

Фосфомицин как антибиотик выбора при неосложненных инфекциях мочевого системы у пациентов женского пола

Многоцентровое исследование

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются достаточно распространенной патологией у женщин любого возраста и сопровождаются различными клиническими проявлениями: от бессимптомной микробной колонизации мочевого пузыря до развития ирритативных симптомов. Инфекционно-воспалительные процессы верхних отделов мочевого тракта часто сопровождаются гипертермией, ознобом и болью в боку. Среди беременных частота ИМП может достигать 8% [1, 2].

Бактериурия определяется как наличие $>10^5$ колоний одного возбудителя в миллилитре мочи. Бактериурия может быть бессимптомной (ББ), например при беременности, или сопровождаться клиническими проявлениями при остром цистите и остром пиелонефрите [3]. При отсутствии лечения самостоятельное разрешение бактериурии у беременных маловероятно, и в большинстве случаев отмечается прогрессирование заболевания с появлением выраженной симптоматики и последующим развитием острого пиелонефрита в 20-50% случаев [4]. *Escherichia coli* является этиологическим агентом в 80-90% случаев ИМП. Также достаточно распространены другие грам-отрицательные патогены, такие как *Proteus mirabilis* и *Klebsiella pneumoniae*. Стрептококки группы В и *Staphylococcus saprophyticus* являются менее частыми возбудителями ИМП.

Материал и методы

На базе двух клинических центров с января 2011 года по январь 2014 года было проведено проспективное исследование с участием 400 пациентов. В группу А включили 200 беременных с ББ, которые находились под наблюдением акушера-гинеколога женской консультации. Группу В составили 200 пациентов с симптомами ИМП или тех, которым было показано проведение урологических вмешательств. Все пациенты подписали информированное согласие. Критериями исключения из исследования были следующие: аллергия на фосфомицин в анамнезе, синдром раздраженного кишечника, антибиотикотерапия на момент включения в исследование, диагностированные аномалии мочевого системы.

Протокол исследования

Первый визит

Пациенты группы А заполняли анкету касательно демографических данных, истории болезни, антибактериальной терапии, длительности аменореи и репродуктивного анамнеза. Участники группы В, кроме демографических данных и анамнеза заболевания, отмечали в анкете продолжительность симптомов нижних мочевых путей (ирритативные/обструктивные симптомы), наличие гипертермии с ознобом, беспричинной гематурии и показаний к цистоскопии или другим инструментальным вмешательствам

на уретре. После сбора информации в группе А были проведены обычные лабораторные исследования. У пациентов группы В проводили общий анализ крови и биохимическое исследование с определением печеночных проб. Участников обеих групп проинструктировали о необходимости сбора средней порции мочи для проведения общего анализа мочи, а также бактериологического исследования с определением чувствительности выделенных патогенов к антибиотикам. В тот же день вечером, перед сном, больные должны были принять однократно фосфомицина трометамол в дозе 3 г, предварительно растворив содержимое саше в стакане воды. Пациентам группы В при наличии ирритативных или обструктивных симптомов со стороны нижних мочевых путей в сочетании с лихорадкой и ознобом было рекомендовано принять еще две дозы препарата по 3 г – на 3-й и 5-й дни. Участникам исследования группы А, а также пациентам с клиническими проявлениями ИМП из группы В первичное исследование мочи провели до начала терапии фосфомицином. Пациенты с плановыми эндоурологическими вмешательствами одного дня принимали фосфомицин однократно за 4 ч до процедуры.

Последующее наблюдение

На 4-й день после первого визита пациентам обеих групп был повторно проведен анализ средней порции мочи (микроскопия и культуральное исследование с определением чувствительности) для оценки эффективности лечения. Также фиксировали любые побочные эффекты и показатели клинического улучшения симптомов. Пациентам группы В проводили исследование крови на 7-й день. Анализ средней порции мочи (общий и культуральный) проводили на 7-й и 12-й дни. Также отмечали наличие побочных эффектов и улучшений. Клиническая и микробиологическая эффективность, общий анализ мочи после лечения и наличие побочных эффектов оценивались следующим образом:

- А. Клиническая эффективность.
 - Разрешение симптомов – полное, неполное.
- В. Микробиологическая эффективность.
 - Эрадикация патогенов.
 - Бактериальная резистентность.

