

На правах рукописи

Локтионова Светлана Ивановна

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ УВЕЛИЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ
КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ
У БЕРЕМЕННЫХ**

14.00.25-фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Курск – 2008

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Филиппенко Николай Григорьевич**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Провоторов Владимир Яковлевич**

кандидат медицинских наук **Толмачев Николай Егорович**

Ведущая организация:

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита состоится «23» октября 2008 г. в «15-00» часов на заседании диссертационного совета Д 208.039.03 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО КГМУ Росздрава.

Автореферат разослан «22» сентября 2008 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Пашин Е.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Одной из актуальных проблем современной фармакологии, урологии, нефрологии, акушерства и гинекологии является лечение инфекций мочевыводящих путей у беременных (Vercaign L.M. et all, 1994).

Острый гестационный пиелонефрит вышел на второе место по частоте среди экстрагенитальных заболеваний у беременных, что определяет его значение среди факторов, влияющих на исходы беременности и родов (Чилова Р.А., 2005; Nowicki В., 2002). Большинство проводимых исследований выявлено, что причиной амбулаторных инфекций мочевыделительной системы при беременности чаще всего является условно-патогенная микрофлора (Яковлев С.В., 2001; Сидоренко С.В., 2005; Рафальский В.В. с соавт., 2006). Лечение гестационного пиелонефрита должно быть патогенетически обоснованным. Это касается не только проведения рациональной антибиотикотерапии, но, прежде всего, принципа восстановления нарушенной уродинамики. Как правило, стартовая антибактериальная терапия гестационного пиелонефрита является эмпирической (Елманов И.В., 1997). Адекватная антибактериальная эмпирическая терапия базируется на знании типичных возбудителей данного заболевания и уровня их резистентности к антибиотикам, что делает необходимым проведение микробиологического мониторинга. На сегодняшний день недостаточно данных по этиологической структуре и чувствительности основных возбудителей гестационного пиелонефрита к антибиотикам на региональном уровне, что может негативно отразиться на рациональном назначении антимикробных средств (Страчунский Л.С. с соавт., 2000; Naber K.G. et all, 2001).

Необоснованность и нерациональность антибактериальной терапии являются факторами, приводящими к хронизации процесса и нарушениям иммунорегуляторных механизмов. В связи с вышеизложенным, возрастает актуальность применения фитотерапевтических агентов, которые в большинстве случаев крайне редко вызывают нежелательные побочные реакции, а в комбинации с антибактериальными препаратами потенцируют лечебный эффект последних (Перепанова Т.С., 2005).

На настоящем этапе развития отечественного здравоохранения в условиях недостаточного финансирования принципы рациональной антибиотикотерапии должны сопровождаться экономическим анализом и обоснованием выбора того или иного антибактериального препарата (Омельяновский В.В. с соавт., 2001). Все это приводит к тому, что клинические показатели рассматриваются в неразрывной связи с экономическими. Этим занимается фармакоэкономика, которая позволяет выявить не только клинически, но и экономически обоснованные схемы и методики лечения заболевания из широкого круга возможностей современной медицины. Данные положения послужили основой для проведения нашей работы.

Цель работы: изучение клинической эффективности комплексного лечения гестационного пиелонефрита у беременных женщин с использованием одного из антибактериальных препаратов в сочетании с растительным уросептиком канефроном Н. Клиническое, микробиологическое и фармакоэкономическое обоснование выбора антибактериального препарата в комбинированной терапии неструктивного гестационного пиелонефрита.

Задачи исследования:

1. Изучить локальный спектр возбудителей инфекций мочевыводящих путей и уровень их резистентности к наиболее часто используемым антибактериальным препаратам при беременности путем ретроспективного анализа амбулаторных карт беременных.

2. Провести сравнительное изучение клинико-микробиологической эффективности комплексной эмпирической антибактериальной терапии гестационного пиелонефрита с использованием одного из антибактериальных препаратов (амоксициллина, амоксициллина/клавуланата, цефалексина моногидрат или цефуроксима аксетила) и растительного уросептика канефрона Н.

3. Провести фармакоэкономический анализ используемых схем эмпирической антибактериальной терапии гестационного пиелонефрита в МЛПУЗ «Родильный дом г. Орла», ОГУЗ «Орловский родильный дом», урологическом отделении ОГУЗ «Орловская областная клиническая больница».

4. Изучить фармакоэпидемиологию антибактериальных препаратов в лечении гестационного пиелонефрита, назначаемых врачами акушерами-гинекологами, урологами, нефрологами в МЛПУЗ «Родильный дом г. Орла», ОГУЗ «Орловский родильный дом», урологическом отделении ОГУЗ «Орловская областная клиническая больница», МЛПУЗ «Городская больница скорой медицинской помощи им. Семашко». Оценить фармакотерапевтическую рациональность предложенных режимов антибактериальной терапии.

5. Разработать практические рекомендации для врачей с целью оптимизации антибактериальной терапии гестационного пиелонефрита, с учетом региональной структуры возбудителей инфекций мочевыводящих путей, их резистентности, клинической эффективности и фармакоэкономического анализа.

