekanová<sup>2</sup>, MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.<sup>3</sup>,  
doc. MUDr. Dagmar Koukalová, CSc.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav mikrobiologie FN a LF UP v Olomouci

<sup>2</sup>Mikrochem s.r.o. Olomouc

<sup>3</sup>Ústav farmakologie FN a LF UP v Olomouci

V práci je podán přehled nejčastějších bakteriálních původců komunitních infekcí dolních cest močových v okrese Olomouc, včetně jejich rezistence k antimikrobním přípravkům. Je analyzován vzestup frekvence kmenů *Escherichia coli* a *Proteus mirabilis*, rezistentních ke kys. oxolinové a ofloxacinu v souvislosti se šestinásobným zvýšením spotřeby fluorochinolonů při porovnání roku 1997 a 2001. Na základě předložených údajů je navrženo schéma iniciální antibiotické léčby.

**Klíčová slova:** infekce dolních cest močových, bakteriální původci, antibiotická léčba.

### ANTIBIOTIC TREATMENT OF COMMUNITY LOWER URINARY TRACT INFECTIONS

The paper gives a survey of the most common bacterial etiologic agents of community lower urinary tract infections in the district of Olomouc, their resistance to antibiotics included. The increasing of frequency of *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis* strains resistant to oxolinic acid and ofloxacin are discussed in conjunction with 6 times increased consumption of fluoroquinolones compared to years 1997–2001. Based on the presented facts the scheme of initial antibiotic therapy is proposed.

**Key words:** urinary tract infection, bacterial pathogens, antibiotic therapy.

#### Úvod

Infekce močových cest a infekce respiračního traktu patří mezi nejčastější bakteriální onemocnění lidské populace a jsou důležitou příčinou návštěvy praktického lékaře. Bakterie způsobující komunitní infekce dolních cest močových jsou převážně endogenního původu (nejčastěji pocházejí z fekální bakteriální mikroflóry), ale mohou být i původu exogenního. Nejčastějším způsobem průniku bakterií do močového traktu je ascendentní cesta uretrou. Méně často mohou být infekce způsobeny hematogenním rozsevem, například v případě stafylokokových abscesů v ledvině nebo tuberkulózy ledvin (2, 5, 9, 10, 12). Pouze několik bakteriálních druhů vyvolává infekce za podmínek normální funkce močového systému. Naproti tomu při anatomických nebo funkčních anomáliích se může jako patogen uplatnit celá řada bakterií.

Cílem práce bylo stanovení incidence jednotlivých bakteriálních původců komunitních infekcí dolních cest močových v okrese Olomouc. Na základě zjištěných údajů, v případě bakteriální rezistence i v souladu s jejím vývojem, byly formulovány možné terapeutické přístupy.

#### Materiál a metodika

Bakteriální patogeny byly získány z mikrobiologických vyšetření močí pacientů, s infekcemi dolních močových cest (mimo prostatitidy), v komunitním prostředí okresu Olomouc v období od 1. 1. 2000 do 31. 12. 2001.

Izolované bakteriální kmeny byly identifikovány standardními mikrobiologickými postupy. Fermentující gramnegativní tyčinky čeledi *Enterobacteriaceae* byly diagnostikovány za použití Enterotestu16 (Lachema) a doplňkových testů (8). Kmeny byly určovány ihned po záchytu a izolaci. Identifikace enterokoků využívala jejich růstových vlastností na běžných kultivačních půdách (pře-

vážně krevním agaru) s použitím kritérií Facklama a Colinsse (3) a biochemických reakcí v komerčním En-coccus testu (Lachema). Streptokoky a stafylokoky byly rovněž určovány na základě růstových vlastností na krevním agaru (např. přítomnost  $\beta$ -hemolýzy) a pomocí biochemických testů (8, 11).