- Реинфекция.
- С. Побочные эффекты.
 - Легкий дискомфорт.
 - Умеренный дискомфорт.
 - Выраженный дискомфорт.
- Д. Анализ мочи после лечения.
 - Полное отсутствие патогенов.
 - Неполная элиминация патогенов.

Результаты

Пациенты группы А находились в возрастной категории 30-40 лет и соответствовали среднему социально-экономическому статусу. Большинство пациентов группы В были в возрастной категории <30 лет, а их социально-экономический статус соответствовал низкому уровню. Большая часть микробных изолятов, выделенных при культуральном исследовании мочи, принадлежала к семейству *Enterobacteriaceae*. Общее количество штаммов *E. coli* в обеих группах составило 178, из них 28 продуцировали β -лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС). Грамположительные кокки были выделены у 17 больных, полимикробные ассоциации – у 9, а у 8 пациентов возбудители ИМП при культуральном исследовании не были обнаружены.

Отмеченные побочные эффекты были незначительными: жидкий стул – 23,5% случаев, зуд в области половых органов – 19,75%, боль в области живота – 3,75%, боль в области спины – 3,75%. Данные неблагоприятные явления проходили самостоятельно и не требовали отмены лечения. Большинство из 304 микробных изолятов были чувствительны к фосфомицину. Эрадикация патогенов, бактериальная резистентность и реинфекция составили 96,3%, 3,9% и 3,9% соответственно (рисунк). В исследовании было выделено 25 БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* с бактериальной резистентностью в 4 случаях и реинфекцией в 1 случае. Из 25 БЛРС-продуцирующих изолятов *E. coli* 20 (80%) были чувствительны к фосфомицину.

Обсуждение

Фосфомицин, первоначально называвшийся фосфомицином, был открыт в Испании в 1969 году [5]. Фосфомицин для перорального приема выпускается в двух формах – фосфомицина трометамол (синоним – трометамин), растворимая соль с улучшенной по сравнению с фосфомицином биодоступностью, и фосфомицина кальций. Существует также внутривенная лекарственная форма данного препарата – фосфомицина динатрий. Фосфомицина трометамол является более предпочтительным для перорального применения, поскольку легче всасывается в кровь по сравнению с фосфомицина кальцием [6, 7]. При однократном приеме фосфомицина трометамола его терапевтическая концентрация в моче сохраняется в течение 1-3 дней. Пиковая концентрация препарата в моче составляет 1053-4415 мг/л и поддерживается на уровне более 12 мг/л в течение 24-48 ч, что достаточно для элиминации уропатогенов [11]. Сравнительные клинические испытания показывают, что однократный прием фосфомицина трометамола в дозе 3 г является таким же клинически эффективным, как и 7-10-дневные схемы лечения стандартными препаратами, которые используются для лечения ИМП, такими как нитрофурантоин, норфлоксацин и триметоприм/сульфаметоксазол.

В данном проспективном исследовании беременные женщины с ББ и пациенты, которым предстояло проведение эндоурологических процедур, получали фосфомицина трометамол однократно в дозе 3 г/сут, а пациенты с клиникой ИМП – трехкратно, по 3 г/сут через день (1-й, 3-й и 5-й дни). У беременных с ББ (группа А) в большинстве случаев при культуральном исследовании определяли *E. coli*, что совпадало с предыдущими исследованиями [12-14]. Чувствительность выделенных патогенов у пациентов в обеих группах составила: для *E. coli* – 94,95%, для БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* – 84% и для *K. pneumoniae* – 80%. Аналогичные результаты были получены в исследовании Falagas et al. [15]. В проведенном этими авторами систематическом анализе 17 исследований с общим количеством клинических изолятов *Enterobacteriaceae* – 5057 оценивали антимикробную активность фосфомицина в отношении возбудителей с множественной лекарственной устойчивостью (MDR). Для оценки чувствительности использовали показатель минимальной ингибирующей концентрации (МИК) на уровне ≤ 64 мг/л. Согласно выводам авторов, большинство БЛРС-продуцирующих штаммов как *E. coli*, так и *K. pneumoniae* были чувствительны к фосфомицину (96,8% и 81,3% соответственно). В настоящем исследовании в 17 случаях выявлены грамположительные возбудители инфекции, из которых 6 были *Staphylococcus aureus* с чувствительностью к фосфомицину 83,8% и в 11 случаях – стрептококки группы В со 100% чувствительностью к препарату. Подобные результаты были отмечены и в других исследованиях [16, 17].

