

На правах рукописи

КОРОЛЕВ Сергей Владимирович

**ОПТИМИЗАЦИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
ОСТРОГО НЕГОНОКОККОВОГО УРЕТРИТА У МУЖЧИН**

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Смоленск – 2012

Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Доктор медицинских наук, профессор

Козлов Сергей Николаевич

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Доктор медицинских наук, профессор

Хохлов Александр Леонидович

Кандидат медицинских наук, доцент

Николаев Сергей Иванович

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2012 г. в ____ часов
на заседании диссертационного совета Д 208.097.02 при ГБОУ ВПО
«Смоленская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения и социального развития Российской Федерации (214019,
г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Смоленская
государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и
социального развития Российской Федерации

Автореферат разослан « ____ » _____ 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

А.А. Яйленко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Негонококковый уретрит (НГУ) является широко распространенным заболеванием. В мире ежегодно регистрируют около 50 млн. случаев НГУ [Aral S.O., 1999], причем во многих странах заболеваемость НГУ значительно превысила заболеваемость гонококковым уретритом [Кисина В.И., 2005; Hanno P.M., 2001]. В России, по данным официальной статистики, выявляется около 350 тыс. случаев НГУ ежегодно [Гомберг М.А., 2007]. Заболеваемость урогенитальной хламидийной инфекцией в РФ в 2008 г. составила 89,6 на 100 тыс. населения, в 2009 г. – 80,3 на 100 тыс. населения, а в ряде областей показатели приближались к значениям 200-250 на 100 тыс. [Кубанова А.А., 2010]. Однако эти показатели явно занижены ввиду недостаточной регистрации инфекций во многих коммерческих клиниках, с одной стороны, и высокой распространенности самолечения, с другой.

В настоящее время доксициклин и азитромицин рассматриваются ведущими зарубежными и российскими руководствами в качестве препаратов выбора для терапии НГУ [Кубанова А.А., 2009; Naber K.G., 2010; Shahmanesh M., 2009; Workowski K.A., 2010]. В связи с этим вопрос о преимуществах доксициклина или азитромицина при НГУ, в частности хламидийной этиологии, имеет большой практический интерес. Несмотря на то, что существует большое число клинических исследований, в которых сравниваются эти два антимикробных препарата (АМП), есть ограничения на использование данных, полученных в подобных исследованиях. Традиционным подходом, позволяющим объединить данные отдельных исследований является систематический обзор (СО) и мета-анализ (МА). Опубликованный в 2002 г. СО и МА, сравнивающий эффективность доксициклина и азитромицина при урогенитальной хламидийной инфекции, не выявил достоверных различий между двумя АМП [Lau C.Y., 2002]. В то же время предварительный анализ данных, при условии включения в СО и МА только пациентов мужского пола с хламидийным уретритом, демонстрирует наличие достоверно более высокой эффективности доксициклина.

В России для терапии НГУ не всегда используются перечисленные в современных практических рекомендациях АМП, а реальные подходы к этиологической диагностике острого уретрита и практика терапии НГУ остаются неизученными. Отчасти это связано с отсутствием официально утвержденных стандартов и протоколов ведения пациентов с НГУ, и диагностическая и лечебная тактика в отношении такого рода пациентов в рутинной клинической практике может в значительной степени варьировать.

Еще одним немаловажным моментом является тот факт, что в поисках наиболее «простого» пути получения медицинских рекомендаций, касающихся терапии, пациенты зачастую придерживаются либо тактики самолечения, применяя антибиотики без предшествующей консультации с врачом и должного обследования, либо обращаются за советом к провизорам [McKee M., 1999; Okeke I.N., 1999; Llor C., 2009; Volpato D.E., 2005]. Несмотря на то, что в РФ практически все АМП, в соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ от 13.09.2005 г. № 578 «Об утверждении перечня лекарственных средств, отпускаемых без рецепта врача» и поправкой к приказу Минздравсоцразвития России от 26 июля 2007 г. № 493 г. «О внесении изменений в Перечень лекарственных средств, отпускаемых без рецепта врача», должны отпускаться по рецепту врача, реально действующие меры адекватного контроля за рецептурным отпуском АМП практически отсутствуют, и антибиотики можно свободно приобрести в большинстве государственных и коммерческих аптечных учреждений, а провизоры могут давать посетителям аптек рекомендации по приобретению не только безрецептурных препаратов, но и препаратов из списка строго рецептурных, к которым относятся и АМП [Kozlov S.N., 2004].

Цель исследования

Разработать пути оптимизации тактики ведения мужчин с негемококковым уретритом на основании результатов фармакоэпидемиологических исследований с использованием методов доказательной медицины.

Задачи исследования

1. Изучить имеющиеся подходы к диагностике острого уретрита у мужчин в лечебных учреждениях городов Центрального Федерального Округа (ЦФО) РФ.
2. Определить наиболее распространенные ошибки, допускаемые врачами, при назначении терапии пациентам с острым уретритом в городах ЦФО РФ.
3. Оценить адекватность рекомендаций провизоров посетителям аптечных учреждений, обращающихся по поводу симптомов острого уретрита.
4. Определить наиболее часто рекомендуемые в аптечных учреждениях лекарственные препараты мужчинам с симптомами острого уретрита.
5. С помощью систематического обзора и мета-анализа сравнить эффективность и безопасность доксицилина, назначаемого в течение 7 дней, с однократным приемом азитромицина при уретрите, вызванном *Chlamydia trachomatis* у мужчин.

Научная новизна:

- впервые в России изучены существующие подходы к диагностике и лечению острого уретрита у мужчин;
- впервые путем проведения многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования получены данные о рекомендациях провизоров посетителям аптек, обращающимся по поводу симптомов острого уретрита;
- на основе сопоставления данных опроса провизоров, проводившегося с интервалом в 5 лет, изучена динамика изменения их рекомендаций мужчинам, обращающимся с симптомами острого уретрита;
- впервые в РФ проведен мета-анализ по сравнению эффективности и безопасности азитромицина и доксицилина в лечении НГУ у мужчин.

Практическая ценность работы

1. Проведенное изучение подходов к диагностике и лечению острого уретрита у мужчин, практикуемых в амбулаторных государственных и коммерческих ЛПУ 4 городов ЦФО РФ, позволило выявить основные ошибки в тактике

ведения такого рода пациентов и разработать пути оптимизации диагностических и лечебных подходов у пациентов с острым уретритом.

