



УДК: 616.2/3:616.61-002.3-093

РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЦЕФИКСИМА И АМОКСИЦИЛЛИНА/КЛАВУЛАНАТА В ТЕРАПИИ БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Д.Г. ЛИХИХ
Н.Г. ФИЛИППЕНКО
Г.А. ЛАЗАРЕВА
О.В. ЛЕВАШОВА

*Курский государственный
медицинский университет*

e-mail: lichich@yandex.ru

В данной статье рассматривается актуальная проблема инфекций мочевыводящих путей (ИМП) у беременных. Проводится статистический анализ распространенности разных форм ИМП во время беременности. Собственные данные сопоставляются с литературными. Анализируются результаты антимикробной терапии (АМТ) у беременных с бактериурией препаратами цефиксим в дозе 400 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней и препаратом амоксициллин/клавуланат в дозе 625 мг 3 раза в сутки 7 дней.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, беременность, бактериурия, антибиотикотерапия.

Введение. Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) – одна из самых частых форм инфекции у беременных, их распространенность достигает 8-17%, по данным разных авторов. Риск развития ИМП у беременных женщин существенно выше, чем у небеременных. Выделяют 3 основные нозологические формы ИМП у беременных: бессимптомная бактериурия, острый цистит и пиелонефрит.

Бессимптомная бактериурия (ББ) подразумевает выделение одного и того же вида микроорганизмов в количестве $\geq 10^5$ КОЕ/мл в 2 последовательных образцах мочи, полученных от лиц, не имеющих симптомов инфекции мочевыводящих путей [1]. Уровень ложно положительных разовых бактериологических анализов мочи может достигать 40%. Поэтому женщинам с положительным посевом мочи рекомендовано проведение повторного исследования через 1-2 недели. ББ широко распространена в популяции, ее частота зависит от возрастного, полового состава, наличия аномалий органов мочевого тракта и ряда других факторов. Так, у здоровых женщин частота ББ значительно варьирует в зависимости от возраста – от 1% в 5-14 лет до 20% у женщин старше 80 лет [2]. Низкий социально-экономический статус, наличие серповидноклеточной анемии, поздняя беременность повышают риск возникновения как клинически выраженной, так и бессимптомной бактериурии во время беременности. На сегодняшний день доказано, что наличие ББ у большинства групп населения не требует лечения, исключение составляют беременные женщины и пациенты, которым планируется проведение оперативного вмешательства на органах мочевого тракта [1].

Среди беременных женщин распространенность ББ, по данным различных исследований, варьирует в широких пределах – от 2,5 до 26% [3-5]. Необходимо отметить тот факт, что, несмотря на отсутствие какой-либо клинической симптоматики, ББ является одним из основных факторов риска возникновения ИМП у беременных [4]. Было показано, что присутствие ББ на ранних сроках беременности сопровождается 20-30-кратным увеличением риска развития пиелонефрита по сравнению с ее отсутствием [1, 6]. Наряду с этим, ББ сопровождается рядом серьезных акушерских осложнений, таких как преждевременные роды, рождение детей с низкой массой тела и инфекционные осложнения у родильницы [7]. Проведение адекватной антимикробной терапии (АМТ) позволяет уменьшить риск развития пиелонефрита у беременных с ББ с 20-35% до 1-4% [8]. Также в ряде клинических исследований доказано, что назначение антимикробных препаратов (АМП) беременным с ББ позволяет добиться снижения риска рождения детей с низкой массой тела и преждевременных родов [9, 10]. Однако, несмотря на всю важность проблемы, число рандомизированных исследований, в которых бы изучалась эффективность и безопасность различных АМП при лечении ББ у беременных, недостаточно [11].

Целью настоящего исследования явилось сравнение эффективности и безопасности 7-дневных курсов цефиксима и амоксициллина/клавуланата при лечении ББ у беременных.

Материалы и методы. На базе ОБУЗ «Областной перинатальный центр» г. Курска в течение 2009-2011 гг. было проведено многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности 7-дневных курсов цефиксима (Цефорал Солютаб, Астеллас Фарма Юроп Б.В.) и амоксициллина/клавуланата (Амоксиклав, Сандоз/Лек). В исследование включали беременных женщин при наличии письменного информированного согласия, с выделением одного и того же вида бактерий из мочи в титре $\geq 10^5$ КОЕ/мл в двух последовательных образцах мочи, собранных с интервалом ≥ 24 часа.



