

Фосфоміцин: антибіотик першої лінії для пероральної терапії гострих неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСВШ) посідають місце серед найпоширеніших інфекційних захворювань. За статистичними даними, приблизно половина жінок принаймні раз за життя хворіє на ІСВШ, а у чверті ці захворювання рецидивують. Найчастішим проявом ІСВШ є неускладнений цистит із симптомами з боку сечового міхура та уретри. Він, як правило, супроводжується дизурією, частими невідкладними позивами до сечовипускання, а також болем над лобком, гематурією та ноктурією.

Більшість позаликарняних випадків циститу пов'язані з такими уропатогенами, як *Escherichia coli* (75-90%), *Staphylococcus saprophyticus* (5-15%); рідше цистит викликають *Klebsiella* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus agalactiae* та *Proteus mirabilis*. Зрідка гострі неускладнені ІСВШ спричинюють *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* та *Candida* spp.

За рекомендаціями сучасних керівництв Американського товариства інфекційних захворювань¹ (IDSA) та Європейського товариства фахівців з клінічної мікробіології та інфекційних хвороб² (ESCMID), на основі даних щодо ефективності та переносимості **фосфоміцин у одноразовій дозі 3 г названо препаратом першої лінії для лікування жінок при гострому неускладненому циститі.**

Очевидно, що необхідність прийому лише однієї дози фосфоміцину робить його більш привабливим препаратом з точки зору прихильності пацієнтів до лікування. Водночас для лікарів найважливішим є висока чутливість уропатогенів до антибактеріальної терапії. І з цієї точки зору фосфоміцин суттєво вирізняється з-поміж інших.

За результатами канадського дослідження 2014 р. (J.A. Karlowsky et al.), рівень чутливості до антимікробних препаратів серед ізолятів *E. coli*, виділених у пацієнтів з інфекціями сечовивідних шляхів, становить:

- 99,4% – до фосфоміцину;
- 96,1% – до нітрофурантоїну;
- 81,3% – до амоксициліну-клавуланату;

- 77,4% – до ципрофлоксацину;
- 74,7% – до триметоприму-сульфаметоксазолу (ТМП-СМК).

Зростає частота виявлення штамів *E. coli*, що продукують β-лактамази розширеного спектра дії (БЛРС), та штамів із супутньої резистентністю до амоксициліну-клавуланату, ципрофлоксацину й ТМП-СМК. Ступінь чутливості серед штамів *E. coli* < 80% для одного або кількох агентів першої та другої лінії є підставою для локальної переоцінки емпіричних стратегій лікування гострих неускладнених ІСВШ.

ІСТОРІЯ СТВОРЕННЯ ФОСФОМІЦИНУ

Уже протягом чотирьох десятиліть фосфоміцин успішно застосовують у всьому світі. Вперше фосфоміцин, похідне фосфонової кислоти, виділили у 1969 р. в лабораторіях MSD (Merck, Sharp & Dohme) та CEPA (Compañía Española de Penicilina y Antibióticos) із культур *Streptomyces* spp. (*S. fradiae*, *S. viridochromogenes* і *S. wedmorensis*). Згодом діючу речовину фосфоміцину було змінено на нову сіль, фосфоміцину трометамол. Завдяки цьому було поліпшено біодоступність та однорідність характеристик тестування чутливості мікроорганізмів до препарату *in vitro*.

ХІМІЧНА БУДОВА ПРЕПАРАТУ

Фосфоміцин являє собою [-] [1R, 2S]-1,2-епоксипропілфосфонову кислоту, або цис-1,2-епоксипропілфосфорну кислоту (рис. 1).

