



# Фосфоміцин у лікуванні неускладнених інфекцій нижніх сечових шляхів у вагітних

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) вважаються найбільш частою бактеріальною інфекцією у жінок. Розвиток ІСШ ускладнює від 3 до 10% усіх вагітностей і є однією з найбільш поширених причин використання антибіотиків в акушерстві.

Неускладнені ІСШ зазвичай проявляються у вигляді гострого циститу, що виникає раптово на фоні повного благополуччя і відсутності об'єктивно встановленої патології сечових шляхів. Основними клінічними проявами є дизурія, імперативні позиви, почастищення сечовипускання, біль у надлобковій ділянці та/або гематурія.

До вашої уваги пропонується дослідження A.S. Dawood et al. стосовно переваг одноразового прийому фосфоміцину дозою 3 г у порівнянні зі стандартною схемою лікування нітрофурантоїном при неускладнених інфекціях нижніх сечовивідних шляхів під час вагітності.

Основним збудником розвитку неускладнених ІСШ є *Escherichia coli* (82,5%), у той час як інші ентеробактерії (наприклад *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*), *Staphylococcus saprophyticus* та *Enterococcus faecalis* є причинами ко-інфекції і приєднуються пізніше.

Ентеробактерії виробляють ферменти, названі β-лактамазами, відомі за своєю здатністю до інактивації деяких антибіотиків групи пеніцилінів і цефалоспоринових зі схожою хімічною структурою. Останнім часом зростає розповсюдженість штамів, що продукують β-лактамази з розширеним спектром дії (ESBL), які мають резистентність не тільки до пеніцилінів і цефалоспоринових, а й до фторхінолонів, аміноглікозидів та сульфаметоксазолу триметоприму і відомі як мультирезистентні мікроорганізми (MDROs).

Фосфоміцину трометамол рекомендований як препарат першої лінії для використання у більшості розвинутих країн світу. Фосфоміцин має виражену активність *in vitro* проти звичайних

уропатогенів, включаючи грампозитивні та грамнегативні організми, такі як *E. coli* (*E.coli*, що продукують β-лактамази з розширеним спектром дії), *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* та *S. saprophyticus*.

Фосфоміцин призначають перорально одноразово дозою 3 г, що забезпечує високу концентрацію в сечі і зазвичай добре переноситься пацієнтами.

Результати нещодавніх рандомізованих досліджень показали, що одноразовий прийом фосфоміцину має подібну клінічну та/або бактеріологічну ефективність до 3-7-денних схем прийому ципрофлоксацину, норфлоксацину, котримоксазолу або нітрофурантоїну у жінок з неускладненими ІСШ. Крім того, одноразовий прийом фосфоміцину мав таку ж бактеріологічну ефективність, як 7-денний курс лікування комбінаціями стандартних антибіотиків.

## Вибір пацієнтів

До участі у даному дослідженні було залучено 100 жінок на строках вагітності 12-36 тижнів відповідно до наступних обов'язкових критеріїв:

- неускладнені ІСШ (асимптоматична бактеріурія або цистит);
- пацієнтки, у яких було висіяно збудник з чутливістю до таких антибіотиків, що протипоказані під час вагітності.

Асимптоматична бактеріурія була діагностована у 17 жінок, цистит – у 83. Десять пацієнток не були залучені до участі з причини невідповідності критеріям включення (7 випадків) або ж через власну відмову (3 випадки). З 15 жінками було втрачено зв'язок у періоді спостереження. Таким чином, для остаточного аналізу використано дані 75 осіб (38 у першій групі та 37 – у другій).

Середній вік учасниць дослідження становив  $28,5 \pm 3,4$  року у першій групі та  $27,9 \pm 4,02$  року в другій; середній термін гестації дорівнював  $33,4 \pm 1,7$  та  $34,01 \pm 1,25$  тижнів відповідно.

Критеріями виключення були: вроджена патологія уrogenітального тракту в анамнезі; випадки, поєднані з гідронефрозом будь-якої етіології; наявність каменів у сечовому тракті; хворі на діабет та імуноскомпрометовані пацієнтки; особи з підвищеною температурою, пов'язаною з абдомінальним болем та/або ознаками пієлонефриту; пацієнтки з вираженою нудотою та/або блювотою, що перешкоджає адекватному прийому пероральних препаратів.

## Від редакції.

Нещодавно на ринку України був представлений новий препарат фосфоміцину ЕСПА-ФОЦИН виробництва компанії «Еспарма», Німеччина. ЕСПА-ФОЦИН, разом з традиційно високою європейською якістю, має ще одну суттєву перевагу – досить доступну ціну.





### Рандомізація та розподіл

Пацієнтки рандомним шляхом розподілялися на дві групи. Перша група (n = 50) отримувала фосфоміцин перорально однодозово, друга група (n = 50) – нітрофурантоїн перорально тричі на добу.

### Дозування і призначення

Одне саше фосфоміцину (3 г) розчиняють в половині склянки води і приймають перед сном. Перед прийомом фосфоміцину пацієнткам рекомендовано спорожнити свій сечовий міхур.

