

Ибупрофен по сравнению с фосфомицином при неосложненной инфекции мочевых путей у женщин: рандомизированное контролируемое исследование

Неосложненные инфекции мочевых путей (НИМП) являются частым патологическим состоянием, особенно в общей практике, где на них приходится до 25% назначений антибиотиков. Широкое применение антибиотиков, притом что большинство случаев НИМП являются спонтанно разрешающимися, приводит к повышению резистентности микроорганизмов, что представляет серьезную угрозу для системы здравоохранения. Кишечная палочка, которая является основным возбудителем НИМП, становится все более устойчивой к применяемым антибиотикам, тогда как создание новых противомикробных средств сокращается. Многие современные клинические руководства по первичной медицинской помощи по-прежнему рекомендуют антибиотики в качестве первой линии терапии НИМП, по крайней мере, в тех случаях, когда стандартные мероприятия не приводят к снижению выраженности симптомов. Поскольку инфекция мочевых путей часто разрешается самостоятельно, а ограничение назначений антибиотиков снижает уровень устойчивости микроорганизмов к ним, должны быть предприняты усилия по сокращению частоты применения этих препаратов при НИМП.

В проведенных ранее исследованиях оценивали эффективность плацебо по сравнению с лечением антибиотиками при НИМП, а также целесообразность их отсроченного назначения. Они продемонстрировали более длительное разрешение симптомов и более продолжительную бактериурию, однако без каких-либо серьезных осложнений при выжидательной тактике. Из качественных исследований и опросов известно, что многие женщины с инфекциями мочевых путей знают о потенциальных недостатках антибиотиков и согласны избежать или отложить их применение.

В пилотном исследовании было проведено сравнение симптоматического лечения ибупрофеном и антибиотикотерапии ципрофлоксацином у 79 женщин с НИМП. Несмотря на то что это исследование не обладало достаточной статистической мощностью для получения убедительных результатов, оно продемонстрировало, что ибупрофен не уступал антибиотикотерапии по частоте разрешения симптомов — 24 из 36 женщин выздоровели без назначения антибиотиков.

Целью настоящего исследования было установить, можно ли сократить применение антибиотиков при НИМП за счет симптоматического лечения ибупрофеном (резервируя антибиотикотерапию для женщин, которые обращаются повторно с ухудшением симптоматики или продолжающимися симптомами) без существенного увеличения выраженности симптомов, частоты рецидивов или осложнений.

Методы

Дизайн исследования и участники

Исследование ICUTI (Immediate versus Conditional treatment of Urinary Tract Infection) представляло собой двойное слепое рандомизированное многоцентровое клиническое испытание, в котором сравнивали эффективность терапии ибупрофеном и фосфомицином в двух параллельных группах. За период с февраля 2012 года по февраль 2014 года в 42 отделениях общей практики в северной Германии проводился систематический опрос женщин в возрасте 18–65 лет с типичными симптомами инфекции мочевых путей с целью получения согласия на участие в исследовании. Верхний возрастной предел был выбран с учетом того, что до 2013 года фосфомицин был одобрен только для пациентов в возрасте до 65 лет.

Критериями включения были: дизурия и/или частое мочеиспускание/наличие императивных позывов к мочеиспусканию с или без боли внизу живота.

Основные критерии исключения: любые признаки инфекции верхних мочевых путей (лихорадка, боль в пояснице); сопутствующие состояния, которые могли бы увеличить вероятность осложненного течения (например, беременность или заболевания почек); инфекции мочевых путей в течение последних двух недель; установка мочевого катетера. Также были исключены пациенты, уже получающие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) с целью обезболивания или антибиотики, лица с язвенной болезнью в анамнезе, тяжелыми острыми или обострениями хронических заболеваний.