Научная новизна:

1. Впервые проведена оценка структуры уропатогенов у беременных женщин, изучена их резистентность к антибактериальным препаратам в г. Орле.

2. Проведена сравнительная оценка клинико-микробиологической и фармакоэкономической эффективности различных схем применения антибактериальных препаратов в сочетании с уросептиком канефроном Н у пациенток с недеструктивным гестационным пиелонефритом легкой и средней степени тяжести.

3. Проведена оценка адекватности режимов антибактериальной терапии гестационного пиелонефрита среди врачей, занимающихся данной проблемой.

4. На основе полученных данных разработаны рекомендации для лечебно-профилактических учреждений по выбору антибактериальных препаратов для эмпирической терапии гестационного пиелонефрита.

Практическая ценность работы

Дана сравнительная оценка фармакологической и фармакоэкономической эффективности антибактериальной терапии гестационного пиелонефрита на основе одного из антибактериальных препаратов и уросептика канефрона Н. Разработанные в период исследования клинические и фармакоэкономические подходы позволяют оптимизировать комплексную антибактериальную терапию

гестационного пиелонефрита: повысить клиническую, микробиологическую эффективность эмпирической антибактериальной терапии, снизить материальные затраты на проводимое лечение.

Положения, выносимые на защиту

1. Микробиологический спектр возбудителей инфекций мочевыводящих путей у беременных женщин, находившихся на лечении в МЛПУЗ «Родильный дом г. Орла», ОГУЗ «Орловский родильный дом», урологическом отделении ОГУЗ «Орловская областная клиническая больница» в большинстве случаев представлен Gr (-) условно-патогенными микроорганизмами, в основном, E. coli.

2. Высокий уровень резистентности основных уропатогенов к аминопенициллинам требует ограничения применения их в терапии инфекций мочевыводящих путей у беременных женщин.

3. В лечении пациенток с недеструктивным гестационным пиелонефритом наиболее эффективны фармакотерапевтические режимы, содержащие амоксициллина/клавуланат в сочетании с уросептиком канефроном Н, что нужно учитывать при составлении Формуляра лекарственных средств в нефрологическом, урологическом, гинекологическом отделениях больниц.

4. Путем анкетного анализа установлено, что в значительном числе случаев проводимая фармакотерапия гестационного пиелонефрита не являлась рациональной: применялись малоэффективные, в отдельных случаях не рекомендуемые в период гестации антибактериальные препараты, часто был не обоснован парентеральный путь их введения, отсутствовали своевременная микробиологическая верификация возбудителей инфекций мочевыводящих путей и определение уровня их резистентности к антибактериальным препаратам.

Внедрение результатов в практику. Практические рекомендации, разработанные в диссертации, используются в работе клинических отделений МЛПУЗ «Родильный дом г. Орла», ОГУЗ «Орловский родильный дом», МЛПУ «Поликлиника № 1», г. Орла; МУЗ «Городская больница № 1», г. Курска; МЛПУ «ЦРБ г. Дмитровска» Орловской области; МУЗ «Болховская ЦРБ» Орловской области, а также в учебном процессе кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ГОУ ВПО «Курского государственного медицинского

университета Росздрава» и кафедры фармакологии и биологической химии «Орловского государственного университета».

Публикации: по теме работы опубликовано 11 работ, из них 1 статья в издании, рекомендуемом ВАК.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на 72-й межвузовской научной конференции студентов и молодых ученых (Курск, 2007), 72-й научной конференции КГМУ и сессии Центрально-Черноземного научного центра РАМН (Курск, 2007), на межкафедральной научно-практической конференции кафедр клинической фармакологии и фармакотерапии, общей фармакологии, акушерства и гинекологии ФПО, эндокринологии и диабетологии, общественного здоровья и здравоохранения ФПО, инфекционных болезней, управления экономики фармации, фармации ФПО, фармацевтической и токсикологической химии с курсом аналитической химии КГМУ (Курск, 15 мая 2008 г.).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 143 страницах текста компьютерного набора, включает в себя обзор литературы, материалы и методы исследования, 4 главы результатов собственного исследования, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы, представленный 124 отечественными и 98 зарубежными источниками, и приложения. Текст иллюстрирован 24 таблицами и 21 рисунком.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

1. Методы оценки клинических, лабораторно-инструментальных показателей у больных гестационным пиелонефритом

Методика выполнения общего анализа крови, мочи, биохимического анализа крови были стандартными. Микробиологическое исследование мочи проводилось в бактериологических лабораториях стационаров. Для исследования использовали среднюю порцию мочи, доставляемую не позднее 2 часов с момента сбора. Методики культурального исследования мочи во всех лабораториях были унифицированы и соответствовали приказу МЗ СССР от 22 апреля

1985 г. Определение чувствительности выделенных микроорганизмов проводили диско-диффузионным методом с использованием стандартных дисков антибиотиков НИИ ЭМ (Россия, Санкт-Петербург) на агаре к ампициллину, амоксициллину, амоксициллину/клавуланату, ко-тримоксазолу, нитрофурантоину, цефуроксиму, цефалексину, цефотаксиму.

