

УДК 616.62-085.281

## Рациональный выбор фторхинолонов при амбулаторных инфекциях мочевыводящих путей

В.В. Рафальский

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Инфекции мочевыводящих путей относятся к наиболее распространенным заболеваниям в амбулаторной практике. Одним из ключевых моментов в терапии данных инфекций является применение антибактериальных препаратов. В данной статье приводятся результаты систематического обзора, проведенного для определения наиболее безопасных фторхинолонов в терапии острого неосложненного цистита (ОНЦ), а также данные метаанализа, целью которого было установление оптимальной длительности фармакотерапии ОНЦ фторхинолонами. Исследования

показали, что не существует достоверных различий в клинической или микробиологической эффективности фторхинолонов при ОНЦ; наиболее безопасными препаратами являются норфлоксацин, ципрофлоксацин и левофлоксацин; 3-дневный курс терапии ОНЦ фторхинолонами превосходит по эффективности и безопасности терапию одной дозой и не уступает 7-дневному курсу.

**Ключевые слова:** инфекции мочевыводящих путей, фторхинолоны, систематический обзор, метаанализ.

## Rational Choice of Fluoroquinolones in Community-Acquired Urinary Tract Infections

V.V. Rafalski

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Urinary tract infections are one of the most prevalent community-acquired diseases. One of the crucial moments in the therapy of these infections is the usage of antibacterial drugs. This article shows the results of systematic review the goal of which was to determine the safest fluoroquinolones in the therapy of acute uncomplicated cystitis and also the data from meta-analysis the purpose of which was to define an optimal duration of pharmacotherapy of acute uncomplicated cystitis with fluoroquinolones. The studies

showed that there are no significant differences in clinical and microbiological efficacy of fluoroquinolones in acute uncomplicated cystitis; the safest drugs are norfloxacin, ciprofloxacin and levofloxacin; 3-days therapy course of acute uncomplicated cystitis is superior to the single-dose therapy in efficacy and safety, but non-inferior to a 7-day course.

**Key words:** urinary tract infections, fluoroquinolones, systematic review, meta-analysis.

Контактный адрес:

Владимир Витальевич Рафальский

214019, г. Смоленск, а/я 5

Эл. почта: raf@antibiotic.ru

## Введение

*Инфекции мочевыводящих путей* (ИМП) являются одними из самых распространенных заболеваний в амбулаторной практике и относятся к наиболее частым причинам обращения пациентов к урологам, участковым терапевтам, акушерам-гинекологам и врачам других специальностей. Распространенность ИМП в России составляет порядка 1000 случаев на 100000 населения [1], а наиболее распространенной клинической формой является *острый цистит* (ОЦ) [2].

Ежегодно в США на лечение ОЦ у молодых женщин затрачивается около 1 млрд долларов [3]. Следует отметить большое значение не только медицинских, но и социальных факторов. 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 или работу – в течение 1–2 дней [4]. Если ОЦ обычно 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. Неадекватная антибактериальная терапия ИМП может приводить к рецидивированию, хронизации и в последующем к нефросклерозу и почечной недостаточности [5].

Применение антимикробных препаратов является основным и обязательным компонентом терапии ИМП. При рациональном выборе антимикробного препарата, помимо оценки резистентности к нему возбудителя в регионе, необходимо использование доказательных данных, полученных в ходе *рандомизированных контролируемых клинических исследований* (РККИ) различных препаратов [6]. В настоящее время обязательной является практика разработки рекомендаций по выбору антимикробного препарата на основе исследований, отвечающих критериям доказательной медицины. В первую очередь должны учитываться данные, полученные в двойных слепых, *контролируемых клинических исследованиях* (ККИ) или при их метаанализе [7].

Целью настоящего исследования было выявить с помощью систематического обзора наиболее безопасные фторхинолоны для терапии острого неосложненного цистита, а также определить оптимальную длительность фармакотерапии острого неосложненного цистита фторхинолонами с помощью метаанализа.