2. Проведены изучение и оценка рекомендаций провизоров посетителям аптек, обращающимся по поводу симптомов острого уретрита.
3. С помощью систематического обзора установлены наиболее эффективные и безопасные схемы лечения негонококкового уретрита и определена оптимальная длительность терапии этого заболевания.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Сложившиеся подходы к диагностике и лечению острого уретрита у мужчин в значительном проценте случаев не соответствуют современным российским и зарубежным рекомендациям по ведению пациентов с данным заболеванием.
2. Большинство рекомендаций провизоров посетителям аптек, обращающимся по поводу симптомов острого уретрита, являются некорректными и поощряют неадекватное и потенциально неэффективное самолечение.
3. Для терапии НГУ следует использовать азитромицин или доксициклин в надлежащих дозах и соблюдать рекомендуемую длительность лечения (1 г однократно или 100 мг 2 раза в день 7 дней, соответственно).
4. При антимикробной терапии острого уретрита необоснованно часто назначаются профилактически противогрибковые препараты, а также сопутствующая терапия гепатопротекторами, антигистаминными и иммуностимулирующими препаратами, не обладающими доказанной эффективностью и отсутствующими в современных рекомендациях по лечению данного заболевания.

Внедрение результатов в практику

Материалы диссертации используются в работе Многопрофильного медицинского центра «Уромед» (г. Тула), ГУЗ «Калужский областной кожно-венерологический диспансер» (г. Калуга), ОГУЗ «Смоленский областной кожно-венерологический диспансер» (г. Смоленск), ГУЗ «Кожно-венерологический диспансер Псковской области» (г. Псков).

Основные положения работы используются в учебном процессе при проведении занятий с врачами-интернами и клиническими ординаторами дерматовенерологами, студентами фармацевтического факультета на кафедрах клинической фармакологии ГБОУ ВПО СГМА Минздравсоцразвития РФ, а также в образовательной деятельности НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМА Минздравсоцразвития РФ.

Апробация работы

Результаты работы представлены на 18 Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) (Барселона, Испания, 2008 г.); на XI Международном конгрессе МАКМАХ/ESCMID по антимикробной терапии, (Москва, 2009 г.); на 19 Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) (Вена, Австрия, 2010 г.); II Российско-Кубинском андрологическом форуме «Здоровье мужчины – демографическое здоровье государства» (Гавана, Куба, 2011 г.); на совместном заседании кафедр фармакологии, клинической фармакологии, урологии, кожных и венерических болезней и НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМА Минздравсоцразвития РФ (2011 г.).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 8 печатных статей в журналах, рекомендованных ВАК, 3 публикации в виде тезисов, из них 2 – в зарубежном печатном издании.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, результатов, обсуждения полученных данных и заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, включающего 165 источников, в том числе 20 отечественных авторов и 145 иностранных. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 13 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Ретроспективное одномоментное наблюдательное исследование «Анализ тактики ведения острого уретрита у мужчин» было проведено в 2009 г. в 5 центрах 4 городов европейской части РФ (Калуга, Псков, Смоленск, Тула). Объектом исследования являлись амбулаторные карты пациентов мужского пола в возрасте ≥ 16 лет, проходивших обследование и получавших амбулаторное лечение по поводу острого уретрита (ОУ).

Амбулаторные карты отбирались в хронологической последовательности с учетом даты обращения за медицинской помощью, начиная с 10.01.2009 г. по 31.10.2009 г. Для регистрации собранных данных на каждый случай ОУ была разработана индивидуальная регистрационная карта (ИРК). В ИРК указывались инициалы пациента, демографические данные, диагноз, применявшиеся методы диагностики, назначавшиеся лекарственные средства (ЛС) (торговые названия препаратов, режимы применения, путь введения, длительность лечения) и исход амбулаторного лечения.

Статистический анализ проводился с помощью компьютерной программы, разработанной на основе базы управления данными Microsoft Access для Windows. ЛС кодировались в соответствии с АТС (Anatomical Therapeutic Chemical) классификацией. Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета SAS Institute, США, версия 8.02 для Windows XP. Описательная статистика выполнялась для всех анализируемых показа-

телей в зависимости от типа переменной (качественный, количественный) для всей группы в целом и по каждому центру отдельно.

Многоцентровое описательное исследование «Сравнительный анализ влияния провизоров на тактику ведения мужчин с острым уретритом: 2003-2004 гг. vs 2009 г.» проводилось в период с ноября 2003 г. по февраль 2004 г. в 4 городах РФ – Москве, Смоленске, Калуге и Калининграде и в феврале-апреле 2009 г. в 5 городах РФ – Москве, Смоленске, Калуге, Калининграде и Туле. В ходе исследования использовался метод имитации пациентов.

По специально разработанному сценарию предварительно проинструктированные корреспонденты (врачи-интерны, клинические ординаторы и дипломированные врачи) под видом обычных пациентов обращались в аптечные учреждения с просьбой порекомендовать лекарственные препараты для лечения «острого уретрита», якобы возникшего у обращаемого лица. В ходе исследования были предусмотрены три различных ответа провизора на данную просьбу: (1) рекомендация, касающаяся назначения ЛС, (2) рекомендация обратиться к врачу и (3) назначение ЛС и рекомендация обратиться к врачу. В случае, если в ответе провизора звучала рекомендация о применении ЛС, уточнялось название препарата, способ применения, длительность лечения и стоимость курса лечения. Для регистрации всех собранных в ходе исследования данных по каждому случаю посещения аптеки использовалась специально разработанная ИРК.

Статистическая обработка данных выполнялась в системе статистического анализа SAS (программный пакет SAS Institute, США, версия 8.12 для Windows 95). Описательная статистика, включающая количество наблюдений, частоту и долю (в %) от общего числа случаев, была выполнена для всех анализируемых показателей. Количественные показатели были описаны в виде среднего значения, стандартного отклонения, минимального и максимального значений, медианы.

Мета-анализ «Сравнение эффективности и безопасности азитромицина и доксициклина при хламидийном уретрите у мужчин» выполнялся в соответствии с регулирующими документами Cochrane Collaboration [Higgins J., 2008].

Для включения в МА отбирались проспективные рандомизированные контролируемые клинические исследования (РККИ), в которых сравнивались эффективность и/или безопасность доксициклина, применяемого по 100 мг в течение 7 дней, и азитромицина, назначаемого однократно в дозе 1,0 г, у мужчин с НГУ. В МА включались исследования, оценивающие популяцию пациентов, соответствующую следующим критериям: 1) мужчины >16 лет; 2) наличие клиники острого уретрита; 3) культуральное подтверждение хламидийной этиологии уретрита; 4) микроскопическое и/или бактериологическое исключение гонококковой этиологии уретрита; 5) терапия доксициклином в течение 7 дней в сравнении с азитромицином 1,0 г однократно; 6) использование культурального метода для оценки эффективности терапии.

