

Лікування гострих неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів: позиція фосфоміцину

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) посідають друге місце за частотою серед усіх інфекційних хвороб (Sultan A. et al., 2015; Pezzio M., 2014). Для лікарської тактики важливим є розподіл ІСШ на ускладнені та неускладнені. Найчастіший вид ІСШ – неускладнений гострий цистит, що з'являється переважно в дорослих жінок.

Фактори ризику

Чинниками ризику ІСШ, зокрема неускладненого гострого циститу, є особистий і сімейний анамнез циститу, вагінальні інфекції, часті статеві акти, нещодавній статевий акт, зміна статевого партнера, застосування діафрагм зі сперміцидами, цукровий діабет, ожиріння (Flores-Mireles A. et al., 2015; Nicolle L.E., 2008; Scholes D. et al., 2000). Не слід вважати ІСШ легкими минулими інфекціями: наслідками цих хвороб можуть стати часті рецидиви ІСШ, пієлонефрит із розвитком сепсису, в малих дітей – ушкодження нирок, у вагітних – передчасні пологи. Окрема низка ускладнень, у т. ч. клостридіальний коліт, може з'явитися за частого застосування антибіотиків для лікування ІСШ (Flores-Mireles A. et al., 2015).

Типові збудники ІСШ

Провідним патогеном як при неускладнених, так і при ускладнених ІСШ є уропатогенна кишкова паличка (*Escherichia coli*); рідше сечові інфекції зумовлюють *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Pseudomonas aeruginosa*, ентерококи тощо. Патогенез ІСШ розпочинається з колонізації періуретральної ділянки, уретри та сечового міхура кишковими уропатогенами. В подальшому ці мікроорганізми формують біоплівки, а організм-господар відповідає на це активізацією

запалення. Складна взаємодія та боротьба патогенів і організму-господаря вирішує те, чи будуть мікроорганізми еліміновані або ж патологічний процес продовжить свій рух сечовими шляхами до нирок із розвитком пієлонефриту (Flores-Mireles A. et al., 2015).

Клінічні прояви

Провідними симптомами неускладнених ІСШ є часті та напоягліві позиви до сечовипускання, гематурія, ніктурія, дизурія та біль над лобковою кісткою. Натомість біль у нижній частині спини, боці чи попереку та лихоманка вважаються симптомами пієлонефриту (Ivanov D. et al., 2015; Zhanel G.G. et al., 2016). У жінок із типовими ознаками та симптомами неускладнених ІСШ діагноз встановлюється на основі анамнезу та клінічної картини. В сумнівних випадках може проводитися загальний аналіз сечі, а при атипичних симптомах, відсутності відповіді на антибіотики, підозрі на гострий пієлонефрит і у вагітних – посів сечі з визначенням чутливості до антибактерійних препаратів (Bonkat G. et al., 2021).

Сучасні підходи до лікування

Відповідно до рекомендацій Європейської асоціації урологів (2021), першою лінією лікування ІСШ є короткотривалі курси антибіотикотерапії (3-5 днів) (Bonkat G. et al., 2021).

У керівних настановах Американського товариства з інфекційних хвороб, Європейського товариства клінічної мікробіології та інфекційних хвороб рекомендовано застосовувати для лікування гострих неускладнених ІСШ у дорослих жінок фосфоміцин, нітрофурантоїн і триметоприм/сульфаметоксазол, залишаючи фторхінолони, амоксицилін/клавуланат, а також бета-лактами як засоби другої лінії (Gupta K. et al., 2011). Це насамперед обумовлено тим, що в світі продовжує наростати антибіотикорезистентність, спричиняючи складні інфекції, асоційовані з високими показниками захворюваності, смертності та вартості лікування (Walker E. et al., 2016; Spellberg B. et al., 2008).

Так, аналіз ізолятів *Escherichia coli* виявив резистентність до ампіциліну в 43% випадків, до амоксициліну/клавуланату – в 9%, до цефазоліну – в 16%, до триметоприму – в 22% і до ципрофлоксацину – в 7% (Australian Commission on Safety and Quality in Healthcare, 2017). Така ситуація значно утруднює емпіричне лікування неускладнених ІСШ і збільшує потребу в госпіталізації таких пацієнтів. Одна зі стратегій боротьби з антибіотикорезистентністю – призначення давно відомого перевіреного антибіотика, наприклад фосфоміцину (табл.), перевагами якого є швидке всмоктування при пероральному прийомі, створення високих концентрацій у сечовидільній системі, активність щодо мікробних біоплівок і мультирезистентних патогенів, мінімальний вплив на флору шлунково-кишкового тракту та низький потенціал формування антибіотикорезистентності (Gardiner B.J. et al., 2019; Reffert J.L., Smith W.J., 2014; Mikuniya T. et al., 2007; Sultan A. et al., 2015).