## Материалы и методы исследования

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 РККИ, сравнивающие два или более хинолона (включая фторхинолоны) при *остром неосложненном цистите* (ОНЦ). Использовалась единая стандартизованная 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 [8, 9]. Поиск выполнялся в: MEDLINE PubMed (1966 г. – 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: 8–13<sup>th</sup> ECCMID 1997–2003; 21<sup>th</sup> ICC, 1999; 35–40<sup>th</sup> ICAAC, 1995–2000. Ручной поиск РККИ выполняли в журналах: «Антибиотики и химиотерапия» за 1990–2000 гг., «Урология и нефрология» за 1990–1998 гг., «Урология» за 1999–2000 гг. Качество исследований оценивалось согласно рекомендациям Cochrane Reviewers' Handbook 4.1.5, 2002.

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 [10].

## Результаты исследования и их обсуждение

**Систематический обзор эффективности и безопасности фторхинолонов при остром неосложненном цистите.**

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

Таблица 1. Исследования, в которых сравнивались фторхинолоны в эквивалентных дозах

Исследования	Автор, год	Сравниваемые фторхинолоны	Длительность курса, 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

Таблица 2. Суммарные данные сравнения эффективности и безопасности фторхинолонов в эквивалентных суточных дозах при ОНЦ

Сравниваемые фторхинолоны	Преимущество по эффективности	Преимущество 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	Левифлоксацин
Гатифлоксацин vs ципрофлоксацин	Нет	–

отсев. Для дальнейшей оценки было отобрано 208 публикаций, содержащих данные оригинальных исследований.

На втором этапе изучались резюме и полные тексты исследований для отсева не соответствующих критериям включения и исключения в систематический обзор. Всего на втором этапе было отобрано 49 исследований.

Не все источники библиографической информации были в одинаковой степени полезны для поиска РККИ, 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. Это свидетельствует против существующего мнения о низкой информативности трудов конференций как источника РККИ для систематического обзора и метаанализа. Было показано,

что использование для поиска РККИ и ККИ в отечественных журналах только MEDLINE может привести к потере 30–80% исследований («ложно-отрицательные» РККИ 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, четких критериев включения и др.) – 54,8% или проблемы с формированием однородной исследуемой популяции (включение мужчин, пациентов с осложненными ИМП или пиелонефритом) – 45,2%. В 11 исследованиях, вошедших в систематический обзор, сравнивали эффективность и безопасность фторхинолонов в эквивалентных дозах (табл. 1).

Данные, суммирующие результаты сравнения

эффективности и безопасности фторхинолонов в эквивалентных суточных дозах при ОНЦ, приведены в табл. 2. Как видно из табл. 2, систематический обзор выявил две закономерности. Во-первых, не выявлено достоверных различий в эффективности исследованных препаратов. Во-вторых, для всех исследуемых фторхинолонов, кроме цiproфлоксацина и норфлоксацина, характерно наличие достоверных различий по безопасности (частота нежелательных явлений, наличие 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 с офлоксацином выявило более высокую частоту фототоксических реакций при его применении.

По уровню безопасности исследованные фторхинолоны можно распределить следующим образом:

←	→
<b>Более безопасные</b>	<b>Менее безопасные</b>
Норфлоксацин = цiproфлоксацин > флероксацин	
Норфлоксацин = цiproфлоксацин > офлоксацин > > спарфлоксацин	
Левофлоксацин > офлоксацин	
Норфлоксацин = цiproфлоксацин > ломефлоксацин	

Таким образом, наиболее безопасными фторхинолонами являются норфлоксацин, цiproфлоксацин и левофлоксацин.

### Метаанализ эффективности и безопасности 3-дневных курсов фторхинолонов в сравнении с терапией одной дозой при ОНЦ

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

Метаанализ был проведен по следующим параметрам эффективности: выздоровление, улучшение, ухудшение, 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. По всем этим параметрам обнаружены достоверные различия (рис. 1–4).