Для оценки эффективности использовали клинические и микробиологические критерии (выздоровление, эрадикация). В целях оценки безопасности учитывали частоту нежелательных явлений (НЯ), случаи отмены терапии из-за развития НЯ. Во всех анализируемых исследованиях оценка эффективности терапии выполнялась дважды – на 2-7-е сутки после окончания лечения и на 14-28-е сутки, в связи с чем визиты оценки эффективности терапии классифицировались на 2 категории – 1) оценка на визите «неделя 2»; 2) оценка на визите «неделя 4». В связи с вариациями терминологии, описывающей исходы терапии и критерии эффективности, была избрана единая стандартизованная схема для всех типичных исходов:

- ✓ *Выздоровление* – полное исчезновение всех симптомов на визите неделя 2.
- ✓ *Стойкий клинический ответ* – выздоровление или улучшение как на визите неделя 2, так и на визите неделя 4.
- ✓ *Эрадикация* – элиминация *C. trachomatis* на неделе 2 или неделе 4.

Для поиска исследований в базах данных использовались стандартные методики, разработанные Cochrane Renal Group для поиска в PubMed (табл. 1) [Jadad A.R., 1993; Dickersin K., 1994; Robinson K.A., 2002].

Таблица 1

Поисковая стратегия для базы данных Medline

База данных	Стратегия поиска
MedLine	("azythromycin"[MeSH Terms] OR azythromycin[Text Word])

PubMed	AND (("doxycycline"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "doxycycline"[MeSH Terms] OR doxycycline [Text Word]) AND ("Urethritis"[Mesh] OR "Urethritis"[Text Word]))
--------	--

Литературный поиск выполнялся в базах данных MEDLINE PubMed (1966-2007), MEDLINE OVID (1966-2007), EMBASE CD Silverplatter version (1980-2005), Cochrane Library (выпуск 4, 2007). Также проанализированы списки цитированной литературы в статьях по соответствующей тематике и тезисы международных конференций и симпозиумов.

Для дихотомических данных результаты выражались в виде относительного риска (Relative risk - RR) с 95% доверительным интервалом. Данные объединяли с использованием модели случайного эффекта. При необходимости данные выражались в виде снижения относительного риска (relative risk reduction - RRR) и отношения шансов (Odds ratio - OR).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Многоцентровое наблюдательное исследование «Анализ тактики ведения острого уретрита у мужчин»

Было проанализировано 556 амбулаторных карт пациентов с ОУ. Распределение амбулаторных карт по исследовательским центрам представлено в табл. 2.

Таблица 2

Распределение амбулаторных карт в исследовательских центрах

Государственные ЛПУ (n / % от общего количества карт во всех центрах)			Негосударственные ЛПУ (n / % от общего количества карт во всех центрах)	
Центр 1	Центр 2	Центр 3	Центр 4	Центр 5
120 / 21,6%	150 / 27,0%	95 / 17,1%	102 / 18,3%	89 / 16,0%

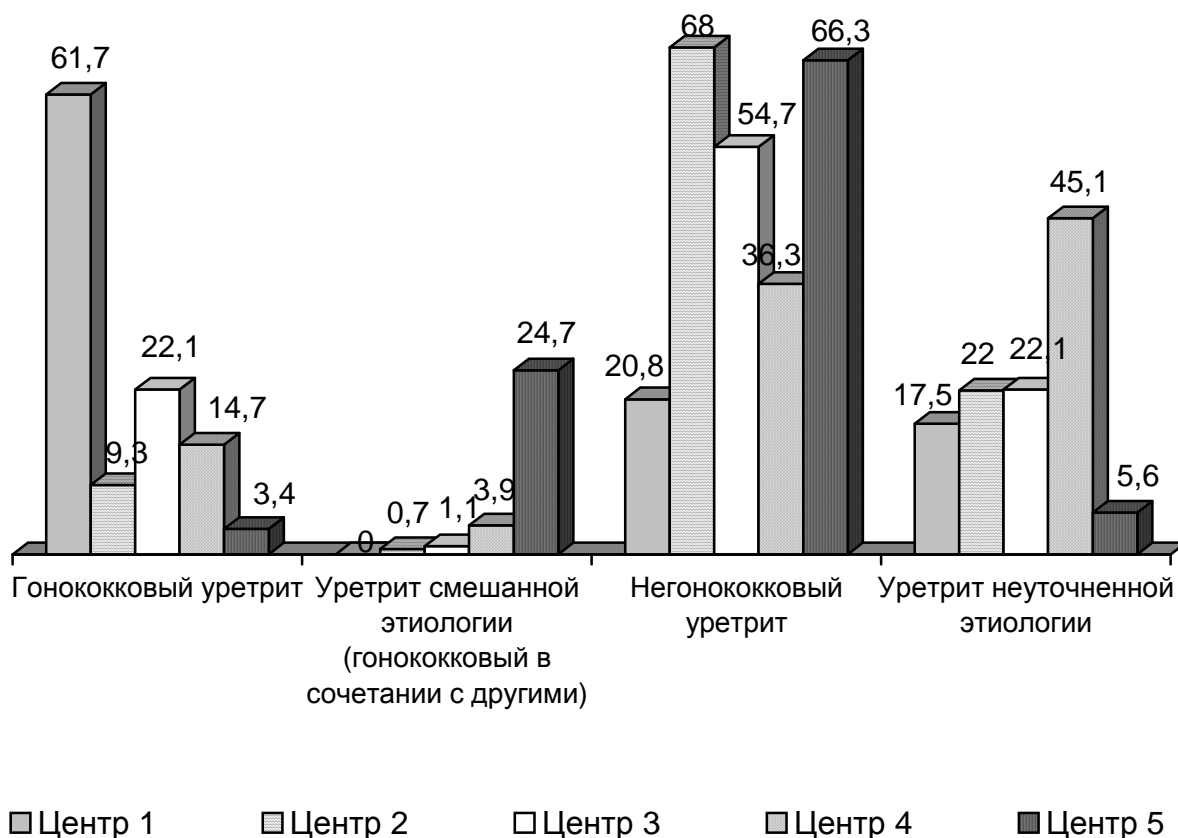
Дополнительные методы диагностики уретрита использовались в 536 случаях (96,4%). Для установления диагноза ОУ микроскопия мазка из уретры использовалась, в среднем, у 80% пациентов (от 54,5% в центре 4 до 97,8% в центре 5). ПЦР-диагностика для установления этиологического диагноза ОУ использовалась с различной частотой: для обнаружения атипичных патогенов