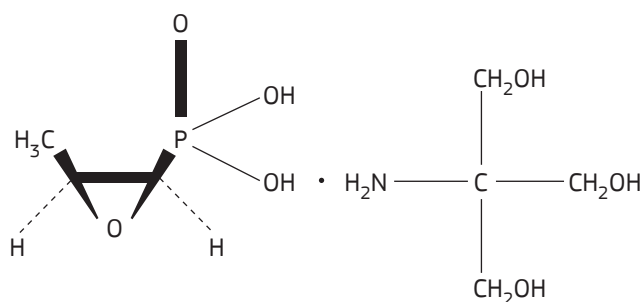
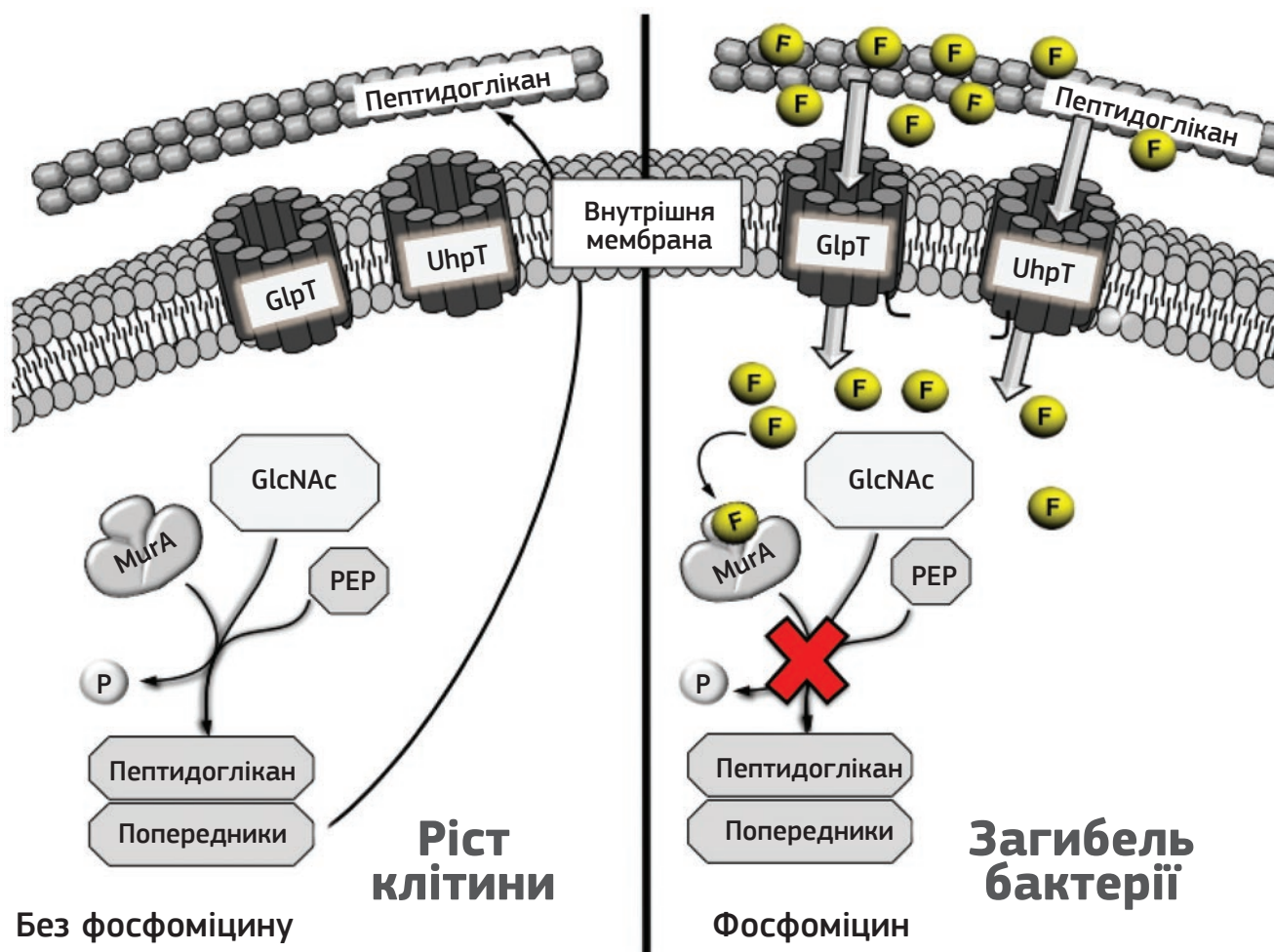


Рисунок 1. Хімічна структура фосфоміцину трометамолу

¹ Infectious Diseases Society of America.

² European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases.



Примітки: F – фосфоміцин; GlcNAc – N-ацетилглюкозамін; GlpT – GlpT-система; MurA – фермент MurA; P – фосфатний залишок; PEP – фосфоенолпіруват; UhpT – UhpT-система.

