

На правах рукописи

РАФАЛЬСКИЙ
Владимир Витальевич

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ
ПРИ АМБУЛАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

СМОЛЕНСК - 2004

Работа выполнена в Смоленской государственной медицинской
академии

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор Страчунский Леонид Соломонович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Белоусов Юрий Борисович

доктор медицинских наук, профессор Аполихин Олег Иванович

доктор медицинских наук, доцент Ушкалова Елена Андреевна

Ведущая организация:

Волгоградский государственный медицинский университет

Защита состоится 12 марта 2004 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.097.02 при Смоленской государственной медицинской академии (214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Смоленской государственной медицинской академии.

Автореферат разослан “ _____ ” _____ 2004 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Яйленко А.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) относятся к одним из самых распространенных заболеваний в амбулаторной практике и являются частой причиной обращений пациентов к урологам, участковым терапевтам, акушерам-гинекологам и другим специалистам. Распространенность ИМП в России составляет около 1000 случаев на 100000 населения [Н.А. Лопаткин, 2000]. Наиболее распространенной нозологией является острый цистит (ОЦ) [О.Б. Лоран, 1999].

Установлено, что ежегодно в США на лечение ОЦ у молодых женщин затрачивается около 1 млрд. долларов [E. Matthew, 1994]. Однако значение амбулаторных ИМП (АИМП) обусловлено не только экономическими, но и медицинскими, и социальными факторами. Установлено, что в среднем, при каждом эпизоде ОЦ клинические симптомы сохраняются в течение 6-7 дней, снижение активности в течение 2-3 дней, невозможность посещать учебные заведения и работу в течение 1-2 дней [Т. Hooton, 1997]. Если ОЦ, как правило, заканчивается выздоровлением, вызывая снижение качества жизни в течение некоторого времени, то острый пиелонефрит является серьезным заболеванием, которое нередко требует госпитализации и может прогрессировать вплоть до развития уросепсиса и почечной недостаточности. При неадекватной терапии ИМП могут рецидивировать, приводя к хронизации, нефросклерозу и почечной недостаточности [М.В. Фролова, 1996].

Применение антимикробных препаратов (АП) является основным и обязательным компонентом терапии АИМП. АП являются уникальной группой лекарственных средств [М. Hessen, 2000]: 1) их активность изменяется со временем; 2) АП действуют, в первую очередь, на микроорганизм, а не на макроорганизм. 3) нерациональное назначение АП может нанести вред не только самому пациенту, но и многим другим, для которых препарат окажется неэффективным в случае развития резистентности [L. Leibovici, 1999].

Перечисленные особенности, характерные для АП, с одной стороны, существенно осложняют задачу выбора того или иного препарата, а с другой - делают ее чрезвычайно актуальной. Ключевым фактором в решении этой проблемы является рациональный выбор АП на основании доказательно-обоснованных данных.

Одним из важнейших компонентов рационального выбора АП при АИМП, является оценка резистентности возбудителей в регионе. Выбор антибиотика без учета данных по антибиотикорезистентности может приводить к снижению микробиологической и

клинической эффективности терапии АИМП в два раза [R. Raz, 2002]. Необходимо отметить, что систематические данные, полученные в нескольких регионах, по антибиотикорезистентности возбудителей АИМП, в России отсутствуют. Использовать зарубежные данные для разработки отечественных рекомендаций не всегда возможно, так как существует вероятность большой вариабельности в уровнях резистентности в разных странах [G. Kahlmeter, 2003]. Поэтому актуальным является изучение структуры возбудителей АИМП и их устойчивости к антибиотикам в различных регионах России [Л.С. Страчунский, 2000].

Вторым, крайне важным аспектом выбора АП является использование данных, полученных в ходе рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ) различных препаратов [В.В. Власов, 2003]. В настоящее время обязательной является практика разработки рекомендаций по выбору АП на основании исследований, соответствующих критериям доказательной медицины. В первую очередь, принимаются во внимание данные, полученные в двойных слепых контролируемых исследованиях или при их метаанализе [S. Barton, 2000].

Необходимым этапом создания рекомендаций является фармакоэпидемиологический анализ типичных ошибок, допускаемых при выборе АП. Полученные данные позволяют разработать стратегию создания образовательных и информационных программ, позволяющих сократить долю нерациональных назначений антибиотиков [Т. Einarson, 1997].

Таким образом, системный подход к выбору АП, заключающийся в обобщении микробиологических, фармакоэпидемиологических, данных и результатов метаанализа, является современной концепцией разработки и обоснования рационального выбора антибиотиков при АИМП.

Цель исследования. Обосновать выбор антимикробных препаратов при амбулаторных инфекциях мочевыводящих путей исходя из современного состояния антибиотикорезистентности в России с использованием методов доказательной медицины.

Задачи исследования

1. Определить возбудителей амбулаторных ИМП в разных регионах России.
2. Изучить резистентность основных возбудителей амбулаторных ИМП к антимикробным препаратам.
3. Выделить наиболее активные антимикробные препараты в отношении возбудителей осложненных и неосложненных амбулаторных ИМП.
4. Определить наиболее активные антимикробные препараты для терапии амбулаторных ИМП у беременных.
5. Установить наиболее эффективные и безопасные препараты из группы фторхинолонов для терапии острого неосложненного цистита.
6. Определить оптимальную длительность лечения острого неосложненного цистита фторхинолонами.
7. Выявить наиболее информативные источники рандомизированных клинических исследований для подготовки систематических обзоров и метаанализов по урологии и антимикробной химиотерапии.
8. Разработать алгоритм выбора антимикробных препаратов при амбулаторных ИМП.
9. Определить наиболее распространенные ошибки, допускаемые врачами, при выборе антимикробных препаратов для терапии амбулаторных ИМП.

Научная новизна

Впервые:

- В ходе многоцентровых клинико-микробиологических исследований изучена структура возбудителей амбулаторных ИМП (неосложненных, осложненных ИМП, ИМП у беременных) и исследована их резистентность к антибактериальным препаратам.
- С помощью систематического обзора установлены наиболее безопасные фторхинолоны для терапии острого неосложненного цистита.
- По результатам метаанализа определена оптимальная длительность фармакотерапии острого неосложненного цистита фторхинолонами.

- Исходя из отечественных данных по антибиотикорезистентности, разработан доказательно-обоснованный алгоритм выбора антимикробных препаратов для терапии амбулаторных ИМП у разных категорий пациентов.
- С помощью фармакоэпидемиологических исследований, выявлены типичные ошибки при терапии амбулаторных ИМП.

Практическая ценность работы

1. Результаты изучения структуры возбудителей амбулаторных ИМП позволили разработать рекомендации по мониторингу за антибиотикорезистентностью возбудителей ИМП в России.
2. На основании изучения резистентности основных возбудителей, определены наиболее активные антимикробные препараты для терапии амбулаторных ИМП в России.
3. Выявлены наиболее подходящие по соотношению эффективность/безопасность фторхинолоны для терапии острого неосложненного цистита.
4. Установлена оптимальная длительность терапии острого неосложненного цистита фторхинолонами.
5. Разработан доказательно-обоснованный алгоритм выбора антимикробных препаратов для терапии амбулаторных ИМП.
6. Разработаны предложения по оптимизации эмпирической антимикробной терапии с учетом выявленных типичных ошибок, допускаемых при фармакотерапии амбулаторных ИМП.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В России у всех категорий пациентов с амбулаторными ИМП (неосложненные, осложненные ИМП, ИМП у беременных) отмечается высокая резистентность основного возбудителя амбулаторных ИМП *E. coli* к аминопенициллинам и антифолиевым препаратам (сульфаниламидам, ко-тримоксазолу).
2. Наиболее активными с фармакодинамической точки зрения пероральными антибиотиками в отношении уропатогенных штаммов *E. coli*, являются фторхинолоны, амоксициллин/клавуланат, нитрофурантоин, фосфомицин, цефалоспорины II-IV поколения.

3. При сравнимой клинической и микробиологической эффективности фторхинолонов при остром неосложненном цистите; наиболее безопасными препаратами этой группы являются левофлоксацин, норфлоксацин и цiproфлоксацин.
4. Назначение фторхинолонов в течение 3 дней является оптимальным по длительности курсом терапии острого неосложненного цистита.

Внедрение результатов в практику. Результаты исследования апробированы и внедрены в работу: отделение урологии ОКБ г. Смоленск; МЛПУ п-ка №2 г. Смоленска; КБ при Управ. делами Президента РФ; ГКБ №23 «МедСанТруд», г. Москва; МЛПУ ГКБ №1, г. Смоленск; ОКБ, г. Новосибирск; клиники кафедры хирургических болезней №4 ФПК ГМУ, г. Ростов-на-Дону; клиника кафедры урологии ВМА, г. Санкт-Петербург; центр лабораторной диагностики, г. Екатеринбург; научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии, Москва; клиника акушерства и гинекологии ММА им. И.М. Сеченова, Москва; Московский областной НИИ акушерства и гинекологии, Москва; НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург; Отделенческая клиническая больница станции Волгоград, кафедра клинической фармакологии Волгоградского медицинского университета; кафедра акушерства и гинекологии СГМА.

Практические рекомендации, разработанные в ходе выполнения диссертационной работы, использованы при подготовке 3 руководств по антимикробной терапии и 3 пособий для врачей, утвержденных Секцией по эпидемиологии, инфекционным болезням и вирусологии Ученого совета Минздрава России.

Основные положения работы введены в лекционные курсы, семинарские и практические занятия на кафедре клинической фармакологии СГМА при проведении циклов последипломного образования в НИИ антимикробной химиотерапии. Материалы диссертации послужили основой для разработки соответствующих разделов курса дистанционного обучения для врачей, впервые созданного на базе интернет-сайта www.antibiotic.ru.

Апробация

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конгрессах: VII, VIII, IX, X Российских национальных конгрессах «Человек и лекарство» (Москва, 2000, 2001, 2002, 2003 гг.), IX Международном Кокрановском коллоквиуме (Лион, Франция, 2001), 23-м Международном конгрессе по химиотерапии (Дурбан, Южная Африка, 2003); V

Европейском конгрессе по химиотерапии и инфекциям (Родос, Греция, 2003); на конференциях: "Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных" (Москва, 2000); «Норфлоксацин в лечении инфекций мочевыводящих путей» (Смоленск, 2000); "Современные принципы антибактериальной терапии при лечении инфекционных заболеваний мочевыводящих путей" (Ярославль, 2000); "Проблемы рационального использования антибиотиков" (Витебск, 2000); Смоленской областной конференции эндокринологов (Смоленск, 2001); "Национальные дни лабораторной медицины России" (Москва, 2001); "Инфекции мочевыводящих путей" (Брянск, 2001); «Кокрановское сотрудничество и прогресс клинических испытаний» (Москва, 2002); "Антибактериальная терапия в амбулаторных условиях", (Рославль, 2002); V Международной конференции МАКМАХ «Антимикробная терапия» (Москва, 2002); «Современная антибактериальная терапия: проблемы и решения» (Челябинск, 2003); 2-й международный симпозиум «Доказательная медицина – основа современного здравоохранения» (Хабаровск, 2003); «Современная антибактериальная терапия инфекций МВП: проблемы и решения» (Уфа, 2003); Областной научно-практической конференции «Современная антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей: проблемы и пути решения» (Пермь, 2003); Центрально-российской конференции с международным участием «Современная антимикробная терапия» (Смоленск, 2003); совместном заседании сотрудников кафедр клинической фармакологии, микробиологии, госпитальной педиатрии, детских болезней, терапии факультета усовершенствования врачей, факультетской и поликлинической педиатрии, нормальной физиологии, патологической физиологии, инфекционных болезней, фармакологии, акушерства и гинекологии, урологии, общей хирургии, ЦНИЛ и НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, микробиологической лаборатории ЦГСЭН в Смоленской области (Смоленск, 2003); научной конференции Отделения профилактической медицины РАМН «Современные проблемы химиотерапии и химиопрофилактики инфекций» (Смоленск, 2004).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 42 научных работы, из них глав в книгах - 8, пособий для врачей - 3, статей - 16, из них 13 в центральной и 3 в зарубежной печати, тезисов конференций - 15, из них 6 зарубежных.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 427 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 32 работы отечественных и 386 зарубежных авторов. Диссертационная работа иллюстрирована 75 таблицами и 82 рисунками.

