

Современные инфекции мочевыводящих путей: эпоха возрождения фосфомицина

На протяжении последних нескольких десятилетий инфекции мочевыводящих путей (ИМП) представляют собой ключевую проблему здравоохранения в глобальном масштабе. Будучи одной из распространенных патологий среди заболеваний органов мочевыводящего тракта, ИМП имеют ярко выраженную тенденцию к увеличению распространенности и заболеваемости.

Появление антибиотикорезистентных уропатогенов, несостоятельность антибиотикотерапии (АБТ) с использованием противомикробных средств, ранее успешно купировавших проявления заболевания, увеличивают экономическое бремя ИМП (López-Montesinos I. et al, 2019).

Микробиология ИМП

Несмотря на то что спектр уропатогенов, провоцирующих развитие неосложненных (НИМП) и осложненных ИМП (оИМП), может варьировать в зависимости от географического ареала, времени года, возраста и пола пациентов, одним из самых распространенных возбудителей остается *E. coli*. Помимо *E. coli*, оИМП также вызывают другие грамотрицательные бактерии – представители родов *Klebsiella* и *Proteus*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*; часто выявляют грамположительные микроорганизмы: энтерококки, стафилококки, штаммы *Candida*. Нерациональная АБТ обусловила изменение чувствительности многих уропатогенов к антибиотикам (АБ), обычно использующихся для лечения ИМП, в том числе к β -лактамам и фторхинолонам. Поэтому фармакотерапия ИМП переживает настоящий ренессанс – «проверенные» АБ, такие как фосфомицин, уверенно завоевывают новые позиции.

Фосфомицин: основные характеристики

Фосфомидин первоначально был выделен в культуре *Streptomyces fradiae* в 1969 г. группой испанских ученых. Этот АБ обладает бактерицидным действием, которое обусловлено ингибированием фермента, катализирующего начальный этап синтеза бактериальной клетки и способствующего образованию N-ацетилмурамовой кислоты. Фосфомидину присущи иммуномодуляторные свойства, ассоциированные с подавлением продукции лимфотоксина-α, разнообразных провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-8 и др.), улучшением фагоцитарной активности нейтрофилов. Фосфомидин уменьшает адгезию уропатогенов к эпителию мочевыводящих путей, затрудняя тем самым прикрепление возбудителей к слизистой и снижая вероятность инфицирования; он также разрушает бактериальные биопленки, образованные патогенными микроорганизмами. Сочетанное применение фосфомидина с ванкомицином, рифамицином, линезолидом, тейкопланином приводит к гибели биопленок метициллинрезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA), тогда как монотерапия или комбинация фосфомидина с гентамицином оказывается губительной для энтерококков (López-Montesinos I. et al., 2019).

Спектр активности фосфомицина в отношении основных уропатогенов

Доказано, что фосфомицин обладает выраженной бактерицидной активностью против *E. coli*, штаммов *Klebsiella* и *Enterobacter*, *Proteus mirabilis*, изолятов *Shigella* и *Serratia*, *Citrobacter* и *Salmonella* (табл.).

Согласно систематическому обзору литературы, анализировавшему чувствительность современных грамположительных и грамотрицательных бактерий к фосфомицину, чувствительность *S. aureus* к последнему варьирует от 33,2 до 100% (средняя – 91,7%; 95% ДИ 88,7–94,9%). Аналогичные результаты зафиксированы в отношении энтерококков: их чувствительность к данному

АБ колебалась в пределах 30-100% (*E. faecium* – 92,6%; 95% ДИ 85,2-100%; *E. faecalis* – 96,8%; 95% ДИ 92,5-100%). Чувствительность БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* значительно превышает вышеприведенные показатели, составляя 81-100% (95,1%; 95% ДИ 94,3-95,9%). Представители семейства *K. pneumoniae* достаточно чувствительны к воздействию фосфомицина: менее восприимчивыми оказались БЛРС-продуцирующие штаммы *K. pneumoniae* – 15-100% (83,8%; 95% ДИ 78,7-89,4%), тогда как карбапенемрезистентные штаммы этого возбудителя лучше отвечали на действие указанного АБ: 39,2-100% (73,5%; 95% ДИ 66,4-81,4%). Основываясь на полученных данных, авторы пришли к выводу, что «фосфомицин следует использовать в лечении пациентов с инфекционными заболеваниями, вызванными полирезистентными патогенами». Эти свойства делают фосфомицин уникальным препаратом в эру антибиотикорезистентности.

Клиническое применение фосфомицина: доказательная база

Неосложненные ИМП

В настоящее время доказательная база безопасности и эффективности фосфомицина в лечении НИМП настолько велика и убедительна, что эксперты Европейской ассоциации урологов (EAU) называют фосфомицин триметамол препаратом первого выбора для лечения неосложненного цистита (3 г однократно) и терапии острого цистита у беременных (Bonkat G. et al., 2019). Обновленный немецкий консенсус «Руководство по диагностике, терапии, профилактике НИМП у взрослых» (2017) также поддерживает данную рекомендацию о назначении фосфомицина (Kranz J. et al., 2018). Отечественные нормативные документы «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги: гострий неускладнений цистит у жінок», «Клінічний протокол з акушерської допомоги: перинатальні інфекції» предусматривают первоочередное применение фосфомицина триметамола для лечения острого неосложненного цистита и бессимптомной бактериурии у беременных соответственно.

