



# Доказанная эффективность и безопасность лечения ИМП у беременных: фокус на фосфомицин

*Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) – заболевания бактериальной природы, вследствие которых может развиваться тяжелая патология (например стриктуры, свищи, абсцессы, пиелонефрит, бактериемия, сепсис, нарушение функции почек). ИМП чаще встречаются у женщин; к 24 годам 33% из них переносят как минимум один эпизод заболевания, требующий антибактериальной терапии. В структуре инфекций, наблюдающихся у беременных, ИМП занимают первое место. Предлагаем вашему вниманию обзор статьи С. Маннисси, et al., в которой представлены результаты изучения эффективности и безопасности применения фосфомицина в лечении ИМП у беременных в рамках мультицентрового исследования PhytoVigGest.*

**Б**актериурия во время беременности может быть бессимптомной (2-10% случаев), а также определяется при цистите (2%), пиелонефрите. Приблизительно у 30% матерей с нелеченной бессимптомной бактериурией может развиваться острый пиелонефрит, что ассоциируется с неблагоприятными исходами для матери и плода (спонтанный аборт, преждевременные роды, низкая масса тела новорожденного). Поэтому во всех случаях бактериурии во время беременности рекомендовано назначение антибактериальной терапии с учетом безопасности препаратов как для матери, так и для плода (EAU, 2017).

Влияние на новорожденного антибиотиков, принимаемых матерью в период гестации, ассоциируется с краткосрочными (врожденные аномалии) и долгосрочными (изменение кишечного микробиома, бронхиальная астма, атопический дерматит) эффектами. Тем не менее, согласно оценкам экспертов, только для 10% лекарственных средств имеются данные относительно эффективности и безопасности их применения во время беременности.

Несмотря на то, что использование антибиотиков в терапии ИМП в целом считается безопасным для матери и плода, до настоящего момента это мнение не было подтверждено результатами конкретных

исследований, в которых бы изучалась взаимосвязь между наличием ИМП, применением антибиотиков и исходами беременности.

В течение 2014-2015 гг. на базе акушерских отделений 14 клинических центров Италии проводилось наблюдательное мультицентровое исследование. Оно получило название Phytovigilance on gestation (PhytoVigGest), так как первоначально было разработано для изучения эффективности фитотерапевтических препаратов во время беременности. Сбор данных проводили путем интервьюирования 5362 женщин обо всех лекарственных средствах (диетических пищевых и растительных добавках, медикаментозных препаратах), используемых ими в период беременности, и об ее исходах. Опрос осуществляли через 1-2 дня после родов, непосредственно перед выпиской.

Итальянскими учеными был проведен субанализ результатов исследования в подгруппе беременных, получавших антибиотики по поводу ИМП. Изучена эффективность и безопасность фосфомицина с целью лечения ИМП.

## Краткая характеристика препарата

Фосфомицин был внедрен в клиническую практику в начале 70-х годов прошлого века первоначально в виде динатриевой соли для внутривенного введения, а затем в форме перорального препарата фосфомицина трометамола. Он представляет собой низкомолекулярный бактерицидный антибиотик, производное фосфоновой кислоты, активный в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Механизм его действия обусловлен ингибированием N-ацетил-D-глюкозамино-3-о-энолпирувил-трансферазы – фермента, участвующего в начальной стадии синтеза важнейшего компонента бактериальной клеточной стенки – пептидогликана.

**Бактерицидная активность фосфомицина проявляется на более ранней стадии, чем действие β-лактамов или гликопептидов.** Отсутствие структурной связи с другими известными антибиотиками и своеобразный механизм действия обуславливают невозможность формирования перекрестной резистентности к фосфомицину. Кроме того, этот



препарат снижает бактериальную адгезию к уро-эпителиальным клеткам, что способствует повышению его эффективности в лечении ИМП. Профиль безопасности фосфомицина характеризуется хорошей переносимостью.