Ход исследования

Всех женщин с симптомами острой инфекции мочевых путей последовательно опрашивали с целью определения критериев участия и исключения. Пациентки, соответствующие критериям отбора, заполняли анкету для оценки тяжести симптомов и нарушения активности. Затем они сдавали образец мочи для проведения экспресс-тестов, культурального исследования и теста на беременность. Участницам выдавали непомеченный пакет лекарственных средств, содержащий либо таблетки ибупрофена (3×400 мг в сутки в течение трех дней и гранулы плацебо в форме саше 1×1), либо фосфомицина трометамол (1×3 г и таблетки плацебо 3×3 в течение трех дней) в соответствии с рандомизацией. Женщинам рекомендовали повторно проконсультироваться с лечащим врачом, если симптомы сохранялись или ухудшались. В таких случаях по усмотрению врача общей практики могли быть назначены антибиотики с учетом результатов посева образца мочи, полученной на первом визите. Пациентки отмечали ежедневные симптомы и нарушения активности в дневниках. Медсестры собирали данные о симптомах, приеме препаратов и дальнейшем назначении антибиотиков с помощью телефонных звонков на 1, 3, 5 и 7-й день или до выздоровления. На 28-й день также собирались данные о назначении антибиотиков, побочных эффектах и рецидивах инфекций мочевых путей.

Критерии оценки

Две первичные конечные точки оценивали как преимущества, так и риски терапии: общее количество курсов антибиотиков за 28 дней (для терапии инфекции мочевых путей или других состояний) и тяжесть симптомов на протяжении первых 7 дней, измеренную как площадь под кривой суммарной оценки симптомов (дизурия, частота мочеиспускания/императивные позывы к мочеиспусканию, боль внизу живота). Каждый из симптомов оценивали по пятибалльной шкале от 0 (отсутствует) до 4 (сильный/частый) баллов. Результаты исследования могли быть оценены как положительные, если бы было показано превосходство оцениваемого подхода по первой первичной конечной точке и не меньшая эффективность (non-inferiority) — по второй.

Вторичные конечные точки включали частоту тяжелых нежелательных явлений, осложнений (инфекции мочевых путей с лихорадкой, пиелонефрит, септический синдром), всех неблагоприятных событий, рецидивов (после первоначального разрешения симптомов) до 28-го дня, а также в течение 6 и 12 мес; количество женщин с отсутствием симптомов на 4-й и 7-й день (суммарная оценка симптомов 0 баллов); показатель выраженности симптомов на 4-й и 7-й день; оценку снижения активности в период с 1-го по 7-й день по пятибалльной шкале (0–4 балла) с учетом времени, в течение которого работа или повседневная активность были нарушены из-за инфекции мочевых путей; количество принятых доз антибиотиков в расчете на одного пациента.

Результаты

Рандомизация и исходные характеристики

Популяция ИТТ (intention to treat, намерения лечения) включила 241 женщину, получавшую ибупрофен, и 243 пациентки, принимавшие фосфомицин.

Существенных отличий в исходных характеристиках между двумя группами не было. Отмечались незначительные различия по продолжительности симптомов: у 110 (46%) женщин в группе фосфомицина и 87 (36%) женщин в группе ибупрофена длительность симптомов превышала 2 дня; и частоте рецидивирующих инфекций мочевых путей: чаще у женщин в группе фосфомицина — 54 (23%) по сравнению с 42 (17%) в группе ибупрофена.

Первичные конечные точки

Количество курсов лечения антибиотиками в течение 28 дней было достоверно меньше в группе ибупрофена. Число всех курсов антибиотикотерапии в группе фосфомицина составило 283 (243 в качестве основного лечения, 34 дополнительных курса для лечения инфекции мочевых путей и шесть курсов, предписанных по другим причинам, таким как бронхит, средний отит) по сравнению с 94 в группе ибупрофена (81 для лечения инфекции мочевых путей и 13 по другим причинам). Приведенные данные свидетельствуют о снижении частоты назначения антибиотиков на 66,5% (95% доверительный интервал (ДИ) 58,8–74,4; $p < 0,001$).