Рисунок 2. Механізм дії фосфоміцину (пояснення у тексті; адаптовано за A. Castañeda-García et al., 2013)

Зв'язок вуглець-фосфор, наявний у молекулі фосфоміцину, є унікальним для сполук, що трапляються в природі. Він є свідченням того, що продукт являє собою результат унікального та складного процесу біосинтезу. Шлях біосинтезу фосфоміцину, спочатку описаний для *S. wedmorensis*, ліг в основу розвитку хімічного синтезу *in vitro* з використанням фосфонової кислоти як вихідного матеріалу, який нині використовується у фармацевтичному виробництві.

Механізм дії фосфоміцину

Механізм дії фосфоміцину полягає у незворотному інгібуванні ферменту MurA (N-ацетилглюкозамін-3-о-енолпірувилтрансферази), що міститься в цитозолі бактерій і «відповідає» за перший крок у шляху біосинтезу найважливіших компонентів клітинної стінки – пептидогліканів. Пептидоглікани зібрані з «будівельних блоків», що складаються з N-ацетилглюкозаміну та N-ацетилмурамової кислоти з приєднаним пентапептидом. Саме в процесі синтезу цієї кислоти фермент MurA має забезпечувати зв'язування фосфоенолпірувату із N-ацетилглюкозаміном.

Фосфоміцин же за структурою є подібним до фосфоенолпірувату, тому MurA зв'язується саме з фосфоміцином, «приймаючи» його за потрібну молекулу. Завдяки цьому замість продовження нормального «виробничого процесу» відбувається його повне гальмування – фосфоміцин блокує MurA, міцно й необоротно зв'язуючись із її активним («робочим») сайтом. Результатом інгібування ферменту є блокування першої стадії синтезу бактеріальної клітинної стінки, що призводить до лізису та загибелі бактеріальних клітин (рис. 2).

Механізм дії фосфоміцину унікальний, що вирізняє його серед інших інгібіторів синтезу бактеріальної клітинної стінки (β -лактами та глікопептиди), а також антибактеріальних засобів інших класів, і зводить до мінімуму ймовірність перехресної резистентності до цих агентів.

Фосфоміцин «вводить в оману» не лише фермент MtrA. Він потрапляє до бактеріального цитозолу через дві транспортні системи:

- систему захоплення L- α -гліцерофосфату (glycerol-3-phosphate, GlpT) – GlpT-систему;
- індуковану глюкозо-6-фосфатом (glucose-6-phosphate, G6P) систему транспортування гексозомонофосфату – UhpT-систему.

Транспортери – білки, що переправляють молекули через клітинну стінку мікроорганізму, – зазвичай діють дуже вибірково, але хімічна структура фосфоміцину імітує як GlpT, так і G6P, які транспортуються в нормальних умовах.

Друга система служить основним порталом входу для фосфоміцину. Було показано, що G6P у концентрації 25 мкг/мл оптимізує індукцію UhpT-системи, тож він використовується для стандартизованих методів тестування чутливості до фосфоміцину *in vitro* з метою полегшення підтримання МІК (мінімальної інгібувальної концентрації). У більшості Enterobacteriaceae (за виключенням *Proteus* spp.), *Enterococcus* spp. та *Staphylococcus* spp. транспортна UhpT-система наявна в клітинній мембрані.

Одним із факторів вірулентності збудників ІСВШ є їхня спорідненість до уротелію – адгезія до клітин епітелію внаслідок наявності фімбрії і ворсин. Особливість фосфоміцину (другий механізм антимікробної дії) полягає в тому, що він перешкоджає адгезії бактерій до слизової оболонки сечового міхура, знижуючи вірулентність збудника і запобігаючи розвитку бактеріальних плівок, формування яких призводить до хронізації інфекції (А.В. Гузий, 2017).

ЧИ МОЖЕ РОЗВИНУТИСЯ РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ДО ФОСФОМІЦИНУ?

На відміну від більшості антибіотиків, щодо яких проблема резистентності мікроорганізмів стоїть дуже гостро, **стійкість до фосфоміцину, завдяки його унікальній структурі та механізму дії, розвивається вкрай рідко.**

Як уже зазначалося, фосфоміцин може потрапляти всередину бактерії через дві транспортні системи. Якщо відбуваються мутації, що «виводять з ладу» одну з них, то інша «перемікає керування» на себе і розвивається фенотип, який все ж таки залишається чутливим до фосфоміцину. Якщо ж «ламаються» обидві системи, то мікроорганізм стає нежиттєздатним і без дії антибіотику.

