

БЕЗОПАСНОСТЬ И РАЦИОНАЛЬНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ЦИСТИТА У БЕРЕМЕННЫХ: КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЫБОРА ПРЕПАРАТОВ И ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Мурадова Райила Рустамовна

ORCID ID: 0000-0001-9202-0479

Ассистент кафедры клинической фармакологии, Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Республика Узбекистан

АННОТАЦИЯ

Инфекции мочевыводящих путей относятся к числу наиболее частых показаний к назначению антибиотиков при беременности, что определяет высокие требования одновременно к эффективности, безопасности для плода и рациональности выбора в условиях растущей резистентности. В статье проведён клинико-фармакологический анализ применяемых препаратов с учётом изменений фармакокинетики при беременности и триместр-зависимых ограничений. Показано, что антибактериальная терапия бессимптомной бактериурии снижает риск пиелонефрита более чем вчетверо, а также ассоциирована со снижением частоты преждевременных родов и низкой массы тела при рождении. Обоснованы принципы эмпирического выбора, роль культурального исследования и меры сдерживания резистентности.

Ключевые слова: острый цистит; беременность; бессимптомная бактериурия; фосфомицин; нитрофурантоин; цефалоспорины; антибиотикорезистентность; безопасность плода.

SAFETY AND RATIONALITY OF ANTIBACTERIAL THERAPY FOR ACUTE CYSTITIS IN PREGNANCY: CLINICAL PHARMACOLOGICAL ANALYSIS OF DRUG CHOICE AND THE PROBLEM OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE

Muradova Rayila Rustamovna

Assistant, Department of Clinical Pharmacology, Samarkand State Medical University, Samarkand, Republic of Uzbekistan

ABSTRACT

Urinary tract infections are among the most frequent indications for antibiotic prescription in pregnancy, which imposes high requirements simultaneously on efficacy, fetal safety and rational choice under conditions of rising resistance. This article provides a clinical pharmacological analysis of the agents used, taking into account pregnancy-related pharmacokinetic changes and trimester-dependent restrictions. Antibacterial treatment of asymptomatic bacteriuria is shown to reduce the risk of pyelonephritis more than fourfold and to be associated with lower rates of preterm birth and low birth weight. Principles of empirical choice, the role of urine culture and measures to contain resistance are substantiated.

Keywords: acute cystitis; pregnancy; asymptomatic bacteriuria; fosfomycin; nitrofurantoin; cephalosporins; antimicrobial resistance; fetal safety.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей осложняют значительную часть беременностей, чему способствуют физиологические изменения: расширение чашечно-лоханочной системы под действием прогестерона, механическое сдавление мочеточников увеличенной маткой, глюкозурия и снижение концентрационной способности мочи. Основным возбудителем остаётся *Escherichia coli*, механизмы уропатогенности и лечения которой подробно охарактеризованы [1].

Клиническая значимость проблемы определяется не только симптоматикой. Бессимптомная бактериурия встречается у 2–15% беременных, и при отсутствии лечения до 30% из них развивают острый пиелонефрит [2]. Именно поэтому беременность является одним из немногих состояний, при которых бессимптомная бактериурия подлежит обязательному скринингу и лечению, в отличие от большинства других категорий пациентов [3]. Цель работы — обосновать рациональный выбор антибактериального препарата при остром цистите у беременных с учётом безопасности для плода и локальной резистентности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в формате аналитического обзора. Поиск проводился в базах PubMed/MEDLINE, Cochrane Library и Scopus по ключевым словам «urinary tract infection pregnancy», «asymptomatic bacteriuria», «nitrofurantoin pregnancy safety», «fosfomycin cystitis», «antimicrobial resistance uropathogens». Приоритет отдавался систематическим обзорам Кокрейновского

сотрудничества, клиническим рекомендациям профессиональных обществ и данным систем эпидемиологического надзора за резистентностью [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обоснование лечения: данные мета-анализа

Кокрейновский обзор, включивший 12 исследований с участием 2017 беременных, показал, что антибактериальная терапия бессимптомной бактериурии существенно снижает риск развития пиелонефрита, а также ассоциирована со снижением частоты преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела [2]. Результаты представлены на диаграмме 1.