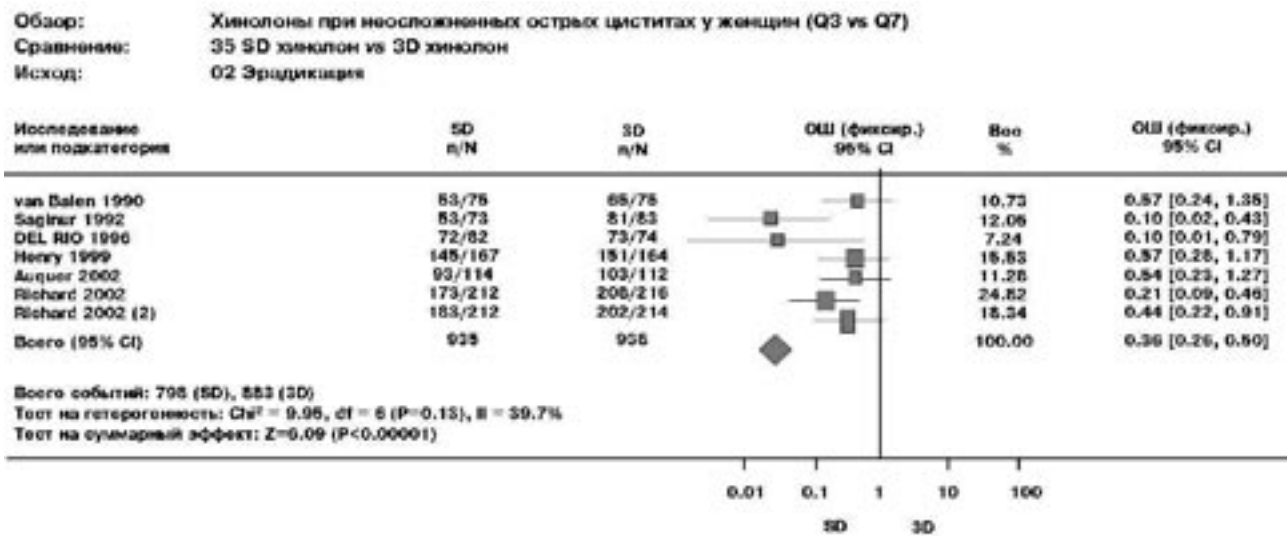
Все изменения носили однонаправленный характер, что свидетельствовало о микробиологическом преимуществе 3-дневных курсов терапии ОНЦ. Частота обострений при терапии одной дозой была в 3 раза выше: RR – 3,0, CI – 1,39–6,46 ( $p < 0,005$ ); частота персистирования возбудителя в 1,8 раза выше: RR – 1,8, 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.

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 по сравнению с 3-дневным курсом: со стороны ЖКТ – в 1,9 раза выше: RR – 1,9, CI – 1,26–2,88 ( $p < 0,002$ ); серьезные нежелательные явления – в 5,4 раза выше: RR – 5,4, CI – 1,19–24,47 ( $p < 0,03$ ) (рис. 5, 6).

Более высокая частота серьезных нежелательных явлений и нежелательных явлений со стороны ЖКТ при терапии одной дозой фторхинолоном, по сравнению с 3-дневным курсом, на первый взгляд кажется парадоксальной. Однако, если принять во внимание, что во всех случаях терапии одной

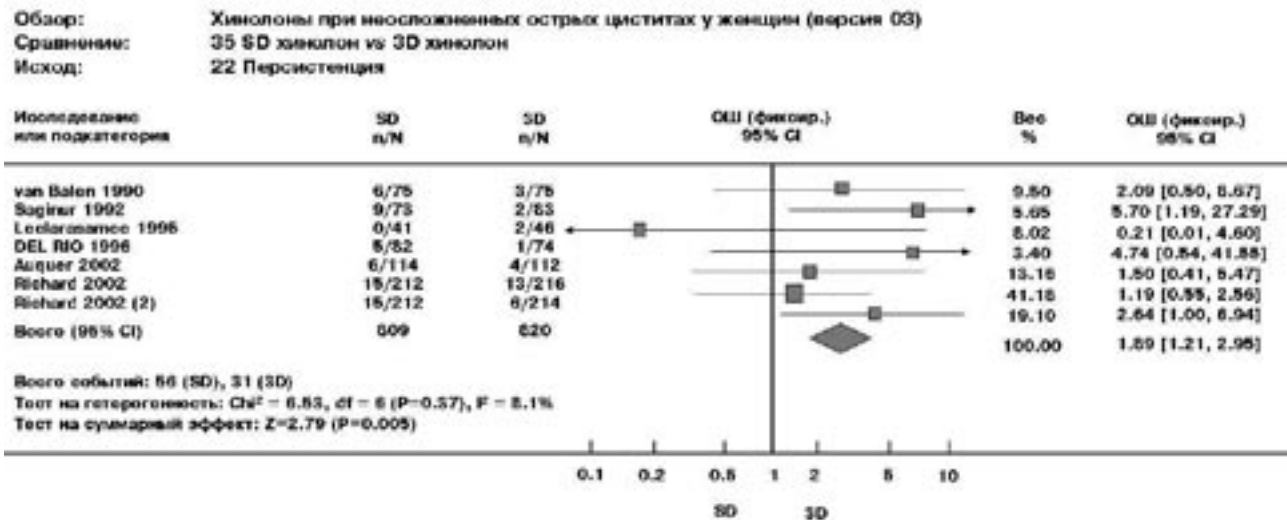
Таблица 3. Исследования, в которых сравнивались фторхинолоны при терапии ОНЦ 3-дневными курсами и одной дозой