Нітрофурантоїн призначають дозою 100 мг у вигляді капсули тричі на добу протягом 7 днів.

### Результати

Ефективність застосування фосфоміцину та нітрофурантоїну оцінювали за суб'єктивними показниками покращення загального стану і зникнення симптоматики. У групі фосфоміцину всі 38 (100%) пацієнток відзначили зникнення клінічних проявів протягом 5 днів від початку лікування. У той же час покращення клінічної картини після 5-денного курсу лікування спостерігалось лише у 32 (86,49%) пацієнток групи прийому нітрофурантоїну (таблиця).

Через 7 днів після проведеного лікування повторно оцінювали результати аналізу сечі. Було визначено, що в групі прийому фосфоміцину виявлялось від 0 до 10 лейкоцитів у полі зору, в той час як у пацієнток групи нітрофурантоїну визначалось в середньому 15–20 лейкоцитів у полі зору.

Комплаєнс становив 38/38 (100%) в першій групі, порівняно з 34/37 (91,89%) в другій групі. Найбільш частими причинами недотримання

режиму лікування була необхідність багаторазового прийому нітрофурантоїну та розвиток побічних ефектів.

Побічні ефекти були зареєстровані у 18,42% випадків у групі прийому фосфоміцину та у 35,14% – у групі нітрофурантоїну, що становить принципову різницю. Як показало дослідження, резистентність до фосфоміцину розвивається вкрай рідко – це лише 1/38 випадків (2,63%), у той час як стійкість до нітрофурантоїну відмічена у 8/37 випадків (21,62%). Внаслідок цього ефективність лікування фосфоміцином становила 97,37%, а нітрофурантоїном – лише 78,38%.

### Обговорення

ІСШ досить часто зустрічаються у жінок; особливу схильність мають саме вагітні, що пов'язано з фізіологічними змінами, які сприяють виникненню ІСШ. Хоча вагітність є основним фактором ризику розвитку ІСШ, також існує чимало інших чинників, таких як соціально-економічний статус, цукровий діабет, рецидивуючий перебіг ІСШ та інші імунологічні та гематологічні захворювання.

ІСШ можуть мати безсимптомний перебіг як бактеріурія або проявлятися циститом, пієлонефритом із системними клінічними ознаками. Безсимптомну бактеріурію слід лікувати з метою запобігання розвитку клінічно маніфестних форм, таких як цистит і пієлонефрит, а також для попередження негативних ефектів на розвиток вагітності. У той самий час слід зазначити, що при безсимптомній бактеріурії має місце високий ризик розвитку пре-еклампсії, хоріоамніоніту та передчасних пологів.

Таблиця. Порівняльна ефективність, безпечність та комплаєнс лікування хворих двох груп

	Перша група (n = 38)	Друга група (n = 37)	$\chi^2$	P-значення
Суб'єктивне покращення стану після 5 днів лікування	38/38 (100%)	32/37 (86,49%)	11,390	0,030
Повторний аналіз сечі через 7 днів після лікування	0–10 лейкоцитів у полі зору	15–20 лейкоцитів у полі зору	2,334	0,002
Комплаєнс пацієнток	38/38 (100%)	34/37 (91,89%)	2,118	0,001
Побічні ефекти препаратів	7/38 пацієнток (18,42%)	13/37 пацієнток (35,14%)	1,209	0,003
Резистентність	1/38 випадків (2,63%): було визначено 10 лейкоцитів у полі зору при повторному аналізі сечі у зв'язку з резистентністю до фосфоміцину	8/37 випадків (21,62%)	7,342	0,001
Ефективність лікування	97,37%	78,38%	2,007	0,002

До того ж, рецидивуючі ІСШ при повторних курсах лікування антибіотиками призводять до появи стійких антибіотикорезистентних бактерій та інших мультирезистентних патогенних мікроорганізмів. Крім того, недостатня відповідальність (комплаєнс) пацієнтки стосовно прийому препарату під час проведення лікування може додавати ризиків до розвитку резистентних та рецидивуючих інфекцій. Отже, лікарі повинні бути готовими до раннього діагностування та ефективного лікування ІСШ у вагітних не лише заради попередження основних загроз для здоров'я, а й для запобігання прогресуванню ІСШ під час вагітності і необхідності госпіталізації.

Відомо, що проведення культурального дослідження сечі займає певний час, а результати тесту на чутливість збудника до антибіотиків можуть створювати додаткові складнощі у виборі препарату для лікування вагітних. Ці фактори спонукають як урологів, так і акушерів починати з призначення емпіричної антибіотикотерапії, особливо в осіб з вираженою клінічною симптоматикою.