Диссертация выполнялась по основному плану научно-исследовательских работ Смоленской государственной медицинской академии (номер государственной регистрации темы 01200106624).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы. Для достижения намеченных целей было проведено 3 многоцентровых клинико-микробиологических исследования, позволивших обследовать основные формы АИМП: неосложненные, осложненные АИМП и АИМП у беременных. Материалом для исследования являлись анамнестические сведения, жалобы пациентов, сведения, полученные из амбулаторных карт и историй болезни, а также образцы мочи для бактериологического исследования.

Клиническая часть настоящей работы выполнена в 14 исследовательских центрах в городах центрального (Москва, Смоленск), Северо-западного (Санкт-Петербург), Южного (Ростов-на-Дону, Волгоград), Уральского (Новосибирск, Екатеринбург) федеральных округов.

В исследования по изучению неосложненных ИМП (НИМП) и осложненных ИМП (ОИМП) включали взрослых пациентов с клиникой инфекций верхних или нижних отделов МВП (цистит, пиелонефрит). Критерии включения: возраст >18 лет, внебольничная ИМП (отсутствие госпитализаций в течение 2 мес.), выделение возбудителя в титре $\geq 10^5$ КОЕ/мл. Критериями включения в исследование ИМПБ являлись: наличие ИМП или бессимптомной бактериурии (ББ) у беременной женщины, выделение возбудителя в титре $> 10^5$ КОЕ/мл при ББ и $> 10^3$ КОЕ/мл у пациенток с острым циститом.

Всего было включено 685 пациентов с НИМП, средний возраст - $45,2 \pm 13,6$ лет, 279 пациентов с ОИМП, средний возраст $46,8 \pm 19,2$ лет и 190 пациенток с ИМП, на фоне беременности, средний возраст $26,5 \pm 5,1$ лет.

Микробиологические методы. Была определена чувствительность возбудителей АИМП к ампициллину, амоксициллину/клавулановой кислоте, цефуроксиму, цефотаксиму, гентамицину, ко-тримоксазолу, нитрофурантоину, налидиксовой кислоте, пипемидовой кислоте, норфлоксацину, ципрофлоксацину, нитроксолину, к фосфомицину (только ИМПБ). Исследование чувствительности проводилось количественным методом путем определения минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибиотиков для каждого микроорганизма. Для определения МПК применялся метод разведения в агаре Мюллер-Хинтон (BBL, США) в соответствии с методикой NCCLS, 2002. Интерпретацию результатов проводили в соответствии с рекомендациями и критериями NCCLS, 2002. Контроль качества определения чувствительности проводился с помощью контрольных штаммов *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218, *P. aeruginosa* ATCC 27853. Расчет уровня антибиотикорезистентности выполнялся с помощью программы M-Lab (НИИИХ).

Данные вводили в базы методом двойного ввода с последующей верификацией введенной информации. Базы данных создавались в СУБД Access 2000 для каждого проекта отдельно с использованием реляционного подхода, для статистической обработки использовали MS Excel и SAS 8.2 (SAS Institute Inc.).

Подготовка систематического обзора и метаанализа. Процедуры систематического обзора проводились в рамках сотрудничества с Cochrane Collaboration Renal Group, в соответствии с Cochrane Reviewers' Handbook 4.1.5, 2002. Протокол систематического обзора прошел независимую международную оценку экспертами Cochrane Collaboration и размещен для публичной оценки на сайте Renal Group и в Cochrane Library, 2002.

В систематический обзор включали РКИ, сравнивающие два или более хинолона (включая фторхинолоны) при остром неосложненном цистите (ОИЦ). Использовалась единая стандартизированная схема описания исходов (параметры эффективности и безопасности). Для поиска подходящих исследований в библиографических базах данных использовали стандартные поисковые стратегии, модифицированные под специфические требования настоящего систематического обзора [Cochrane Renal Group; K.Robinson, 2002; K.Dickersin, 1994;]. Поиск выполнялся в: MEDLINE PubMed (1966 – июль 2003 г.), MEDLINE OVID (1966 – 2003 гг.), EMBASE (1980 – 2003 гг.), the Cochrane Library (2003 г.), Kidney Disease (Issue 2, 2002 г.); Science@Direct (2003 г.); EBSCO: Academic Search Premier (2003 г.); Blackwell Synergy - online journals data base (2003 г.); Wiley InterScience (2003 г.); в тезисах конференций и симпозиумов: 8-13th ECCMID 1997-2003; 21th ICC, 1999; 35-40th ICAAC, 1995- 2000. Ручной поиск РКИ выполняли в журналах: “Антибиотики и химиотерапия” за

1990-2000 гг., "Урология и нефрология" с 1990 по 1998 г., «Урология» с 1999 по 2000 г. Качество исследований оценивались согласно рекомендациям Cochrane Reviewers' Handbook 4.1.5, 2002.

Табл. 1. Формулы для расчета основных статистических параметров

Параметр	Формула параметра	Формула стандартной ошибки
Отношение шансов (OR)	$\mathcal{O}R_i = a_i d_i / b_i c_i$	$se\{\ln(\mathcal{O}R_i)\} = \sqrt{1/a_i + 1/b_i + 1/c_i + 1/d_i}$
Отношение рисков (RR)	$\mathcal{R}R_i = (a_i / n_{1i}) / (c_i / n_{2i})$	$se\{\ln(\mathcal{R}R_i)\} = \sqrt{1/a_i + 1/c_i - 1/n_{1i} - 1/n_{2i}}$
Разница рисков (RD)	$\mathcal{R}D_i = (a_i / n_{1i}) - (c_i / n_{2i})$	$se(\mathcal{R}D_i) = \sqrt{a_i b_i / n_{1i}^3 + c_i d_i / n_{2i}^3}$

Для исследования i описанного с помощью 4-польной таблицы, соответствующей условиям $n_{1i} = a_i + b_i$, $n_{2i} = c_i + d_i$, и $N_i = n_{1i} + n_{2i}$, для расчетов используются формулы, описанные в табл. 1 [N. Breslow, 1980].

Принимая размер эффекта каждого исследования $\mathcal{O}R_i$, при анализе высчитывается вес w_i индивидуальных исследований (метод Mantel-Haenszel). Общий (объединенный) эффект, $\mathcal{O}R_{MH}$ рассчитывается по формуле [R. DerSimonian, 1986; J. Robins, 1986]:

$$\mathcal{O}R_{MH} = \frac{\sum w_i \mathcal{O}R_i}{\sum w_i}$$

Для объединения отношения рисков OR отдельных исследований высчитывается их вес $w_i = b_i c_i / N_i$, и логарифм $\mathcal{O}R_{MH}$ стандартной ошибки

$$se\{\ln(\mathcal{O}R_{MH})\} = \sqrt{((PR) / R^2 + ((PS + QR) / (R \times S)) + (QS) / S^2) / 2}, \text{ где } R = \sum a_i d_i / N_i;$$

$$S = \sum b_i c_i / N_i; PR = \sum (a_i + d_i) a_i d_i / N_i^2; PS = \sum (a_i + d_i) b_i c_i / N_i^2;$$

$$QR = \sum (b_i + c_i) a_i d_i / N_i^2; QS = \sum (b_i + c_i) b_i c_i / N_i^2$$

Для объединения отношения рисков RR каждого исследования рассчитывается вес: $w_i = [c_i (a_i + b_i)] / N_i$, и логарифм $\mathcal{R}R_{MH}$ стандартной ошибки:

$$se\{\ln(\mathcal{R}R_{MH})\} = \sqrt{P / (R \times S)}, \text{ где } P = \sum (n_{1i} n_{2i} (a_i + c_i) - a_i c_i N_i) / N_i^2;$$

$$R = \sum a_i n_{2i} / N_i; S = \sum c_i n_{1i} / N_i$$

Доверительный интервал $100(1-\alpha)\%$ для $\mathcal{O}R$ рассчитывали по формуле [L. Hedges, 1985]: от $\mathcal{O}R - se(\mathcal{O}R)\Phi(1-\alpha/2)$, до $\mathcal{O}R + se(\mathcal{O}R)\Phi(1-\alpha/2)$, где $\mathcal{O}R$ $\log OR, RR, RD, MD$ и Φ - стандартное нормальное отклонение.

Во всех случаях, оценка объединенных статистик выполнялась по формуле [L.Hedges, 1985] $z = \mathcal{G} / se(\mathcal{G})$. Статистическая гетерогенность в клинических исследованиях оценивалась путем анализа графического представления данных в виде графика "funnel plot", для ее оценки использовался Cochran Q тест для N-1 степеней свободы, с уровнем достоверности 0.05 или статистику I^2 [J.Deeks, 2002; J. Higgins, 2002]: $Q = \sum w'_i (\mathcal{G}_i - \mathcal{G}_{MH})^2$, где \mathcal{G} - log OR (RR, RD), w'_i - вес, рассчитанный как $1/se(\mathcal{G}_i)^2$, $I^2 = \frac{Q - (k-1)}{Q} \times 100\%$.

Для работы с данными при подготовке систематического обзора и метаанализа, применяли EndNote 5 (ISI, 2001), Review Manager 4.2, MetaView 4.0 (Update Software 1999), «The Cochrane Library display programs and software», Update Software 1996-2002.

Анализ фармакотерапии амбулаторных ИМП. С целью изучения особенностей назначения врачами антибиотиков для терапии амбулаторных ИМП в многоцентровых исследованиях собирали данные о назначаемой антибактериальной терапии (Санкт-Петербург, Екатеринбург, Ростов-на-Дону, Смоленск). Фиксировали генерическое, торговое название препарата, режим его применения, длительность лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В 96,3% АИМП были вызваны одним возбудителем, в основном представителем семейства *Enterobacteriaceae*. Наиболее часто выделялась *E. coli*, которая встречается у 85,9% пациентов с НИМП, у 75% с ОИМП и у 63% при ИМПБ (рис. 1, рис. 2).

