

УДК 618.3-06:616.62-008.87-085

Лечение инфекций нижних отделов мочевыводящих путей у беременных

С. Кречмери¹, Дж. Хромек², Д. Демесова²¹ Отдел гериатрии, Медицинский факультет университета Комениуса, Братислава, Словакия² Отдел медицины № 4, Медицинский факультет университета Комениуса, Братислава, Словакия

Переведена и печатается с согласия авторов и редакции «International Journal of Antimicrobial Agents» 2001; 17:279-82.

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одними из наиболее распространенных осложнений беременности. Приблизительно у 20–40% женщин с асимптоматической бактериурией во время беременности развивается пиелонефрит. В связи с этим всем беременным женщинам во время их первого посещения женской консультации должно проводиться культуральное исследование мочи. В представленном клиническом исследовании, сравнивавшем лечение одной дозой фосфомицина трометамола (3 г) с трехдневным курсом лечения цефтибутеном (400 мг внутрь), критериями включения были острая манифестная инфекция нижних отделов мочевыводящих путей (острый цистит), клинически значимая бактериурия ($\geq 10^3$ КОЕ/мл), пиурия и подтвержденная беременность. В исследование не включались пациенты с асимптоматической бактериурией и острым пиелонефритом. К предрасполагающим факторам относились наличие в анамнезе рецидивирующей ИМП, сахарный диабет, «анальгетическая неф-

ропатия», гиперурикемия, синдром Фанкони. В обеих группах наиболее распространенным возбудителем, выделяемым от пациентов, была *Escherichia coli*. Лечение оказалось эффективным (клиническое выздоровление и бактериологически подтвержденная эрадикация возбудителя) у 95,2% пациентов, получавших фосфомицина трометамол и у 90,0% пациентов, получавших цефтибутен (p – статистически не значимо). Лечение острого цистита у беременных одной дозой фосфомицина трометамола оказалось таким же эффективным, как и трехдневный курс лечения цефтибутеном. Оба режима хорошо переносились, нежелательные явления были легкими. Пациентам с рецидивирующими ИМП, развившимися во время беременности, должна быть предложена длительная супрессивная антибиотикопрофилактика.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей у беременных, фосфомицин, цефтибутен.

Treatment of Lower Urinary Tract Infection in Pregnancy

S. Krcmery¹, J. Hromec², D. Demesova²¹ Department of Geriatric Medicine, Comenius University School of Medicine, Bratislava, Slovak Republic² Fourth Department of Medicine, Comenius University School of Medicine, Bratislava, Slovak Republic

Translated and reprinted with permission from «International Journal of Antimicrobial Agents» 2001; 17:279-82.

Urinary tract infection (UTI) is a common complication of pregnancy. Approximately 20–40% of women with asymptomatic bacteriuria will develop pyelonephritis during pregnancy. All pregnant women, therefore, should have their urine cultured at their first visit to the clinic. In a clinical study comprising single-dose treatment with 3 g of fosfomycin trometamol versus a 3-day course of 400 mg

ceftibuten orally, the inclusion criteria were acute symptomatic lower UTI (acute cystitis), significant bacteriuria ($\geq 10^3$ CFU/ml), pyuria and confirmed pregnancy. Excluded were patients with asymptomatic bacteriuria or acute pyelonephritis. Predisposing factors comprised a history of recurrent UTI, diabetes mellitus, analgesic nephropathy, hyperuricaemia or Fanconi's syndrome. *Escherichia coli* was the most frequently isolated pathogen in both groups. Therapeutic success (clinical cure and bacteriological eradication uropathogens) was achieved in 95,2% of the patients treated with fosfomycin trometamol versus 90,0% of those treated

Контактный адрес:

S. Krcmery

Тел.: +421-7-59545232

Факс: +421-7-59546263

with ceftibuten (p , non-significant). The treatment of acute cystitis in pregnant women using a single-dose of fosfomycin trometamol was equally effective as the 3-day course of oral ceftibuten. Both regimens were well tolerated with only minor

adverse effects. Long-term chemoprophylaxis should be suggested in patients with recurrent UTI or following acute pyelonephritis during pregnancy.

Key words: Urinary tract infection in pregnancy, single-dose fosfomycin trometamol, ceftibuten.