Загалом результати досліджень розвитку резистентності до фосфоміцину під час терапії є дещо парадоксальними. Дослідження *in vitro* показали, що застосування фосфоміцину може бути пов'язане із розвитком резистентності з частотою 10^{-8} - 10^{-6} . Проте така частота мутаційної резистентності *in vitro* не спостерігається в клінічних дослідженнях. Це свідчить на користь так званої

«біологічної вартості» мутацій, що спричиняють резистентність до фосфоміцину. Тобто такі мутації одночасно суттєво зменшують життєздатність збудника.

Докази на користь цього отримано в експериментальних дослідженнях стійких до фосфоміцину ізолятів *E. coli*. Було продемонстровано, що їм притаманні:

- зменшення адгезії до епітеліальних клітин;
- підвищена чутливість до поліморфноядерних клітин і кілінгу сироватковим комплементом;
- повільніший ріст.

Саме зниженням бактеріальної вірулентності штамів *E. coli*, резистентних до фосфоміцину, може пояснюватися вкрай низький рівень резистентності, що спостерігається *in vivo* для цього препарату, незважаючи на десятиріччя використання.

Дані епідеміологічного дослідження Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis (епідеміологічне дослідження резистентності до мікробів – збудників циститу) показали, що рівень резистентності до фосфоміцину залишається низьким навіть у тих регіонах, де цей антибіотик широко використовується (~ 2%).

Іншими причинами низького рівня резистентності фосфоміцину до збудників ІСВШ можуть бути:

- короткий час контакту збудника з препаратом;
- висока концентрація препарату в сечі;
- потенційно вищий комплаєнс у порівнянні з препаратами, які необхідно приймати протягом 3-7 днів.

Тому вкрай низька частота розвитку резистентності *E. coli* до фосфоміцину в різних регіонах світу (незважаючи на інтенсивне використання препарату) є досить обнадійливою.

МІКРОБІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ *IN VITRO*

Стандартизовані методи аналізу чутливості фосфоміцину до мікроорганізмів опубліковані Інститутом клінічних та лабораторних стандартів³ (CLSI) та Європейським комітетом з тестування на протимікробну чутливість⁴ (EUCAST). Необхідно зазначити, що між цими двома стандартами є різниця. Зокрема, існують відмінності між мікроорганізмами, для яких визначалася МІК, в значеннях останньої та діаметрах зон пригнічення росту мікроорганізмів. Нині щодо фосфоміцину CLSI затвердило діаметри зон пригнічення росту при розведенні в агарі для *E. coli* та *E. faecalis*; штами вважаються чутливими при МІК ≤ 64 мкг/мл (стійкими – при МІК ≥ 256 мкг/мл);

³ Clinical and Laboratory Standards Institute.

⁴ European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.

це стосується лише тестування ізолятів збудників ІСВШ. Діаметри зон пригнічення росту, прийняті EUCAST для фосфоміцину, застосовуються до всіх Enterobacteriaceae; штами вважаються чутливими при МІК \leq 32 мкг/мл, (стійкими – при МІК $>$ 32 мкг/мл) для оральної терапії фосфоміцином (при неускладнених ІСВШ).

У **таблиці 1** представлено активність фосфоміцину *in vitro* щодо аеробних та факультативних грамнегативних бактерій, виділених із різних зразків, включаючи сечу.

У **таблиці 2** наведено дані канадського моніторингового дослідження ізолятів *E. coli*, виділених у пацієнтів з ІСВШ з 2010 по 2013 рр (J.A. Karlowsky et al., 2014). Чутливість до фосфоміцину становила 99,4, 97,9, 99,1, 100, 100 та 100% для всіх ізолятів, резистентних до ципрофлоксацину, стійких до ТМП-СМК, продукуючих БЛРС, β -лактамазу AmpC та мультирезистентних ізолятів відповідно і перевершувала чутливість до нітрофурантоїну та інших часто призначуваних оральних емпіричних препаратів.

У дослідженнях *in vitro* виявлено більшу активність фосфоміцину проти *S. aureus*, включаючи метицилінрезистентні штами, і *S. pneumoniae*, ніж проти інших грамположитивних бактерій. Для більшості ($>$ 50%) ізолятів *S. aureus*, ентерококів (включаючи резистентні до ванкоміцину) та стрептококів МІК фосфоміцину становить \leq 32 мкг/мл.