Ультразвуковое исследование органов мочеполовой системы проводилось с использованием стационарных сканеров: STL – 310 «Shinasonic», LOGIQ 5 EXPERT; абдоминальным, вагинальным датчиками. При оценке состояния почек учитывали расположение, дыхательную подвижность, состояние паранефрия, четкость и равномерность контура почек, размеры, толщину паренхимы, эхоструктуру паренхимы, состояние чашечно-лоханочной системы, а также наличие и характер дополнительных эхоструктур. При решении вопроса о выраженности ретенции чашечно-лоханочной системы опирались на данные доплерографической сонографии почечных сосудов, симметричность дилатации ЧЛС, а также симметричность выбросов мочи из устьев мочеточников. Исследуя мочевой пузырь анализировали его емкость, форму, четкость контура, толщину стенки, эхогенность содержимого.

Оценку качества жизни пациенток проводили с использованием опросника САН (оперативная оценка самочувствия, активности и настроения). Опросник состоял из 30 пар противоположных характеристик, по которым респондента просили оценить свое состояние. Каждая пара представляет собой шкалу, на которой испытуемый отмечал степень актуализации той или иной характеристики своего состояния. Полученные баллы группировались в соответствии с ключом в три категории и подсчитывалось количество баллов по каждой из них. Самочувствие (С): 1, 2, 7, 8, 13, 14, 19, 20, 25, 26. Активность (А): 3, 4, 9, 10, 15, 16, 21, 22, 27, 28. Настроение (Н): 5, 6, 11, 12, 17, 18, 23, 14, 19, 30. Полученные результаты по каждой категории делились на 10. Средний балл шкалы равен 4. Оценки, превышающие 4 балла, говорили о благоприятном состоянии испытуемого, оценки ниже 4 свидетельствовали об обратном. Нормальные оценки состояния лежат в диапазоне 5-5,5 баллов.

2. Методика фармакоэкономического анализа

Для оценки фармакоэкономической эффективности использовался метод затратной эффективности (cost - effectiveness analysis). Рассчитывали коэффициенты затратной эффективности для каждой схемы антибактериальной терапии ГП, с учетом суточной дозы АБ.

3. Методика фармакоэпидемиологического исследования

Оценку структуры назначения антибактериальных препаратов для лечения ГП проводили методом анкетирования врачей: урологов, нефрологов, акушеров-гинекологов, терапевтов ЛПУ г. Орла. В ходе исследования, в соответствие с поставленными в исследовании целями и задачами, была использована специально разработанная автором анкета по фармакоэпидемиологии.

4. Статистическая обработка полученных результатов

Статистическую обработку всех полученных результатов проводили с вычислением средних арифметических показателей, их стандартных отклонений. Использовали методы параметрической и непараметрической статистики. С условием нормальности распределения исследуемых показателей применяли методы параметрической статистики: парный t-тест Стьюдента; при статистической обработке 3 и более групп исследуемых показателей использовали t-тест Стьюдента для независимых выборок с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Статистический анализ по качественным признакам проводили с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетсена. Различия в исследуемых показателях считались статистически достоверным при $p < 0,05$.

Клиническая характеристика пациенток

Всего проведено обследование и лечение 147 пациенток с ГП, из которых были сформированы 4 равноценные группы наблюдения. Критериями стратификации были: возраст пациенток, степень лейкоцитоза, уровень гипертермии. Работа выполнялась как простое рандомизированное исследование в параллельных группах пациентов. Фармакотерапия включала один из пероральных антибактериальных препаратов и уросептик канефрон (Канефрон Н, Bionorica

GmbH), в дозировке 2 драже три раза в сутки. В исследовании использовались следующие антибиотики: амоксициллин (Амоксициллин, Биохимик) по 500 мг три раза в сутки, амоксициллина/клавуланат (Амоксиклав, Lek Pharma) по 625 мг три раза в сутки, цефалексина моногидрат (Цефалексин, Hemofarm) по 500 мг четыре раза в сутки и цефуроксима аксетил (Зиннат, Glaxo-Wellcome) по 250/500 мг два раза в сутки. Пациенты 1-й группы получали антибактериальную терапию ГП в составе: амоксициллина и канефрона Н (n=40); пациенты 2-й группы - амоксициллина/клавуланата и канефрона Н (n=36); пациенты 3-й группы - цефалексина моногидрата и канефрона Н (n=37); пациенты 4-й группы - цефуроксима аксетила и канефрона Н (n=34).

Критериями включения пациенток с ГП в исследование были: беременность 10 и более недель; возраст беременной 15 - 40 лет; клинические симптомы ГП: боль в поясничной области, гипертермия без потрясающих ознобов; лейкоцитурия в общем анализе мочи - 10 и выше в поле зрения.