Автор, год	Терапия одной дозой	3-дневный курс, суточная доза
Auquier, 2002	Цiproфлоксацин 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
Saginur, 1992	Норфлоксацин 800 мг	Норфлоксацин 400 мг
Richard, 2002	Гатифлоксацин 400 мг	Гатифлоксацин 200 мг
Richard, 2002	Гатифлоксацин 400 мг	Цiproфлоксацин 100 мг



**Рис. 1.** Результат метаанализа частоты эрадикации возбудителя при терапии ОНЦ фторхинолонами одной дозой и в течение 3 дней

**Примечание** (здесь и на рис. 2–9): CI – доверительный интервал, Z – тест Фишера, P – вероятность нулевой гипотезы, SD – стандартное отклонение. Горизонтальные линии - характеристика отдельных исследований, их ширина пропорциональна вариабельности отдельных переменных. Ромб – результат метаанализа. Ширина ромба пропорциональна вариабельности, расстояние от вертикальной линии до середины ромба – пропорционально суммарному OR или RR. Если ромб не пересекает срединную линию, то результат метаанализа статистически достоверен.



**Рис. 2.** Результат метаанализа частоты персистирования возбудителя при терапии ОНЦ фторхинолонами одной дозой и в течение 3 дней

дозой фторхинолона она 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 ОНЦ**

Включенные в систематический обзор РККИ, в которых сравнивались фторхинолоны при их

назначении 3-дневными и 7-дневными курсами и терапией одной дозой, приведены в табл. 4. Ни один из параметров клинической эффективности не выявил достоверных различий при сравнении терапии ОНЦ 3- и 7-дневным курсами фторхинолонов. Метаанализ обнаружил достоверные различия при оценке микробиологической эффективности терапии (частота эрадикации, персистирования возбудителя и частота стойкого бактериологического ответа).

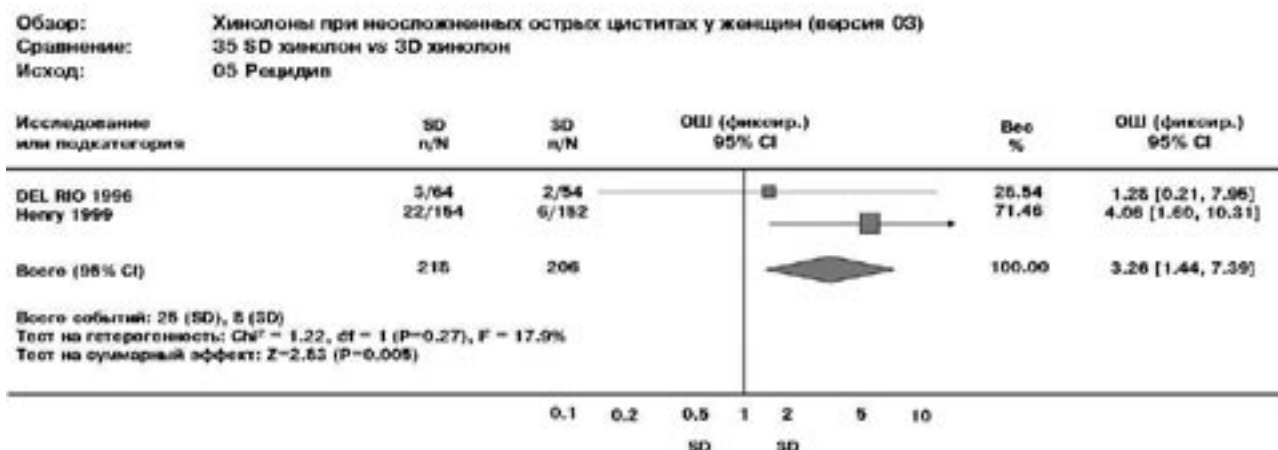


Рис. 3. Результат метаанализа частоты рецидивов при терапии ОНЦ фторхинолонами одной дозой и в течение 3 дней