Осложненные ИМП

Помимо привычной сферы применения фосфомицина при ИМП, в последние годы появилось множество публикаций, демонстрирующих результативность этого АБ в лечении оИМП. Например, авторы продолжающегося исследования FORECAST намерены доказать как минимум сопоставимую эффективность фосфомицина трометамола (3 г 1 р/сут) с пероральным приемом ципрофлоксацина (500 мг 2 р/сут) на протяжении 10 дней в лечении ИМП, вызванных *E. coli*. Дизайн исследования предполагает анализ клинической и микробиологической результативности, сравнение переносимости, безопасности принимаемых препаратов (Doesschate T. et al., 2018).

Результаты недавно опубликованного исследования ZEUS (2019) открывают перед фосфомицином новые горизонты применения в урологии, убедительно доказывая его эффективность в лечении ОИМП. Вероятно, результаты этих исследований послужат толчком к пересмотру действующих рекомендаций по лечению ОИМП и включению фосфомицина в схемы лечения данной патологии.

Антибиотикопрофилактика

Еще одной широкой сферой применения фосфомицина является антибиотикопрофилактика (АБП). На протяжении последних нескольких лет появилось множество публикаций, поддерживающих целесообразность применения фосфомицина при проведении урологических оперативных вмешательств. J. Yang и соавт. (2018) рекомендуют превентивный прием фосфомицина перед трансуретральной резекцией опухолей мочевого пузыря.

L. Qiao и коллеги (2018) представили результаты проспективного многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования, в котором анализировали эффективность профилактического приема двух доз фосфомицина (3 г) перед уретроскопической литотрипсией и после ее проведения. В группе фосфомицина (n=101) распространенность ИМП после выполнения литотрипсии составила 3,0%, в группе сравнения, пациенты которой получали стандартный АБ, этот показатель был равен 6,1%. Проведение стандартной АБП сопровождалось развитием бессимптомной бактериурии (3,5% случаев), лихорадкой (0,9%), бактериемией (0,9%), ИМП (0,9%), тогда как при приеме фосфомицина зафиксировано всего несколько случаев бессимптомной бактериурии.

J. Noreikaite и коллеги (2018), авторы систематического обзора и метаанализа, сравнили эффективность АБП посредством фосфомидина и фторхинолонов при проведении трансректальной биопсии простаты. Пациенты, принимавшие фосфомидин ($n=1447$), достоверно реже страдали ИМП (критерий Мантеля-Хензеля (М-Х) 0,20; 95% ДИ 0,13-0,30; $p<0,00001$) по сравнению с больными, получавшими хинолоны ($n=1665$). Назначение фосфомидина сопровождалось снижением частоты выделения резистентных уропатогенов (М-Х 0,27; 95% ДИ 0,15-0,50; $p<0,0001$); частота возникновения

нежелательных явлений в обеих когортах оказалась одинаковой (М-Х 1,13; 95% ДИ 0,51-2,50; $p=0,33$).

Эспа-фоцин – оптимальный современный препарат фосфомицина

На протяжении последних лет отечественные и западные специалисты используют в своей практической деятельности Эспа-фацин производства компании esparma (Aristo group, Германия). Специфический механизм действия, высокая активность в отношении грамположительной и грамотрицательной уropатогенной микрофлоры, полирезистентных возбудителей и штаммов, продуцирующих БЛРС/карбапенемазу, наличие антиаггезивных свойств, способность разрушать бактериальные биопленки, минимальный риск развития антибиотикорезистентности выделяют Эспа-фацин (3 г фосфомицина трометамола) среди всего множества других АБ. Дополнительным преимуществом препарата Эспа-фацин является способность создавать максимально длительные концентрации именно в нижних отделах мочевыводящих путей, что позволяет использовать чрезвычайно комфортный для пациентов режим терапии: однократный прием одной дозы препарата. Эспа-фацин свойственны высокий профиль безопасности, отсутствие токсического действия, что делает возможным применение препарата не только во взрослой популяции, но и у беременных, пожилых, детей с 12 лет для лечения острых НИМП и хронических рецидивирующих НИМП. Эспа-фацин также успешно используется для профилактики НИМП при проведении диагностических и хирургических вмешательств.

Лечение ИМП требует назначения максимально эффективного, безопасного и комфортного препарата фосфомицина. Слова «немецкое качество» в отношении препарата Эспа-фосин говорят сами за себя, а его приемлемая цена делает современное лечение ИМП доступным для пациентов в Украине.

Список литературы находится в редакции.

Підготувала **Лада Матвеева**

[illegible]