Критериями исключения служили: признаки тяжелого серозного пиелонефрита (гипертермия 38°C и более, потрясающие ознобы, лейкоцитоз периферической крови выше $15 \times 10^9/\text{л}$ с уровнем палочкоядерных нейтрофилов более 10%) или подозрение на гнойный ГП; предшествующая антибиотикотерапия (менее 2 месяцев); инфекционно-воспалительные заболевания органов половой системы в стадии обострения; местные осложняющие факторы: нарушение уродинамики, инородные тела мочеполовой системы, предшествующие операции на органах мочеполовой системы; системные заболевания. Все пациентки получали лечение в условиях стационара, назначалась эмпирическая антибактериальная терапия до получения результатов микробиологического исследования мочи. По их результатам осуществлялась ее коррекция: в случае положительной клинической динамики заболевания, чувствительности выявленного возбудителя к антибактериальному препарату, использовавшемуся для эмпирической терапии, лечение продолжали этим же препаратом; если же возбудитель был к нему резистентен, и были признаки отсутствия клинической эффективности, то пациентку переводили на другой антибактериальный препарат.

Динамика наблюдения пациенток с ГП представлена в табл. 1.

Таблица 1

План обследования пациенток с ГП

Диагностическое мероприятие	0*	1	2	3	4
Сбор анамнеза	+				
Оценка жалоб	+	+	+	+	+
Оценка качества жизни	+		+	+	+
Физикальное обследование	+	+	+	+	+
Общий анализ мочи	+		+	+	+
Общий анализ крови	+			+	
Биохимический анализ крови	+				+
УЗИ органов мочевыделительной системы	+		+	+	+
Микробиологическое исследование мочи с определением чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам	+			+	+

* Этапы обследования: точка 0 - включение в исследование; 1 - 2 сутки лечения; 2 - 7 сутки лечения; 3 – 10 - 14 сутки лечения (при выписке); 4 – 25 – 30 сутки после выписки.

Эффект лечения оценивали количеством больных в % (уровень достижения целевых показателей лечения), у которых наступало полное исчезновение основных клинических синдромов к 10 дню проводимой терапии: отсутствовал болевой синдром, оценка САН более 5 баллов по каждому критерию, температура тела не более $36,9^{\circ}\text{C}$, лейкоцитоз периферической крови не более $8,0 \times 10^9/\text{л}$, уровень палочкоядерных нейтрофилов не более 6%, нормализация общего анализа мочи. Кроме того, критерием исключения служили случаи замены антибактериального препарата ввиду его неэффективности.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

1. Структура возбудителей инфекций мочевыводящих путей у беременных и показатели их резистентности к антибактериальным препаратам по данным метаанализа

По итогам ретроспективного анализа амбулаторных карт беременных женских консультаций г. Орла проанализированы 1590 результатов микробиологического исследования мочи с определением чувствительности к АБ. Воз-

будители в значимом титре были выделены в 1250 случаях (79%), в остальных 340 (21%) - моча оказалась стерильной. Структура выделенных микроорганизмов по результатам метаанализа представлена в табл. 2.

Таблица 2

Структура микроорганизмов по данным ретроспективного анализа результатов микробиологического исследования мочи беременных

Уропатоген	%	Уропатоген	%
<i>E. coli</i>	70	<i>S. saprophyticus</i>	3
<i>K. pneumoniae</i>	7	<i>S. epidermidis</i>	3
<i>E. aerogenes</i>	3	<i>S. aureus</i>	2
<i>E. faecalis</i>	5	<i>P. vulgaris</i>	2
<i>S. haemolyticus</i>	4	Другие	1

По итогам ретроспективного анализа результатов микробиологического исследования мочи мы могли заключить, что структура уропатогенов беременных в г. Орле сходна с данными других подобных исследований (Рафальский В.В. с соавт., 2004). Основными уропатогенами были представители семейства Enterobacteriaceae (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*), которые составляли более 75% всего микробиологического спектра мочи беременных. Однако имели место и особенности структуры возбудителей ИМП у беременных. В ходе исследования было выявлено, что представители семейства Micrococaceae рода *Micrococcus*: *E. aerogenes* и *E. faecalis* составляли 8% в спектре уропатогенов, что можно отнести к особенностям локальной структуры возбудителей ИМП в Орле.

Оценивая уровень антибиотикорезистентности основных уропатогенов, выявленных в ходе ретроспективного анализа амбулаторных карт беременных в г. Орле, мы пришли к выводу об их сходстве с данными проведенных ранее подобных исследований (Рафальский В.В. с соавт., 2004; Страчунский Л.С. с соавт., 2005). Наибольший интерес представлял факт антибиотикорезистентности *E. coli*, как основного возбудителя ИМП. Уровни антибиотикорезистентности к ампициллину и амоксициллину составили 37% и 30% соответственно. Считается, если уровень резистентности возбудителя к антибиотику в регионе более 10%, то требуется ограничение его использования (Рафальский В.В. с соавт., 2006). Таким образом, применение незащищенных аминопенициллинов в лече-

нии ИМП у беременных в условиях г. Орла является необоснованным ввиду высокой антибиотикорезистентности *E. coli* – основного уропатогена, вызывающего развитие ИМП. Другие же антибактериальные препараты (амоксициллина/клавуланат, цефалексина моногидрат, цефуроксима аксетил и цефотаксим) показали высокую активность *in vitro* по отношению к *E. coli*. Таким образом, анализируя уровень антибиотикорезистентности представителей семейства *Enterobacteriaceae* (как основных уропатогенов у беременных), мы пришли к заключению о том, что наиболее оптимальным антибактериальным препаратом для эмпирической терапии ИМП при беременности явился ингибиторзащищенный аминопенициллин – амоксициллина/клавуланат. Выбор в пользу данного антибиотика обусловлен также и высоким уровнем энтерококков в спектре уропатогенов, которые имеют природную резистентность к цефалоспориновым антибиотикам.

