

Применение фосфомицина в лечении инфекций мочевыводящих путей

Несмотря на появление на фармакологических рынках новых антибактериальных препаратов, обладающих широким спектром противомикробного действия, в Украине и других странах продолжает регистрироваться тенденция к росту заболеваемости инфекциями мочевыводящих путей (ИМП). Пациентам с ИМП свойственен высокий уровень рецидивирования заболевания, которое принимает характер хронического с частыми обострениями. В связи с этим, а также учитывая проблему роста резистентности патогенных микроорганизмов, важным является выбор оптимального антибиотика. Целью данного обзора было оценить эффективность фосфомицина в лечении ИМП, а также опыт его применения в реальной практике.

Инфекции мочевыводящих путей являются одной из наиболее актуальных проблем современной урологии, ежегодно поражая миллионы людей во всем мире. Одним из самых распространенных воспалительных заболеваний мочевыводящих путей является острый неосложненный цистит. В большинстве случаев данная патология вызывается кишечной палочкой (*E. coli*) и только в 15% – другими возбудителями (*Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*). Таким образом, одним из наиболее важных аспектов эффективности антибиотика при ИМП является его активность по отношению к уропатогенной *E. coli*, и в особенности к ее мультирезистентным штаммам. В ряде исследований было показано, что фосфомицин приводит к гибели патогенов, вызывающих острый цистит, в течение 5 ч, а его активность против *E. coli* превосходит таковую норфлоксацина и ко-тримоксазола. Кроме того, концентрация препарата в моче в дозах, превышающих МПК, поддерживается в течение 24–80 ч.

1 Согласно последним рекомендациям Американского общества инфекционистов (IDSA) и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID) фосфомицин является препаратом первой линии в терапии ИМП.

Анализ эффективности применения фосфомицина среди госпитализированных пациентов показал, что в период с 2009 по 2013 г. наблюдалось постепенное увеличение количества назначений фосфомицина среди пациентов с ИМП. Фосфомицин назначался главным образом у пациентов с диагностированными ИМП (74%), а также у лиц с асимптоматической бактериурией (10%). Клинические исходы терапии фосфомицином в большинстве случаев были благоприятными (S. Sastry et al., 2015).

Рост частоты назначений фосфомицина в реальной практике обусловлен результатами множества исследований, проведенных за последние годы. Так, в одном из последних исследований *in vitro* фосфомицин продемонстрировал наиболее высокую активность (100%) против уропатогенной *E. coli* по сравнению с другими изученными препаратами, причем 29% штаммов *E. coli* были мультирезистентными (S. Mittal, 2015). Авторы другого исследования, в ходе которого была изучена активность возбудителей, выделенных из 1429 образцов мочи пациентов с ИМП, заключили, что фосфомицин является одним из препаратов первой линии в терапии указанной патологии. Активность фосфомицина по отношению к *E. coli* в данном исследовании достигла 90% (M. Sohail et al., 2015).

Как известно, низкая эффективность антибиотикотерапии при ИМП зачастую обусловлена резистентными штаммами *E. coli*, способными продуцировать β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Целью исследования Y.H. Cho и соавт. (2015) было изучить профили чувствительности микроорганизмов, продуцирующих БЛРС, выделенных из образцов мочи пациентов с ИМП. Согласно результатам данной работы 243 из 247 выделенных штаммов были чувствительны к фосфомицину. Наиболее высокая активность фосфомицина отмечалась по отношению к *E. coli* (94,9%). По заключению авторов,

назначение фосфомицина может быть альтернативной опцией в лечении ИМП, вызванных *E. coli*, продуцирующих БЛРС.

Важно отметить, что, несмотря на рост частоты назначений фосфомицина в реальной практике, этот антибиотик сохраняет высокий уровень активности против уропатогенной *E. coli*. Так, согласно данным S. Sastry и соавт. все выделенные в клинических условиях штаммы *E. coli*, продуцирующие БЛРС, были чувствительны к фосфомицину.

Отдельного внимания заслуживают результаты ретроспективного исследования S. Jacobson и соавт., свидетельствующие о том, что частота выздоровления пациентов с наличием неосложненных ИМП при применении фосфомицина составила 83%. При этом неэффективность терапии в группе больных, не достигших клинического выздоровления, наблюдалась лишь в 3% случаев. Ранее исследователи ограничили применение фторхинолонов и меропенема в стационаре регионального медицинского центра. Авторы отметили, что фосфомицин хорошо изучен и успешно применяется у пациентов в амбулаторных условиях, особенно при неосложненном цистите.