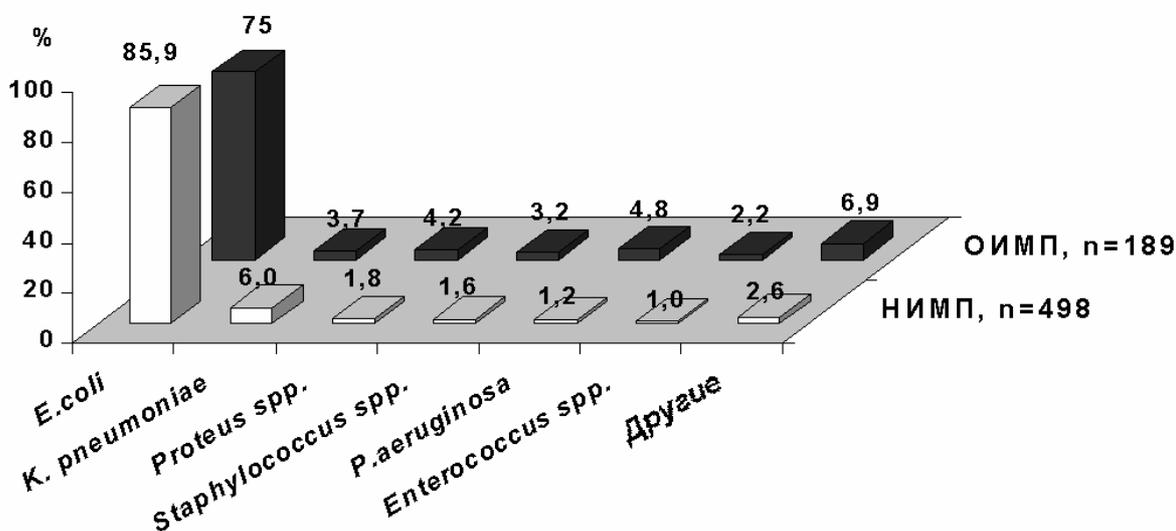


Рис. 1. Возбудители осложненных (ОИМП) и неосложненных (НИМП) амбулаторных ИМП

Другие микроорганизмы встречаются значительно реже. Так, *K. pneumoniae* занимала второе место по частоте выделения у пациентов с НИМП и у ИМПБ (6% и 8%, соответственно).

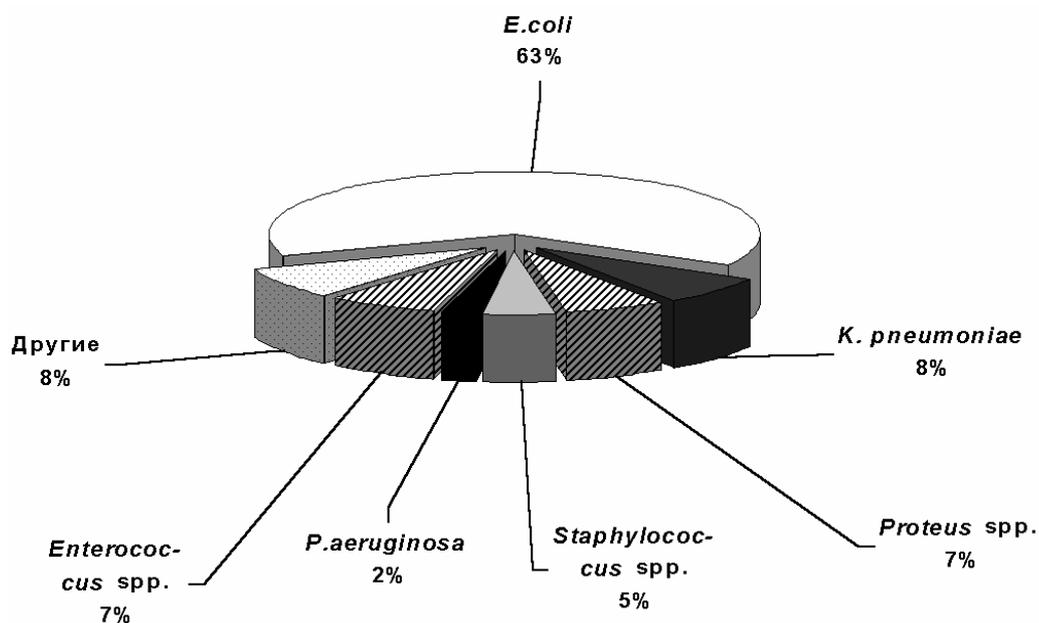


Рис. 2. Возбудители амбулаторных ИМП у беременных (n=190)

У пациентов с ОИМП, на втором месте располагались *P. aeruginosa* - 4,8% и *Proteus spp.* - 4,2%. Статистически значимых различий в спектре возбудителей АИМП между центрами не наблюдалось. Несколько чаще в Москве, чем в других центрах, выделяли *K. pneumoniae*, а в Екатеринбурге *K. pneumoniae*, *Staphylococcus spp.* и *P. aeruginosa*, однако данные отличия не были статистически достоверными ($P > 0,05$). В связи с этим, наибольший интерес представляет исследование антибиотикорезистентности *E. coli*, как основного уропатогена.

При анализе резистентности возбудителей АИМП к пероральным β -лактамам (рис. 3, рис. 4), обращает на себя внимание высокая частота выделения во всех исследуемых группах штаммов *E. coli* резистентных к аминопеницилинам (ампициллину, амоксициллину): при НИМП - 37,1%, ОИМП - 46,4%, ИМПБ - 31,6%. Высокая устойчивость *E. coli* к ампициллину была типична для всех регионов. Резистентность к амоксициллину/клавуланату была существенно ниже, чем к ампициллину во всех группах и составила 2,6% для НИМП, 3,4% для ОИМП, 3,0% для ИМПБ.

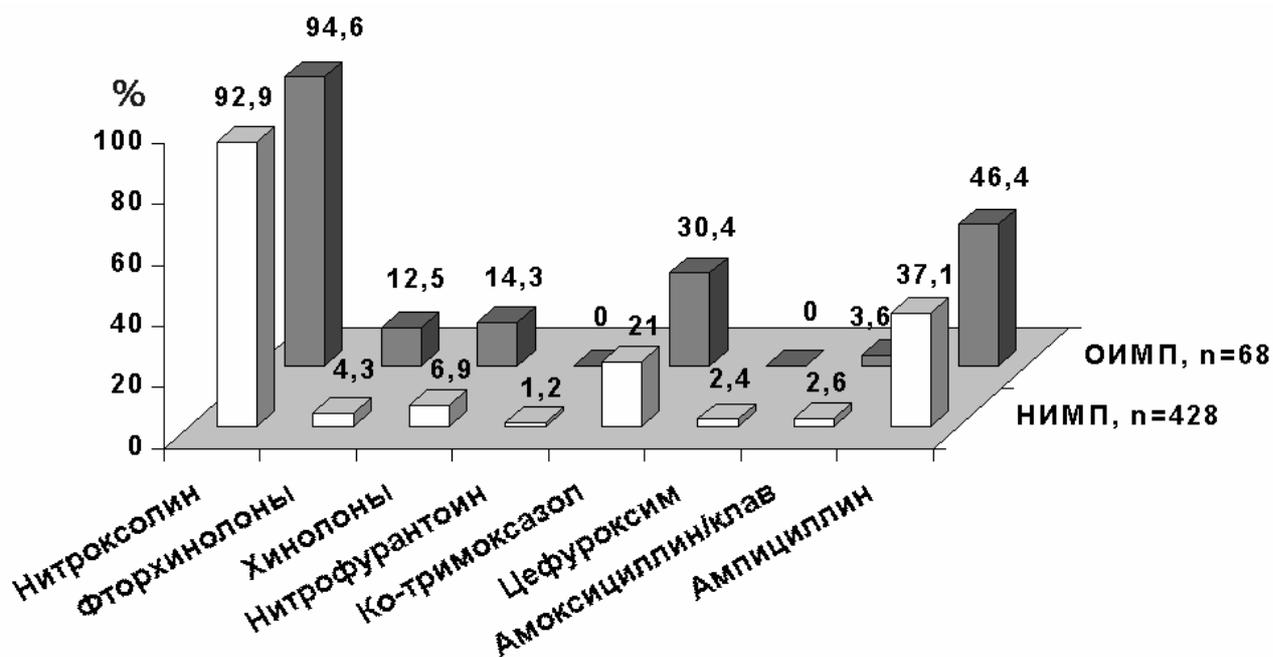


Рис 3. Резистентность к пероральным антибиотикам *E. coli*, выделенной у пациентов с неосложненными (НИМП) и осложненными (ОИМП) амбулаторными ИМП

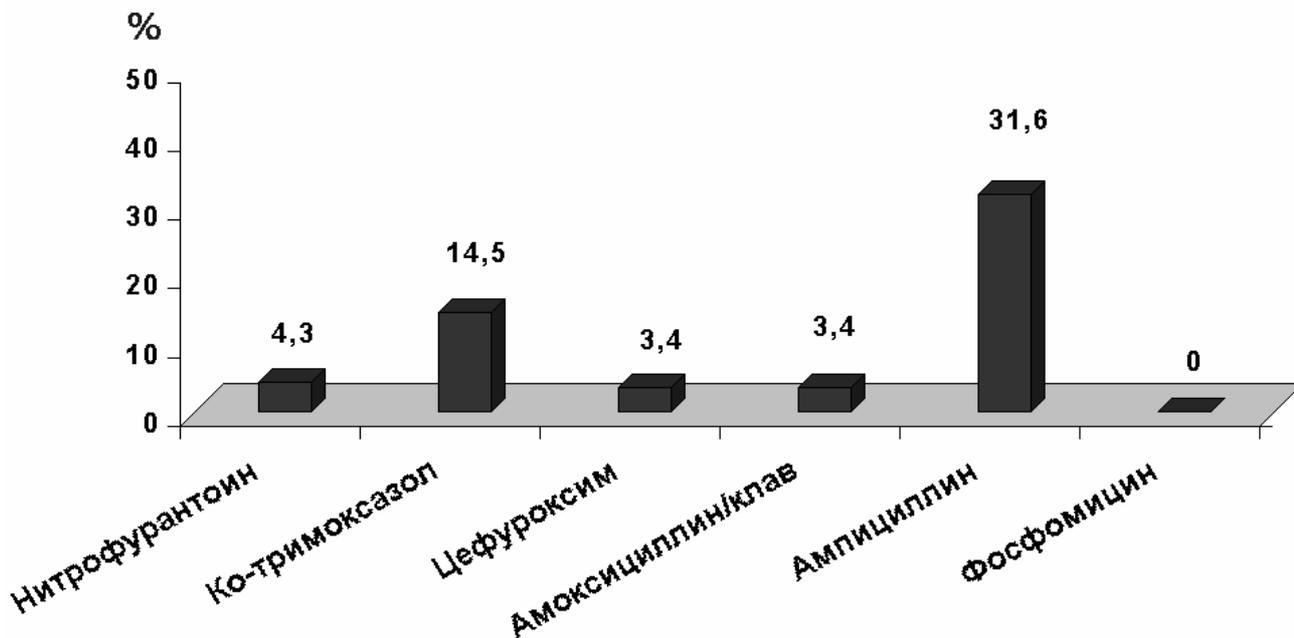


Рис 4. Резистентность к пероральным антибиотикам *E. coli*, выделенной у беременных с амбулаторными ИМП

Резистентность у цефалоспоринов II поколения (цефуроксим) была низкой – 2,4, 0 и 3,6%, соответственно для НИМП, ОИМП и ИМПБ. Частота выделения резистентных штаммов *E. coli* к ко-тримоксазолу оказалась высокой и составила 21% в случаях НИМП, 30,4% при ОИМП и 14,5 при ИМПБ. Во всех центрах, участвующих в исследовании, уровень резистентности превышал 10%. В современных рекомендациях [J. Warren, 1999] используется референтный уровень в 10-20% для оценки резистентности *E. coli* к ко-тримоксазолу. Если в регионе резистентность выше этого порога, то препарат в качестве препарата выбора для терапии АИМП не применяется. Полученные нами данные позволяют утверждать, что в России ампициллин, амоксициллин, ко-тримоксазол не могут рекомендоваться в качестве препаратов выбора.