На сегодняшний день основным показанием к назначению фосфомицина является терапия неосложненных ИМП (острого цистита) у женщин, вызванных *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis*. **В отличие от других антибиотиков только фосфомицин применяется однократно.** Однократное пероральное применение фосфомицина получило широкое признание клиницистов и пациенток в качестве предпочтительного метода лечения. Это обусловлено длительным (до 48 ч после приема) поддержанием высокой концентрации антибиотика в мочевыводящей системе. Результаты ряда клинических исследований свидетельствуют о достаточной эффективности фосфомицина трометамола в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний нижних отделов мочевыводящего тракта при относительно небольшом количестве побочных эффектов. Для подтверждения данных о безопасности лечения фосфомицином ИМП во время беременности и был проведен настоящий анализ.

#### Анализ результатов исследования

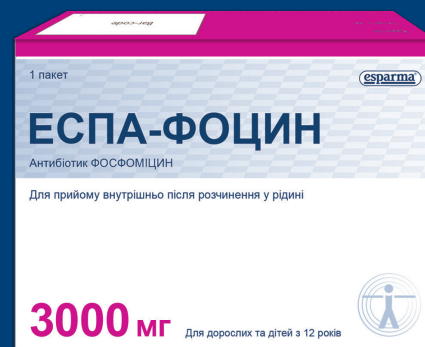
Из общего количества опрошенных 4569 (85,21%) матерей сообщили, что по меньшей мере один раз во время беременности принимали от одного до нескольких лекарственных препаратов; 793 (14,8%) женщины не применяли никаких пищевых добавок или медикаментозных средств.

Антибиотики для лечения ИМП использовали 187 (3,49% от общей выборки) пациенток. Всем им назначали фосфомицин. В результате анализа данных об исходах беременности (срок гестации, вес новорожденного, оценка по шкале Апгар) в этой группе обследованных существенной разницы не обнаружено. Экстренная операция кесарева сечения выполнена у 684 женщин, что составило 12,7% от общей выборки. Аналогичный результат (12,8%) был получен в группе беременных, принимавших фосфомицин (таблица). В большинстве случаев кесарево сечение по экстренным показаниям было проведено в связи с ухудшением состояния плода. **Выраженных побочных реакций на фоне применения фосфомицина во время беременности не зарегистрировано.**

#### Обсуждение

Имеющиеся доказательные данные и результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что от 65 до 94% женщин во время беременности принимают как минимум один лекарственный препарат, а примерно 20-25% — получают антибиотики. Почти 70% беременных обычно принимают медикаменты в I триместре, т.е. в период органогенеза.

## ЕСПА-ФОЦИН® фосфоміцин 3000 мг



- 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>1</sup>

### ПРЕПАРАТ ПЕРШОГО ВИБОРУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЦИСТИТУ

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. ESPA-ФОЦИН, ЕПІ № UA/14782/01/01 від 18.12.2015. Замовник: Еспарма ГмбХ, Німеччина. Виробник: Літцдорф ГмбХ, Німеччина. Склад: 1 пакет містить фосфоміцину трометамолу 5631,0 мг, що еквівалентно 3000 мг фосфоміцину. Показання: Лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів, спричинених чутливими до фосфоміцину мікроорганізмами у дорослих пацієнтів та дітей від 12 років. Препарат застосовують під час діагностичних процедур та хірургічних втручань у дорослих. Протипоказання: гіперчутливість до компонентів препарату, ниркова недостатність, гемодіаліз, вік до 12 років. Побічні ефекти: порушення роботи шлунково-кишкового тракту, діарея, головний біль, висип та інші. Ці явища найчастіше не тривають і проходять самостійно. Представництво Еспарма (ГмбХ) в Україні: м. Київ, вул. Рокітний, 117. esparma.com.ua. 1. Guidelines on urological infections. Grabe M et al. European association of urology 2015. 2. Fosfomycin as an alternative therapeutic option for treatment of infections caused by multi-resistant Gram-negative bacteria. Magdalena Zdzienicka et al. J. of Pre-Clinical and Clinical Research. 2014; Vol. 8, № 2. 3. Surveillance Study in Europe and Brazil on Clinical Aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC). Implications for Empiric Therapy. Nabor K.G. et al. European Urology 2008; 54: 4. Fosfomycin: Use Beyond Urinary Tract and Gastrointestinal Infections. M. E. Falagas et al. Clin Infect Dis. 2008; 46: (7). 5. Fosfomycin: an old-new antibiotic. R. Raz. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 6. Клинічний протокол з акушерської допомоги «Первинний інфекції» №906 МОЗ України, 2006. 7. Інструкція для медичного застосування ESPA-ФОЦИН, 2015.