Фосфоміцин і нітрофурантоїн вважаються препаратами першої лінії для лікування неускладнених ІСШ. Нітрофурантоїн є препаратом категорії В (дослідження на вагітних тваринах проводились, на вагітних людях – ні) і одним з найбільш поширених лікарських засобів, що призначається вагітним за наявності неускладнених ІСШ. Тим не менше існує багато питань до безпечності, ефективності і резистентності даного препарату, а також до зручності його використання в розрізі комплаєнсу лікар-пацієнт. Крім цього, нітрофурантоїн не може застосовуватись безпосередньо під час пологів та на строках гестації > 36 тижнів через високу вірогідність розвитку гемолітичної анемії у новонародженого.

Фосфоміцин – це інший препарат категорії В, що при одноразовому пероральному застосуванні є високоефективним та знижує вірогідність утворення резистентних уропатогенів. У порівнянні з нітрофурантоїном його ефект більш виражений, а зручність одноклозової схеми лікування забезпечує набагато кращий комплаєнс і робить його пріоритетним препаратом для лікування неускладнених ІСШ у вагітних.

Чимало випробувань проводилось для порівняння ефективності і безпечності обох препаратів окремо в лікуванні жінок з неускладненими ІСШ, проте порівняльних досліджень саме фосфоміцину з нітрофурантоїном у жінок під час вагітності до останнього часу не було. Фосфоміцин мав деякі переваги у безпечності застосування, а саме – менше випадків ускладнень терапії. За зручністю використання перевагу також слід віддавати саме фосфоміцину. Крім того, за суб'єктивними відчуттями та швидкістю купірування запального процесу фосфоміцин знову ж таки показав значно кращі результати.

ГІНЕКОЛОГІЯ

- Висока 90-100% активність проти мультирезистентних штамів та штамів, що виробляють БЛРС<sup>2</sup>
- Найвища чутливість бактерій - більше 97%<sup>3</sup>
- Майже повна відсутність перехресної резистентності<sup>4</sup>
- Максимальна концентрація в сечовому міхурі<sup>5</sup>
- Висока безпечність - фосфоміцин рекомендований для лікування бактеріурії навіть у вагітних<sup>6</sup>
- Довготривала дія, тому для лікування гострого циститу достатньо лише однієї дози<sup>7</sup>

**Рекомендований Європейською асоціацією урологів<sup>8</sup>**  
**ПРЕПАРАТ ПЕРШОГО ВИБОРУ**  
**ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЦИСТИТУ**

Народний університет імені Шевченка, Львів. Інформація взята з інтернет-ресурсу: [www.esparma.com](http://www.esparma.com).  
 1. ESPA-FOCIN (fosfomicin) 3000 mg. 2. ESPA-FOCIN (fosfomicin) 3000 mg. 3. ESPA-FOCIN (fosfomicin) 3000 mg. 4. ESPA-FOCIN (fosfomicin) 3000 mg. 5. ESPA-FOCIN (fosfomicin) 3000 mg. 6. ESPA-FOCIN (fosfomicin) 3000 mg. 7. ESPA-FOCIN (fosfomicin) 3000 mg. 8. ESPA-FOCIN (fosfomicin) 3000 mg.





У дослідженні Т.А. Usta et al. (2011) за участю 324 вагітних з ІСШ, яких рандомізували на три групи, передбачалося лікування фосфоміцином, амоксициліна клавуланатом і цефуроксимом відповідно. Порівняно з іншими групами значно кращий комплаєнс був відмічений у групі пацієнток, які приймали фосфоміцин. Автори дійшли висновку, що лікування за схемою однократного прийому фосфоміцину має не гіршу ефективність, як і стандартні курси лікування запропонованими антибіотиками.

В іншому дослідженні було отримано подібні результати одноразового прийому фосфоміцину порівняно з більш тривалим його застосуванням у вагітних. Так, S. Krcmery et al. (2001) продемонстрували рівеньвилікування ІСШ в 95,2% випадків, а O. Bayrak et al. (2007) – в 93,2%.

У даному ж дослідженні показано, що при однаковій ефективності у двох групах кількість ускладнень в групі фосфоміцину становила 18,42% порівняно до 35,14% в групі нітрофурантоїну.

Насамкінець слід зазначити, що зручність для застосування пацієнтками в групі фосфоміцину була 100% порівняно до 91,8% в групі нітрофурантоїну.

Це пояснюється, звісно, схемою прийому фосфоміцину – одноразово одна доза, тобто відсутністю необхідності щоденного триразового прийому протягом 7 днів, як у випадку з нітрофурантоїном.

## ВИСНОВКИ

Враховуючи вищу ефективність, безпечність, та нижчу частоту розвитку резистентності до фосфоміцину в лікуванні неускладнених ІСШ протягом вагітності, дослідники рекомендують його застосування як найкращий препарат вибору. До того ж, на думку учених, набагато більша зручність застосування та менша кількість побічних ефектів, що спостерігались при прийомі даного препарату, є також значними перевагами на користь саме препарату фосфоміцин.

*Підготувала Ольга Сорока*

*За матеріалами: A.S. Dawood et al. Fosfomycin Therapy for NonComplicated Lower Urinary Tract Infections during Pregnancy: Tanta University Experience. Open Journal of Obstetrics and Gynecology, 2017, 7, 532544*

①