Критериями исключения из исследования являлись: отсутствие любого из критериев включения; наличие клинических симптомов ИМП; непереносимость цефалоспоринов или пенициллинов; установленные мочевые катетеры; прием антибактериальных средств или иммуномодуляторов; тяжелая сопутствующая патология: иммунодефицит, диабет, злокачественные опухоли, в том числе мочевыводящих путей; почечная или печеночная недостаточность тяжелой степени.

В ходе исследования каждый пациент был осмотрен акушером-гинекологом, собраны анамнестические и демографические данные. Дизайн исследования предполагал проведение 3 визитов. На визите 1 (при обращении) пациент подписывал форму информированного согласия, проводился сбор средней порции свободновыпущенной мочи для бактериологического исследования, давалась оценка критериев включения/исключения. Пациенты, соответствующие этим критериям, были рандомизированы с помощью таблицы случайных чисел в соотношении 1:1 в две группы. Пациенты группы 1 получали цефиксим в дозе 400 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней, пациенты группы 2 – амоксициллин/клавуланат в дозе 625 мг 3 раза в сутки 7 дней. На визите 2 (день 10±1) и визите 3 (день 35±2) пациентам проводили физикальное исследование, оценивали жалобы, сведения о нежелательных явлениях (НЯ), выполняли бактериологический анализ мочи.

Данные из индивидуальных регистрационных карт с помощью метода двойного ввода вносились в компьютерную базу данных (MS ACCESS). После окончания исследования все полученные данные были просуммированы и проанализированы. Статистический анализ проводился в системе статистического анализа SAS (программный пакет SAS Institute, США, версия 8.02 для Windows XP). Описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, представлено в виде среднего значения ± стандартное квадратическое отклонение. Качественные признаки представлены в виде долей – %, абсолютного числа.

Результаты. Всего было обследовано 1080 беременных женщин, ББ была выявлена у 11,9% (128/1080) женщин, из которых 112 соответствовали всем критериям включения в исследование. Из 112 женщин 58 были рандомизированы в группу 1 (терапия цефиксимом), 54 – в группу 2 (терапия амоксициллином/клавуланатом). Средний возраст пациенток из группы 1 составил 25,2±6,6 лет, в группе 2 величина данного показателя составляла 26,6±5,8 лет. Все визиты исследования прошли 94,8% (55/58) пациенток из 1-й группы и 98,2% (53/54) пациенток из 2-й группы.

Эрадикация возбудителя на визите 2 была выявлена в 94,8% (55/58) случаев в группе 1, у пациенток из группы 2 величина данного показателя составила 98,2% (p=0,35, метод сравнения выборок χ^2). На визите 3 отсутствие возбудителя в моче отмечалось у 92,7% (51/55) пациенток из группы 1 и у 92,5% (49/53) пациенток из группы 2 (p=0,96, метод сравнения выборок χ^2).

В ходе исследования были выявлены статистически значимые различия в общей частоте нежелательных явлений (НЯ) (см. табл.). Так, в группе 1 (цефиксим) был зарегистрирован один случай (1,7%) НЯ в виде диареи, в группе 2 (амоксициллин/клавуланат) частота развития НЯ была достоверно выше (p=0,02) и составляла 13% (тошнота (3/54), рвота (1/54) и диарея (3/54)) (см. рис.). Следует отметить, что в обеих группах НЯ не носили тяжелого характера и не требовали отмены препаратов и назначения дополнительной лекарственной терапии.

Таблица

Безопасность и переносимость 7-дневных курсов цефиксима 400 мг 1 р/с и амоксициллина/клавуланата 625 мг 3 р/с у беременных с бессимптомной бактериурией

Структура НЯ	Частота развития нежелательных явлений, % (n/N)		
	Группа 1 (цефиксим)	Группа 2 (амоксициллин/клавуланат)	p ¹
Диарея	1,7 (1/58)	5,6 (3/54)	0,28
Тошнота	0	5,6 (3/54)	-
Рвота	0	1,8 (1/54)	-
Всего	1,7 (1/58)	13 (7/54)	0,02

Примечание: N – общее количество пациентов, у которых изучали наличие признака;
n – количество пациентов, у которых присутствует признак;
1 – достоверность «0» гипотезы, критерий χ^2 .