Нитрофурантоин (фурадонин) сохранил свою микробиологическую активность - резистентные *E. coli* выделяли в 1,2% случаев НИМП, 4,3% случаев ИМПБ. У пациентов с ОИМП резистентных штаммов выделено не было. Выявлена высокая частота выделения уропатогенных штаммов *E. coli* умереннорезистентных к нитроксолину 92,9%. Анализ распределения МПК показывает, что его распределение носит мономодальный характер и практически вся популяция *E. coli* находится между значениями пограничных концентраций, т.е. в зоне умеренной резистентности (обозначены на рис. 3 пунктирными линиями). Выявленные закономерности были характерны для всех форм АИМП.

Резистентность уропатогенных штаммов *E. coli*, выделенных от пациентов с АИМП к нефторированным хинолонам (налидиксовой и пипемидовой кислотам) не отличалась, выявлен относительно невысокий уровень резистентности – 6,9% при НИМП и 14,3% при ОИМП (рис. 2). Резистентность ко всем изучаемым фторхинолонам (левофлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин) была одинакова - 4,3% при НИМП и 12,5% при ОИМП (рис. 2). В Екатеринбурге не выявлено ни одного устойчивого к хинолонам (фторированным и нефторированным) штамма *E. coli*, а в Санкт-Петербурге таких штаммов выделено 16,7%. К городам с относительно высоким уровнем резистентности к фторхинолонам относятся Санкт-Петербург (13%), Ростов-на-Дону (9,4%), а низким - Екатеринбург (0%), Смоленск (0,9%), Москва (1,9%).

У пациентов с ОИМП более часто выделяли штаммы *E. coli*, резистентные к ранним хинолонам (налидиксовая и пипемидовая кислоты), фторхинолонам (норфлоксацин, ципрофлоксацин) и ко-тримоксазолу ($p < 0,05$) (табл. 2). Полирезистентные штаммы *E. coli* (устойчивые к 3 и более антибиотикам), при НИМП выделяли в 25,1%, а в случае ОИМП в 45,4% ($p = 0,001$).

Табл. 2. Сравнение уровня резистентности (%) штаммов *E. coli*, выделенных у пациентов с НИМП и ОИМП

Антимикробный препарат	НИМП, N=428	ОИМП, N=128	P ¹
Ампициллин	37,1	43,8	NS
Амоксициллин/клавуланат	2,6	3,9	NS
Цефуроксим	2,4	1,8	NS
Цефотаксим	1,2	1,8	NS
Налидиксовая к-та	6,9	13,3	0,04
Пипемидовая к-та	6,1	13,3	0,013
Ципрофлоксацин	4,3	11,7	0,003
Норфлоксацин	4,3	11,7	0,003
Гентамицин	5,7	8,6	NS
Ко-тримоксазол	21	29,7	0,045
Нитрофурантоин	1,2	0,8	NS

NS – средние арифметические достоверно не различались.

¹ – вероятность нулевой гипотезы, определенной с помощью теста χ^2

Более высокая частота выделения резистентных штаммов у пациентов с ОИМП - одна из хорошо описанных в литературе особенностей этой формы ИМП. Вероятно, это связано с высокой частотой госпитализаций и урологических манипуляций и, соответственно, повышенным риском инфицирования нозокомиальными штаммами бактерий у этой группы пациентов. Кроме того, пациенты с ОИМП чаще получают антибиотики, что может способствовать селекции резистентных штаммов.

Наиболее активными антибиотиками в отношении *K.pneumoniae*, выделенной от пациентов с НИМП были фторхинолоны - не было выделено ни одного резистентного штамма к норфлоксацину или ципрофлоксацину. Высокой активностью обладали цефотаксим, цефуроксим, амоксициллин/клавуланат – 3,4% резистентных штаммов.

При тестировании цефуроксима и амоксициллин/клавуланата выявлено достаточно большое число умереннорезистентных штаммов *K.pneumoniae* – 13,8 и 6,9%, соответственно. Высокой активностью обладал гентамицин – 6,7% резистентных штаммов. Остальные антибиотики показали низкую активность против *K.pneumoniae*. Резистентность к нефторированным хинолонам составила 26,7% и 23,3% для налидиксовой и пипемидовой кислоты, соответственно. Резистентность *K.pneumoniae* к ко-тримоксазолу составила – 30%, нитрофурантоину – 46,7%. 96,7% штаммов *K.pneumoniae* были нечувствительны к нитроксолину. Отсутствие штаммов чувствительных к ампициллину подтвердило хорошо известные данные о природной устойчивости *K.pneumoniae* к аминопенициллинам.

Систематический обзор эффективности и безопасности фторхинолонов при остром неосложненном цистите

Поиск подходящих исследований. В процессе составления систематического обзора было проанализировано 7124 оригинальных печатных работы (статьи в журналах, тезисы конференций, записи библиографических баз данных). На первом этапе оценки исследований просматривались их названия для исключения исследований не соответствующих тематике систематического обзора, на этом этапе произошел их основной отсев. Для дальнейшей оценки было отобрано 208 публикаций, содержащих данные оригинальных исследований. На втором этапе изучались резюме и полные тексты исследований для отсева несоответствующих критериям включения и исключения в систематический обзор. Всего на втором этапе было отобрано 49 исследований.

Табл. 3. Описание исследований, в которых сравнивались фторхинолоны в эквивалентных дозах

№	Исследование	Фторхинолоны	Курс, дни
1.	Henry 1998	Спарфлоксацин vs офлоксацин	3
2.	Henry 2002	Ципрофлоксацин vs ципрофлоксацин SR	3
3.	Iravani 1993	Флероксацин vs ципрофлоксацин	7
4.	Iravani 1995 (3)	Ципрофлоксацин vs норфлоксацин	5-7
5.	Jardin 1995	Руфлоксацин vs пефлоксацин	1
6.	McCarty 1999	Ципрофлоксацин vs офлоксацин	3
7.	Naber 2000	Ципрофлоксацин vs гемифлоксацин	3
8.	Neringer 1992	Ломефлоксацин vs норфлоксацин	7
9.	Nicolle 1993	Ломефлоксацин vs норфлоксацин	3
10.	Richard 1998	Левифлоксацин vs офлоксацин	3
11.	Richard 2002	Гатифлоксацин vs ципрофлоксацин	3

Не все источники библиографической информации были в одинаковой степени полезны для поиска РКИ, наиболее результативным оказался поиск с помощью баз данных EMBASE, MEDLINE (OVID) и Cochrane Library.

В ходе исследования было обнаружено 14,8% публикаций, подходящих для включения в систематический обзор, среди тезисов профильных конференций. Что свидетельствует против существующего мнения о низкой информативности трудов конференций, как источника РКИ для систематического обзора и метаанализа. Было показано, что использование для поиска РКИ и ККИ в отечественных журналах использование только MEDLINE, может привести к потере 30-80% исследований («ложноотрицательные» РКИ и ККИ).

Оценке качества было подвергнуто 49 исследований, из них 27 исследований полностью соответствовали критериям включения и исключения, а также критериям качества, 22 исследования были исключены из систематического обзора. Наиболее частыми

причинами исключения исследований являлись проблемы дизайна (отсутствие рандомизации, отсутствие четких критериев включения и др.) – 54,8% или проблемы с формированием однородной исследуемой популяции (включение мужчин, пациентов с ОИМП или пиелонефритом) – 45,2%. В 11 исследованиях, вошедших в систематический обзор сравнивалась эффективность и безопасность фторхинолонов в эквивалентных дозах (табл. 3).

Табл. 4. Суммарные данные сравнения эффективности и безопасности фторхинолонов в эквивалентных суточных дозах при ОНЦ

Сравниваемые фторхинолоны	Преимущества по эффективности	Преимущества по безопасности
Спарфлоксацин vs офлоксацин	Нет	Офлоксацин
Ципрофлоксацин SR vs ципрофлоксацин	Нет	Ципрофлоксацин
Флероксацин vs ципрофлоксацин	Нет	Ципрофлоксацин
Ципрофлоксацин vs норфлоксацин	Нет	Нет
Ципрофлоксацин vs офлоксацин	Нет	Ципрофлоксацин
Гемифлоксацин vs ципрофлоксацин	Нет	-
Ломефлоксацин vs норфлоксацин	Нет	Норфлоксацин
Офлоксацин vs левофлоксацин	Нет	Левофлоксацин
Гатифлоксацин vs ципрофлоксацин	Нет	-

Результаты, суммирующие сравнение эффективности и безопасности фторхинолонов в эквивалентных суточных дозах при ОНЦ, приведены в табл. 4. Как видно из таблицы, систематический обзор выявил 2 закономерности. Во-первых, не выявлено достоверных различий в эффективности исследованных препаратов. Во-вторых, для всех исследуемых фторхинолонов, кроме ципрофлоксацина и норфлоксацина, характерно наличие достоверных различий по безопасности (частота нежелательных явлений, наличия нежелательных явлений со стороны определенной системы или органа, частота отмены препарата). Например, сравнение левофлоксацина и офлоксацина, выявило более высокую частоту нежелательных явлений при применении офлоксацина в целом, а сравнение спарфлоксацина и офлоксацина выявило более высокую частоту фототоксических реакций.

По уровню безопасности исследованные фторхинолоны можно распределить следующим образом:

- Норфлоксацин = ципрофлоксацин > флероксацин
- Норфлоксацин = ципрофлоксацин > офлоксацин > спарфлоксацин
- Левофлоксацин > офлоксацин
- Норфлоксацин = ципрофлоксацин > ломефлоксацин

Таким образом, наиболее безопасными фторхинолонами являются левофлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин.

Метаанализ эффективности и безопасности 3-дневных курсов фторхинолонов в сравнении с терапией одной дозой при остром неосложненном цистите

Включенные в систематический обзор рандомизированные исследования, в которых сравнивались фторхинолоны при их назначении 3-дневными курсами и терапией одной дозой приведены в табл. 5.

Табл. 5. Исследования, в которых сравнивались фторхинолоны при терапии ОНЦ 3-дневными курсами и одной дозой

Исследование	Терапия одной дозой	Терапия 3 дня
Auquer, 2002	Ципрофлоксацин 500 мг	Норфлоксацин 400 мг
Del Rio, 1996	Руфлоксацин 400 мг	Норфлоксацин 400 мг
Henry, 1999	Спарфлоксацин 400 мг	Спарфлоксацин 400 мг
Leelarasamee, 1995	Пефлоксацин 800 мг	Пефлоксацин 400 мг
van Balen, 1990	Пефлоксацин 800 мг	Норфлоксацин 400 мг
Sagunur, 1992	Норфлоксацин 800 мг	Норфлоксацин 400 мг
Richard, 2002	Гатифлоксацин 400 мг	Гатифлоксацин 200 мг
Richard, 2002	Гатифлоксацин 400 мг	Ципрофлоксацин 100 мг

Метаанализ был проведен по следующим параметрам эффективности – клинический ответ, выздоровление, улучшение, неэффективность, обострение, стойкий клинический ответ. Ни один из этих параметров не выявил достоверных различий при сравнении терапии ОНЦ фторхинолонами одной дозой и 3-дневным курсом.

При проведении метаанализа микробиологической эффективности учитывали частоту эрадикации, персистирования, рецидивов, реинфекции, стойкого бактериологического ответа. Обнаружены достоверные различия в частоте эрадикации, персистирования, бактериологического рецидива и стойкого бактериологического ответа (рис. 5, рис. 6, рис. 7, рис. 8).