Механізм дії фосфоміцину полягає у пригніченні пірівілтрансферази – ферменту, що бере участь у синтезі попередників пептидоглікану (ключового компонента стінки бактерійної клітини).

Пероральний фосфоміцину трометамол для однократного прийому в дозі 3 г було впроваджено в медичну практику в 1995 р.; у наш час цей препарат є першою лінією лікування ІСШ у жінок (Gupta K. et al., 2011). Режим однократного прийому забезпечує відмінну прихильність до лікування і зазвичай добре переноситься. Хоча на тлі прийому фосфоміцину можуть з'являтися мінущі гастроінтестинальні побічні ефекти, серйозних небажаних явищ цей препарат не зумовлює (Iarikov D. et al., 2015).

Фосфоміцин найактивніший щодо *Escherichia coli*, причому мінімальна інгібувальна концентрація зазвичай є низькою (Seitz M. et al., 2017; Cho Y.H. et al., 2015; Rossignol L. et al., 2017). Унікальна структура фосфоміцину, відмінна від усіх інших класів антибактеріальних препаратів, наявних на фармацевтичному ринку (бета-лактамів, глікопептидів, фторхінолонів, макролідів, лінкозамідів, тетрациклінів, аміноглікозидів тощо), забезпечує цьому препарату мінімальну перехресну резистентність з іншими антибіотиками (Popovic M. et al., 2010). Навіть у регіонах із широким застосуванням фосфоміцину мультирезистентні бактерії залишалися чутливими до цього антибіотика (Vasoo S. et al., 2015; Falagas M.E. et al., 2010).

Клінічна ефективність фосфоміцину є зіставною з показниками триметоприму, триметоприм/сульфаметоксазолу, фторхінолонів, бета-лактамів і нітрофурантоїну та становить 75-90% успішно вилікуваних випадків (Stein G.E., 1999; Minassian M.A. et al., 1998; van Pienbroek E. et al., 1993; Falagas M.E. et al., 2010). У дослідженні N. Ceran і співавт. (2010) показник клінічного вилікування для фосфоміцину склав 83%, а для ципрофлоксацину він становив 81%. Показники мікробіологічного вилікування склали 83 та 78% відповідно. Автори дійшли такого висновку: однократне застосування 3 г фосфоміцину за ефективністю є еквівалентним прийому ципрофлоксацину в дозі 500 мг/добу протягом 5 днів. P.C. Matthews і співавт. (2016) продемонстрували, що курсове застосування фосфоміцину є безпечним і ефективним методом лікування ускладнених ІСШ, у т. ч. ІСШ, спричинених мультирезистентними патогенами, ІСШ у пацієнтів з імуносупресією та ІСШ, що з'явилися в умовах аномальної анатомії сечовидільної системи.

Впродовж останньої декади збільшується також роль фосфоміцину в лікуванні простатитів і в періопераційній профілактиці при урологічних втручаннях у чоловіків (Gardiner B.J. et al., 2014; Grayson M.L. et al., 2015; Rhodes M.J. et al., 2015; Gardiner B.J. et al., 2019).

Препарат фосфоміцин трометамолу Еспа-фоцин® (Німеччина) – це антибіотик широкого спектра дії, активний проти основних штамів збудників ІСШ. Показаннями до застосування Еспа-фоцину є лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів, спричинених чутливими до фосфоміцину мікроорганізмами в дорослих пацієнтів та в дівчат віком від 12 років, а також профілактика інфекційних захворювань під час проведення діагностичних процедур і хірургічних втручань у дорослих пацієнтів. Переваги Еспа-фоцину – високі концентрації активної речовини (фосфоміцину трометамолу) в сечі, низький потенціал формування антибіотикорезистентності та лікарських взаємодій, нечасті побічні ефекти, зручність застосування, однократний прийом.