Обсуждение. В настоящее время ББ у беременных представляет собой важную медико-социальную проблему в связи с ее широкой распространенностью и значимыми последствиями как для самой беременной женщины, так и для новорожденного [1].

По данным различных публикаций, частота ББ значительно варьирует, наиболее высокая частота ББ у беременных была выявлена в исследованиях, проведенных в Бразилии (12,3%) [12],

Нигерии (10,7%) [13], Турции (8,5%) [14] и США (6,8%) [15], а наименьшая – в Таиланде (5,1%) [16], Новой Зеландии (4,7%) [17], Канаде (4,7%) [18] и Испании (4,1%) [11]. В нашем исследовании была выявлена относительно высокая частота ББ у беременных – 11,9%, сопоставимая с результатами, выявленными в Бразилии и Нигерии.

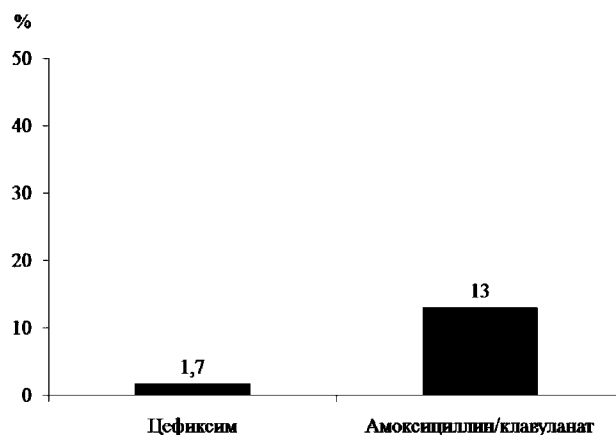


Рис. Частота НЯ у беременных с бессимптомной бактериурией на фоне применения цефиксима и амоксициллина/клавуланата

При выявлении ББ у беременных рекомендовано проведение АМТ, при этом следует отметить, что к этим препаратам предъявляется ряд требований: высокая природная активность в отношении потенциальных возбудителей ББ; низкий уровень популяционной антибиотикорезистентности уропатогенов; способность создавать высокие концентрации в моче и органах мочевыводящего тракта; безопасность для плода; благоприятный профиль безопасности, хорошая переносимость и возможность приема внутрь. В полной мере всем перечисленным требованиям отвечают ингибиторозащищенные аминопенициллины, пероральные цефалоспорины II-III поколения и нитрофураны [19].

В настоящее время существует недостаток клинических исследований эффективности и безопасности АПМ при лечении ББ у беременных. Так, в отечественной и зарубежной литературе опубликованы результаты единичных исследований эффективности и безопасности амоксициллина/клавуланата, фосфомицина, нитрофурантоина, пероральных цефалоспоринов II поколения и сульфаниламидов при лечении ББ у данной категории пациентов [11, 20, 21].

В нашем исследовании была выявлена высокая эффективность обоих режимов терапии. При назначении цефиксима эрадикация уропатогенов на визите 2 наблюдалась у 94,8% пациенток, а при использовании амоксициллина/клавуланата – в 98,2% ($p \geq 0,05$). В подобном исследовании испанских ученых по терапии ББ у беременных эффективность амоксициллина/клавуланата, назначаемого в течение 7 дней, была несколько ниже – 80,4% [11]. Данные литературы подтверждают высокую эффективность пероральных цефалоспоринов II поколения при лечении данной инфекции. Так, в исследовании Ваугак (2007 г.) было показано, что 5-дневный курс цефуроксима аксетила в дозировке 250 мг 2 р/с приводил к эрадикации уропатогенов в 95% случаев [22]. Таким образом, полученные в нашем исследовании данные о высокой эффективности цефалоспоринов III поколения при ББ у беременных согласуются с существующими оценками пероральных цефалоспоринов при данном виде инфекции.