ФАРМАКОКІНЕТИКА ТА ФАРМАКОДИНАМІКА ФОСФОМІЦИНУ

У **таблиці 3** наведено фармакокінетичні властивості фосфоміцину трометамолу після перорального введення одноразової дози 3 г. Біодоступність препарату становить 34-41%; 54-65% абсорбованого фосфоміцину виділяється у незміненому вигляді із сечею, 18% виводиться з фекаліями. Необхідно зазначити, що немає потреби в корегуванні дози при лікуванні літніх пацієнтів, вагітних, осіб із нирковою та печінковою недостатністю.

Розподіл фосфоміцину в організмі відбувається за двокомпонентною моделлю. Після абсорб-

Таблиця 1. Активність фосфоміцину *in vitro* щодо аеробних та факультативних грамнегативних бактерій (за даними G.G. Zhanet et al., 2016)

Мікроорганізм	Кількість проаналізованих зразків	Фосфоміцин		
		МІК ₅₀ , мкг/мл	МІК ₉₀ , мкг/мл	Діапазон, мкг/мл
<i>Escherichia coli</i> , штами, що продукують БЛРС	362	0,5-2	2-32	0,03-512
<i>Escherichia coli</i>	9338	0,5-4	2-16	0,03-512
<i>Haemophilus influenzae</i>	50	1	4	1-128
<i>Citrobacter spp.</i> (<i>C. diversus</i> і <i>C. freundii</i>)	251	1-2	4-16	0,03-128
<i>Proteus mirabilis</i>	1472	\leq 2-4	32->128	\leq 1->512
<i>Proteus vulgaris</i> (індол-позитивні штами <i>Proteus</i>)	341	\leq 2-16	8-256	\leq 2-256
<i>Escherichia coli</i> , штами, що продукують β -лактамазу AmpC	135	2	4-16	\leq 1->512
<i>Shigella spp.</i>	185	2	2	0,5-64
<i>Providencia spp.</i> (<i>P. rettgeri</i> і <i>P. stuartii</i>)	164	2-16	8-128	\leq 2-512
<i>Klebsiella oxytoca</i>	51	8	32	4-64
<i>Klebsiella spp.</i>	995	8-16	32-128	\leq 2-512
<i>Serratia marcescens</i>	307	8-16	16-128	\leq 2-128
<i>Enterobacter spp.</i> (<i>E. agglomerans</i> , <i>E. aerogenes</i> і <i>E. cloacae</i>)	779	8-64	32-256	0,12->512
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , штами, що продукують БЛРС	74	16	64	2-256
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	392	16-32	32->128	0,5-512
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1518	32-256	64-256	4->512
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	49	64	128	16-512
<i>Acinetobacter spp.</i>	185	64-128	128-512	0,25-512
<i>Pseudomonas spp.</i>	35	128	256	\leq 0,5-512
<i>Morganella morganii</i>	98	128-256	512	8->512

Примітки: БЛРС – β -лактамази розширеного спектра дії; МІК₅₀ – мінімальна концентрація, необхідна для інгібування росту 50% мікроорганізмів; МІК₉₀ – мінімальна концентрація, необхідна для інгібування росту 90% мікроорганізмів.

Таблиця 2. Чутливість *in vitro* ізолятів *E. coli*, виділених зі зразків сечі пацієнтів з ІСВШ, до оральних протимікробних засобів (за даними G.G. Zhanel et al., 2016)