На рисунке 1 показано распределение индивидуального количества курсов антибиотиков по рандомизированным группам. Несмотря на то что значительно большее количество женщин из группы ибупрофена получали антибиотики в последующем (21,2%), общее число пациенток из данной группы, которым назначили антибиотики, оказалось ниже на 64,7% ($p < 0,001$).

Как показано на рисунке 2, суммарная оценка тяжести симптомов снизилась в обеих группах в среднем с 6 баллов до начала лечения до менее чем 1 балла на седьмой день терапии.

На рисунке 3 показано распределение площадей под кривой общей выраженности симптомов в группах лечения. Соотношение площадей под кривой в группах ибупрофена и фосфомицина составило 140,5% (95% ДИ 125,4–157,3). То есть заранее установленный предел non-inferiority (125%) был превышен, в связи с чем пришлось отвергнуть гипотезу о не меньшей эффективности симптоматической терапии. При проведении анализа в соответствии с протоколом (per protocol) были получены аналогичные результаты.

Вторичные конечные точки

Результаты по всем вторичным конечным точкам, связанным с симптомами, свидетельствуют в пользу фосфомицина. В первые 4 дня бремя симптомов (площадь под кривой) в группе ибупрофена было значительно большим, чем в группе фосфомицина. Сходные результаты были получены при рассмотрении каждого из симптомов по отдельности (дизурия, частые мочеиспускания/императивные позывы, боль в животе).

При средней продолжительности симптомов 5–6 дней в группе ибупрофена они сохранялись приблизительно на один день дольше.

На 4-й день терапии у 129 (56%) женщин в группе фосфомицина и у 91 (39%) женщин в группе ибупрофена симптомы отсутствовали ($p < 0,001$). На 7-й день доля пациентов без симптомов выросла до 82 и 70% соответственно ($p < 0,001$). У женщин в группе ибупрофена отмечались незначительно повышенные показатели нарушения активности из-за инфекции мочевых путей, связанной как с их работой, так и обычной повседневной деятельностью. На 7-й день 2% женщин предъявляли жалобы на плохое самочувствие в течение большей части дня или постоянно.

Анализ в подгруппах

Среди женщин с положительным результатом посева мочи количество курсов антибиотикотерапии из расчета на одну пациентку составило 0,49 в группе ибупрофена и 1,18 в группе фосфомицина, что соответствует снижению на 58,5% (95% ДИ 49,8–67,0; $p < 0,001$).

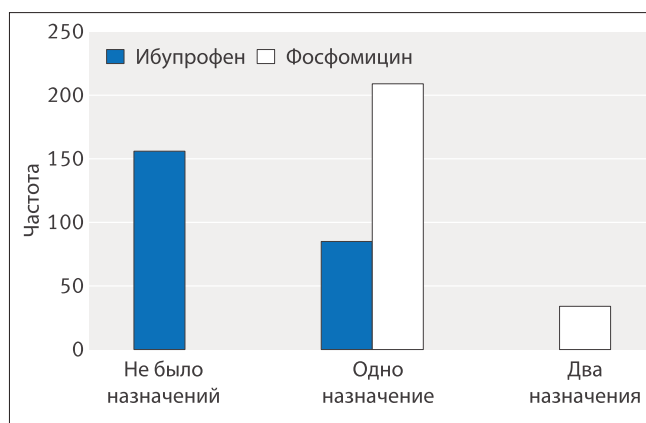


Рис. 1. Общее количество назначений антибиотиков в группах лечения в течение 28 дней (популяция ИТТ)

У женщин с отрицательным результатом посева количество курсов антибиотикотерапии из расчета на одного пациента составило 0,10 в группе ибупрофена и 1,11 в группе фосфомицина, то есть снижение составило 90,7% (95% ДИ 74,3-99,9; $p < 0,001$).