Вероятно, высокая эффективность цефиксима и амоксициллина/клавуланата, выявленная в нашем исследовании, помимо хороших фармакокинетических параметров обоих препаратов во многом обусловлена их высокой активностью *in vitro* в отношении основного возбудителя ИМП – уропатогенной *Escherichia coli*. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в ряде регионов России, не было выделено устойчивых к цефиксиму штаммов *E.coli*, полученных от амбулаторных пациенток с неосложненными ИМП [25], наряду с этим, по данным многоцентрового исследования ARESC, уровень устойчивости уропатогенной *E.coli* к амоксициллину/клавуланату в России несколько выше, чем к цефиксиму, и составляет 4,9% [26].

В отличие от сопоставимой эффективности исследуемые препараты значительно различались по частоте развития НЯ. Так, удалось установить, что прием амоксициллина/клавуланата сопровождался достоверно более высокой частотой развития НЯ со стороны ЖКТ (тошнота, рвота и диарея), чем цефиксима (1,7% vs 13%, $p=0,02$), что согласуется с результатами исследования, выполненного испанскими учеными [11]. В ходе этого исследования установлено, что назначение амоксициллина/клавуланата в дозе 625 мг 3 р/с в течение 7 дней беременным с ББ сопровождалось развитием НЯ в 19,6% случаев, при этом наиболее часто отмечались реакции со стороны ЖКТ – диарея, тошнота и рвота.



Таким образом, 7-дневные курсы цефиксима в дозировке 400 мг 1 р/с и амоксициллина/клавуланата в дозе 625 мг 3 р/с являются высокоэффективными режимами терапии бессимптомной бактериурии у беременных в России.

Выводы:

1. Распространенность бессимптомной бактериурии у беременных в России составляет 11,9%.
2. Цефиксим в дозе 400 мг 1 р/с и амоксициллин/клавуланат в дозировке 625 мг 3 р/с, назначаемые в течение 7 дней, обладают высокой эффективностью (более 90%) при лечении ББ у беременных.
3. Прием амоксициллина/клавуланата достоверно более часто сопровождается развитием нежелательных явлений со стороны ЖКТ у беременных с бессимптомной бактериурией.