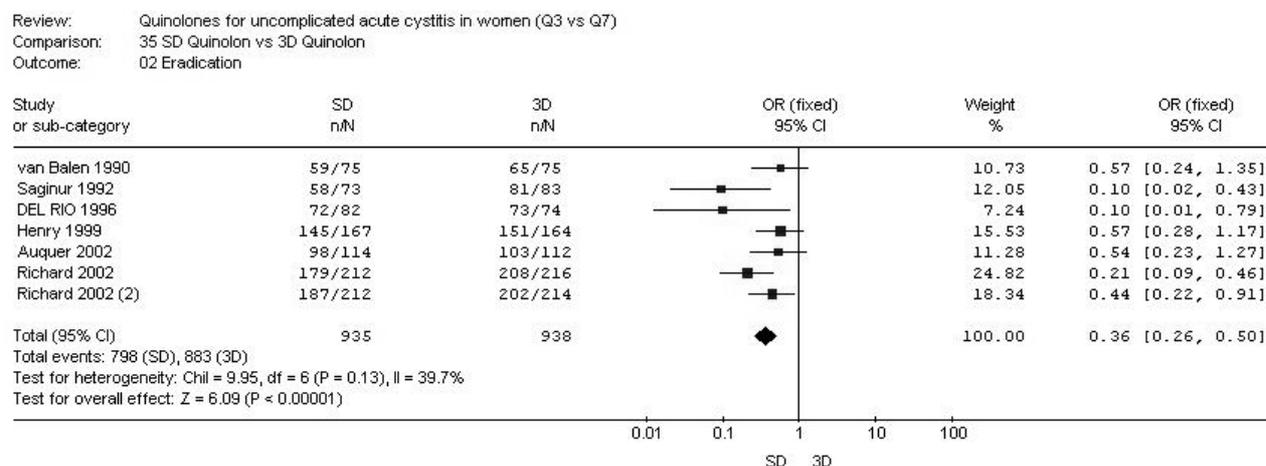


Рис. 5. Результат метаанализа частоты эрадикации возбудителя при терапии ОНЦ фторхинолонами одной дозой и в течение 3 дней

Примечания: CI – доверительный интервал, Z – тест Фишера, P - вероятность нулевой гипотезы, SD – среднее отклонение. Горизонтальные линии - характеристика отдельных исследований, из ширина пропорциональна вариабельности отдельных переменных. Ромб - результат метаанализа. Ширина ромба пропорциональна вариабельности, расстояние от вертикально линии до середины ромба – пропорционально суммарному OR или RR. Если ромб не пересекает срединную линию, то результат метаанализа статистически достоверен.

Все изменения носили однонаправленный характер, свидетельствующие о микробиологическом преимуществе 3-дневных курсов терапии ОНЦ. Частота обострений при терапии одной дозой была в 3 раза выше, (RR - 3,0, CI [1,39-6,46], $p < 0.005$), частота персистирования возбудителя в 1,8 раза выше (RR - 1,8, CI [1,2-2,8], $p < 0.005$), эрадикации в 1,1 раза выше (RR - 0,91, CI [0,88-0,93], $p < 0.000001$), чем при терапии 3-дневным курсом.

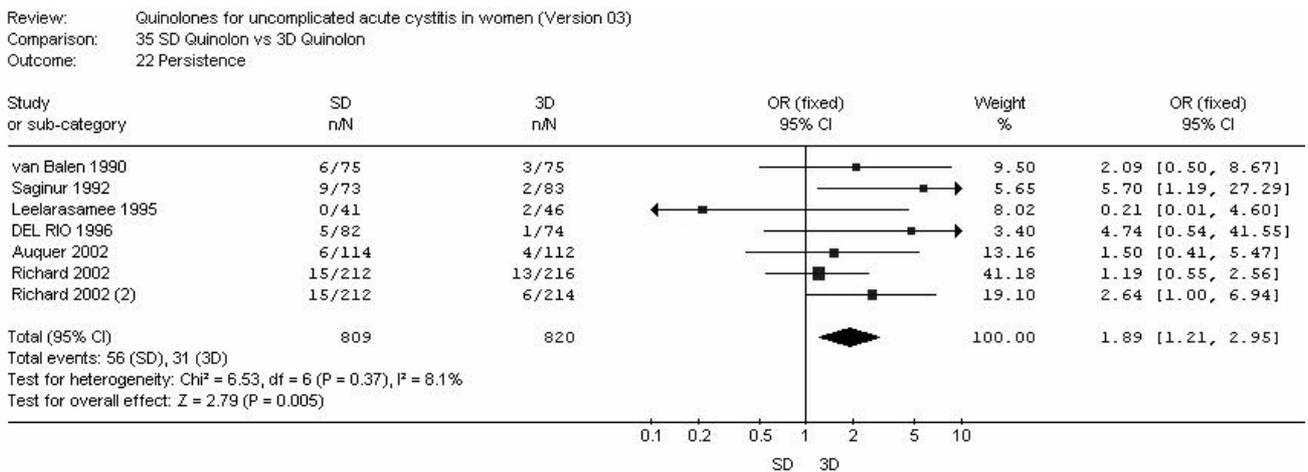


Рис. 6. Результат метаанализа частоты персистирования возбудителя при терапии ОНЦ фторхинолонами одной дозой и в течение 3 дней

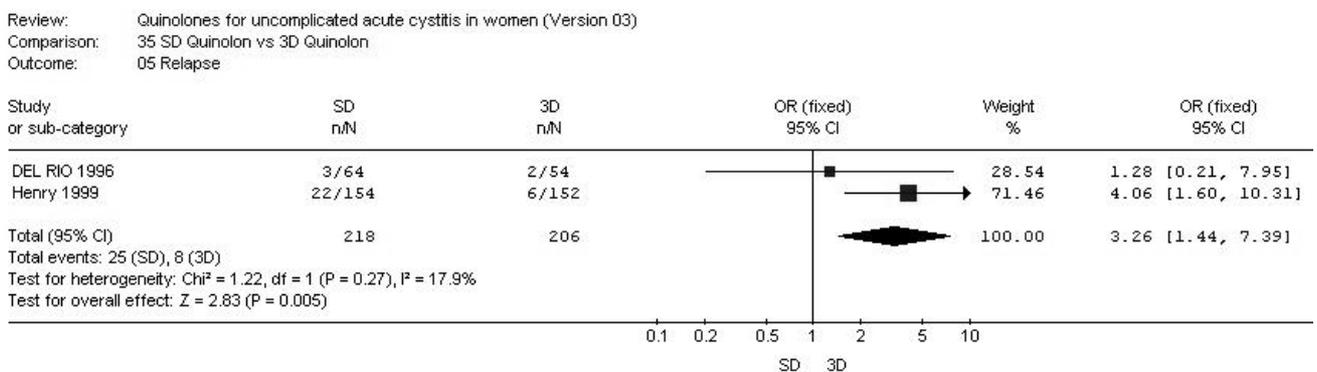


Рис. 7. Результат метаанализа частоты рецидивов при терапии ОНЦ фторхинолонами одной дозой и в течение 3 дней

Review: Quinolones for uncomplicated acute cystitis in women (Version 03)
 Comparison: 35 SD Quinolone vs 3D Quinolone
 Outcome: 07 Sustained bacteriologic success

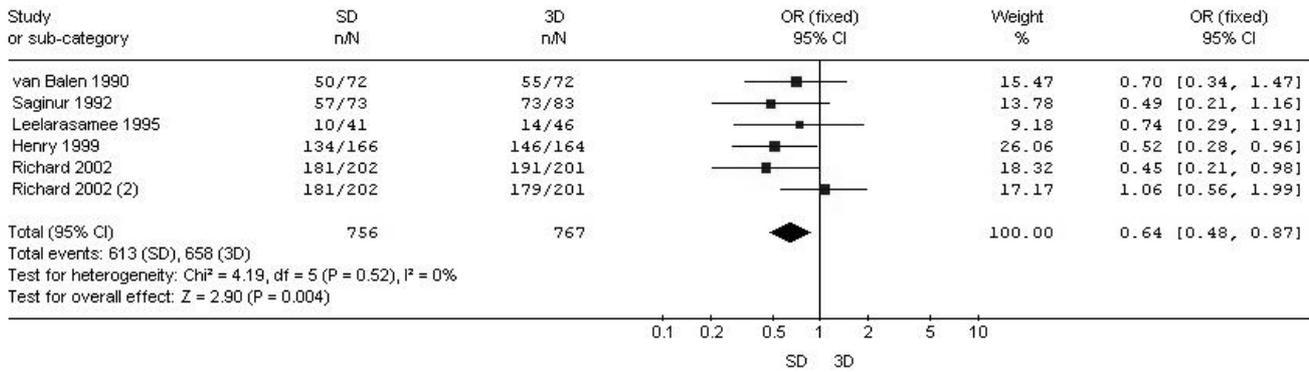


Рис. 8. Результат метаанализа частоты стойкого бактериологического ответа при терапии ОНЦ фторхинолонами одной дозой и в течение 3 дней

Review: Quinolones for uncomplicated acute cystitis in women (Version 03)
 Comparison: 35 SD Quinolone vs 3D Quinolone
 Outcome: 30 SAE

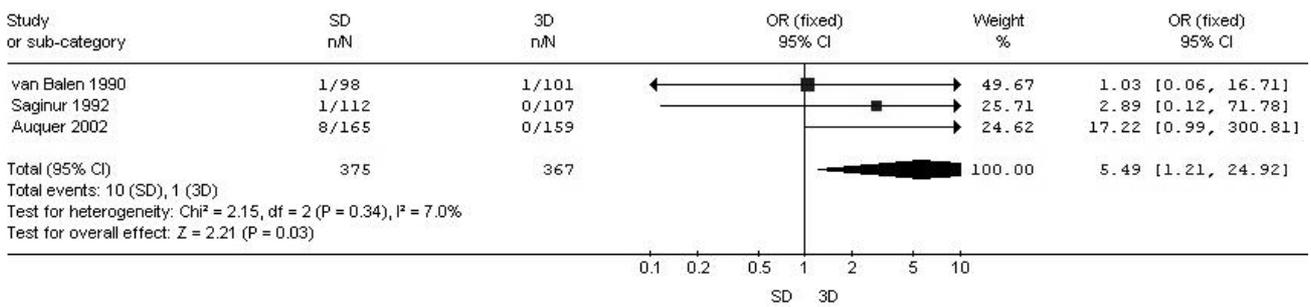


Рис. 9. Результат метаанализа частоты серьезных нежелательных явлений при терапии ОНЦ фторхинолонами одной дозой и в течение 3 дней

Review: Quinolones for uncomplicated acute cystitis in women (Version 03)
 Comparison: 35 SD Quinolone vs 3D Quinolone
 Outcome: 24 Any GI AEs

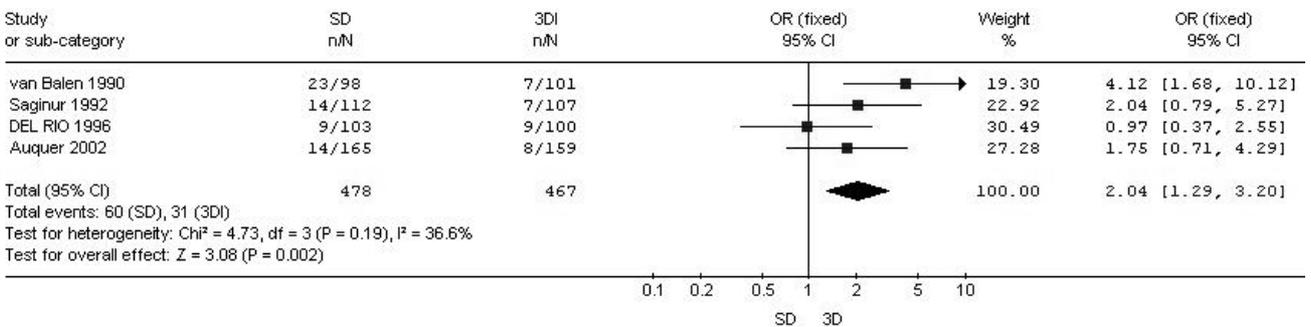


Рис. 10. Результат метаанализа частоты нежелательных явлений со стороны ЖКТ при терапии ОНЦ фторхинолонами одной дозой и в течение 3 дней

Метаанализ безопасности был проведен по следующим параметрам – общая частота нежелательных явлений, частота серьезных нежелательных явлений, нежелательных явлений, требующих отмены терапии, нежелательных явлений, специфичных для определенных органов или систем. Метаанализ выявил достоверные различия в частоте нежелательных явлений при терапии одной дозой: со стороны ЖКТ - в 1,9 раза выше (RR - 1,9, CI [1,26-2,88], $p < 0.002$); серьезные нежелательных явлений - в 5,4 раза выше (RR - 5,4, CI [1,19-24,47], $p < 0.03$) (рис. 9, рис. 10).