В данном исследовании также оценивали эффективность фосфомицина в качестве антибиотикопрофилактики при однократном приеме перед эндоурологическими вмешательствами одного дня. Подобных исследований в доступной литературе найдено не было. В настоящем исследовании всего 72 пациентам (группа В) была выполнена эндоурологическая процедура, за 4 ч до которой они получили фосфомицин в дозе 3 г. Только у 8 из них была отмечена ББ на 5-е сутки, вследствие чего был назначен дополнительный антибиотик, и уже на 7-й день ББ отсутствовала. Фосфомицин достигает пиковых концентраций в плазме мочи в течение 4 ч после приема. После однократного перорального приема концентрация фосфомицина в моче на уровне >128 мг/л сохраняется как минимум 36-48 ч. Этого действия достаточно для эрадикации большинства уропатогенов.

Выводы

Фосфомицина трометамол является бактерицидным антибиотиком широкого спектра действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Обладает преимуществом однократного приема, высокой эффективностью и быстрым бактерицидным действием в течение 48 ч после приема, отличной переносимостью и безопасностью при беременности и у пациентов женского пола разных возрастных групп. Фосфомицина трометамол рекомендован в качестве препарата выбора, особенно у больных с плохим compliance и при проведении эндоурологических процедур в режиме одного дня.

По материалам Khawaja A.R. et al. Fosfomycin tromethamine. Antibiotic of choice in the female patient: A multicenter study. Cent European J Urol. 2015; 68: 371-375.

Реферативный перевод Марии Арефьевой



Рис. Клиническая и микробиологическая эффективность фосфомицина трометамола по результатам исследования (n=400)

УРОФОСЦИН®

лікування циститу
за **1** прийом*



- **Виражена бактерицидна та антиадгезивна дія** (щодо найчастіших збудників гострого циститу)¹
- **Забезпечує до 99 % ерадикації *E. coli*** (основного збудника ГНЦ)^{1, 2}
- **Висока клінічна ефективність: 1 прийом — 48 годин терапевтичної концентрації**¹



Склад: діюча речовина: fosfomicin; 1 пакет-саше містить фосфоміцину триметамолу 5,631 г, що еквівалентно 3 г фосфоміцину; допоміжні речовини: ароматизатор апельсиновий, ароматизатор мандариновий, сахарин, сахароза. **Показання.** Лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів, спричинених чутливими до фосфоміцину мікроорганізмами, у чоловіків, у дівчат віком від 12 років та жінок. Профілактика під час діагностичних процедур та хірургічних втручань у дорослих пацієнтів. **Противпоказання.** Гіперчутливість до компонентів препарату, тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 10 мл/хв.), дитячий вік до 12 років, проходження гемодіалізу. **Побічні реакції.** До найчастіших побічних реакцій при одноразовому прийомі фосфоміцину триметамолу належать порушення роботи ШКТ, в основному діарея. Ці явища найчастіше нетривалі і проходять самостійно. Також до частих побічних реакцій відносяться: вульвовагініт, головний біль, запаморочення, нудота, розлади травлення. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПАТ «Київмедпрепарат» (Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139).

* Звичайно разова доза для дорослих, у т.ч. пацієнтів літнього віку (вік до 75 років), у гострій фазі захворювання становить 3 г (1 пакет) одноразово. Режим дозування встановлюється індивідуально.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Урофосцин®, гранули для орального розчину.

2. Палагин И. С. Современные аспекты выбора антимикробных препаратов при острых неосложненных циститах // КЛИНИЧЕСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ И АНТИМИКРОБНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ. – 2009. – Т. 11. – №. 4. – С. 327-334.

Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Урофосцин®, гранули для орального розчину. Реєстраційне посвідчення: UA/15454/01/01 від 03.10.2016 до 03.10.2021. Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 06.05.2019 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей

ARTERIUM