Підготувала Лариса Стрільчук



ЕСПА-ФОЦИН®

фосфоміцин 3000 мг

ЦИСТИТ ДОЛАЄ ОДИМ УДАРОМ

- Висока 90-100% активність проти мультирезистентних штамів та штамів, що виробляють БЛРС²
- Найвища чутливість бактерій - більше 97%³
- Майже повна відсутність перехресної резистентності⁴
- Максимальна концентрація в сечовому міхурі⁵
- Висока безпечність - фосфоміцин рекомендований для лікування бактеріурії навіть у вагітних⁶
- Довготривала дія, тому для лікування гострого циститу достатньо лише однієї дози⁷

1 пакет

ЕСПА-ФОЦИН

Антибіотик Фосфоміцин

Для прийому внутрішньо після розчинення у рідині

3000 мг для дорослих та дітей з 12 років

РЕКОМЕНДОВАНИЙ ЄВРОПЕЙСЬКОЮ АСОЦІАЦІЄЮ УРОЛОГІВ¹

ПРЕПАРАТ ПЕРШОГО ВИБОРУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЦИСТИТУ

Інформація для медиків та фармацевтичних працівників. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. ЕСПА-ФОЦИН, РПМ/М/14782/01/01 від 18.12.2015. Завантажено: Еспарма ГбХ, Німеччина. Фармацевт. Еспарма ГбХ, Німеччина. Склад: 1 пакет містить фосфоміцину трометамолу 3000 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. Фосфоміцин: інформаційна записка, яка має допомогти лікарю прийняти рішення про вибір лікування. Протипоказання: гіперчутливість до компонентів препарату, ниркова недостатність, гематурія, як до 12 років. Побічні ефекти: порушення роботи шлунково-кишкового тракту, діарея, головний біль, висип на шкірі. Із зміною частоти виникнення: запалення, свербіж. Протипоказання: Еспарма ГбХ, Німеччина. 112. Формула сечової кислоти. Лікування сечових інфекцій. Gardiner B.J. et al. European Association of Urology, 2015. 2. Falsafes as an alternative therapeutic option for treatment of infections caused by multi-resistant Gram-negative bacteria. Margolina D.G. et al. J. of Pre-Clinical and Clinical Research, 2014; Vol. 8, № 2. 3. European Union. Study of the efficacy and safety of fosfomicin trometamol for the treatment of urinary tract and genital infections. M. E. Pajares et al. Clin Infect Dis, 2008; 46(17): 5. Fosfomicin: an old new antibiotic. S. Rao. Clin Microbiol Infect, 2012; 18. 6. Клінічний протокол з антимікробної допомоги "Перинатальні інфекції". 1995 МОЗ України, 2006. 7. Інструкція для медичного застосування ЕСПА-ФОЦИН, 2015.

Таблиця. Основні факти про фосфоміцин	
Характеристика	Фосфоміцин
Рік відкриття	1969
Форма випуску	Фосфоміцину трометамол у саше (3 г), яке містить гранули для розчинення у воді
Фармакокінетика	Тривалий період напіврозпаду, створення високих концентрацій у сечі та малих концентрацій у сироватці
Механізм дії	Пригнічує пірівілтрансферазу, отже, синтез клітинної стінки
Спектр активності	Найчутливіша: <i>Escherichia coli</i> . Варіабельна чутливість: <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Pseudomonas</i> та <i>Enterococcus</i>
Резистентність	Нетипова
Показання	Лікування неускладнених ІСШ
Режим застосування	Однократна доза 3 г
Побічні ефекти	Нечасті, переважно шлунково-кишкові (9% діарея, 4% нудота)
Діти	Дозволений у дітей віком >12 років
Лікарські взаємодії	Призначення в комплексі з метоклопрамідом може знизити концентрації у сироватці та сечі
Корекція дози	За кліренсу креатиніну <50 мл/хв потрібне зниження дози

Фосфоміцин було уперше виділено в Іспанії у 1969 р. з культури стрептоміцет. У 1970-х рр. цей препарат поширився всією Європою (Hendlin D. et al., 1969). З 1996 р. фосфоміцин схвалено Управлінням за контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів (США) для лікування гострого неускладненого циститу, спричиненого *Escherichia coli* чи *Enterococcus faecalis*, у жінок (Derington C.G. et al., 2020).