2. Клиническая эффективность комплексной антибактериальной терапии гестационного пиелонефрита

В каждой группе беременных с острым ГП проводилась комплексная антибактериальная терапия, включавшая канефрон Н и один из пероральных АБ, выбранного эмпирическим путем. При отсутствии признаков клинической и микробиологической эффективности проводимого лечения мы проводили замену антибиотика, и в дальнейшем исследовании эти женщины не участвовали. Всего за время лечения зарегистрировано 19 (13,6%) случаев, когда потребовалось сменить антибактериальный препарат. Во всех 4-х группах были случаи отсутствия клинической и микробиологической эффективности, однако большинство таковых было зарегистрировано в 1 и 3 группах, где пациентки получали амоксициллин и цефалексина моногидрат в сочетании с канефроном Н - 10 и 5 случаев соответственно. Причем, в 1 группе их было больше, чем в 3 (25% и 13,5% соответственно, $P < 0,01$), тогда как 2 и 4 группы существенно ниже отличались по их количеству (5,5% и 5,8%, $P > 0,05$). С учетом этого уменьшилось количество пациенток в группах наблюдения: 1 группа (n=30), 2 группа (n=34), 3 группа (n=32), 4 группа (n=32).

В табл. 3 приведены данные клинико-лабораторной эффективности антибактериального лечения ГП с учетом коррекции антибактериальной терапии по клиническим и микробиологическим показаниям.

Таблица 3

Динамика клинических и лабораторных показателей у беременных с ГП под влиянием комбинированной антибактериальной терапии

Показатели фармакотерапии M±σ		1 группа (n=30)			2 группа (n=34)		
		До лечения	10 сутки	p	До лечения	10 сутки	P
Болевой с-м, %		100	7	***	100	0	***
Оценка	С	2,5±0,3	4,8±0,2	**	2,9±0,4	5,2±0,2	**
	А	2±0,1	4,9±0,1	**	3,1±0,6	5,2±0,3	**
	Н	2,6±0,3	5,0±0,3	**	3,2±0,3	5,3±0,1	**
Температура тела, °С		37,5±0,1	36,7±0,3	**	37,8±0,2	36,5±0,4	**
Лейкоцитоз периферической крови × 10 ⁹ /л		9,8±1,9	6,2±1,3	**	9,6±2	5,8±1,2	**
Лейкоцитурия, %		100	20	***	100	2,8	***
Показатели фармакотерапии M±σ		3 группа (n=32)			4 группа (n=32)		
		До лечения	10 сутки	p	До лечения	10 сутки	p
Болевой с-м, %		100	3	***	100	0	***
Оценка	С	2,7±0,2	5,1±0,2	**	3±0,4	5,4±0,1	**
	А	2,5±0,2	4,9±0,3	**	2,8±0,2	5,3±0,3	**
	Н	3±0,2	5,0±0,2	**	3,1±0,3	5,5±0,2	**
Температура тела, °С		37,5±0,3	36,6±0,3	**	37,6±0,2	36,4±0,3	**
Лейкоцитоз периферической крови × 10 ⁹ /л		9,1±1,2	5,8±2,1	**	9,6±0,4	5,6±1,2	**
Лейкоцитурия, %		100	9,3	***	100	0	***

Примечание: достоверность различий * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001

Анализируя частоту и степень выраженности болевого синдрома, мы отметили, что наиболее значимое его уменьшение произошло во 2 и 4 группах к 5 суткам терапии (-47% и -50% соответственно), тогда как в 1 и 3 группах оно было менее выражено (P<0,05). Важно отметить, что к 10 суткам лечения динамика купирования болевого синдрома выглядела более однородно (сравнимо), однако степень снижения его была менее значительной в 1 группе по сравнению с остальными (P<0,05) (рис. 1).

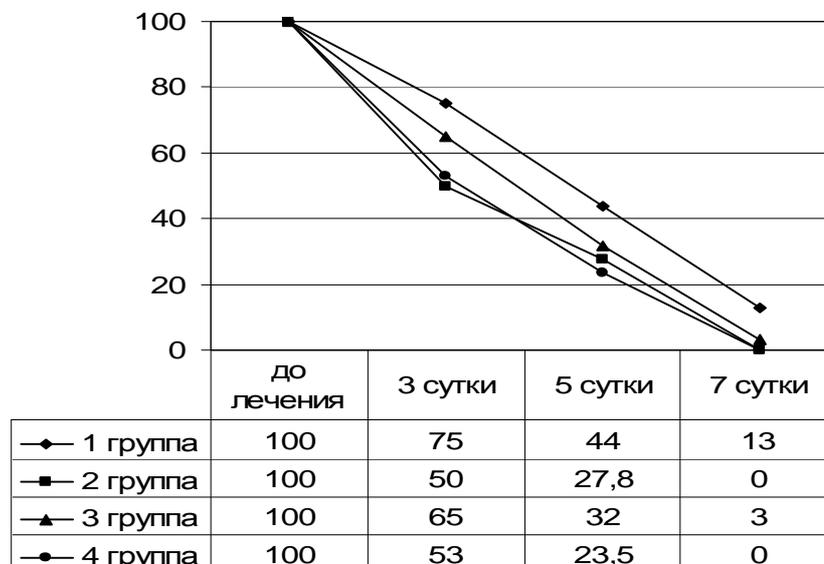


Рис. 1. Динамика частоты болевого синдрома в поясничной области (%) под влиянием лечения.