Тяжесть симптомов у больных с отрицательными результатами посева мочи между группами достоверно не отличалась, в то время как у пациентов с положительными результатами группа ибупрофена вновь продемонстрировала более значительную тяжесть симптомов. В отличие от группы ибупрофена в группе фосфомицина не было отмечено никакой разницы по тяжести симптомов между женщинами с положительными и отрицательными результатами посева мочи.

Безопасность

Количество осложнений различалось между группами: было зарегистрировано пять случаев пиелонефрита в группе ибупрофена и один случай в группе фосфомицина ($p=0,12$). Женщины, у которых развился пиелонефрит, изначально имели более высокую оценку выраженности симптомов – в среднем 7,5 против 6 баллов. Пять женщин с пиелонефритом обратились за консультацией к своим врачам общей практики с симптомами инфекции верхних мочевых путей (лихорадка, боль в пояснице) в первые семь дней, а одна пациентка – на 16-й день. Все женщины получали лечение амбулаторно и полностью выздоровели.

Частота рецидивов инфекции мочевых путей была сопоставима в обеих группах. Однако достоверно большее количество рецидивов отмечалось в группе фосфомицина, чем ибупрофена, после 14-го дня (11 vs 6%; $p=0,049$). Из них имели в анамнезе рецидивирующие инфекции мочевых путей 36% женщин (5 из 14) в группе ибупрофена и 60% (16 из 27) в группе фосфомицина. Напротив, в группе ибупрофена у большего количества женщин были ранние рецидивы (до 14-го дня), но это различие не было статистически значимым (5 vs 3%, $p=0,18$).

Не было отмечено существенных различий между группами по частоте неблагоприятных событий, не связанных с инфекцией мочевых путей. В группе фосфомицина 57/243 женщин сообщили о 64 неблагоприятных явлениях, в группе ибупрофена – 42/241. Желудочно-кишечные симптомы (тошнота, диарея) чаще отмечались в группе фосфомицина (15 против 6). Такие осложнения, как сыпь и молочница, встречались в единичных случаях.

У 4 пациенток в группе ибупрофена зафиксированы тяжелые нежелательные явления, требовавшие госпитализации, но только один случай (желудочно-кишечное кровотечение) был потенциально связан с приемом лекарственного средства. У этой женщины оказались не диагностированные ранее язва желудка и алкогольный гепатит.

Обсуждение

Стартовая симптоматическая терапия ибупрофеном сократила общее количество курсов лечения антибиотиками у женщин с НИМП на 67% по сравнению с незамедлительной терапией фосфомицином, однако такая стратегия привела к повышению тяжести симптомов и росту количества случаев пиелонефрита. Тем не менее две трети женщин в группе ибупрофена выздоровели без лечения антибиотиками. В течение 28 дней 34% женщин из группы ибупрофена получали лечение антибиотиками в связи с продолжающимися или усугубляющимися симптомами по сравнению с 14% в группе фосфомицина. Эти результаты соответствуют данным, полученным ранее в пилотном исследовании.

В приведенном исследовании более низкое потребление антибиотиков в группе ибупрофена было достигнуто ценой более высокой выраженности симптомов в первые

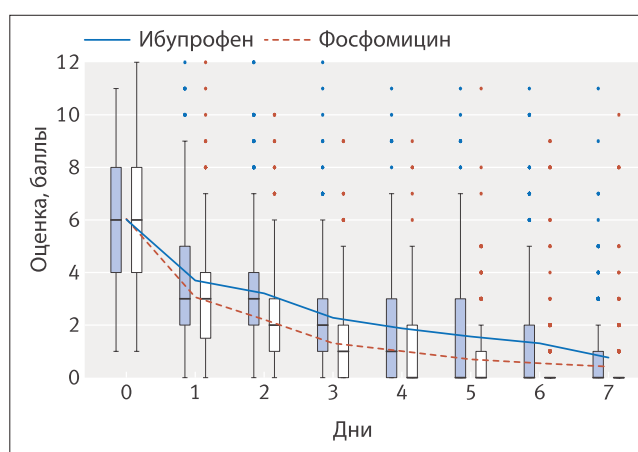


Рис. 2. Общая оценка выраженности симптомов (дизурия, частое мочеиспускание/императивные позывы, боль внизу живота) в течение первых 7 дней в группах лечения (популяция ИТТ)