Фенотип ізоляту <i>E. coli</i> (кількість зразків)	Протимікробний препарат	МІК	
		Частка чутливих ізолятів, %	Частка резистентних ізолятів, %
Усі штами <i>E. coli</i> (868)	Фосфоміцин	99,4	0,1
	Амоксицилін-клавуланат	81,3	5,7
	Ципрофлоксацин	77,4	22,5
	Нітрофурантоїн	96,1	1,5
	ТМП-СМК	74,7	25,3
Штами, резистентні до ТМП-СМК (219)	Фосфоміцин	99,1	0
	Амоксицилін-клавуланат	67,1	6,4
	Ципрофлоксацин	51,6	47,9
	Нітрофурантоїн	91,8	3,2
	ТМП-СМК	0	100
Штами, резистентні до ципроф- локсацину (195)	Фосфоміцин	97,9	0
	Амоксицилін-клавуланат	66,0	6,7
	Ципрофлоксацин	0	100
	Нітрофурантоїн	91,3	4,1
	ТМП-СМК	45,9	54,1
Штами, що продукують БЛРС (42)	Фосфоміцин	100	0
	Амоксицилін-клавуланат	33,3	11,9
	Ципрофлоксацин	9,5	90,5
	Нітрофурантоїн	83,3	4,8
	ТМП-СМК	35,7	64,3
Штами, що продукують β-лактамазу AmpC (16)	Фосфоміцин	100	0
	Амоксицилін-клавуланат	6,3	87,4
	Ципрофлоксацин	75,0	25,0
	Нітрофурантоїн	100	0
	ТМП-СМК	75,0	25,0
Мультирезистентні штами (15)	Фосфоміцин	100	0
	Амоксицилін-клавуланат	13,3	66,7
	Ципрофлоксацин	0	100
	Нітрофурантоїн	60,0	40,0
	ТМП-СМК	6,7	93,3

Примітки: ; БЛРС – β-лактамази розширеного спектра дії; МІК – мінімальна інгібувальна концентрація; ТМП-СМК – триметоприм-сульфаметоксазол.

ції з кишечника фосфоміцин швидко досягає нирок, сечового міхура, передміхурової залози і сім'яних пухирців. При пероральній дозі фосфоміцину 3 г його концентрація у сироватці крові сягає максимальної (C_{max}) – 22-32 мкг/мл – через 2-2,5 год. Дослідження на тваринах продемонстрували, що фосфоміцин проникає в рідину та тканини органів центральної нервової, серцево-судинної, дихальної систем, але **максимальна концентрація фосфоміцину реєструється в сечостатевої системі**. Це свідчить на користь його використання і при циститі, і при простатиті, що було нещодавно підтверджено застосуванням фосфоміцину для профілактики інфікування передміхурової залози при проведенні біопсії (E. Kisa et al., 2017).

Фосфоміцин не метаболізується в організмі, потрапляючи у незмінену вигляді до сечі в процесі клубочкової фільтрації. Його час півжиття в сироватці крові становить 5,7 год. Пікова концентрація в сечі сягає ~ 4000 мкг/мл, а концентрація > 100 мкг/мл зберігається протягом 48 годин. **Є повідомлення про те, що концентрація фосфоміцину в сечі, вища за МІК₉₀⁵ для *E. coli* (4 мкг/мл), зберігалася протягом 80 год.**

Для фосфоміцину продемонстровано концентраційно-залежну ступінь кілінгу в двох різних моделях *in vitro*. T. Mazzei et al. (2006) оцінили активність фосфоміцину, використовуючи криві показників кілінгу в концентраціях від 1 × МІК до 64 × МІК для ізолятів *E. coli* та *P. mirabilis*. Бактеріальний ріст оцінювали від 0 до 24 годин,

⁵ МІК₉₀ – мінімальна концентрація, необхідна для інгібування росту 90% мікроорганізмів.

Таблиця 3. Фармакокінетичні властивості фосфоміцину трометамолу після перорального введення одноразової дози 3,0 г

Показник	Середнє значення або діапазон
Сироватка/плазма	
Біодоступність	34-41%
Максимальна концентрація в плазмі (C_{max})	22-32 мкг/мл
Час до досягнення максимальної концентрації у крові	2-2,5 год
Площа під кривою залежності концентрації від часу (AUC)	145 мг/л × год
Об'єм розподілу (V_d)	136,1 л
Період напіввиведення ($t_{1/2}$)	5,7 год
Кліренс	16,9 л/год
Сеча	
Максимальної концентрації у сечі	1 053 - 4 415 мкг/мл
Час до досягнення максимальної концентрації у сечі	4 год
Концентрація у сечі через 48 год	~ 100 мкг/мл

інгібування бактерій було прямо пропорційне концентрації фосфоміцину. Для *E. coli* повна ерадикація спостерігалася через 6-8 годин при концентрації фосфоміцину $\geq 4 \times$ МІК.

В експериментах з *E. coli* та *P. mirabilis* було також продемонстровано тривалий концентраційно-залежний постантибіотичний ефект.