Уменьшение гипертермии, как показателя тяжести воспалительного процесса, также было различным: пациенты 2 и 4 групп к 5 суткам лечения имели одинаковое и более значительное снижение температуры тела (-1,6%), по сравнению с 1 и 3 группами ($P < 0,05$). Подобные изменения были отмечены нами и на 10 сутки терапии (рис. 2).

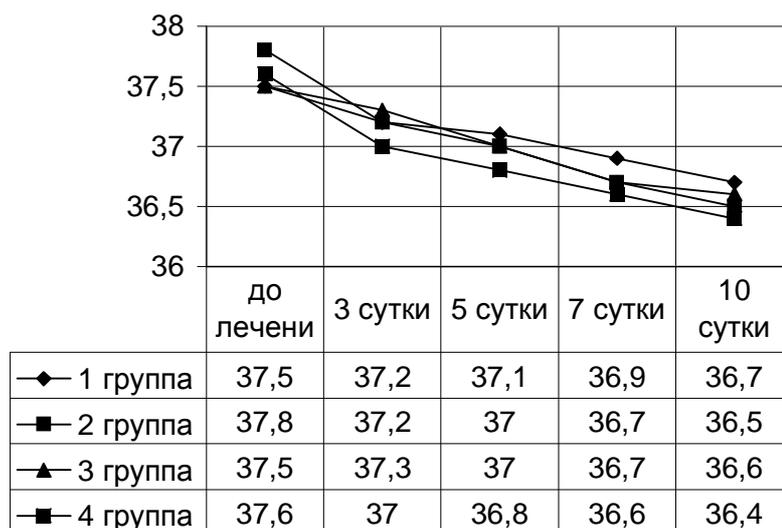


Рис. 2. Динамика температуры тела пациенток (°C) под влиянием комбинированной антибактериальной терапии.

При анализе динамики лейкоцитоза периферической крови к 5 суткам лечения мы выявили, что более значительное его снижение отмечалось в 4 груп-

пе, по сравнению с другими ($P < 0,05$), однако степень снижения лейкоцитоза крови во 2 и 4 группах пациенток была сопоставимой и достоверно большей, в сравнении с пациентками 1 и 3 групп ($P < 0,05$). Такое же соотношение сохранилось и на 10 сутки лечения.

К 3 суткам антибактериальной терапии клинически значимых изменений наличия лейкоцитурии в группах зафиксировано не было. К 10 суткам лечения только у пациенток 4 группы лейкоцитурия не была зарегистрирована, тогда как в других случаях она имела место и была более выражена в 1 и 3 группах (20% и 9,3% соответственно).

По итогам лечения минимальная средняя продолжительность курса антибактериальной терапии в группах наблюдения была у пациенток 2 и 4 групп и составила $10,6 \pm 0,7$ и $10 \pm 0,6$ суток соответственно.

При контрольном обследовании (25-30 сутки) были выявлены 6 пациенток с субклиническими признаками рецидива ИМП: три в 1 группе, две в 3 группе и 1 пациентка в 4 группе. Субъективных проявлений рецидива заболеваний среди пациенток всех групп наблюдения выявлено не было.

По итогам проведенного лечения и контрольного наблюдения, уровни достижения целевых показателей в лечении пациенток с ГП представлены в табл. 4.

Таблица 4

Структура пациенток с ГП достигших целевых показателей к 10 суткам комплексного антибактериального лечения (%)

Показатели	1 группа (n=40)	2 группа (n=36)	3 группа (n=37)	4 группа (n=34)		
				цефуроксима аксетил 500 мг/сут.	цефуроксима аксетил до 750 мг/сут	цефуроксима аксетил более 750 мг/сут
Уровень достижения целевых показателей (%)	30	95	46	90	93	98

Таким образом, с учетом эпидемиологических особенностей структуры возбудителей ИМП, уровня их антибиотикорезистентности в г. Орле, а также по итогам анализа клинической и микробиологической эффективности эмпирической антибактериальной терапии ГП, можно заключить, что наиболее оптимальным препаратом для лечения ГП являлся амоксициллина/клавуланат.