(*C. trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*) от 0% и единичных случаев (центры 1, 2 и 4) до ~50% в центре 3 и в 100% всех обращений в центре 5. В среднем, ПЦР-диагностика для выявления *C. trachomatis* и *M. genitalium* использовалась у 24,8% и 24,3% пациентов с ОУ, соответственно. Для обнаружения *Neisseria gonorrhoeae* ПЦР применялась в 19,6% случаев обращений пациентов (от 5% и 14,7% в центрах 1 и 3, соответственно, до 100% в центре 5). В центре 2 и центре 4 ПЦР-диагностика для выявления гонококковой инфекции не использовалась.

Иммуноферментный анализ (ИФА) чаще всего использовался для диагностики урогенитальной инфекции, вызванной *C. trachomatis* (28,1%), причем наиболее часто - в центрах 2 (60,4%) и 4 (58%). Культуральный метод исследования для обнаружения *N. gonorrhoeae* использовался лишь в центрах 3 (60%) и 4 (12,5%) и только у одного пациента в центре 2, а в центрах 1 и 5 вообще не применялся. Средняя частота использования культурального метода для выявления *N. gonorrhoeae* составила 12,4%. Кроме этого, в ряде центров (2, 3, 4) для культуральной диагностики атипичных патогенов (урогенитальных микоплазм и уреоплазм) использовались коммерческие тест-системы с частотой от 13,7% (*M. hominis*, центр 3) до 69,4% (*U. urealyticum*, центр 2). В среднем, частота использования коммерческих тест-систем для культуральной диагностики *U. urealyticum*, *M. hominis* и *M. genitalium* составила 25,2%, 24,3% и 3,2%, соответственно.

Формулировка диагнозов, установленных пациентам в центрах, значительно различалась, в связи с чем при обработке ИРК была проведена унификация диагнозов ОУ и распределение их по 4 группам: (1) гонококковый уретрит, (2) уретрит смешанной этиологии (гонококковый в сочетании с другими патогенами), (3) негонококковый уретрит (НГУ; включал уретрит, вызванных хламидиями, трихомонадами, микоплазмами и уреоплазмами) и (4) уретрит неуточненной этиологии (т.е. возбудитель при использовании рутинных методов диагностики не был идентифицирован). В центре 1 наиболее часто диагностировался гонококковый уретрит (рис. 1). НГУ был наиболее распространенным диагнозом в центрах 2, 3 и 5 (68%, 54,7% и 66,3%, соответствен-

но); в центре 4 лидировал уретрит неуточненной этиологии (45,1%), а второе место занимал НГУ (36,3%) (рис.1). В государственных ЛПУ диагноз гонококкового уретрита устанавливался в 29,9% проанализированных случаев, НГУ – в 49%, в коммерческих ЛПУ гонококковый уретрит был диагностирован у 9,4%,



НГУ – у 50,3% пациентов.

Рис. 1. Распределение диагнозов ОУ в зависимости от этиологии в исследовательских центрах (%)

В подавляющем большинстве случаев (98,9%, n=549) пациентам по поводу ОУ было назначено лечение. В структуре назначений ЛС преобладали АМП (98,5% всех назначений), причем в 66,3% случаев назначались только АМП, а в 32,2% - комбинация АМП и не-антимикробных препаратов (не-АМП). В центрах 1 и 5 назначались только АМП (99,2% и 100%, соответственно), в то время как в центрах 2 и 4 примерно в половине случаев назначались только АМП (54% и 54,9% случаев, соответственно), а в центре 3 преобладало назначение комбинации АМП + не-АМП (74,7%).

Распределение групп АМП по частоте назначений при различных типах ОУ представлено в табл. 4.

Таблица 4

Частота использования основных групп АМП в зависимости от этиологии ОУ (% от общего количества назначений групп АМП при данном типе уретрита)

Группы АМП	Гонококковый уретрит	Уретрит смешанной этиологии	Уретрит, вызванный атипичными патогенами	Трихомонадный уретрит ± атипичные патогены	Уретрит неуточненной этиологии
ЦС III поколения ¹	63,0	12,5	2,0	2,1	10,3
Макролиды ²	16,0	19,4	39,5	14,9	26,5
Нитроимидазолы ³	9,9	16,7	8,8	46,8	22,2
Фторхинолоны ⁴	5,5	1,4	13,8	4,3	11,5
Тетрациклины ⁵	2,8	25,0	11,8	21,3	18,0
Противогрибковые препараты ⁶	1,1	9,7	20,5	2,1	6,8

Примечание: наиболее часто используемые АМП:

¹ – 96,6% - цефтриаксон

² – 73,2% - азитромицин, 19,1% - джозамицин, 7,7% - кларитромицин

³ – 60,9% - метронидазол, 20,1% - секнидазол, 10,9% - ниморазол, 8,2% - орнидазол

⁴ – 56,8% - офлоксацин, 21,1% - ципрофлоксацин, 8,4% - левофлоксацин

⁵ – 100% - доксициклин

⁶ – 97,1% - флуконазол

При всех случаях ОУ независимо от этиологии из АМП наиболее часто использовались азитромицин (25,7%), цефтриаксон (17,4%), доксициклин (13,3%), метронидазол (11,4%), флуконазол (13,7%), джозамицин (5,8%), офлоксацин (5,5%), секнидазол (3,3%), кларитромицин 2,3%, ниморазол (2,1%). Всего для терапии 549 случаев ОУ было назначено 982 АМП.

С одинаковой частотой для лечения ОУ использовалась монотерапия (40,9%) и комбинация 2 АМП (40,8%). В центре 1 преобладала монотерапия (86,7%), в центрах 2 и 3 – комбинация 2 АМП (56,3% и 65,3%). В центре 5 в 26,4% случаев назначалась комбинация 4 и более АМП.

Частота использования цефтриаксона в терапии гонококкового уретрита составила 87,4% (50% в центре 2, 80% в центре 4, 91,9% - в центре 1, 100% в центрах 3 и 5). У пациентов с гонококковым уретритом без исключения сопут-

ствующей инфекции, вызванной *C. trachomatis* и *M. genitalium*, комбинация цефтриаксон + АМП, активный в отношении атипичных возбудителей, назначалась в 46,8% случаев.