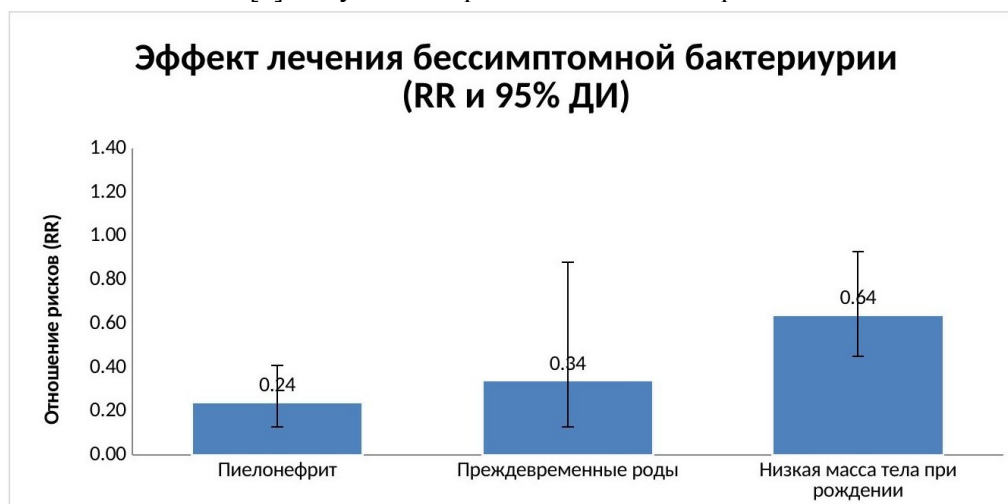


Диаграмма 1. Эффект антибактериальной терапии бессимптомной бактериурии при беременности: отношение рисков и 95% доверительные интервалы.

Снижение риска пиелонефрита более чем в четыре раза (RR 0,24) представляет собой один из наиболее выраженных эффектов антибактериальной профилактики в акушерстве. Вместе с тем определённость доказательств в отношении перинатальных исходов остаётся низкой, а часть включённых исследований выполнена десятилетия назад, когда структура резистентности и фоновая частота осложнений отличались от современных. Проспективное когортное исследование с встроенным рандомизированным компонентом показало, что у женщин с бессимптомной бактериурией низкого риска отказ от лечения не сопровождался значимым ростом неблагоприятных исходов, кроме пиелонефрита [5], что подчёркивает необходимость индивидуальной оценки риска. При симптомном течении инфекции необходимость антибактериальной терапии сомнений не вызывает, однако Кокрейновский обзор не выявил убедительных различий между отдельными режимами по эффективности и безопасности, что переносит акцент на локальную чувствительность и переносимость [6].

Фармакокинетические особенности беременности

Выбор дозы и режима должен учитывать системные изменения фармакокинетики. Объём распределения увеличивается, концентрация альбумина снижается, а скорость клубочковой фильтрации возрастает примерно на 50%, что ускоряет почечную элиминацию большинства бета-лактамов и может приводить к субтерапевтическим концентрациям при стандартных дозах [7, 8]. Для антибиотиков, действующих преимущественно в моче, это отчасти компенсируется высокой концентрацией в очаге; однако при пиелонефрите, требующем системного эффекта, снижение дозы недопустимо.