1. Введение

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одним из наиболее распространенных осложнений беременности. Они обычно представлены бактериальным циститом у практически здоровых женщин с отсутствием аномалий и нормальной функцией мочевыводящих путей [1]. У большинства пациентов инфекция ограничивается локализацией в нижних отделах мочевыводящих путей. Она может протекать как в бессимптомной (*асимптоматическая бактериурия*), так и в манифестной форме (острый цистит).

Наиболее распространенным уропатогеном у беременных является *Escherichia coli*. Реже выделяются другие представители семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp.), а также *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis* и стрептококки группы В [2].

Распространенность асимптоматической бактериурии, по данным исследований, проведенных в Америке, Европе и Австралии, колеблется от 2 до 13%; манифестные формы инфекции развиваются у 1–2% беременных женщин [2, 3].

Факторы, предрасполагающие к развитию бактериурии и ИМП, включают в себя гормональные и анатомические изменения, происходящие в организме женщины во время беременности, которые приводят:

- 1) к застою мочи в мочеточниках;
- 2) к затруднению опорожнения мочевого пузыря;

- 3) к увеличению остаточного объема мочи и развитию пузырно-мочеточникового рефлюкса;
- 4) к увеличению рН мочи.

1.1. Клинически значимая бактериурия у беременных

У женщин во время беременности могут возникать трудности при сборе средней порции мочи и получении неконтаминированных ее образцов. У пациентов без каких-либо симптомов ИМП клинически значимой бактериурией считается обнаружение одного и того же вида бактерий в концентрации 10^5 КОЕ/мл и более в двух посевах средней порции мочи [2, 4]. У беременных женщин с симптомами ИМП большинство авторов в качестве диагностического критерия клинически значимой бактериурии предлагают считать концентрацию бактерий более 10^3 КОЕ/мл хотя бы в одном образце средней порции мочи [2–4].

1.2. Влияние бактериурии на беременность: оправдано ли скрининговое обследование на асимптоматическую бактериурию?

Установлено, что у 20–40% беременных женщин с асимптоматической бактериурией развивается острый пиелонефрит [2, 5, 6]. В последние годы по данному вопросу опубликовано много противоречивых данных. Дискуссия продолжается и в настоящее время и касается следующих моментов: являются ли скрининг и лечение асимптоматической бактериурии эффективным способом профилактики пиелонефрита у беременных и следует ли

проводить подобный скрининг всем женщинам или только женщинам, составляющим группу риска (женщины с сахарным диабетом или ИМП в анамнезе) [2, 7, 8].

В исследовании Gratacos и соавт. проведено скрининговое обследование 1652 беременных. Асимптоматической бактериурией считалось обнаружение одного и того же вида бактерий в двух посевах мочи. Асимптоматическая бактериурия подтверждена у 77 пациенток (70 пациенток прошли 7-дневный курс антибактериальной терапии, 7 лечение не получали). Из 70 пациенток, получавших антибиотики, у 2,8% во время беременности развился острый пиелонефрит. У 7 пациенток, не получавших лечение, частота острого пиелонефрита составила 28%. Авторы исследования обнаружили, что в результате проведения скрининга на асимптоматическую бактериурию частота острого пиелонефрита у беременных за год снизилась с 1,85 до 0,48% [2, 8]. В связи с этим всем беременным женщинам во время их первого посещения женской консультации должно проводиться культуральное исследование мочи.

В обзоре MacLean приводятся данные о том, что ИМП могут обуславливать наступление преждевременных родов и что местно или системно вырабатываемые простагландины являются важными медиаторами сократительной активности матки [2, 9].

1.3. Выбор антибиотиков у беременных

Некоторые антибиотики не могут быть использованы у бере-

менных в связи с их потенциальной токсичностью [2, 3].

Так, например, сульфаниламиды увеличивают риск развития ядерной желтухи у новорожденных, тетрациклины нарушают образование костной ткани и изменяют цвет зубов. Триметоприм как антиметаболит фолиевой кислоты может нарушать процесс образования нервных волокон. Нитрофурантоин повышает риск развития гемолитической анемии при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у новорожденных. Аминогликозиды могут вызывать поражение VIII пары черепных нервов у плода, а фторхинолоны нарушают развитие суставных хрящей у новорожденных [2, 7, 8].