семь суток с соотношением площадей под кривой 140%. Хотя, по имеющимся сведениям, ибупрофен ранее не сравнивали с плацебо у женщин с инфекцией мочевых путей, вероятно, он эффективен с точки зрения облегчения симптоматики. В данном исследовании 67% женщин из группы ибупрофена выздоровели без использования антибиотиков. В проведенном ранее рандомизированном контролируемом испытании, посвященном сравнению эффективности плацебо и антибиотиков в терапии НИМП, в группе плацебо выздоровели 54% участников. В другом подобном исследовании 28% женщин излечились без применения каких-либо антибиотиков в течение недели.

Что касается безопасности, то в группе ибупрофена было зафиксировано большее количество случаев пиелонефрита. Такая же тенденция наблюдалась по частоте ухудшения симптомов, инфекций мочевых путей с лихорадкой и ранних рецидивов (до 14-го дня). Существует немного данных об эпидемиологии пиелонефрита. В метаанализе рандомизированных контролируемых исследований, сравнивавших плацебо с антибиотиками, заболеваемость пиелонефритом варьировала в пределах 0,4-2,6%. Заболеваемость пиелонефритом в группе ибупрофена в данном исследовании была сравнительно высокой (2,1%). Поскольку исследование не было спланировано таким образом, чтобы обнаружить существенные различия в отношении риска развития пиелонефрита, остается неясным, является ли это случайностью, обусловлено отсутствием лечения антибиотиками или же влиянием ибупрофена на мочеполовую систему. Необходимы дальнейшие исследования этого вопроса.

В рассматриваемом исследовании ибупрофен использовали для облегчения симптомов инфекции мочевых путей. Наличие дополнительного антимикробного действия ибупрофена в отношении *E. coli* было высказано Obad и соавт., однако данное предположение еще не подтверждено. В настоящее время эту же гипотезу рассматривают Vik с коллегами.

Рецидивы инфекций мочевых путей (с 14-го по 28-й день) были более частыми в группе фосфомицина. Возможно, это связано с тем, что большее количество женщин с исходно рецидивирующей инфекцией мочевых путей были рандомизированы в группу фосфомицина. Кроме того, антибактериальная терапия может способствовать развитию рецидивов инфекций мочевых путей. В недавно проведенном исследовании было показано, что женщины с бессимптомной бактериурией, получавшие антибиотики, в последующие 12 мес имели существенно более высокий риск симптомной инфекции мочевых путей по сравнению с пациентками, которые антибиотики не получали.

Для валидности и соответствия рутинной общей практике был выбран симптоматический подход, что созвучно с требованиями руководств по оказанию первичной медицинской помощи. Поэтому исследователи не стали ждать результатов посева мочи перед рандомизацией, и женщины с отрицательными результатами посева мочи тоже были включены в исследование. Результаты оценки симптомов и анализов мочи, в том числе количество отрицательных посевов мочи на момент включения, сопоставимы с данными других исследований. Анализ в подгруппах в зависимости от результатов посева мочи показал достоверные отличия по обоим первичным конечным точкам в группе ибупрофена: у женщин с отрицательными результатами отмечалась значительно меньшая тяжесть симптомов, а у пациенток с положительными результатами достоверно сократилось использование антибиотикотерапии.