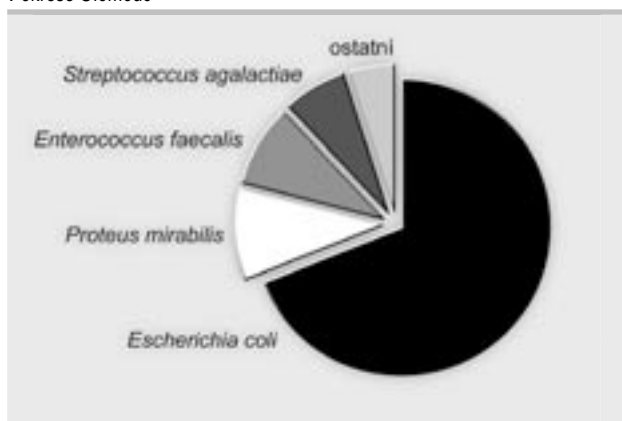
Citlivost k antibiotikům byla zjišťována u všech izolovaných kmenů, zařazených do studie, standardní diluční mikrometodou (13). Identifikovaný bakteriální kmen z určitého pacienta byl do výsledků zařazen jen 1×, aby bylo vyloučeno jeho opakování v databázi.

Spotřeba fluorochinolonů (skupina J01MA dle platné ATC klasifikace) a jejich podíl na celkové spotřebě antibiotik (skupina J01) v okrese Olomouc byla stanovena z dat Všeobecné zdravotní pojišťovny ČR. Pro hodnocení vývoje v časové řadě byla použita spotřeba antibiotik, předepsaných ambulantně pojištěncům VZP v okrese Olomouc, v prvních čtvrtletích let 1997–2001. Spotřeba byla vyjádřena v počtu definovaných denních dávek a přepočtena na 1000 pojištěnců a den (DDD/1000/d). Preskripce antibiotik na ambulancích Urologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc (FNO) byla vyhodnocena zpracováním všech předepsaných receptů na antibiotika (skupina J01) v období leden–prosinec 2001 a vyjádřena v definovaných denních dávkách dle platného ATC/DDD systému (1).

#### Výsledky

Nejčastějšími původci komunitních infekcí dolních močových cest v okrese Olomouc byly kmeny *Escherichia coli* (69 %), *Proteus mirabilis* (10 %), *Enterococcus faecalis* (9 %) a *Streptococcus agalactiae* (7 %), které představovaly 95 % všech bakteriálních patogenů (Graf 1). Ostatní bakteriální druhy (např. *Staphylococcus saprophyticus*,

**Graf 1.** Bakteriální původci komunitních infekcí dolních cest močových v okrese Olomouc



*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter sp.*) vyvolaly ve sledovaném období infekci vzácně (s incidencí pod 1,5 %).

Tabulka 1 uvádí přehled rezistence dvou nejčastějších bakteriálních patogenů k vybraným antibiotikům. Z údajů je zřejmá velmi dobrá citlivost kmenů *Escherichia coli*, a to i na starší antimikrobní léčiva, jako jsou například nitrofurantoin (98% účinnost), kotrimoxazol (79% účinnost) a trimethoprim (75% účinnost). U kmenů *Proteus mirabilis* byla četnost rezistentních kmenů vyšší, včetně 99% rezistence na nitrofurantoin.

**Tabulka 1.** Rezistence *Escherichia coli* a *Proteus mirabilis* k vybraným antibiotikům

| Antimikrobní přípravek | Rezistence (%)          |                          |
|------------------------|-------------------------|--------------------------|
|                        | <i>Escherichia coli</i> | <i>Proteus mirabilis</i> |
| ampicilin              | 34                      | 45                       |
| ampicilin/sulbaktam    | 3                       | 5                        |
| cefuroxim              | 4                       | 5                        |
| nitrofurantoin         | 2                       | 99                       |
| kotrimoxazol           | 21                      | 47                       |
| ofloxacin              | 7                       | 31                       |
| kys. oxolinová         | 8                       | 34                       |
| trimethoprim           | 25                      | 54                       |
| počet kmenů            | 1511                    | 219                      |