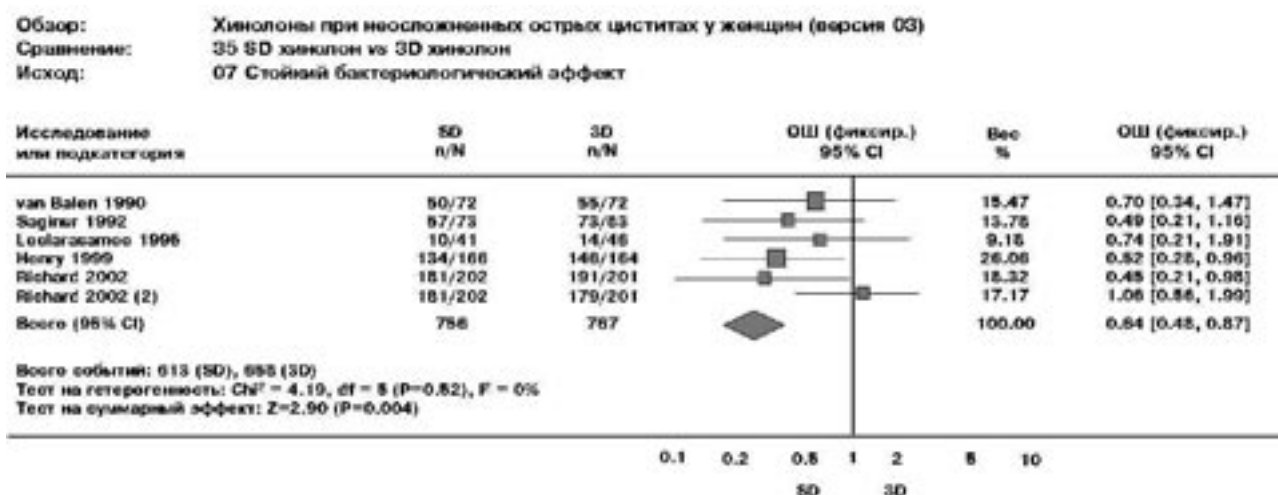


Рис. 4. Результат метаанализа частоты стойкого бактериологического ответа при терапии ОНЦ фторхинолонами одной дозой и в течение 3 дней

Таблица 4. Исследования, в которых сравнивались фторхинолоны при терапии ОНЦ 3- и 7-дневными курсами

Исследования	Автор, год	3-дневный курс, суточная доза	7-дневный курс, суточная доза
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

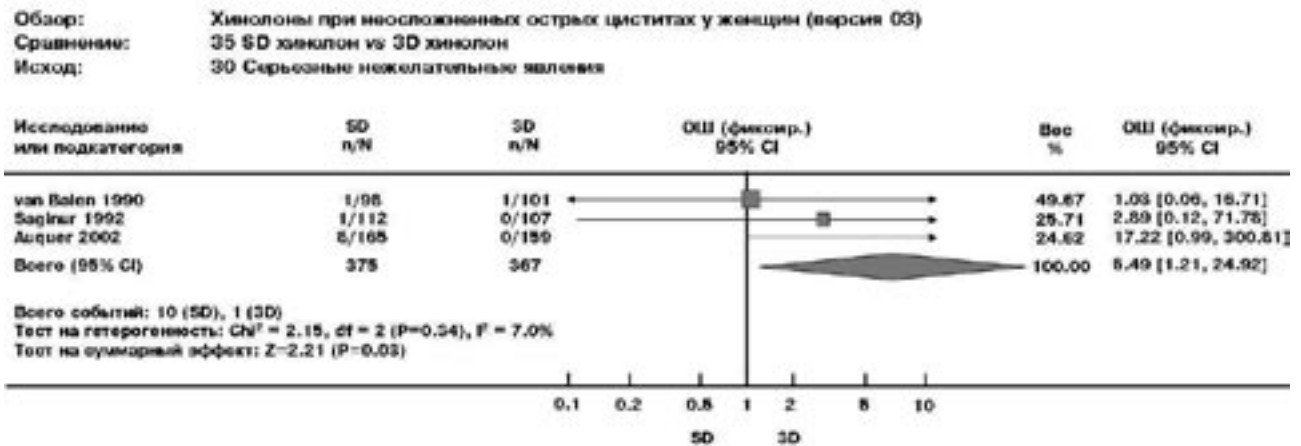


Рис. 5. Результат метаанализа частоты серьезных нежелательных явлений при терапии ОНЦ фторхинолонами одной дозой и в течение 3 дней