В ретроспективном обзоре S. Jacobson и соавт. проанализировали данные 71 пациента с наличием ИМП, госпитализированных за период с ноября 2012 г. по ноябрь 2013 г. Из них примерно 60% больных были заражены ИМП вне стационара и были госпитализированы по не связанным с данной патологией причинам. В то же время около 38% всех ИМП носили характер нозокомиальных. Средний возраст пациентов составил 75 лет, при этом 39% обследованных страдали сахарным диабетом, у 21% была диагностирована почечная недостаточность, а у 38% больных ранее проводились урологические вмешательства. Около 75% пациентов принимали системные антибиотики в предшествующие 2 недели перед назначением фосфомицина, а чуть более половины больных одновременно с фосфомицином получали другие противомикробные средства в связи с инфекциями иных локализаций. В структуре возбудителей ИМП были идентифицированы 40 штаммов грамотрицательных палочек. Из них 9 штаммов продуцировали БЛРС, еще 9 были представлены *Pseudomonas aeruginosa*. У ряда пациентов было выделено одновременно несколько видов микроорганизмов. Согласно данным микробиологического исследования 3 штамма были умеренно устойчивы и 3 – резистентны к действию фосфомицина.

1 Почти у половины больных удалось получить клинический ответ на однократную дозу (3 г) фосфомицина. В то же время только небольшому количеству пациентов потребовалось назначение 3 доз препарата с интервалом в 72 ч, еще меньшему – 3 доз каждые 48 ч.

Клиническое выздоровление в группах констатировалось при разрешении симптомов заболевания (лихорадка, лейкоцитоз, частое болезненное мочеиспускание) и отсутствии необходимости в повторном назначении лечения при выделении того же патогена в течение 30 дней. Некоторые случаи не соответствовали критериям клинического выздоровления, однако это не всегда было обусловлено неэффективностью терапии.

У 4 больных были выделены штаммы, резистентные к фосфомицину *in vitro*, и лечение было модифицировано перед проведением оценки эффективности. Кроме того, терапия также была изменена у одного пациента, перенесшего нефростомию, осложнившуюся инфицированием *P. aeruginosa*, и у двух больных, которым потребовалось лечение параллельно протекающей инфекции иной локализации. Еще трем пациентам был назначен повторный курс терапии по поводу ИМП в течение 30 дней, однако в ходе бактериологического исследования были выделены другие микроорганизмы.

1 Фосфомицин продемонстрировал высокую эффективность в лечении ИМП, обусловленных различными патогенами. Так, при инфицировании *P. aeruginosa*, эффективность фосфомицина составила 78%.

У пациентов с инфекцией, вызванной микроорганизмами-продуцентами БЛРС (n=8), эффективность фосфомицина достигала 100%, а в когорте больных с ИМП энтерококковой этиологии выздоровление регистрировалось в 86% случаев. Лечение очень хорошо переносилось пациентами, а нежелательные последствия терапии отмечались лишь у незначительного количества лиц.

В исследуемой группе только у 7% пациентов после 30 дней приема фосфомицина развилась *C. difficile*-ассоциированная инфекция, при том что все больные получали другие антибиотики широкого спектра действия. Таким образом, поскольку фосфомицин практически не оказывает системного действия, формирование резистентности возбудителей за пределами урогенитального тракта, а также увеличение риска развития антибиотикоассоциированной диареи на фоне применения этого препарата являются маловероятными.

Выводы

- Фосфомицин рекомендован IDSA и ESCMID в качестве терапии первой линии при ИМП.
- Несмотря на активное применение фосфомицина в реальной практике, препарат сохраняет высокий уровень активности к уропатогенной *E. coli*.
- За счет отсутствия системного действия фосфомицин не влияет на резистентность микроорганизмов за пределами урогенитального тракта.

Литература

1. Sastry S., Clarke L.G., Al-Rowais H., Query A.M., Shutt K.A., Doi Y. Clinical Appraisal of Fosfomycin in the Era of Antimicrobial Resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Sep 14.
2. Mittal S. Fosfomycin use in multi drug resistant uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Disord Drug Targets.* 2015 Sep 16.
3. Sohail M., Khurshid M., Saleem H.G., Javed H., Khan A.A. Characteristics and Antibiotic Resistance of Urinary Tract Pathogens Isolated From Punjab, Pakistan. *Jundishapur J Microbiol.* 2015 Jul 25; 8(7): e19272.
4. Cho Y.H., Jung S.I., Chung H.S., Yu H.S., Hwang E.C., Kim S.O., Kang T.W., Kwon D.D., Park K. Antimicrobial susceptibilities of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in health care-associated urinary tract infection: focus on susceptibility to fosfomycin. *Int Urol Nephrol.* 2015 Jul; 47(7): 1059-66. doi: 10.1007/s11255-015-1018-9. Epub 2015 May 31.
5. Old Antibiotic for Uncomplicated Urinary Tract Infection. 16th International Congress on Infectious Diseases (ICID): Abstract 50.002. Presented April 4, 2014.

Подготовил Игорь Кравченко



ЛЕЧЕНИЕ ЦИСТИТА В ОДИН ПРИЕМ

Гранулы для орального раствора 3 г в саше №1

Р. 003 Украина №01/14/16/01/01

- Максимальная концентрация препарата в мочевом пузыре
- Курс лечения – одна доза

Представительство Люпин Лимитед в Украине:
г. Киев, Харьковское шоссе 201-203 2А, 9 этаж, тел. 044-569-62-20, www.lupin.com.ua