Литература

- Nicolle, L.E. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults / L.E. Nicolle et al. // *Clin Infect Dis.* – 2005. – V. 40(5.) – P. 643-654.
2. Nicolle, L.E. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat / L.E. Nicolle // *Infect Dis Clin North Am.* – 2003. – V. 17(2). – P. 367-394.
 3. Sheiner, E.E. Mazor-Drey and A. Levy. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy / E.E. Sheiner // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2009. – V. 22(5). – P. 423-427.
 4. Quiroga-Feuchter, G. Asymptomatic bacteriuria among pregnant women. An underestimated threat / G. Quiroga-Feuchter et al. // *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* – 2007. – V. 45(2). – P. 169-172.
 5. Mignini, L. Accuracy of diagnostic tests to detect asymptomatic bacteriuria during pregnancy / L. Mignini et al. // *Obstet Gynecol.* – 2009. – V. 113(2 Pt 1). – P. 346-352.
 6. Brumfitt, W. The effects of bacteriuria in pregnancy on maternal and fetal health / W. Brumfitt // *Kidney Int Suppl.* – 1975. – № 4. – P. S113-119.
 7. Imade, P.E. Asymptomatic bacteriuria among pregnant women / P.E. Imade et al. // *N Am J Med Sci.* – № 2(6). – P. 263-266.
 8. Smaill, F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy / F. Smaill // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2001. – № 2. – P. 490.
 9. Mittendorf, R. Prevention of preterm delivery and low birth weight associated with asymptomatic bacteriuria / R. Mittendorf, M.A. Williams, E.H. Kass // *Clin Infect Dis.* – 1992. – V. 14(4). – P. 927-932.
 10. Keren, R. A meta-analysis of randomized, controlled trials comparing short- and long-course antibiotic therapy for urinary tract infections in children / R. Keren, E. Chan // *Pediatrics.* – 2002. – V. 109(5). – P. 70.
 11. Estebanez, A. Fosfomicin in a single dose versus a 7-day course of amoxicillin-clavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy / A. Estebanez et al. // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2009. – V. 28(12). – P. 1457-1464.
 12. Darze, O.I. Clinical predictors of asymptomatic bacteriuria during pregnancy / O.I. Darze, U. Barroso, M. Lordelo // *Rev Bras Ginecol Obstet.* – 2011. – V. 33(8). – P. 196-200.
 13. Awonuga, D.O. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: evaluation of reagent strips in comparison to microbiological culture / D.O. Awonuga et al. // *Afr J Med. Sci.* – 2011. – V. 40(4). – P. 377-383.
 14. Celen, S. Asymptomatic bacteriuria and antibacterial susceptibility patterns in an obstetric population / S. Celen et al. // *ISRN Obstet Gynecol.* – 2011. – P. 721-872.
 15. McNair, R.D. Evaluation of the centrifuged and Gram-stained smear, urinalysis and reagent strip testing to detect asymptomatic bacteriuria in obstetric patients / R.D. McNair et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2000. – V. 182(5). – P. 1076-1079.
 16. Lumbiganon, P. One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized controlled trial / P. Lumbiganon et al. // *Obstet Gynecol.* – 2009. – V. 113(2 Pt 1). – P. 339-345.
 17. Reddy, J. Bacteriuria in pregnancy / J. Reddy, A. Campbell // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* – 1985. – V. 25(3). – P. 176-178.
 18. McIsaac, W. Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy / W. McIsaac et al. // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2005. – V. 27(1). – P. 20-24.
 19. Colgan, R. Asymptomatic bacteriuria in adults / R. Colgan et al. // *Am Fam Physician.* – 2006. – V. 74(6). – P. 985-990.
 20. Stamatiou, K. Study on the efficacy of cefaclor for the treatment of asymptomatic bacteriuria and lower urinary tract infections in pregnant women with a history of hypersensitivity to penicillin / K. Stamatiou et al. // *Clin Exp Obstet Gynecol.* – 2007. – V. 34(2). – P. 85-87.
 21. Robertson, J.G. The management and complications of asymptomatic bacteriuria in pregnancy / J.G. Robertson, J.R. Livingstone, M.H. Isdale // Report of a study on 8,275 patients. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* – 1968. – V. 75(1). – P. 59-65.
 22. Bayrak, O. Is single-dose fosfomicin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? / O. Bayrak et al. // *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* – 2007. – V. 18(5). – P. 525-529.
 23. Bint, A. A comparative trial of pivmecillinam and ampicillin in bacteriuria of pregnancy / A. Bint et al. // *Infection.* – 1979. – V. 7(6). – P. 290-293.
 24. Campbell-Brown, M. Is screening for bacteriuria in pregnancy worth while? / M. Campbell-Brown et al. // *Br Med J (Clin Res Ed).* – 1987. – V. 294(6587). – P. 1579-1582.
 25. Rafal'skii, V.V. Cefixim: clinical pharmacology and role in therapy of urogenital infections / V.V. Rafal'skii, E.V. Divgan, A.V. Derevitskii // *Urologiia.* – 2011. – № 2. – P. 63-66.



26. Naber, K.G. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy / K.G. Naber et al. // Eur Urol. – 2008. – V. 54(5). – P. 1164-1175.

RANDOMISED PROSPECTIVE RESEARCH OF EFFECT AND SAFETY OF CEFIXIME AND AMOXICILLIN/CLAVULONATE IN THERAPY OF URINARY TRACT INFECTION IN PREGNANCY

L.D. LIKHICH
N.G. PHILIPPENKO
G.A. LASAREVA
O.V. LEVASHOVA

Kursk State Medical University

e-mail:lichich@yandex.ru

The article explores the problem of urinary tract infection in pregnancy. It presents the statistical analysis of the frequency of different forms of urinary tract infection. Our data is compared to the statistics given by other national and international researchers. This research makes an attempt to compare two different treatment methods: using cefixime in dose 400mg 1 per day for 7 days and amoxicillin/clavulonate in dose 625mg 3 per day for 7 days.

Keywords: urinary tract infection, pregnancy, bacteriuria, antibiotic therapy.