Антибиотики, рекомендуемые для лечения нижних отделов ИМП у беременных, по классификации *Администрации по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США* (FDA – *Food and Drug Administration*) относятся к категории В, и включают: пенициллины, пероральные цефалоспорины и фосфомицина трометамол. Для лечения острого пиелонефрита предпочтительнее использовать парентеральные цефалоспорины, комбинации пенициллинов с ингибиторами бета-лактамаз или монобактамы (азтреонам) [1–4].

2. Пациенты и методы

Благодаря отсутствию глубокой инвазии микроорганизмов при цистите использование коротких курсов антибактериальной терапии острых неосложненных инфекций нижних отделов мочевыводящих путей получило широкое признание как предпочтительный метод лечения, а многочисленные клинические исследования подтвердили, что лечение одной дозой некоторых антибиотиков оказывается таким же эффективным, как и традици-

онная терапия [1, 6, 10, 11, 16–18]. При сравнительных исследованиях не выявлено каких-либо преимуществ 3, 5 и 7-дневных курсов антибактериальной терапии инфекций нижних отделов мочевыводящих путей у беременных перед лечением одной дозой антибиотика [2, 10, 15, 16, 18].

Многочисленные клинические исследования показали, что фосфомицина трометамол представляет собой подходящий, относительно безопасный антибиотик для лечения инфекций нижних отделов мочевыводящих путей [1, 10, 12–16]. Первые *in vitro* исследования антимикробной активности фосфомицина трометамола продемонстрировали его высокую активность в отношении большинства представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Грамположительные бактерии менее чувствительны к этому препарату, чем грамотрицательные [2, 14].

Данное проспективное многоцентровое исследование имело целью сравнить микробиологическую и клиническую эффективность терапии одной дозой фосфомицина трометамола и 3-дневного курса цефтибутена при лечении острого цистита у беременных. В исследование включались беременные женщины в возрасте старше 18 лет с типичными симптомами инфекции нижних отделов мочевыводящих путей (дизурия, императивные позывы, учащенное мочеиспускание, боль в надлобковой области), пиурия и клинически значимая бактериурия ($\geq 10^3$ КОЕ в 1 мл средней порции мочи).

В исследование не включались беременные с симптомами инфекции верхних отделов мочевыводящих путей (боли в области поясницы, лихорадка и др.). К критериям исключения относились также пациентки с асимптоматической бактериурией, с

известной или предполагаемой аллергией на используемые препараты, с анатомическими аномалиями мочевыводящих путей или с другими осложняющими факторами, а также больные, не пожелавшие участвовать в исследовании или не выполнявшие требования протокола.

Пациенты были рандомизированы на 2 группы, одна из которых получала 3 г фосфомицина трометамола однократно, другая – цефтибутен внутрь в дозе 400 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней. В период наблюдения было запланировано 2 посещения больных: первый – через 7–10 дней, второй – через 28–42 дня после завершения лечения. Бактериологическая эффективность оценивалась во время каждого визита по следующим критериям:

- выздоровление (стерильные посевы мочи или наличие бактерий в моче в концентрации менее 10^3 КОЕ/мл);
- персистенция инфекции (определение того же возбудителя в моче в концентрации 10^3 КОЕ/мл и более);
- реинфекция (обнаружение в моче нового вида бактерий в концентрации 10^3 КОЕ/мл и более во время любого посещения).

3. Результаты

Всего в исследовании участвовала 41 беременная женщина с симптомами инфекции нижних отделов мочевыводящих путей. Предрасполагающие факторы (рецидивирующие ИМП в анамнезе, сахарный диабет, «анальгетическая нефропатия», гиперурикемия, синдром Фанкони) выявлены у 10 пациенток, получавших фосфомицина трометамол, и у 9 пациенток, получавших цефтибутен (табл. 1). Пациенты обеих групп были сравнимы по возрасту, массе тела и функции почек.

Возбудители, выделенные в обеих группах, представлены в

табл. 2. Наиболее распространенным уропатогеном оказалась *E. coli* (17 больных, получавших фосфомицин, и 15 больных, получавших цефтибутен), затем по частоте встречаемости следовали стафилококки и энтерококки. У одной пациентки из группы, получавшей фосфомицина трометамол, выделены одновременно 2 возбудителя (*E. coli* и *S. epidermidis*).