Для лечения НГУ чаще всего (34,6% случаев) использовался азитромицин, причем в 85,5% он применялся в комбинации с другими АМП. Из других АМП при НГУ использовались офлоксацин (11,8%) и доксициклин (11,8%). Наиболее частыми комбинациями были азитромицин + офлоксацин + флуконазол (24,2%) и азитромицин + флуконазол (18,3%). В ряде случаев азитромицин комбинировался с метронидазолом или ниморазолом (9,1%), доксициклином (3,9%), встречались и комбинации двух макролидов, назначение одновременно 3-4 препаратов, макролидов и фторхинолонов, фторхинолонов и доксициклина и др.

Для терапии трихомонадного уретрита (как моноинфекции, так и в сочетании с атипичными патогенами) назначались метронидазол (60,9%), секнидазол (20,1%), ниморазол (11,8%) и орнидазол (8,2%) в комбинации с другими АМП (чаще с азитромицином или доксициклином). Метронидазол ни в одном из случаев не назначался в дозе 2 г однократно, в 46,4% он применялся в дозе 500 мг 3 раза в день, в 25% – 500 мг 2 раза в день, в 21,4% – 250 мг 2-3 раза в день.

Достаточно часто пациентам с ОУ назначались противогрибковые препараты (всего 140 случаев назначений, 14,3% всех назначений АМП), среди которых лидировал флуконазол (97,1% всех назначений антимикотиков), при этом кандидозное поражение было установлено только в 6 случаях.

Анализ путей введения ЛС показал, что в большинстве центров (кроме центра 1) преобладало назначение АМП внутрь (в среднем 81,3%). В центре 1 в 51,8% случаев препараты назначались внутримышечно, что обусловлено использованием цефтриаксона для лечения гонококкового уретрита (доминирующий диагноз в этом центре). В других центрах частота в/м пути введения не превышала 20,5% (центр 3), составив, в среднем, 18,5%.

Наибольшая вариабельность в дозировании отмечалась при назначении цефтриаксона и азитромицина. Только в половине случаев (52%) использова-

лась доза цефтриаксона 250 мг (чаще всего в центрах 1 и 5 – 89,9% и 100%, соответственно). В центрах 2, 3 и 4 чаще всего он назначался в дозе 1 г (38,6% назначений во всех центрах). Что касается азитромицина, то в каждом центре наиболее часто применялся лишь один определенный режим дозирования: в центрах 1, 4 и 5 – 1 г однократно (75%, 76,9% и 64,9%, соответственно), в центре 2 – 0,5 г 1 раз в день в течение 6 дней (89,6%), в центре 3 – 0,25 г 1 раз в день в течение 3 дней (93,7%). В среднем наиболее часто азитромицин назначался в дозе 0,5 г 1 раз в день в течение 6 дней (39,4%, преимущественно за счет центра 2), 0,25 г 1 раз в день в течение 3 дней (27,5%, преимущественно за счет центра 3) и 1 г однократно (18,3%).

Длительность назначения АМП при ОУ варьировала от 1 до 21 дня, причем в 4 центрах максимальная длительность терапии составила 14-21 день. Средняя длительность лечения без учета АМП, которые назначались однократно (цефтриаксон, азитромицин, флуконазол) или коротким курсом (3-5 дневное использование азитромицина), составила $7,2 \pm 3,1$ дня.

Из не-АМП наиболее часто использовались сухой экстракт плодов пятистой расторопши (карсил) – 25,2% случаев, антигистаминный препарат хифенадин (фенкарол) – 14%, гоновакцина – 9,7%, оксодигидроакридинацетат натрия (неовир) – 9,2%, человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2 (виферон) – 5,3%, аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (имунофан) – 4,8% и другие «иммуностимулирующие» и «иммунокорректирующие» препараты и витамины.

Оценка эффективности назначенного лечения проводилась в 64,7% случаев, при этом наиболее часто использовалась клиническая оценка (282 случая, 50,7%) и микроскопическое исследование (252 случая, 45,3%). Бактериологическое исследование и ПЦР-диагностика использовались с частотой 16,9% и 16,2%, соответственно.

Описательное исследование «Сравнительный анализ влияния провизоров на тактику ведения мужчин с ОУ: 2003-2004 гг. vs 2009 г.»

В ходе исследования, проведенного в 2003-2004 гг., было посещено 360 аптечных учреждений в Москве, Калуге, Калининграде и Смоленске, в 2009 г.

– 409 аптек (в городах, принимавших участие в опросе в 2003-2004 гг., и Туле) (табл. 5).

Таблица 5

Распределение визитов к провизорам в исследовательских центрах

	Количество посещенных аптек					ВСЕГО
	Москва	Смоленск	Калуга	Калининград	Тула	
2003-2004 гг.	139 (38,6%)	78 (21,7%)	72 (20%)	71 (19,7%)	–	360
2009 г.	117 (28,7%)	83 (20,3%)	64 (15,6%)	73 (17,8%)	72 (17,6%)	409

В ответ на просьбу порекомендовать лечение в 2003-2004 гг. более половины (57,8%) провизоров посоветовали приобрести ЛС. Только пятая их часть (20,6%) посоветовали обратиться к врачу и примерно столько же (21,1%) порекомендовали одновременно приобрести ЛС и обратиться к врачу (рис. 2).



Рис. 2. Рекомендации провизоров при симптомах ОУ (%), 2003-2004 гг.

В 2009 г. ситуация практически не изменилась: только 25,2% провизоров однозначно порекомендовали обратиться к врачу, в то время как 41,1% рекомендовали лечение, а 33,7% рекомендовали лечение, но при этом все же советовали обратиться к врачу (рис. 3).