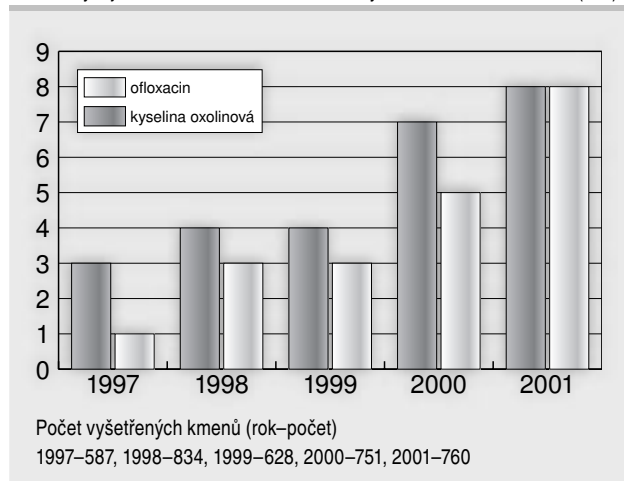
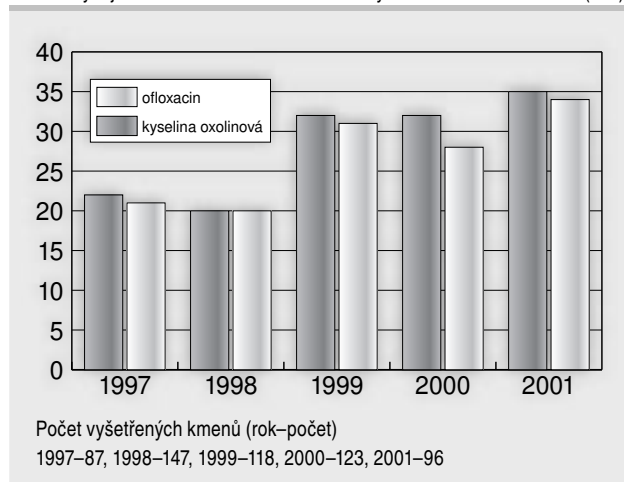
Nitrofurantoin rovněž vykazoval dobrý účinek na kmeny *Enterococcus faecalis* (99% účinnost) a *Streptococcus agalactiae* (100% účinnost). Všechny testované kmeny *Enterococcus faecalis* byly citlivé k ampicilinu a v případě *Streptococcus agalactiae* nebyl zaznamenán kmen rezistentní na peniciliny.

Při hodnocení vývoje bakteriální rezistence ke sledovaným antibiotikům byl prokázán negativní trend, spočívající ve zvýšení četnosti kmenů *Escherichia coli* a *Proteus mirabilis* rezistentních ke kys. oxolinové a ofloxacinu (Graf 2, 3).

Celková spotřeba antibiotik v okrese Olomouc, včetně skupiny fluorochinolonů, je analyzována v tabulce 2.

**Tabulka 2.** Spotřeba antibiotik, včetně skupiny fluorochinolonů, v okrese Olomouc

| Rok                                 | 1997  | 1998  | 1999  | 2000  | 2001  |
|-------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| J01 (DDD / 1 000 / den)             | 23,59 | 20,41 | 20,92 | 19,45 | 19,70 |
| fluorochinolony (DDD / 1 000 / den) | 0,14  | 0,54  | 0,68  | 0,85  | 0,89  |
| fluorochinolony (%)                 | 0,59  | 2,65  | 3,25  | 4,37  | 4,30  |

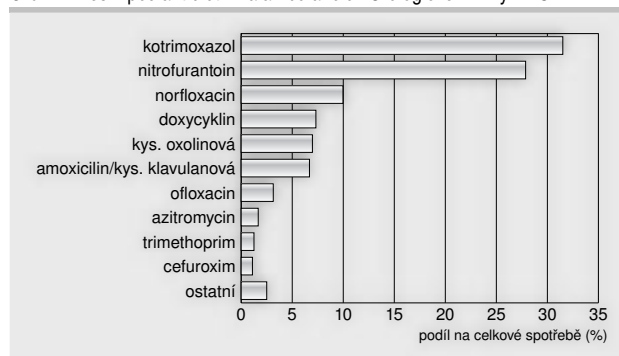
**Graf 2.** Vývoj rezistence *Escherichia coli* ke kys. oxolinové a ofloxacinu (v %)**Graf 3.** Vývoj rezistence *Proteus mirabilis* ke kys. oxolinové a ofloxacinu (v %)

Z údajů vyplývá, že preskripce antimikrobních přípravků se snižuje (při porovnání roku 1997 a 2001 je zřejmý pokles o 16 %), ale aplikace fluorochinolonů se zvýšila 6×. Podíl této skupiny na celkové preskripci v roce 2001 dosáhl 4,3 %.

Jako konkrétní příklad používaných antibiotik u uroinfekcí je v grafu 4 vyhodnocena preskripce na ambulancích Urologické kliniky FNO. Z údajů vyplývá, že fluorochinolony tvoří 14 % objemu předepsaných antimikrobních léčiv.