В табл. 3 представлены результаты оценки микробиологической эффективности лечения за период наблюдения. Из 41 обследованной во время второго визита эрадикация возбудителя достигнута у 20 пациенток, получавших фосфомицина трометамол (95,2%) и у 18 пациенток, получавших цефтибутен (90%). Персистенция инфекции зарегистрирована у 1 пациентки, получавшей фосфомицин, и у 2 пациенток, лечившихся цефтибутеном. Персистирующими возбудителями были стафилококки и *Enterococcus faecalis* в 2 и в 1 случае соответственно.

С точки зрения клинической и бактериологической эффективности не было выявлено статис-

тически значимых различий между двумя группами. Частота случаев полного выздоровления (клинического и микробиологического) была сходной в обеих группах (p – статистически не значим). Оба препарата показали хорошую переносимость, а зарегистрированные нежелательные явления, среди которых чаще всего встречалась тошнота, были легкими и кратковременными.

4. Обсуждение

Клиническая и микробиологическая оценка эффективности лечения неосложненных ИМП фосфомицином представляет собой трудную задачу. В опубликованных исследованиях имеются большие различия, касающиеся количества обследованных пациентов, антибиотиков сравнения и их дозирования [1, 2, 8, 11–18]. Кроме того, имеется всего 2 исследования, посвященных проблеме лечения ИМП фосфомицином у беременных [17, 18].

В одном рандомизированном открытом многоцентровом клиническом исследовании 365 беременных женщин были разделены на 2 группы, в одной из которых

пациенток лечили одной дозой фосфомицина трометамола ($n=208$), а в другой – пипемидовой кислотой в течение 7 дней ($n=156$). В течение 4-недельного наблюдения эрадикация возбудителя достигнута у 167 (94%) из 177 пациенток, получавших фосфомицин, и у 129 (93%) из 138 пациенток, лечившихся пипемидовой кислотой [18].

В другом исследовании, проведенном Minassian и соавт., сравнивалась эффективность одной дозы фосфомицина трометамола и 5-дневного курса лечения триметопримом неосложненных ИМП у 547 женщин в 22 медицинских центрах Великобритании [1]. Эрадикация возбудителя достигнута в 83,3% случаев у пациенток, получавших триметоприм, и в 83,0% случаев у пациенток, получавших фосфомицин. Авторы пришли к выводу, что при лечении инфекций нижних отделов мочевыводящих путей в амбулаторной практике, когда возбудитель и его чувствительность к антибиотикам первоначально не известны, терапия одной дозой фосфомицина трометамола демонстрирует клиническую и микробиологическую эффективность, сопоставимую с таковой при 5-дневном курсе лечения триметопримом [1].

5. Выводы

ИМП достаточно часто встречаются у беременных женщин. Результаты нашего исследования показывают, что лечение острого цистита у беременных женщин одной дозой фосфомицина трометамола и цефтибутеном в течение 3 дней имело сопоставимую клиническую и микробиологическую эффективность, а также хорошо переносилось. В соответствии с опубликованными данными клинических исследований для лечения неосложненных инфекций нижних отделов моче-

Таблица 1. Предрасполагающие факторы ИМП у беременных женщин, абс. число пациенток

Предрасполагающие факторы	Фосфомицин	Цефтибутен
Рецидивирующие ИМВП в анамнезе	5	7
Сахарный диабет	2	1
«Альбуминопатическая нефропатия»	1	2
Гиперурикемия	1	0
Синдром Фанкони	1	0
Отсутствуют	11	10
Всего ...	21	20

Таблица 2. Уропатогены, выделенные у беременных женщин с ИМП, абс. число пациенток

Выделенный возбудитель	Фосфомицин	Цефтибутен
<i>Escherichia coli</i>	17	15
<i>Staphylococcus</i> spp.	3	4
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	1
Всего ...	22	20

Таблица 3. Бактериологическая эффективность различных режимов терапии беременных женщин с ИМП

Антибиотик	Режим дозирования	Бактериологическая эффективность (достигнутая эрадикация/всего пациенток)	% ^a
Фосфомицина трометамол	3 г однократно	20/21	95,2
Цефтибутен	400 мг/сут в течение 3 дней	18/20	90,0

^a *p* – статистически не значим.

водящих путей следует рекомендовать терапию одной дозой или короткие курсы терапии соответствующими антибиотиками [2, 6–8, 16–18].