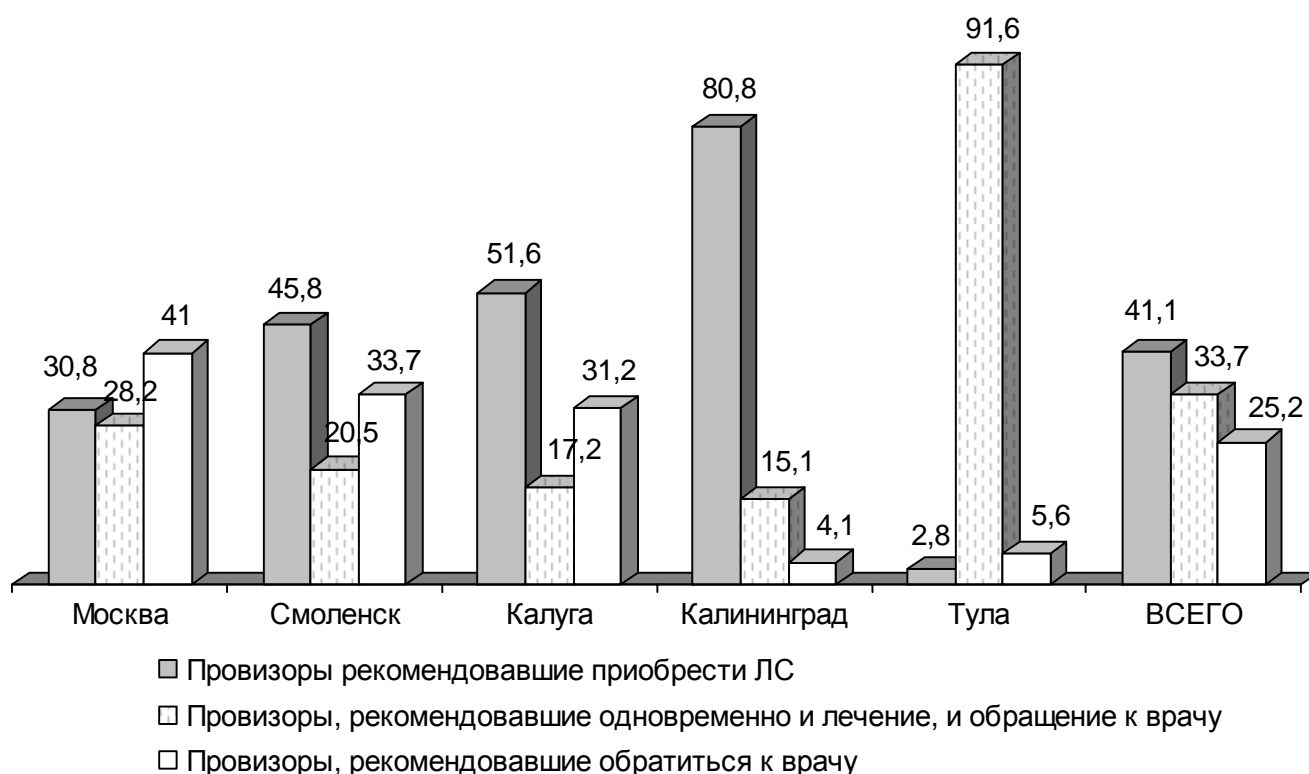


Рис. 3. Рекомендации фармацевтов при симптомах ОУ (%), 2009 г.

При анализе назначений работников аптек установлено, что в 2003-2004 гг. 273 рекомендации (96,1% от числа провизоров, рекомендовавших лечение) касались приобретения АМП. В 2009 г. ситуация не изменилась – 291 провизор (95,1%) рекомендовал приобрести АМП. Всего в 2004 г. было рекомендовано 419, а в 2009 г. – 345 назначений антибиотиков. В подавляющем большинстве случаев провизоры советовали АМП для приема внутрь (99,8% в 2003-2004 гг. и 99,4% в 2009 г.).

Наиболее часто рекомендуемыми в 2003-2004 гг. АМП были нитроксолин (23,6%), норфлоксацин (14,8%), нитрофурантоин (12,4%), ципрофлоксацин (8,1%), пипемидовая кислота (7,4%), ко-тримоксазол (4,3%), фосфомицин

(3,8%). Ни в одном из случаев провизоры не советовали комбинацию 2 или 3 АМП.

В 2009 г. ситуация несколько поменялась: наиболее часто стал рекомендоваться норфлоксацин (24,3%), далее шли нитроксолин (13,0%), фосфомицин (12,4%), пипемидовая кислота (11,3%), цiproфлоксацин (8,2%), фуразидин (7,8%), нитрофурантоин (5,8%), амоксициллин/клавуланат (4,0%), азитромицин (2,0%). Фторхинолоны были самой рекомендуемой группой АМП в 4 центрах (кроме Москвы), причем чаще всего их прием советовали провизоры Тулы (72,7% от всех назначений: норфлоксацин – 45,5%, цiproфлоксацин – 19,7%, левофлоксацин – 4,5%, офлоксацин – 3,0%). В Москве наиболее часто рекомендовались фосфомицин трометамол (38,7% назначений), β -лактамы (25,4%), причем в основном амоксициллин (17,9%), и пипемидовая кислота (13,4%). В целом по сравнению с 2003-2004 гг. в 2009 г. перечень рекомендуемых провизорами ЛС для лечения ОУ стал значительно шире – в нем появились макролиды, β -лактамы, нитроимидазолы, доксициклин, хлорамфеникол, возросло число фторхинолонов. Кроме того, в 2009 г. в 13 случаях (4,5%) рекомендовалась комбинация из 2 или 3 АМП.

Длительность рекомендуемого курса лечения варьировала от 1 до 10 дней (в среднем $6,0 \pm 1,5$ дня) в 2003-2004 гг. и от 1 до 28 дней (в среднем $5,6 \pm 3,0$ дня) в 2009 г.

В 2003-2004 гг. в 16,5% случаев провизоры советовали принимать не-АМП: в 12,7% дополнительно к АМП и в 3,8% без АМП. Среди других ЛС чаще всего (35,3%) предлагали приобрести препараты на основе трав (цистон, фитолизин, уролесан, цистенал, урологический сбор, листья брусники). В 2009 г. в 17,6% случаях провизоры советовали принимать не-АМП: в 11,7% в дополнение к АМП и в 4,9% без АМП. Так же, как и в 2003-2004 гг., в подавляющем большинстве случаев (87,7%) предлагались различные фитопрепараты (бруснивер, листья брусники, канефрон, листья толокнянки, простамол Уно, уролесан, урологический сбор, урофитон, фитолизин, цистон).

Сравнение эффективности и безопасности азитромицина и доксициклина при хламидийном уретрите у мужчин: систематический обзор и мета-анализ

В процессе составления СО проанализировано 160 оригинальных работ, из них 17 публикаций описывали потенциально подходящие для включения исследования, из которых 9 исследований по разным причинам было исключено из МА; 8 РКИ соответствовали критериям включения в МА.

По критерию «эрадикация возбудителя на 2-й неделе после начала лечения» объединены 6 РКИ. Общее количество пациентов, включенное в МА по этому показателю, составило 328. Статистически достоверных различий выявлено не было [OR 1,43; 95% CI 0,41-5,0; Z=0,56; p=0,58] (табл. 6).