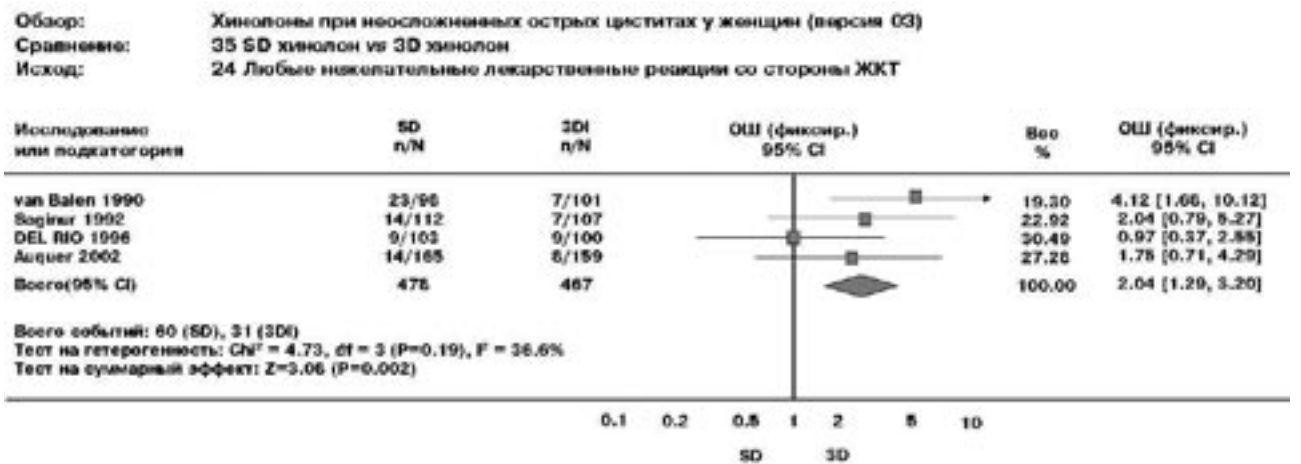


Рис. 6. Результат метаанализа частоты нежелательных явлений со стороны ЖКТ при терапии ОНЦ фторхинолонами одной дозой и в течение 3 дней