Сравнительная оценка препаратов

Ключевым принципом выбора является сочетание доказанной эффективности в отношении уропатогенов, приемлемого профиля безопасности для плода и минимального воздействия на резистентность. Сводные данные приведены в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-фармакологическая характеристика антибактериальных препаратов при остром цистите у беременных

Препарат	Режим и особенности	Безопасность при беременности	Практическая позиция
----------	---------------------	-------------------------------	----------------------

Фосфомицина триметамол	Однократно 3 г внутри; высокая концентрация в моче до 48–72 ч	Данных о тератогенности нет; проникает через плаценту в незначительной степени	Удобен для однократного приёма, что максимально способствует соблюдению режима; сохраняет активность против многих устойчивых штаммов <i>E. coli</i>
Нитрофурантоин	100 мг 2 раза в сутки 5–7 дней; действует только в мочевых путях	Противопоказан в конце III триместра (риск гемолиза у новорождённого при дефиците Г6ФД); данные о связи с пороками развития в I триместре неоднозначны [9]	Возможен во II триместре; в I триместре — при отсутствии альтернатив; не применять после 37 недель. Популяционное исследование выявило ассоциацию отдельных антибактериальных средств с врождёнными аномалиями [10]
Цефалоспорины (цефалексин, цефуроксим)	500 мг 2–4 раза в сутки 5–7 дней	Наиболее изученная и безопасная группа при беременности	Препараты выбора при неизвестной чувствительности; ограничение — рост продукции бета-лактамаз расширенного спектра
Амоксициллин / амоксициллин- клавуланат	500 мг 3 раза в сутки 5–7 дней	Безопасность подтверждена длительным опытом применения	Применять предпочтительно по результатам посева: высокая частота устойчивости <i>E. coli</i> к аминопенициллинам
Триметоприм- сульфаметоксазол	160/800 мг 2 раза в сутки 3 дня	Антифолатное действие в I триместре; риск ядерной желтухи в III триместре [9]	Избегать в I и III триместрах; во II — только при доказанной чувствительности и отсутствии альтернатив
Фторхинолоны	—	Повреждение хрящевой ткани в эксперименте; данные о безопасности недостаточны	Противопоказаны при беременности
Тетрациклины	—	Нарушение формирования зубов и костей, гепатотоксичность	Противопоказаны при беременности

Антибиотикорезистентность и её последствия для выбора терапии

Рост устойчивости уропатогенов существенно ограничивает эмпирический выбор. По данным глобальной системы надзора, доля устойчивых к цефалоспорином третьего поколения и к фторхинолонам изолятов *E. coli* продолжает увеличиваться во всех регионах [4]. Практические следствия для акушерской практики тройные. Во-первых, эмпирическая терапия должна опираться на локальные данные чувствительности, а не на международные усреднённые показатели. Во-вторых, культуральное исследование мочи с определением чувствительности при беременности должно выполняться во всех случаях, а не только при неэффективности лечения, поскольку цена неудачи здесь выше. В-третьих, предпочтительны препараты с узким спектром и минимальным влиянием на кишечную микробиоту: фосфомицин и нитрофурантоин обладают этим преимуществом по сравнению с цефалоспорином широкого спектра [11].

Важным элементом сдерживания резистентности является отказ от избыточной длительности терапии и от повторных эмпирических курсов без микробиологического подтверждения. Контрольный посев через 7–14 дней после завершения лечения позволяет своевременно выявить персистирующую бактериурию, требующую смены препарата, а не повторения того же режима [13].