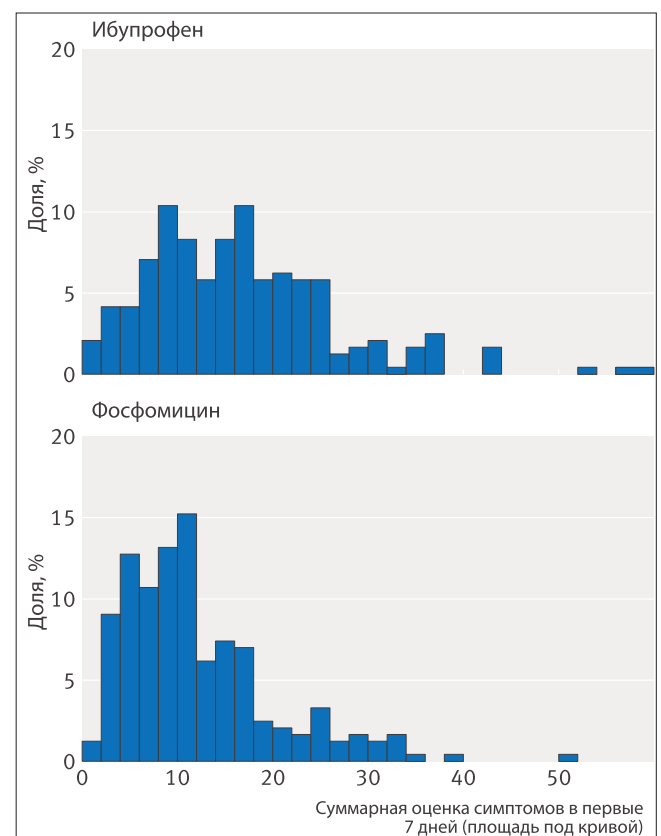


Рис. 3. Распределение площадей под кривой общей оценки выраженности симптомов (дизурия, частое мочеиспускание/императивные позывы, боль внизу живота) в течение первых 7 дней в группах лечения (популяция ИТТ)

Полученные данные свидетельствуют о том, что результаты посева мочи в значительной степени позволяют прогнозировать индивидуальные преимущества назначения антибиотиков, хотя значительная часть пациенток с положительными результатами вовсе не нуждались в применении антибиотиков. Такой критерий, как наличие бактериального роста, было бы целесообразно включить в будущие стратегии антибиотикотерапии, что позволит сократить количество назначений данных препаратов. С появлением достаточно надежных экспресс-тестов время до начала целенаправленной терапии может быть сокращено по сравнению с обычным микробиологическим исследованием, результаты которого обычно доступны только через несколько дней. Европейские исследования по изучению эффективности такого теста для инфекций мочевых путей продемонстрировали, что результаты могут быть получены уже через 24 ч. Дальнейшие исследования помогут уточнить, какие женщины с положительными результатами посева нуждаются в назначении антибиотиков, а каким достаточно симптоматической терапии.

Общая частота нежелательных явлений была сравнительно низкой в обеих группах. Единственным серьезным неблагоприятным событием, связанным с приемом ибупрофена, был случай желудочно-кишечного кровотечения у женщины, страдающей алкоголизмом и алкогольноиндуцированным гепатитом. Хотя у здоровых молодых женщин вероятность развития данного осложнения крайне низкая, его риск следует тщательно оценивать перед назначением ибупрофена.

Выводы

Результаты проведенного исследования опровергают гипотезу о не меньшей эффективности стартового симптоматического лечения НИМП, поэтому авторы не считают возможным рекомендовать широкое применение ибупрофена в качестве первой линии терапии. Тем не менее такой вариант лечения можно обсудить с пациентками с легкой и умеренной выраженностью симптомов НИМП с целью совместного принятия решения относительно лечения или в рамках стратегии отсроченного назначения антибиотикотерапии. Необходимы дальнейшие исследования для выявления тех пациенток, у которых симптоматическое лечение будет достаточным. Такой подход позволит значительно сократить применение антибиотиков, по крайней мере, у женщин с легкими и умеренными симптомами НИМП, в частности, с отрицательными результатами культурального исследования.

Список литературы находится в редакции.
Статья напечатана в сокращении.

Перевод с англ. Вячеслава Килимчука

ВМЖ 2015;351: h6544