Многие антибиотики не могут применяться у беременных женщин. Для лечения ИМП в таких случаях следует использовать препараты, относящиеся по классификации FDA к категории В (комбинации пенициллинов с ингибиторами бета-лактамаз, цефалоспорины, азтреонам, фосфомицина трометамол).

В настоящее время продолжается дискуссия о том, является ли скрининг на асимптоматическую бактериурию эффективным и оправданным мероприятием, и следует ли проводить подобный скрининг всем женщинам или только женщинам, составляющим группу риска.

Другой нерешенный вопрос – как определить, кому из беременных женщин будет нужна длительная антибиотикопрофилактика после излечения острой

ИМП. Предполагается, что к ним относятся пациентки, имеющие в анамнезе рецидивирующие ИМП или у которых лечение ИМП одной дозой или коротким курсом антибиотика оказалось неэффективным, или пациентки с вовлечением в процесс верхних отделов мочевыводящих путей, а также с осложненными ИМП или инфекциями, вызванными редкими и/или резистентными к антибиотикам уропатогенами.

Литература

- Minassian M.A., Lewis D.A., Chattopadhyay D., Bovil B., Duckworth G.J., Williams J.D. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10:39-47.
- MacLean A.B. Urinary tract infection and pregnancy. In: Cattel W.R., editor. *Infections of the Kidney and Urinary Tract*. Oxford: Oxford University Press, 1996.
- Noskovicova M., Dubrava M., Cernac P., Harsanyi M. Reality of antibiotic treatment in hospitalised patients. *Prakticky lekar* 1994; 74:275-7.
- Rubin R.H., Beam T.R., Stamm W.E. An approach to evaluating antibacterial agents in the treatment of urinary tract infection. *Clin Inf Dis* 1992; 14:S246-51.
- Kass E.H. Pyelonephritis and bacteriuria. A major problem in preventive medicine. *Ann Int Med* 1962; 56:46-53.
- McFadyen I.R., Campbell-Brown M., Stephenson M., Seal D.V. Single-dose treatment of bacteriuria in pregnancy. *Eur Urol* 1987; 13(Suppl. 1):22-5.
- Reeves D.S. Clinical efficacy and safety of fosfomycin trometamol in the prevention and treatment of urinary tract infection. *Rev Contemp Pharmacother* 1995; 6:71-83.
- Patel S.S., Balfour J.A., Bryson H.M. Fosfomycin trometamol – a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs* 1997; 53:637-56.
- MacLean A.B. Infection and preterm labour. *Curr Obstet Gynaecol* 1991; 1:67-71.
- Bailey R.R. Review of published studies on single-dose therapy of urinary tract infection. *Infection* 1990; 18(Suppl. 2): S53-6.
- Krcmery S., Hromec J., Gulla D. Pefloxacin versus cefuroxime axetil for single-dose therapy of acute uncomplicated lower urinary tract infections in women. *J Chemother* 1995; 7(Suppl.4): 168-9.
- Bergan R.R., Thorsteisson S.B., Albin E. Pharmacokinetic profile of fosfomycin trometamol. *Chemotherapy* 1993; 39:297-301.
- Moroni M. Monuril in lower uncomplicated urinary tract infections in adults. *Eur Urol* 1987; 13(Suppl. 1):101-4.
- Naber K.G., Johnson F.N. The safety and tolerability of fosfomycin trometamol. *Rev Contemp Pharmacother* 1995; 6:63-70.
- Bergan T. Pharmacokinetics of fosfomycin. *Rev Contemp Pharmacother* 1995; 6:55-62.
- Naber K.G. Fosfomycin trometamol in treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in adult women – an overview. *Infection* 1992; 20(Suppl. 4):S310-2.
- Zinner S., Ragni N., Del Bono G. Fosfomycin trometamol versus pipemidic acid in the treatment of bacteriuria in pregnancy. 16th International Congress of Chemotherapy, Jerusalem, 1989, 1, 184.
- Ragni N., Piretta C., Paccagnella F., Fogila G., Del Bono G., Fontana P. Urinary tract infections in pregnancy. Fosfomycin trometamol single-dose treatment versus conventional therapy. A multicenter study. In Neu H.C., Williams J.D., editors. *New Trends in Urinary Tract Infections*. Basel: Karger, 1988:Q197-206.