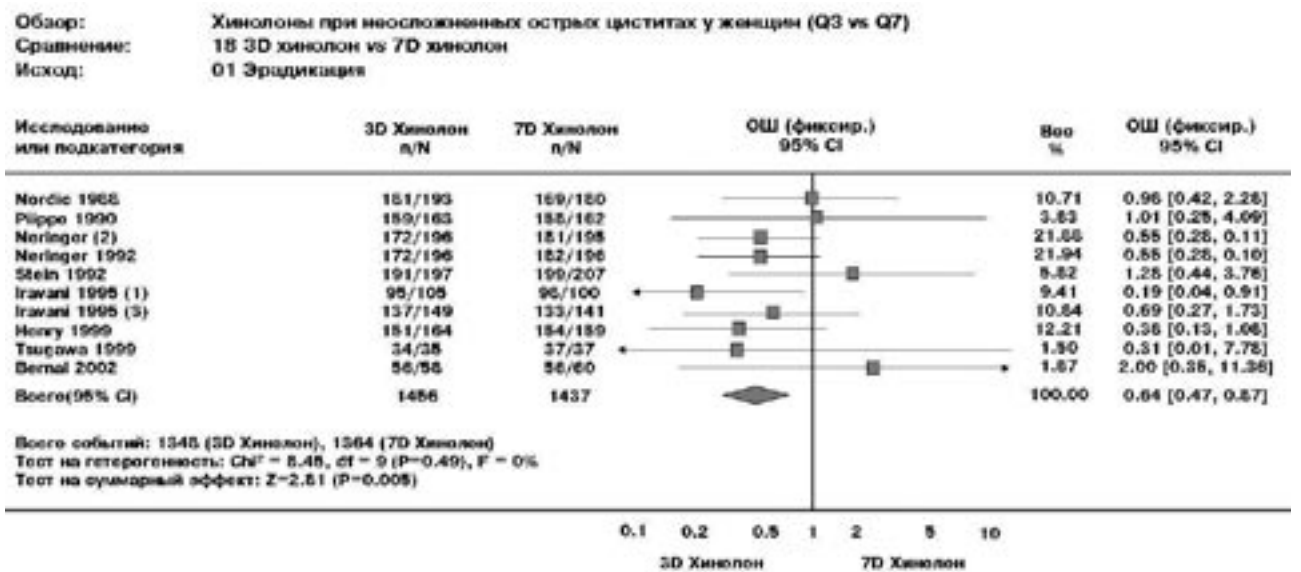


Рис. 7. Результат метаанализа частоты эрадикации возбудителя при терапии ОНЦ 3- и 7-дневным курсами фторхинолонов

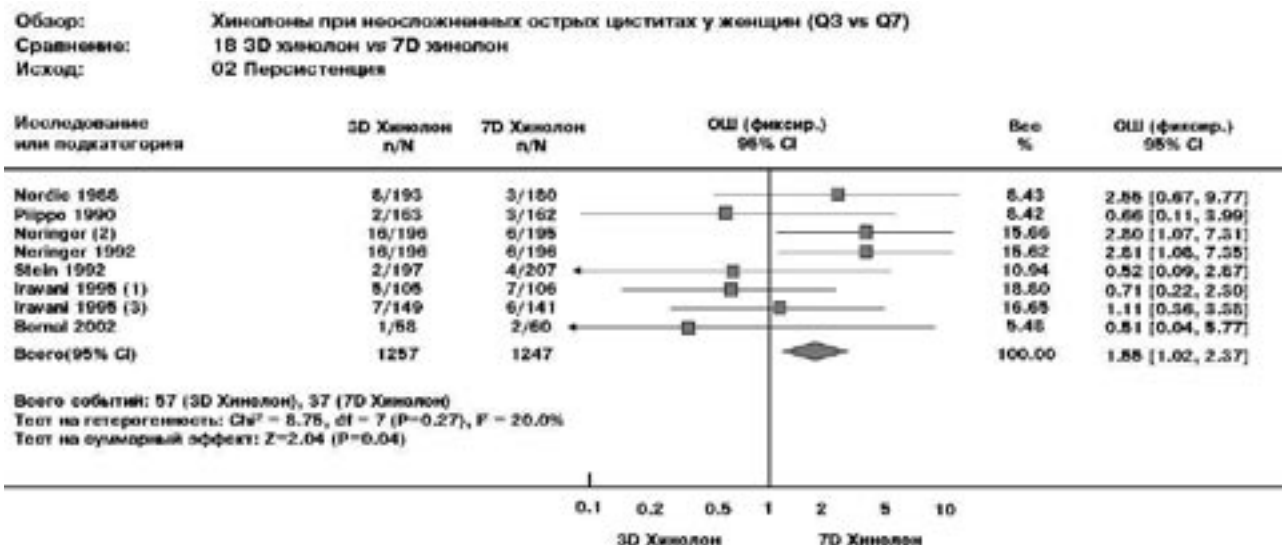


Рис. 8. Результат метаанализа частоты персистирования возбудителя при терапии ОНЦ 3- и 7-дневным курсами фторхинолонов