Практические рекомендации

Скрининг на бессимптомную бактериурию проводится однократно в первом триместре с культуральным исследованием. При выявлении значимой бактериурии или клинике острого цистита терапия назначается с учётом чувствительности; до получения результата эмпирически предпочтительны фосфомицин однократно или цефалоспорины первого-второго поколения. Нитрофурантоин применяется во втором триместре и не назначается после 37 недель. Фторхинолоны и тетрациклины противопоказаны. Обязательны контрольный посев после лечения и обучение пациентки мерам профилактики. Все назначения должны фиксироваться с учётом принципов рационального использования антибиотиков как элемента общей стратегии безопасности лекарственной терапии [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей при беременности представляет собой область, где обоснованность вмешательства доказана: лечение бессимптомной бактериурии снижает риск пиелонефрита более чем вчетверо и ассоциировано со снижением частоты преждевременных родов и низкой массы тела при рождении. Рациональность выбора определяется тремя условиями — соответствием препарата сроку гестации, опорой на данные локальной чувствительности и предпочтением средств с узким спектром. Фосфомицин и цефалоспорины остаются наиболее приемлемыми вариантами эмпирической терапии, нитрофурантоин ограничен вторым триместром, а фторхинолоны и тетрациклины исключаются полностью. Обязательными компонентами ведения являются культуральное исследование до и после лечения и отказ от повторных эмпирических курсов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Flores-Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M., & Hultgren, S. J. (2015). Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews Microbiology*, 13(5), 269–284. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>
2. Smaill, F. M., & Vazquez, J. C. (2019). Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(11), CD000490. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000490.pub4>
3. Nicolle, L. E., Gupta, K., Bradley, S. F., Colgan, R., DeMuri, G. P., Drekonja, D., Eckert, L. O., Geerlings, S. E., Köves, B., Hooton, T. M., Juthani-Mehta, M., Knight, S. L., Saint, S., Schaeffer, A. J., Trautner, B., Wullt, B., & Siemieniuk, R. (2019). Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 68(10), e83–e110. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1121>
4. World Health Organization. (2022). Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2022. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>
5. Kazemier, B. M., Koningstein, F. N., Schneeberger, C., Ott, A., Bossuyt, P. M., de Miranda, E., Vogelvang, T. E., Verhoeven, C. J., Langenveld, J., Woiski, M., Oudijk, M. A., van der Ven, J. E., Vlegels, M. T., Kuiper, P. N., Feiertag, N., Pajkrt, E., de Groot, C. J., Mol, B. W., & Geerlings, S. E. (2015). Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: A prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 15(11), 1324–1333. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00070-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00070-5)
6. Vazquez, J. C., & Abalos, E. (2011). Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011(1), CD002256. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002256.pub2>
7. Anderson, G. D. (2005). Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: A mechanistic-based approach. *Clinical Pharmacokinetics*, 44(10), 989–1008. <https://doi.org/10.2165/00003088-200544100-00001>
8. Pariente, G., Leibson, T., Carls, A., Adams-Webber, T., Ito, S., & Koren, G. (2016). Pregnancy-associated changes in pharmacokinetics: A systematic review. *PLOS Medicine*, 13(11), e1002160. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002160>

9. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2017). Sulfonamides, nitrofurantoin, and risk of birth defects (Committee Opinion No. 717). *Obstetrics & Gynecology*, 130(3), e150–e152. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002300>
10. Crider, K. S., Cleves, M. A., Reefhuis, J., Berry, R. J., Hobbs, C. A., & Hu, D. J. (2009). Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 163(11), 978–985. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2009.188>
11. Gupta, K., Hooton, T. M., Naber, K. G., Wullt, B., Colgan, R., Miller, L. G., Moran, G. J., Nicolle, L. E., Raz, R., Schaeffer, A. J., & Soper, D. E. (2011). International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women. *Clinical Infectious Diseases*, 52(5), e103–e120. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq257>
12. Bookstaver, P. B., Bland, C. M., Griffin, B., Stover, K. R., Eiland, L. S., & McLaughlin, M. (2015). A review of antibiotic use in pregnancy. *Pharmacotherapy*, 35(11), 1052–1062. <https://doi.org/10.1002/phar.1649>
13. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2023). Urinary tract infections in pregnant individuals (Clinical Consensus No. 4). *Obstetrics & Gynecology*, 142(2), 435–445. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005269>
14. World Health Organization. (2017). Medication without harm: WHO global patient safety challenge. World Health Organization. <https://www.who.int/initiatives/medication-without-harm>