### Diskuze

Základním předpokladem úspěšné antibiotické léčby je včasná klinická diagnóza. K jejímu stanovení je nutné posouzení celkových a lokálních příznaků infekčního onemocnění a laboratorních výsledků. Rozhodujícím uka-

**Graf 4.** Preskripce antibiotik na ambulancích Urologické kliniky FNO

zatelem cílené antibioterapie však zůstává přesná mikrobiologická diagnóza, která je pochopitelně vázána na včasné a vhodně odebraný materiál k vyšetření. Chyby při jeho odběru mohou ovlivnit laboratorní výsledek a vést k mylné diagnóze s následky medicínskými i ekonomickými. Průkaz infekčního agens je tedy jedním z rozhodujících faktorů pro cílenou léčbu. Je zřejmé, že v řadě případů (včetně některých infekcí dolních močových cest) není možné aplikovat antibiotika cíleně, na základě identifikace bakteriálního původce a stanovení jeho citlivosti k antibiotikům, pak je nutné postupovat dle zásad iniciální antimikrobní terapie (6, 7, 9). Obecný algoritmus léčebného postupu u bakteriálních onemocnění dolních cest močových je uveden ve schématu 1.

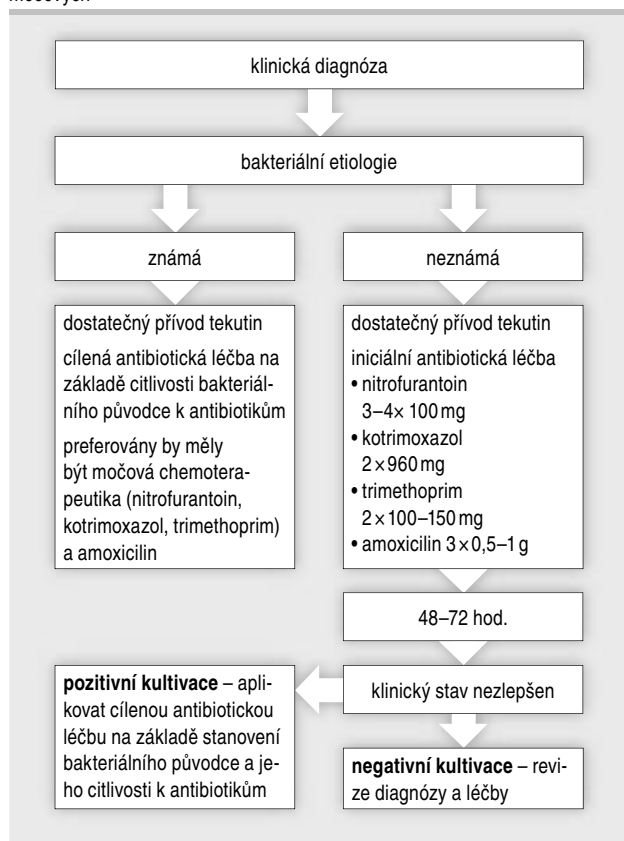
Důležitou otázkou je délka antibiotické léčby. U nekomplikovaných cystitid u žen lze aplikovat antibiotikum v plné terapeutické dávce po 3 dny. Naproti tomu u žen s recidivujícími infekcemi, v graviditě a u mužů je vhodnější prodloužit léčbu na 7–10 dní.

Výběr nejvhodnějšího antibiotického režimu by měl být rovněž podmíněn i vývojem bakteriální rezistence v příslušné, denominátory vymezené, epidemiologické jednotce. Z tohoto hlediska je aplikace fluorochinolonů v iniciální antibioterapii infekcí dolních cest močových nevhodná, protože dochází ke zvyšování frekvence rezistentních kmenů nejčastějších gramnegativních původců. Preskripce fluorochinolonů v okrese Olomouc se v hodnoceném období výrazně zvýšila, je ale nutné zdůraznit že vedle močových infekcí byly používány i v terapii atypických respiračních infekcí. Jejich negativní vliv na selekci rezistentních bakteriálních kmenů se však uplatňuje v celé bakteriální mikroflóře člověka a tímto způsobem se zvyšuje potenciální nebezpečí vzniku endogenní bakteriální infekce, vyvolané právě bakterií s vyšší mírou rezistence k antibiotikům.