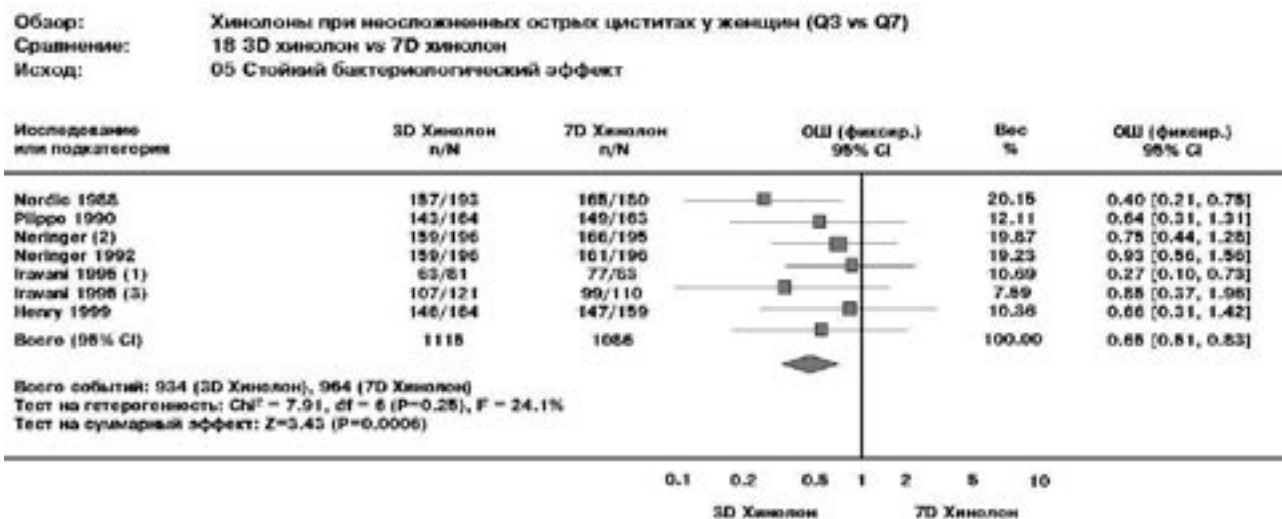


Рис. 9. Результат метаанализа частоты стойкого бактериологического ответа при терапии ОНЦ 3- и 7-дневным курсами фторхинолонов

Различия носили однонаправленный характер и свидетельствовали о незначительном бактериологическом преимуществе 7-дневных курсов терапии ОНЦ (рис. 7– 9). Эти различия являются статистически достоверными, но их абсолютная величина крайне мала. При 7-дневных курсах терапии по сравнению с 3-дневными частота персистирования 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 числа 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 выше всего лишь в 1,03 раза: RR – 0,97 (доверительный интервал 0,96–0,97, p<0,005) (см. рис. 9). Частота стойкого бактериологического ответа при 7-дневных курсах терапии фторхинолоном по сравнению с 3-дневными выше 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.

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%.

### Заключение

Таким образом, на основании данных исследований могут быть сделаны следующие выводы:

- не существует достоверных различий в клинической или микробиологической эффективности

фторхинолонов при остром неосложненном цистите;

- наиболее безопасными препаратами этой группы являются норфлоксацин, ципрофлоксацин и левофлоксацин;

• 3-дневный курс терапии острого неосложненного цистита фторхинолонами превосходит терапию одной дозой по эффективности и безопасности и не уступает 7-дневному курсу терапии.

Данное исследование еще раз подтвердило необходимость обоснованного и доказательного подхода при планировании и организации терапии, включая выбор антимикробных препаратов. Наиболее оптимальными при разработке и организации лечебно-профилактических мероприятий продолжают оставаться данные, полученные в ходе систематического обзора и метаанализа.

### Литература

1. Лопаткин Н.А., Мартов А.Г. Состояние и перспективы развития урологической помощи в Российской Федерации. Материалы X Российского съезда урологов (отчет), 1-3 октября 2002 г., Москва.
2. Лоран О.Б. Эпидемиологические аспекты инфекций мочевыводящих путей. Материалы международного симпозиума «Инфекции мочевыводящих путей в амбулаторной практике». Тез. докл. М., 1999. с. 5-9.
3. Matthew E., Gorbach S.L. Practice guidelines: urinary tract infections. *Infect Dis Clin Pract* 1995; 4:241-54.
4. Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:551-81.
5. Фролова М.В. Общие аспекты диагностики и лечения пиелонефритов в поликлинической практике. Материалы Пленума Правления Всероссийского общества урологов, Москва, 1996. с. 212-3.
6. Власов В.В. Введение в доказательную медицину или как использовать биомедицинскую литературу для усовершенствования своей практики и исследований. М.: Медиа Сфера; 2001. 392 с.
7. Barton S. Which clinical studies provide the best evidence? The best RCT still trumps the best observational study. *BMJ* 2000; 321:255-6.
8. Robinson K.A., Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol* 2002; 31:150-3.
9. Dickersin K., Scherer R., Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ* 1994; 309:1286-91.
10. Data available from [www.update-software.com](http://www.update-software.com).