3. Фармакоэкономический анализ стоимости лечения пациенток с гестационным пиелонефритом. Стоимость комплексной антибактериальной терапии ГП за одни сутки была в пределах от 26,1 до 202,8 руб. Суммарная стоимость курса лечения колебалась от 287,1 до 2028 руб. Мы проводили фармакоэкономическое исследование методом «затраты – эффективность» для 6 схем антибактериального лечения ГП, рассчитывали коэффициент затратной эффективности. Эффект лечения определяли % больных, которые к 10 дню достигали целевых показателей лечения (табл. 5).

Таблица 5

Коэффициент затратной эффективности для схем антибактериальной терапии ГП

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа		
				цефуроксима аксетил 500 мг/сут.	цефуроксима аксетил до 750 мг/сут	цефуроксима аксетил более 750 мг/сут
Стоимость лечения, руб.	352,35	861,8	438	1255,6	1577	1979,3
Эффект лечения (%)	30	95	46	90	93	98
K_{eff}	11,7	9,07	9,52	14	17	20,2

Проведенный фармакоэкономический анализ по этому параметру показал, что терапия ГП на основе АК была экономически более рентабельной по

сравнению с другими антибиотиками, так как имела меньший коэффициент затратной эффективности – 9,07.

4. Фармакоэпидемиологическая структура назначения антибактериальных препаратов в лечении ГП в условиях г. Орла

При изучении результатов анкетирования по аспекту выбора врачей между оригинальными и генерическими АБ мнение респондентов разделилось приблизительно поровну: 38 врачей (46%) отдали свое предпочтение оригинальным препаратам, тогда как 45 специалистов (54%) - генерикам. В 54% случаев структура назначения АМП основана на использовании незащищенных аминопенициллинов (по торговым и международным непатентованным наименованиям). Применение последних не обосновано ввиду высоких показателей (более 30%) резистентности основных уропатогенов (*E. coli*, *K. pneumoniae*) к данным антибиотикам (по данным федеральных и нашего эпидемиологического исследований).

По итогам фармакоэпидемиологического исследования мы выявили, что в 12% случаев врачи назначали АБ (нитроксолин, нитрофурантоин, фосфомицин), которые ввиду их фармакокинетических особенностей (не накапливаются в необходимых концентрациях в паренхиме почки) не могут быть рекомендованы в лечении пиелонефрита (Яковлев С.В., 2000).

В процессе опроса был выявлен необоснованно высокий уровень назначения антибактериальных препаратов парентерально (до 75%) без учета степени тяжести ГП. Лишь 65% респондентов отметили необходимость микробиологического исследования мочи в качестве контроля антибиотикотерапии ГП.

По итогам анкетирования было выявлено, что выбор антибактериального препарата для эмпирической терапии ГП зависил от личных предпочтений врача (опыта, рекомендаций коллег), либо от фактического наличия ЛС в ЛПУ. Врачи в значительной мере не учитывали рекомендации национального формуляра в своей работе.

ВЫВОДЫ

1. На основании данных ретроспективного анализа амбулаторных карт беременных женщин женских консультаций г. Орла за 2005-2007 г. было выявлено, что спектр возбудителей инфекций мочевыводящих путей в 79% случаев представлен микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*), что соответствует структуре возбудителей амбулаторных форм инфекций мочевыводящих путей вообще. Вместе с тем была установлена локальная эпидемиологическая особенность – достаточно высокий уровень энтерококков в структуре уропатогенов беременных (8%).

2. По итогам метаанализа, высокий уровень антибиотикорезистентности (более 30%) представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*) к незащищенным аминопеницилинам (амоксициллину, ампициллину), а также природная резистентность энтерококков (*E. aerogenes*, *E. faecalis*) к цефалоспорином не позволяют рекомендовать их для лечения инфекций мочевыводящих путей у беременных.

3. Низкая антибиотикорезистентность основных уропатогенов (3,5-5,7%), а также чувствительность энтерококков к амоксициллину/клавуланату позволяет рекомендовать этот антибиотик в качестве препарата выбора для эмпирической антибактериальной терапии инфекций мочевыводящих путей у беременных.

4. Проведенное дифференцированное комбинированное антибактериальное лечение пациенток с серозными формами гестационного пиелонефрита одним из пероральных антибиотиков и растительным уросептиком показало, что более эффективными были комплексы, включавшие амоксициллина/клавуланат и цефуроксима аксетил с канефроном Н.

5. Сравнительный фармакоэкономический анализ применявшихся схем антибактериального лечения гестационного пиелонефрита показал, что применение амоксициллина/клавуланата в составе комплексной терапии гестационного пиелонефрита было экономически более рентабельным - коэффициент «затраты-эффективность» для него был минимальным - 9,07.

б. Фармакоэпидемиологическое исследование структуры назначения антибактериальных препаратов для лечения гестационного пиелонефрита в МЛПУЗ «Родильный дом г. Орла», ОГУЗ «Орловский родильный дом», урологическом отделении ОГУЗ «Орловская областная клиническая больница» позволило констатировать широкое назначение незащищенных аминопенициллинов в лечении гестационного пиелонефрита (54% случаев), применение препаратов (нитроксолина, фуроданина), которые по фармакокинетическим свойствам не могут быть рекомендованы в лечении пиелонефрита. Выявлен необоснованно высокий уровень (до 75%) парентерального назначения антибиотиков в случае гестационного пиелонефрита легкой и средней степени тяжести. Врачи нередко не учитывали рекомендации национального формуляра в выборе антибактериального препарата и основывались на своем опыте и рекомендациях коллег.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С учетом региональных особенностей и динамичности структуры возбудителей инфекций мочевыводящих путей, в том числе при беременности, рекомендуется осуществлять мониторинг уропатогенов и уровня их резистентности к антибактериальным препаратам в лечебно-профилактических учреждениях с целью своевременной коррекции и обоснования выбора антибактериальных препаратов для эмпирической антибактериальной терапии и составления формуляров лечебно-профилактических учреждений.