Более высокая частота серьезных нежелательных явлений и нежелательных явлений со стороны ЖКТ при терапии одной дозой фторхинолона, по сравнению с 3-дневным курсом, на первый взгляд кажется парадоксальным. Однако если принять во внимание, что во всех случаях терапии одной дозой, доза фторхинолона повышается в два раза по сравнению со среднетерапевтической, становится понятной причина увеличения числа реакций со стороны ЖКТ.

Метаанализ эффективности и безопасности 3-дневных курсов фторхинолонов по сравнению с 7-дневными при остром неосложненном цистите

Включенные в систематический обзор РКИ, в которых сравнивались фторхинолоны при их назначении 3-дневными и 7-дневными курсами и терапией одной дозой, приведены в табл. 6. Ни один из параметров клинической эффективности не выявил достоверных различий при сравнении терапии ОНЦ 3- и 7-дневными курсами фторхинолонов. Метаанализ обнаружил достоверные различия при оценке бактериологической эффективности терапии (частота эрадикации, персистирования возбудителя, частота стойкого бактериологического ответа).

Табл. 6. Исследования, в которых сравнивались фторхинолоны при терапии ОНЦ 3-х и 7-дневными курсами

№	Исследование	3 дня	7 дней
1.	Bernal 2002	Норфлоксацин 400 мг	Норфлоксацин 400 мг
2.	Henry 1999	Спарфлоксацин 400 мг	Ципрофлоксацин 250 мг
3.	Iravani 1995 (1)	Ципрофлоксацин 250 мг	Ципрофлоксацин 250 мг
4.	Iravani 1995 (3)	Ципрофлоксацин 500 мг	Норфлоксацин 400 мг
5.	Neringer 1992	Ломефлоксацин 200 мг	Ломефлоксацин 200 мг
6.	Neringer 1992	Ломефлоксацин 200 мг	Норфлоксацин 400 мг
7.	Nordic 1988	Норфлоксацин 400 мг	Норфлоксацин 400 мг
8.	Piippo 1990	Норфлоксацин 400 мг	Норфлоксацин 400 мг
9.	Stein 1992	Темафлоксацин 400 мг	Ципрофлоксацин 250 мг
10.	Tsugawa 1999	Гатифлоксацин 100 мг	Гатифлоксацин 100 мг

Различия носили однонаправленный характер и свидетельствовали о незначительном бактериологическом преимуществе 7-дневных курсов терапии ОНЦ (рис. 11, рис. 12, рис. 13). Эти различия, являются статистически достоверными, но их абсолютная величина крайне мала. При 7-дневных курсах терапии по сравнению с 3-дневными частота персистенция была ниже в 1,52 раза (RR - 1,52, CI [1,01-2,29]; RD – 0,02, CI [0,00-0,03], $p < 0.04$).

Несмотря на то, что кратность изменений кажется достаточной большой (вследствие малого размера пациентов с наличием этого исхода), разница рисков оказалась низкой – 0,02 (2%). Частота эрадикации возбудителя при 7-дневных курсах терапии фторхинолоном по сравнению с 3-дневными больше всего лишь в 1,03 раза выше (RR - 0,97, доверительный интервал [0,96-0,97], $p < 0.005$) (рис. 13). Частота стойкого бактериологического ответа при 7-дневных курсах терапии фторхинолоном по сравнению с 3-дневными больше всего лишь в 1,06 раза (RR - 0,94, доверительный интервал [0,91-0,98], $p < 0.0005$). Метаанализ не выявил достоверных различий при оценке безопасности терапии ОНЦ 3- и 7-дневными курсами.

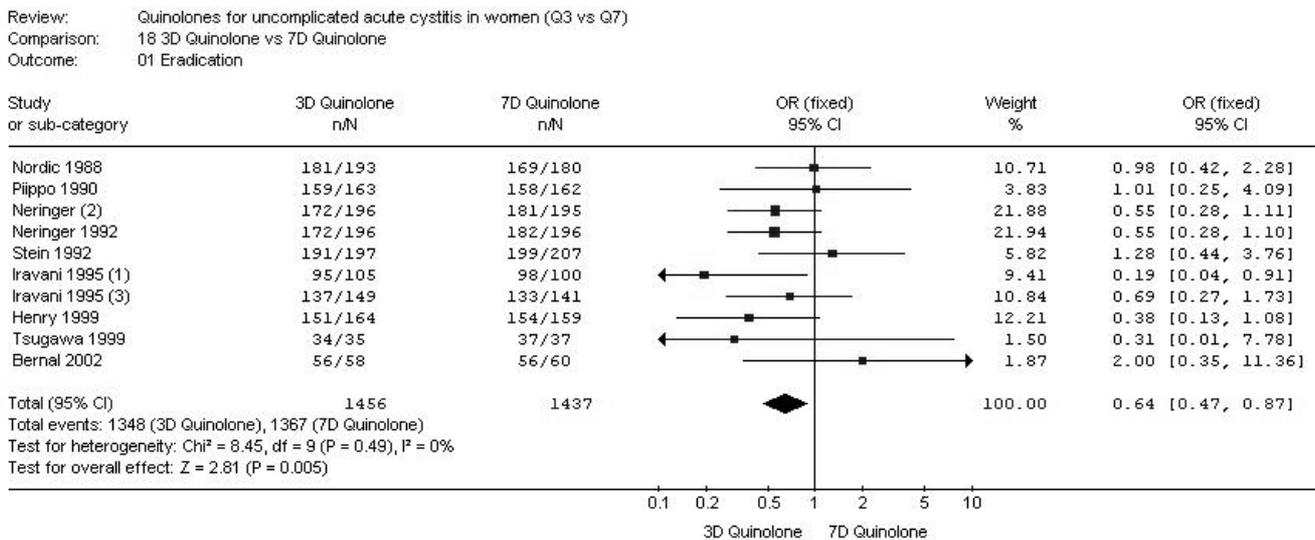


Рис. 11. Результат метаанализа частоты эрадикации возбудителя при терапии ОНЦ 3- и 7-дневным курсами фторхинолонов

Review: Quinolones for uncomplicated acute cystitis in women (Q3 vs Q7)
 Comparison: 18 3D Quinolone vs 7D Quinolone
 Outcome: 02 Persistence

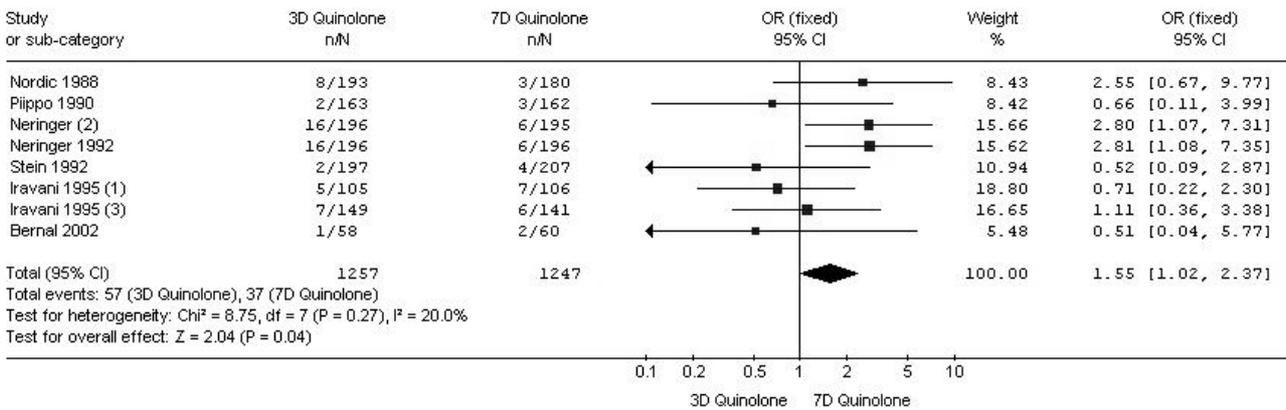


Рис. 12. Результат метаанализа частоты персистирования возбудителя при терапии ОНЦ 3- и 7-дневным курсами фторхинолонов

Review: Quinolones for uncomplicated acute cystitis in women (Q3 vs Q7)
 Comparison: 18 3D Quinolone vs 7D Quinolone
 Outcome: 05 Sustained bacteriological success

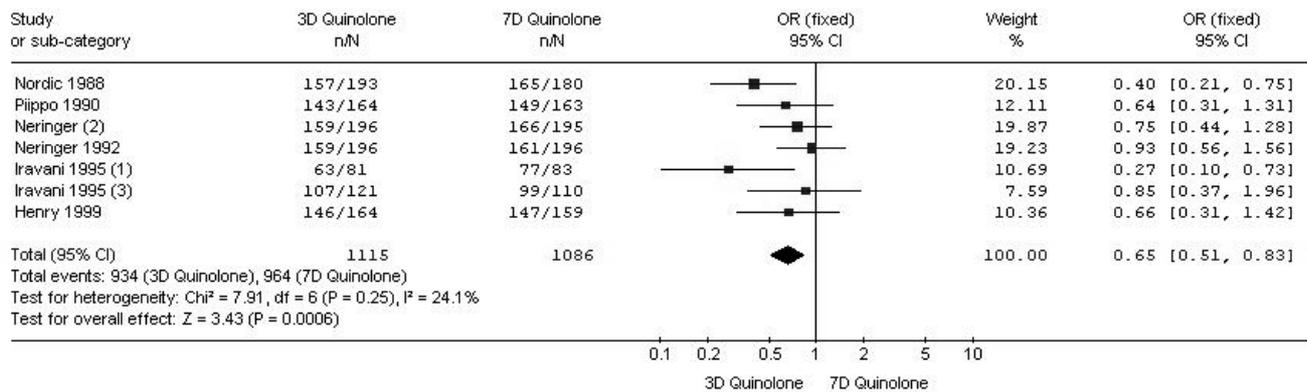


Рис. 13. Результат метаанализа частоты стойкого бактериологического эффекта при терапии ОНЦ 3- и 7-дневным курсами фторхинолонов

Таким образом, 3-дневные курсы терапии ОНЦ фторхинолонами имеют преимущества перед терапией одной дозой по критериям микробиологической эффективности (выше частота эрадикации возбудителя на 9%), и безопасности (ниже частота нежелательных явлений со стороны ЖКТ и серьезных нежелательных явлений в 1,9 и 5,4 раза, соответственно).