esparma



Таблица. Исходы беременности у участниц исследования

Исходы беременности	Беременные, получавшие фосфомицин (n = 187)	Общая выборка (n = 5362)
Средний вес новорожденного, г	3208 ± 562	3200 ± 609
Срок гестации, дни	276 ± 13	272,2 ± 21
Угроза прерывания, n (%)	18 (11,25)	678 (12,6)
Спонтанные роды, n (%)	164 (87,7)	4698 (87,6)
Экстренное кесарево сечение, n (%)	23 (12,3)	664 (12,4)

Наиболее распространенными инфекциями, возникающими во время беременности, являются ИМП (включая пиелонефрит), заболевания, передающиеся половым путем, и инфекции верхних дыхательных путей. Бессимптомная бактериурия встречается у 2-10% беременных, и приблизительно у 30% из них развивается острый пиелонефрит при отсутствии лечения. *Наличие ИМП или инфекций, передающихся половым путем, ассоциированы со значительным риском поражения плода, включая спонтанный аборт, преждевременные роды и низкий вес при рождении.*

Представленный в статье анализ данных, полученных в ходе опроса большого количества пациенток, свидетельствует об отсутствии отрицательного влияния фосфомицина на исход беременности. Авторы исследования пришли к выводу, что этот антибиотик можно безопасно использовать при лечении ИМП у беременных.

Следует отметить, что **применение фосфомицина при лечении бессимптомной бактериурии и неосложненного цистита у женщин регламентировано руководством Европейской ассоциации урологов. Так, в версии этого документа 2017 г. фосфомицина трометамол (3 г однократно) отнесен к препаратам первого выбора (уровень доказательности I; степень рекомендаций A).** Согласно национальному клиническому протоколу «Острый неосложненный цистит у женщин» (Приказ МЗ Украины от 23.11.2011 № 816), фосфомицин однократно

в дозе 3 г также показан в первой линии терапии для лечения острого неосложненного цистита у женщин.

В нашей стране скрининг на бактериурию является обязательным в I триместре беременности, и таковая подлежит лечению даже при однократном выявлении обсеменения (Приказ МЗ Украины от 15.07.2011 г. № 417 «Об организации амбулаторной акушерско-гинекологической помощи в Украине»). В соответствии с клиническим протоколом «Перинатальные инфекции» (Приказ МЗ Украины от 26.12.2006 г. № 906) при выявлении бессимптомной бактериурии у беременной рекомендовано назначение антибиотикотерапии, в первую очередь перорально однократно применяют фосфомицина трометамол.

Совсем недавно в Украине появился новый современный препарат фосфомицина ЭСПА-ФОЦИН (Эспарма ГмбХ, Aristo Group, Германия). Его качество надежно гарантируется известным немецким производителем, а это непосредственно влияет на результативность и безопасность проводимой терапии ИМП. Однократный прием и доступная цена препарата ЭСПА-ФОЦИН делают терапию ИМП у беременных намного доступнее для большинства украинских пациенток.

*По материалам: C. Mannucci, G. Dante, M. Miroddi et al. Vigilance on use of drugs, herbal products and food supplements during pregnancy: focus on fosfomycin.*

*The Journal of Maternal Fetal & Neonatal Medicine. 2017.*