По фармакологическим, микробиологическим и фармакоэкономическим характеристикам наиболее обосновано и рекомендуется применение амоксициллина/клавуланата для эмпирической терапии гестационного пиелонефрита, который должен быть включен в формулярный список лекарственных препаратов лечебно-профилактических учреждений, осуществляющих лечение беременных женщин с гестационным пиелонефритом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Локтионова, С.И. Рецидивы инфекций мочевыводящих путей у беременных как следствие нерациональной антибиотикотерапии острого гестационного пиелонефрита / С.И. Локтионова, Н.Г. Филиппенко // Курский науч.-практ. вестн. – Курск. - 2007. - № 1. - С. 28-30.
2. Локтионова, С.И. Клинико-экономическая эффективность лечения острого неосложненного гестационного цистита / С.И. Локтионова, И.А. Ререкин // Сб. тр. 72-й науч. конф. КГМУ и сессии Центрально-Черноземного научного центра РАМН. – Курск, 2007. – Т. 2. – С. 231-232.
3. Локтионова, С.И. Значение Канефрона Н в комплексном лечении гестационного пиелонефрита / С.И. Локтионова, И.А. Ререкин // Сб. тр. 72-й науч. конф. КГМУ и сессии Центрально-Черноземного научного центра РАМН. – Курск, 2007. – Т. 2. – С. 229-230.
4. Локтионова, С.И. Характеристика микробиологического мониторинга мочи беременных / С.И. Локтионова // Материалы I Всерос. конф. молодых ученых, организованной Воронежской государственной медицинской академией им. Н.Н. Бурденко и Курским государственным медицинским университетом (16-17 февраля 2007 г.). – Воронеж, 2007. - С. 49-51.
5. Локтионова, С.И. Место полусинтетических аминопенициллинов в лечении инфекций мочевой системы при беременности / С.И. Локтионова, Н.Г. Филиппенко // Сб. работ, посвящ. 50-летию юбилею железнодорожной больницы в городе Орле. – Орел, 2007. – С. 84-85.
6. Локтионова, С.И. Гестационный пиелонефрит и течение беременности / С.И. Локтионова // Сб. работ, посвящ. 50-летию юбилею железнодорожной больницы в городе Орле. – Орел, 2007. – С. 86-87.
7. Локтионова, С.И. Условно-патогенные микроорганизмы в структуре возбудителей инфекций мочевыделительной системы при беременности / С.И. Локтионова // Молодежная наука и современность. 72-я итоговая межвузовская конференция студентов и молодых ученых: в 2 ч. Ч. 1. - Курск: КГМУ, 2007. - С. 78-79.
8. Локтионова, С.И. Роль Канефрона Н в профилактике инфекций мочевых путей у беременных в группах риска / С.И. Локтионова, Н.Г. Филиппенко, И.А. Ререкин // Тез. докл. 14 Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство» (16-20 апреля 2007 г., г. Москва). – М., 2007. – С. 140.

9. Локтионова, С.И. Сравнение клинической эффективности комплексной эмпирической терапии гестационного пиелонефрита с использованием амоксициллина/клавуланата / С.И. Локтионова, Н.Г. Филиппенко, И.А. Ререкин // Тез. докл. 14 Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство» (16-20 апреля 2007 г., г. Москва). – М., 2007. – С. 140.

10. Локтионова, С.И. Бессимптомная бактериурия в гестационном периоде / С.И. Локтионова // Психофармакология и биологическая наркологию. Спец. выпуск. Ч. 1: Фармакология-практич. здравоохран.: материалы 3 съезда фармакологов России (г. С.-Петербург, 23-27 сент. 2007). - 2007. – С. 1772-1773.

11. Локтионова, С.И. Антибактериальная химиотерапия серьезных форм гестационного пиелонефрита / С.И. Локтионова, И.А. Ререкин // Вестн. новых мед. технологий. – 2007. – Т. XIV, № 3. – С. 104-106.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ - антибактериальные препараты

АМП - антимикробные препараты

ГП - гестационный пиелонефрит

ИМП - инфекция мочевыводящих путей

K_{eff} – коэффициент затратной эффективности

ЛС - лекарственные средства

ЛПУ - лечебно-профилактическое учреждение

Лицензия ЛР № 020862 от 30.04.99 г.
Сдано в набор 19.09.2008 г. Подписано в печать 22.09.2008 г.
Формат 30x42¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Rom.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 1,0.
Тираж 100 экз. Заказ № 46А
Издательство Курского государственного медицинского университета
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