7-дневные курсы терапии ОНЦ фторхинолонами не имеют преимуществ по параметрам клинической эффективности и безопасности перед 3-дневными курсами. Увеличение продолжительности терапии фторхинолонами с 3 до 7 дней приводит к повышению частоты эрадикации возбудителя лишь на 1%.

**Разработка алгоритма выбора антимикробных препаратов
при амбулаторных ИМП**

Разработка алгоритма выбора АП основывалась на полученных данных по структуре и резистентности основных возбудителей АИМП в России, результатах систематического обзора и метаанализа. Мы исключили из числа препаратов выбора ко-тримоксазол, амоксициллин и ампициллин в силу высокого уровня резистентности к ним *E.coli*. В качестве пограничного уровня резистентности использована величина 10-20% [J. Warren, 1998].

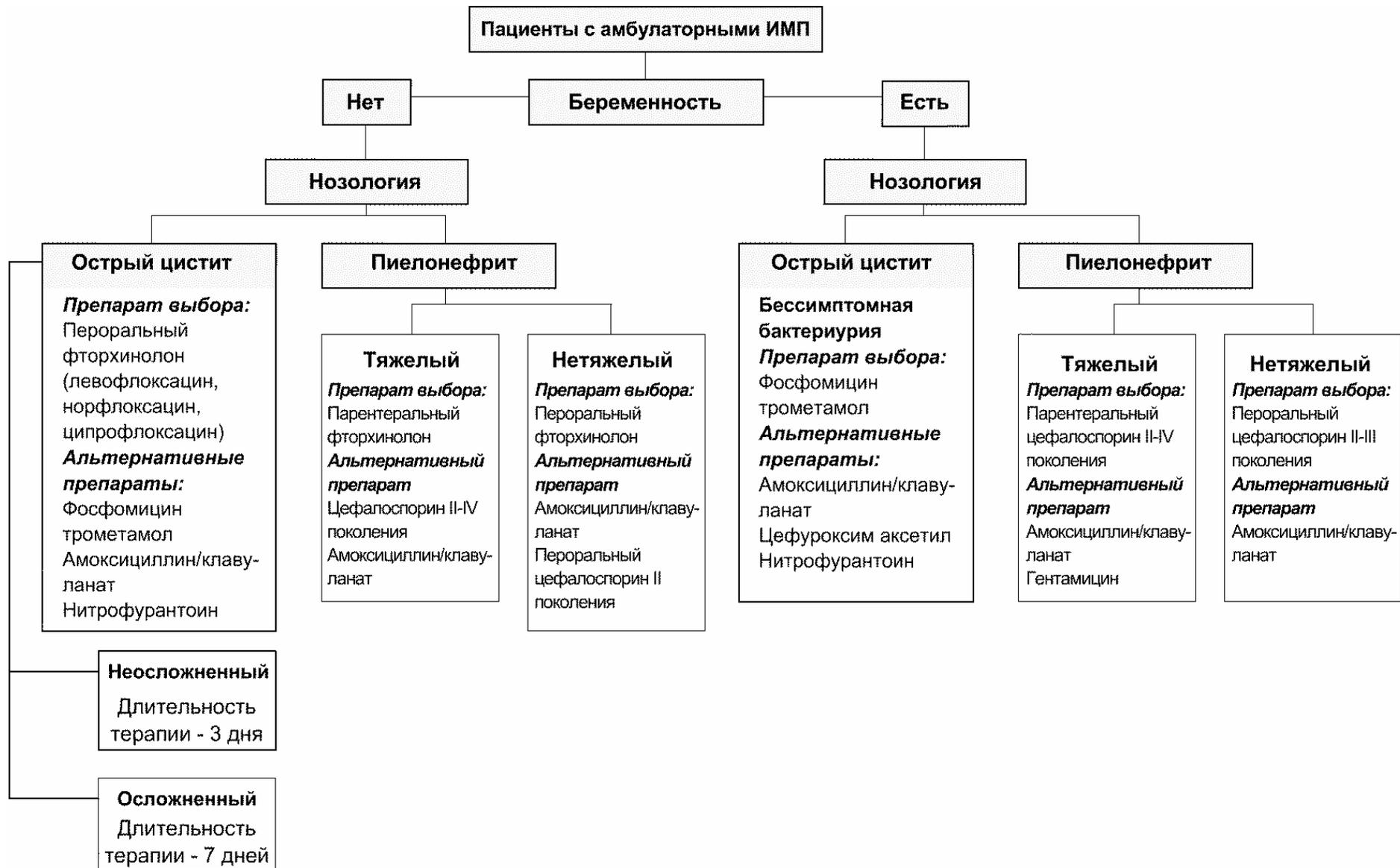


Рис. 14. Алгоритм выбора antimicrobных препаратов у пациентов с амбулаторными ИМП

Для выбора АП из числа препаратов активных *in vitro* в расчет принимались следующие предпосылки:

- Для терапии нетяжелых форм инфекций в амбулаторных условиях необходимо применять пероральные лекарственные формы антибиотиков [А. Noherman, 2000].
- β -лактамы менее эффективны при АИМП по сравнению с фторхинолонами [А. Abbas, 1989, L. Nicolle, 2002].
- Эффективность нитрофурантоина доказана только при терапии НИМП, 7-дневным курсом. Нитрофурантоин уступает по эффективности фторхинолонам [D. Guay, 2001], обладает низким профилем безопасности для широкого применения в амбулаторной практике [Brumfitt, 1998].
- Эффективность фосфомицина доказана только при остром цистите, препарат значительно дороже фторхинолонов. Фосфомицин не применяют для лечения пиелонефрита [N. Shrestha, 2001].

С учетом полученных нами данных, исходя из перечисленных выше предпосылок, возможно выделить АП выбора и альтернативные препараты для терапии разных форма АИМП (рис. 14).

Фармакоэпидемиологическое исследование выбора антибиотиков при амбулаторных ИМП

При фармакоэпидемиологическом анализе антимикробной терапии АИМП и изучении типичных ошибок, допускаемых врачами при выборе препаратов, назначаемые антибиотики группировали следующим образом: группа 1 - АП, эффективность которых при ИМП не доказана; группа 2 - АП, с доказанной эффективностью, но, в настоящее время в России к ним имеется высокий уровень резистентности; группа 3 – парентеральные АП с доказанной эффективностью; группа 4 – оптимальные для терапии АИМП препараты; группа 5 – АП, безопасность которых для плода неизвестна. В группе 1 были отнесены нитроксолин, фуразолидон, фуразидин, хлорамфеникол, доксициклин, метронидазол, кларитромицин, тетрациклин; к группе 2 – ко-тримоксазол, ампициллин и амоксициллин; к группе 3 – гентамицин, амикацин и цефотаксим; к группе 4 – ципрофлоксацин, норфлоксацин, пипемидовая к-та, цефалексин и нитрофурантоин; к группе 5 – нитроксолин, метронидазол, амикацин, джозамицин, рокситромицин.

При всех типах АИМП отмечалось назначения препаратов с неизученной или недоказанной эффективностью и безопасностью при ИМП, например, нитроксолин,

фуразолидон, метронидазол, хлорамфеникол, тетрациклины, макролиды (табл. 7). В среднем по всех группам частота таких назначений составила 23,0%. Больше всего таких назначений было отмечено при НИМП - 36,4%, меньше всего при терапии ИМПБ -13%. Достаточно часто от 13% в случае ИМПБ, до 21,8% при НИМП и 27,1% при ОИМП, назначались АП, уровень резистентности к которым в настоящее время в России высокий (ко-тримоксазол, ампициллин и амоксициллин) (табл. 7).

Табл. 7. Назначение АП при различных формах амбулаторных ИМП, %

Группа АП	Инфекции мочевыводящих путей		
	Неосложненные	Осложненные	У беременных
АП с недоказанной при ИМП эффективностью (группа 1)	36,4	22,5	13
АП, к которым определяется высокая резистентность в России (группа 2)	21,8	27,1	2,2
Парентеральные АП (группа 3)	3,6	10,1	13,1
АП выбора при АИМП (группа 4)	38,2	36,4	73,2
АП небезопасные при беременности (группа 5)	-	-	10,6

Обращает на себя внимание факт неоправданно частого применения парентеральных АП при АИМП (аминогликозиды, парентеральные цефалоспорины) – в среднем $8,9 \pm 3,9\%$, реже парентеральные АП назначали при НИМП (3,6%), чаще при ОИМП (10,1%) и ИМПБ (13,1%). В 10,6% назначали АП с неустановленной безопасностью при беременности (нитроксолин, метронидазол, амикацин, рокситромицин). Таким образом, рациональный выбор антибиотика при АИМП фиксировался, в среднем, в 49,2%. Наиболее частыми ошибками являлись – выбор препаратов с низкой или неустановленной эффективностью при АИМП, препаратов с низкой микробиологической эффективностью и, в случае ИМПБ, выбор препаратов с неустановленной безопасностью для плода.

ВЫВОДЫ

1. Основным возбудителем амбулаторных ИМП является *E.coli*, которая вызывает неосложненные ИМП у 86%, осложненные ИМП у 75,1% и ИМП у беременных у 62,8% пациентов.
2. В России отмечается высокий уровень резистентности *E.coli*, выделенной у пациентов с амбулаторными ИМП, к ко-тримоксазолу (21-29,7%) и ампициллину (37,1-43,8%).
3. Наиболее активными антимикробными препаратами в отношении *E.coli*, выделенной при неосложненных и осложненных амбулаторных ИМП, являются амоксициллин/клавуланат, нитрофурантоин, фторхинолоны, цефалоспорины II-III поколения. У пациентов с осложненными ИМП частота выделения резистентных к ко-тримоксазолу, фторхинолонам, нефторированным хинолонам штаммов *E.coli* в 1,4-2,7 раза выше, а частота выявления полирезистентных штаммов в 1,8 выше, чем у пациентов с неосложненными ИМП.
4. Наиболее активными антимикробными препаратами против основных возбудителей амбулаторных ИМП у беременных (*E.coli* и *K.pneumoniae*) являются амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II-III поколения, фосфомицин.
5. Не существует достоверных различий в клинической или микробиологической эффективности фторхинолонов при остром неосложненном цистите. Наиболее безопасными препаратами этой группы являются левофлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин.
6. Трехдневный курс терапии острого неосложненного цистита фторхинолонами превосходит терапию одной дозой по эффективности и безопасности, но не уступает 7-дневному курсу терапии.
7. Наиболее информативными источниками рандомизированных контролируемых исследований для создания систематических обзоров по эффективности и безопасности антибиотиков у пациентов с ИМП являются базы данных Cochrane Library, EMBASE и MEDLINE (OVID).
8. С учетом фармакодинамических характеристик, в качестве препаратов выбора для терапии амбулаторных ИМП у небеременных рационально использовать фторхинолоны, а у беременных, с учетом критериев безопасности, амоксициллин/клавуланат, пероральные цефалоспорины II-IV, фосфомицин.
9. В России рациональный выбор антибиотика, при амбулаторных ИМП, имеет место в 49,2% случаев. Наиболее частыми ошибками являются – назначение препаратов с

неустановленной эффективностью, с низкой микробиологической активностью или выбор препаратов не безопасных для плода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для планирования микробиологических исследований по изучению резистентности возбудителей ИМП

1. При мониторинге антибиотикорезистентности ИМП необходимо в первую очередь изучать резистентность *E.coli*.
2. При определении чувствительности уропатогенных *E.coli*, в практических лабораториях достаточно использовать один препарат из группы фторхинолонов, например, цiproфлоксацин.
3. При определении чувствительности уропатогенных штаммов *K. pneumoniae*, не следует использовать ампициллин и амоксициллин, в силу природной устойчивости этого возбудителя к аминопенициллинам.