Informace, vycházející z analýzy používání antimikrobních přípravků u pacientů léčených v ambulancích Urologické kliniky FNO, sice nejsou reprezentativním vzorkem pro preskripci antibiotik u komunitních infekcí dolních cest močových v celém okrese Olomouc, ale mohou sloužit alespoň jako příklad dokladující vyšší spotřebu fluorochinolonů.

Důležitou součástí adekvátního přístupu k terapii močových infekcí je správný odběr moči k mikrobiologickému

**Schéma 1.** Algoritmus léčebného postupu u bakteriálních infekcí dolních cest močových



vyšetření. Postup při správném odběru lze popsat následujícími kroky (4,7):

1. otřít ústí močové trubice
2. odebrat do sterilní nádoby střední proud moči v množství 5–8 ml (v první porci moči jsou bakterie vypláchnuté z ústí močové trubice a vyšetření je tímto znehodnoceno)

#### Literatura

1. Anatomical therapeutic chemical (ATC) index (including defined daily doses (DDDs)) for plain substances. WHO collaborating centre for drug statistics methodology, Oslo, 2000: 147 pp.
2. Bartoníčková K. Infekce močových cest a jejich léčení. Remedia, 1996; 6: 21–34.
3. Facklam RR, Collins MD. Identification of Enterococcus species isolated from human infections by conventional test scheme. J Clin Microbiol, 1989; 27: 731–734.
4. Duben J, Hausner O, et al. Vyšetření při bakteriálních onemocněních. Avicenum, Praha, 1986: 178 pp.
5. Johnson CC. Definitions, classification, and clinical presentation of urinary tract infections. Med Clin North Am, 1991; 75: 241–252.
6. Kolář M. Zásady antibiotické politiky. Int Med Prax, 1999; 3: 16–18.
7. Kolář M, Láta T, Čermák P. Klinicko-mikrobiologické podklady racionální antibiotické léčby. Trios, Praha, 2002: 110 pp.

3. zajistit rychlý transport do laboratoře
  - vzorek by měl být zpracován nejpozději do 2 hodin po odběru
  - zcela výjimečně je možné zpracovat moč i později, v tomto případě je ale nutné ji uchovat při teplotě 4 °C, a to po dobu maximálně 24 hodin.

Nezbytnou součástí bakteriologického vyšetření moči je kvantifikace mikrobiálního nálezu. Za signifikantní bakteriurii lze považovat nález kolonií v hodnotách  $10^5$  CFU/ml moči a vyšší při kultivaci středního proudu (5). Koncentrace  $10^3$ – $10^4$  CFU/ml moči je většinou způsobena kontaminací, může být však významná např. u chronických pyelonefritid vyvolaných enterokoky, gravidních žen, dětí nebo pacientů v imunosupresi (2, 4). Kultivace více než dvou bakteriálních patogenů ze vzorku moči není validním výsledkem a kultivaci je nutné opakovat.

#### Závěr

Nejčastějšími bakteriálními původci komunitních infekcí dolních cest močových byly určeny kmeny *Escherichia coli* a *Proteus mirabilis*. V iniciální antibiotické léčbě lze stále aplikovat sice již starší, ale nadále účinné antimikrobní přípravky, jako jsou nitrofurantoin, kotrimoxazol, trimethoprim nebo amoxicilin. Aplikace účinnějších antibiotik by měla být omezena pouze na indikované případy (především recidivující a komplikované infekce), kdy je k dispozici výsledek mikrobiologické laboratoře, prokazující etiologickou roli bakteriálního kmene s vyšší mírou rezistence k antibiotikům.

*Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 151100002 a granty IGA MZ ČR č. NH/7305-3 a č. NO/6851-3.*

8. Krieg NR, Holt JG, et al. (eds). Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, Vol. 1. The Williams and Wilkins Co, Baltimore, 1994: 787 pp.
9. Lochmann O. Základy antimikrobní terapie. Triton, Praha, 1999; 127 pp.
10. Patton JP, Nash DB, Abrutyn E. Urinary tract infection: economic considerations. Med Clin North Am, 1991; 75: 495–513.
11. Petráš P. Orides – orientační identifikace koaguláza – negativních stafylokoků z humánního klinického materiálu. Epidemiol Mikrobiol Imunol, 1995; 44: 15–19.
12. Ronald AR, Patullo AL. The natural history of urinary tract infection in adults. Med Clin North Am, 1991; 75: 299–312.
13. Urbášková P. Rezistence bakterií k antibiotikům – vybrané metody. Trios, Praha, 1998.