Таблица 6

Результаты МА сравнения эффективности азитромицина 1,0 г однократно и доксициклина 100 мг 2 раза в день 7 дней у мужчин с хламидийным уретритом

Исходы	Количество объединенных исследований, автор, год исследования	Азитромицин, n/N (%)	Доксициклин, n/N (%)	OR [95% CI]	Z	P
Эрадикация возбудителя на 2 неделе	6 [Whatley J.D. 1991; Martin D.H., 1992; Lister P.J., 1993; Lauharanta J., 1993; Stamm W.E., 1995]	170/176 (96,6)	149/152 (98,0)	1,43 [0,41-5,0]	0,56	0,58
Эрадикация возбудителя на 4 неделе	5 [Martin DH, 1992; Nilsen A., 1992; Lister P.J., 1993; Lauharanta J., 1993; Stamm W.E., 1995]	133/141 (94,3)	124/124 (100)	6,75 [0,62-28,19]	2,62	0,009
Выздоровление (2 неделя)	3 [Nilsen A., 1992; Lister P.J., 1993; Lauharanta J., 1993]	78/100 (78)	69/88 (78,4)	1,06 [0,51- 2,18]	0,15	0,88
Стойкий клинический ответ (4 неделя)	4 [Nilsen A., 1992; Lister P.J., 1993; Lauharanta J., 1993; Stamm W.E., 1995]	234/264 (88,6)	146/166 (87,9)	1.14 [0.62, 2.11]	0,42	0,68
Частота НЛР	5 [Martin D.H., 1992; Lister P.J., 1993; Lauharanta J., 1993; Stamm W.E., 1995]	133/662 (20,1)	111/542 (20,5)	1,11 [0,83-1,49]	0,73	0,46

Примечание: n - количество пациентов с наличием исхода, N – общее число пациентов в группе, OR - отношение шансов по методу Peto, CI – доверительный интервал, Z – Z тест Фишера, P - вероятность нулевой гипотезы.

По критерию «эрадикация возбудителя на 4-й неделе после начала лечения» произведено объединение 5 РКИ. Общее количество пациентов, включенных в МА по этому показателю, составило 165. У пациентов, получавших доксициклин, достоверно чаще отмечалась эрадикация *C. trachomatis* на 4-й неделе терапии по сравнению с пациентами, получавшими азитромицин – 100% и 94,3%, соответственно (рис. 4). Отношение шансов для этого показателя составило 6,75 [95% CI 1,62-28,19; Z=2,62; p=0,009].



Рис. 4. Результаты МА по параметру «эрадикация возбудителя на 4-й неделе»

По критерию «клиническая эффективность на 2-й неделе после начала лечения» выполнено объединение 3 РКИ. Общее количество пациентов, включенное в МА по этому показателю, составило 188. Статистически достоверной различий выявлено не было [OR 1,06, 95% CI 0,51-2,18, Z=0,15, p=0,88].

По критерию «стойкий клинический ответ» объединены 4 РКИ. Общее количество пациентов, включенное в МА по этому показателю, составило 430. Статистически достоверной разницы выявлено не было [OR 0,88, 95% CI 0,47-1,62, Z=0,42, p=0,68].

По критерию «частота НЛР» объединены 5 РКИ. Общее количество пациентов, включенное в МА по этому показателю, составило 1204. Статистически достоверных различий по этому показателю также выявлено не было [OR 1,11, 95% CI 0,83-2,30, Z=0,73, p=0,46].

ВЫВОДЫ

1. Сложившиеся подходы к диагностике острого уретрита у мужчин в государственных и негосударственных ЛПУ во многих случаях не соответствуют современным российским и зарубежным рекомендациям, в частности:
 - микроскопическое исследование мазка из уретры проводилось с частотой 80%;
 - необоснованно часто для диагностики хламидийной этиологии заболевания использовался метод ИФА (28,1%);
 - использование коммерческих тест-систем для культуральной диагностики *U. urealyticum*, *M. hominis* и *M. genitalium*, отсутствующих в современных руководствах по ведению пациентов с острым уретритом, составило 25,2%, 24,3% и 3,2%, соответственно;
 - отмечено относительно редкое использование ПЦР-метода для установления этиологического диагноза острого уретрита (*C. trachomatis* – 24,8%, *N. gonorrhoeae* - 19,6%, *M. genitalium* – 24,3%).
2. При анализе реальной практики назначения терапии при остром уретрите были выявлены следующие недочеты:
 - у пациентов с гонококковым уретритом без исключения сопутствующей инфекции, вызванной *C. trachomatis* и *M. genitalium*, комбинация цефтриаксон + препарат, активный в отношении этих возбудителей, назначалась в 46,8% случаев;
 - при негонококковом уретрите азитромицин назначался в 31,3% случаев, при этом рекомендуемая схема (1 г однократно) применялась у 18,3% пациентов; в 44,5% случаев азитромицин назначался более 5 дней; доксициклин использовался в 11,8% случаев;
 - для терапии трихомонадного уретрита у 31,9% пациентов использовались противопротозойные препараты, не рекомендуемые современными руководствами (секнидазол, ниморазол), а метронидазол ни в одном

из случаев не назначался в дозе 2 г однократно и лишь в 25% случаев использовался режим дозирования 500 мг 2 раза в сутки;

- максимальная длительность антибактериальной терапии в 4 центрах из 5 составила 14-21 день, что противоречит современным рекомендациям, в соответствии с которыми антибиотики при остром уретрите не должны назначаться более 7 дней;
 - 14,3% от всех назначений АМП составили противогрибковые препараты, чаще всего - флуконазол (97,1% всех назначений антимикотиков), при этом кандидозное поражение было установлено только единичных случаях;
 - комбинация АМП и не-антимикробных препаратов назначалась в 32,2% случаев острого уретрита, при этом из не-АМП наиболее часто использовались гепатопротекторы, антигистаминные и иммуностимулирующие препараты;
 - оценка эффективности назначенного лечения проводилась в 64,7% случаев.
3. Большинство провизоров (75,8% в 2003-2004 гг. и 71,7% в 2009 г.) рекомендуют АМП для лечения «острого уретрита» у мужчин и лишь 20,6% работников аптек в 2003-2004 гг. и 25,2% в 2009 г. советовали обратиться к врачу.
 4. Наиболее часто рекомендуемыми провизорами АМП в 2004 г. были нитроксолин (23,6%), норфлоксацин (14,8%), нитрофурантоин (12,4%), ципрофлоксацин (8,1%), пипемидовая кислота (7,4%), в 2009 г. – норфлоксацин (24,3%), нитроксолин (13,0%), фосфомицин (12,4%), пипемидовая кислота (11,0%), ципрофлоксацин (8,2%), т.е. тактика провизоров в отношении мужчин с симптомами «острого уретрита» за 5 лет практически не изменилась.
 5. Согласно данным мета-анализа, у мужчин с хламидийным уретритом использование доксициклина в дозе 100 мг в течение 7 дней достоверно чаще приводит к эрадикации *C. trachomatis* на 4-й неделе после начала терапии, чем применение азитромицина в дозе 1,0 г однократно. При этом не