Для оптимизации антимикробной терапии амбулаторных ИМП

1. Ограничить назначение антимикробных препаратов для терапии амбулаторных ИМП, к которым определяется высокий уровень резистентности – ампициллин, амоксициллин, сульфаниламиды (ко-тримоксазол).
2. Препаратами выбора в России для терапии осложненных и неосложненных амбулаторных ИМП являются фторхинолоны (левофлоксацин, норфлоксацин, цiproфлоксацин).
3. Препаратом выбора в России для терапии бессимптомной бактериурии и острого цистита у беременных является фосфомицин.
4. Оптимальной терапией острого неосложненного цистита является 3-дневный курс фторхинолона (левофлоксацина, норфлоксацина или цiproфлоксацина).

Для подготовки систематических обзоров и метаанализов

1. При необходимости поиска отечественных исследований в качестве источника информации следует использовать ручной поиск публикаций в специализированных журналах.

2. Рекомендуется проводить поиск информации в трудах профильных научных конференций и конгрессов, что позволяет выявить дополнительные исследования неиндексированные в библиографических базах данных.
3. При публикации рандомизированных и контролируемых клинических исследований в отечественных медицинских журналах, авторам необходимо более точно выбирать ключевые слова, описывающие тип исследования для адекватного индексирования в международных библиографических базах.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ
ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Клиническое значение и антибактериальная терапия острых циститов // Клиническая антимикробная химиотерапия.- 1999.- №3.- С. 84-90. (Соавт. Страчунский Л.С.)
2. Гепатотоксичность trovafloxацина: какое будущее у нового перспективного фторхинолона? // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.- 1999.- Том 1.- №1.- С. 66-67.
3. Диагностика аллергических реакций на антибиотики // Тезисы докладов VI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 19-23 апреля, 1999.- С. 464.
4. Нитроксолин / Антибактериальная терапия: Практическое руководство. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н.- М.: РЦ «Фармединфо», 2000.- С. 77-78.
5. Инфекции мочевыводящих путей / Антибактериальная терапия: Практическое руководство. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н.- М.: РЦ «Фармединфо», 2000.- С. 106-109. (Соавт. Лоран О.Б.)
6. Использование принципов доказательной медицины при создании практических рекомендаций по лечению инфекций мочевыводящих путей // Тезисы докладов VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 11-15 апреля, 2000.- С. 456.
7. Аллергические реакции на антибиотики // Труды VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» Москва, 2000.- С.499-513.
8. Антибактериальная терапия острого цистита и пиелонефрита у взрослых // Антибиотики и химиотерапия.- 2000.- №4.- С. 30-34. (Соавт. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И., Страчунский Л.С. и др.)

9. Инфекции репродуктивной системы у мужчин / Антибактериальная терапия: Практическое руководство. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н.- М.: РЦ «Фармединфо», 2000.- С. 109-110. (Соавт. Лоран О.Б.)
10. Практические подходы к выбору антибиотиков при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей // Урология.- 2000.- №2.- С. 8-16. (Соавт. Страчунский Л.С., Сехин С.В., Абрарова Э.Р.)
11. Антибактериальная терапия острого цистита и пиелонефрита у взрослых // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.- 2000.- Том 2.- №1.- С. 69-76. (Соавт. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И., Страчунский Л.С. и др.)
12. Информационные технологии в обеспечении научно-исследовательской деятельности // Тезисы докладов третьей ежегодной выставки-семинара "Компьютерные и телекоммуникационные технологии". Смоленск, 10-14 января 2000.- С. 34.
13. Нежелательные лекарственные реакции и взаимодействия при антибиотикотерапии инфекций мочевыводящих путей // Рус. мед. журнал.- 2000.- Том №8.- №3.- С.110-116.
14. Аллергические реакции на антибиотики // Тер. архив.- 2000.- №10.- 36-43. (Соавт. Страчунский Л.С.)
15. Лекарственные реакции антимикробных препаратов, применяемых для лечения инфекций мочевыводящих путей // Урология.- 2000.- №6.- С. 51-55.
16. Антибактериальная терапия острого цистита и пиелонефрита у взрослых / Пособие для врачей. Утверждено на расширенном заседании бюро Секции по эпидемиологии, инфекционным болезням и вирусологии Ученого совета Минздрава России 27.12.1999.- Москва, 2000.- 24 с. (Соавт. Лопаткиным Н.А., Деревянко И.И., Страчунский Л.С. и др.)
17. Уровень доказательности исследований в отечественных журналах урологического профиля // Тезисы докладов VIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 2-6 апреля, 2001.- С.722. (Соавт. Андреева И.В., Рябкова Е.Л., Фарашук А.Н.)
18. Randomized controlled trials in Russian urological journals BMC Meeting Abstracts: 9th International Cochrane Colloquium.- Lyon, 2001.- pb079. (Соавт. I. Andreeva, E. Riabkova, A. Faraschuk)
19. Чувствительность к пероральным антибиотикам штаммов E. coli у пациентов с внебольничными неосложненными инфекциями мочевыводящих путей (НИМП) // Тезисы IV Международной конференции МАКМАХ "Антимикробная терапия". Москва, 2001 г.- Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.- 2001.- № 3.- Прилож. 1.- Тез. 68. (Соавт. Ахметова Л.И., Бабкин П.А., Коган М.И. и др.)

20. Структура возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей по данным многоцентрового исследования UTIAP-2 // Клини. лаб. диагн.- 2001.- № 9.- С. 45. (Соавт. Ахметова Л.И., Бабкин П.А., Коган М.И. и др.)
21. A European perspective on nosocomial urinary tract infections II. Report on incidence, clinical characteristics and outcome (ESGNI-004 study) // Clin. Microb. Infect.- 2001.- Vol. 10.- N 7.- P. 532-542. (Соавт. Bouza E., San Juan R., Muñoz P. e.a.)
22. A European perspective on nosocomial urinary tract infections I. Report on the microbiology workload, etiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-003 study) // Clin. Microb. Infect.- 2001.- Vol. 10.- N.7.- P. 523-531. (Соавт. Bouza E., San Juan R., Muñoz P. e.a.)
23. Клиническое значение и терапия кандидурии // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.- 2001.- Том 3.- №1.- С. 69-76.
24. Нитроксолин / Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова.- М.: Боргес, 2002.- С. 107-109.
25. Инфекции мочевыводящих путей / Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова.- М.: Боргес, 2002.- С. 243-247. (Соавт. Лоран О.Б.)
26. Аллергические реакции на антибиотики / Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. Под ред. Л.С. Страчунского, С.Н. Козлова.- М.: Боргес, 2002.- С. 271-287.
27. Инфекции репродуктивной системы у мужчин / Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова.- М.: Боргес, 2002.- С. 247-249. (Соавт. Лоран О.Б.)
28. Выбор антимикробных препаратов при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей внебольничного происхождения / Пособие для врачей. Утверждено Секцией по эпидемиологии, инфекционным болезням и вирусологии Ученого совета Минздрава России 25.12.2001.- Смоленск, 2002.- 14 с. (Соавт. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И., Страчунский Л.С. и др.)
29. Quinolones for uncomplicated acute cystitis in women (Protocol for a Cochrane Review) / In: The Cochrane Library, Oxford: Update Software.- 2002.- Issue 2. (Соавт. Andreeva I., Rjabkova E.)
30. Фармакоэпидемиологический анализ антибактериальной терапии внебольничных инфекций мочевыводящих путей // Тезисы докладов IX Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 8-12 апреля, 2002.- С. 373. (Соавт. Ахметовой Л.И., Бабкиным П.А., Коганом М.И. и др.)

31. Возможность выявления рандомизированных и контролируемых клинических исследований в российских журналах по антимикробной химиотерапии с помощью поиска в Medline // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.- 2002.- Том 3.- Прилож. 1.- С. 36. (Соавт. Андреева И.В., Рябкова Е.Л.)
32. Нежелательные реакции на антибиотики // Медико-фармацевтический форум, Москва, 29 октября-ноября 2002.: Тезисы докладов. - С. 67.
33. Searching for Randomised Clinical Trials and Controlled Clinical Trials in Russian Medical Journals: Heandsearching vs Medline // Tudor CEE EBHC Workshop, Budapest, 2-6 December. - P. 39. (Соавт. Andreeva I., Rjabkova E.)
34. Resistance of E.coli isolates from women with uncomplicated community-acquired urinary tract infections in Russia: result of multicenter study UTIAP // UTI symposium «Hot topics in urinary tract infections», January 24-26 2003, Budapest, Hungary.- Abs. A5. (Соавт. Ahmetova L.I., Babkin P.A., Kogan M.I. e.a.)
35. Quinolones for uncomplicated acute cystitis in women: a systematic review. Preliminary data // 23 Intrenational Congress of Chemotherapy, Durban, South Africa, 7-9 June 2003.- Abs. SA 112.- P. 3. (Соавт. Andreeva I., Rjabkova E.)
36. Antibiotic drug prescription in community-acquired urinary tract infection: a Russian multicenter pharmacoepidemiological survey // 23 Intrenational Congress of Chemotherapy, Durban, South Africa, 7-9 June 2003.- Abs. SA 113.- P. 4. (Соавт. Ahmetova L., Babkin P., Kogan M. e.a.)
37. Choice of quinolones for treatment uncomplicated UTI: safety profile may be the key factor // 5th European congress of chemotherapy and infections, 17-20 October 2003, Rhodes-Greece.- Abs. Sun 126. (Соавт. Andreeva I., Rjabkova E.)
38. Антибактериальная терапия острого цистита и пиелонефрита у взрослых / Актуальные вопросы антимикробной терапии. Сборник статей. Выпуск первый.- Смоленск, МАКМАХ, 2004.- С. 155-168. (Соавт. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И., Страчунский Л.С., Лоран О.Б., Петров С.Б., Бабкин П.А.).
39. Клиническое значение и терапия кандидурии / Актуальные вопросы антимикробной терапии. Сборник статей. Выпуск первый.- Смоленск, МАКМАХ, 2004.- С. 155-168.
40. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований UTIAP-I и UTIAP-II // Урология.- 2004.- №2.- С. 10-16. (Соавт. Страчунский Л.С., Кречикова О.И., Эйдельштейн И.А. и др.)

41. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций мочевыводящих путей у беременных / Пособие для врачей.- Смоленск, 2004.- 14 с. (Соавт. Кулаков В.И, Айламазян Э.К., Страчунский Л.С. и др.).
42. Антибактериальная терапия хронического простатита / Простатит: практическое руководство по диагностике и лечению острого и хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли. Под ред. Щеплева П.А.- М.: Росмэн, 2004.- 369 с. (Соавт. Страчунский Л.С.).