выявлено достоверных различий в частоте эрадикации возбудителя и клинической эффективности на 2-й неделе после начала лечения, частоте достижения стойкого клинического ответа и частоте развития нежелательных лекарственных реакций.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам при подозрении на острый уретрит необходимо проведение микроскопического исследования мазка из уретры или первой порции мочи. Не следует рутинно применять серологические методы (ИФА) для диагностики локализованной урогенитальной хламидийной инфекции, а также использовать коммерческие тест-системы, предназначенные для культуральной диагностики микоплазм и уреоплазм и для определения их чувствительности к антибиотикам, ввиду отсутствия данных методик в современных рекомендациях по ведению пациентов с острым уретритом. Предпочтение следует отдавать методам амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР-диагностике).
2. Из-за высокого риска ко-инфицирования хламидиями при установлении диагноза гонококкового уретрита обоснованно назначение антимикробных препаратов, активных в отношении атипичных патогенов (азитромицин или доксициклин).
3. Для терапии негонококкового уретрита следует использовать азитромицин или доксициклин в рекомендуемых дозах и соблюдать рекомендуемую длительность лечения (1 г однократно или 100 мг 2 раза в день 7 дней, соответственно).
4. При антимикробной терапии острого уретрита не следует назначать профилактически противогрибковые препараты, а также сопутствующую терапию гепатопротекторами, антигистаминными и иммуностимулирующими препаратами, так как они обладают доказанной эффективностью и отсутствуют в современных рекомендациях по лечению данного заболевания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. *Королев С.В.* Пути совершенствования антимикробной терапии уретрита у мужчин / К.С. Локшин, *С.В. Королев*, В.В. Рафальский // *Врач.* – 2008. – №6. – С. 41-45.
2. *Королев С.В.* Рекомендации фармацевтов мужчинам с клиникой острого уретрита: результаты фармакоэпидемиологического сравнения / *С.В. Королев*, И.В. Андреева, С.Н. Козлов, А.А. Фокин, Е.П. Шаль, Д.В. Ильин, А.А. Муравьев // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2009. – Т. 11, № 2 (Приложение 1). – С. 20.
3. *Королев С.В.* Пути совершенствования антимикробной терапии уретритов у мужчин / К.Л. Локшин, *С.В. Королев*, В.В. Рафальский // *Гинекология.* 2009. – № 3. – С.16-19.
4. *Королев С.В.* От 2004 до 2009 года: изменились ли за пять лет рекомендации фармацевтов мужчинам с симптомами острого уретрита? / И.В. Андреева, С.Н. Козлов, *С.В. Королев*, А.А. Фокин, Е.П. Шаль, Д.В. Ильин, А.А. Муравьев // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2009. – Т. 11. – № 3. – С. 253-263.
5. *Королёв С.В.* Негонококковые уретриты у мужчин: современные взгляды на этиологию и подходы к лечению / И.В. Андреева, О.У. Стецюк, *С.В. Королёв*, С.Н. Козлов // *Лечащий врач.* 2010. – №8. –С. 24-30.
6. *Королев С.В.* Подходы к диагностике и лечению острого уретрита у мужчин: результаты многоцентрового наблюдательного исследования / С.Н. Козлов, *С.В. Королев*, И.В. Андреева, А.Н. Беликов, А.В. Гринев, В.В. Евстафьев, Н.Н. Кирпичева, М.В. Сердюцкая, О.У. Стецюк, А.А. Фокин // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2011. – Т. 13. – № 1. – С. 4-24.
7. *Королёв С.В.* Современные представления о проблеме негонококковых уретритов у мужчин / С.Н. Козлов, *С.В. Королёв*, И.В. Андреева, О.У. Стецюк // *Клиническая дерматология и венерология.* 2011. – № 2. – 7-18.
8. *Королев С.В.* Тактика ведения пациентов с острым уретритом / *С.В. Королев*, С.Н. Козлов, *С.В. Королев*, И.В. Андреева, А.Н. Беликов, А.В. Гринев,

- В.В. Евстафьев, Н.Н. Кирпичева, М.В. Сердюцкая, О.У. Стецюк, А.А. Фокин // Андрология и генитальная хирургия, 2011. – № 2. –С. 118.
9. *Королев С.В.* Подходы к рациональному выбору антимикробных препаратов в андрологии / В.В. Рафальский, *С.В. Королев*, Л.В. Ходневич // Сборник лекций первого Всероссийского образовательного курса «Мужское здоровье» 19-21 июня 2007, Кисловодск. – 2007. – С. 96-100.
 10. *Королев С.В.* Сравнение эффективности доксициклина и азитромицина при хламидийном уретрите у мужчин: мета-анализ рандомизированных исследований / В.В. Рафальский, *С.В. Королев* // Consilium Medicum. – 2008. – Том 10. – № 4. – С. 89-94
 11. *Королев С.В.* Пути совершенствования антимикробной терапии уретритов у мужчин / В.В. Рафальский, К.С. Локшин, *С.В. Королев* // Дерматология: приложение к журналу Consilium Medicum. – 2008. – №2. – С. 50-55.
 12. *Korolev S.* Single-dose azithromycin vs 7 days doxycycline for chlamydia trachomatis urethritis in men: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials / V. Rafalskiy, *S. Korolev* // Abstracts of 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Barcelona, April 19-22, 2008. Session: Antimicrobial clinical trials [P1545].
 13. *Korolev S.* What do pharmacists recommend for men with acute urethritis symptoms: 2009 vs. 2003-2004 / *S. Korolev*, I. Andreeva, S. Kozlov, A. Fokin, E. Shal, D. Iliin, A. Muraviov, P. Bortulev // Abstracts of European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 10-13 April 2010, Vienna, Austria. Abstract #1026.