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Накопичено чималий досвід застосування перорального фосфоміцину у пацієнтів з інфекціями сечовивідних шляхів. Доведено ефективність, безпеку і хорошу переносимість препарату у дітей, вагітних жінок, людей похилого віку, хворих із гострими і хронічними захворюваннями сечовивідних шляхів; високу активність фосфоміцину щодо найважливіших уропатогенів: *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* тощо (зокрема стійких до інших антибіотиків).

Результати багатьох клінічних досліджень свідчать, що **фосфоміцин, який переважно застосовувався при лікуванні неускладнених інфекцій нижніх відділів сечовивідних шляхів, проявляє високу антимікробну активність проти грамнегативних ізолятів, резистентних до інших антимікробних препаратів** (M. de Cueto et al., 2006; M.E. Falagas et al., 2008).

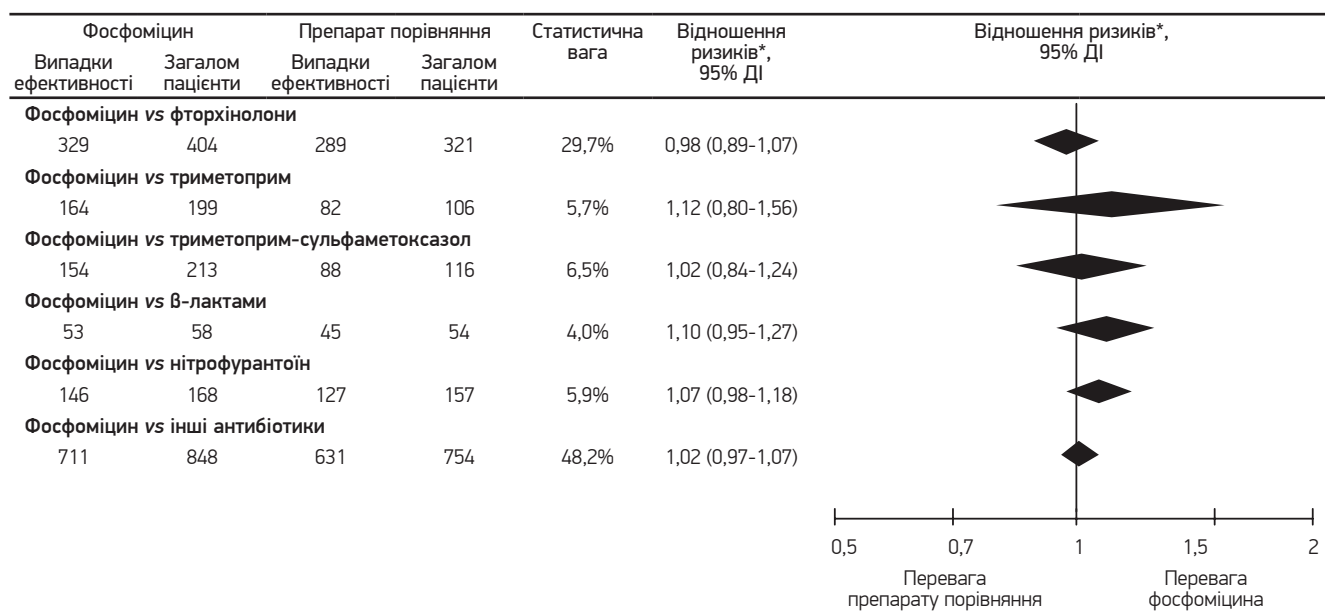
У 2010 році M.E. Falagas et al. опублікували результати мета-аналізу всіх доступних рандомізованих контрольованих досліджень, в яких порівнювали ефективність і безпеку фосфоміцину та інших антимікробних засобів для лікування гострого неускладненого циститу (27 випробувань з 1987 р. по січень 2010 року). Результати лікування показали, що фосфоміцин (одноразовий

прийом!) за показниками клінічної ефективності, мікробіологічної ефективності, частоти рецидивів або реінфекції перевершував такі антибактеріальні препарати, як ТМП-СМК, нітрофурантоїн, β -лактамі антибіотики (рис. 3) у дослідженнях за участю невагітних жінок (16 досліджень) та дослідженнях у змішаних популяціях дорослих осіб (3 дослідження). Необхідно наголосити, що схема прийому препаратів порівняння була мультидозова та багатоденна. Водночас фосфоміцин призначався в режимі одноразового прийому, чим значно поліпшував комплаєнс.

У цьому ж мета-аналізі були виокремлені дослідження лікування бактеріурії, проведені в популяції вагітних жінок (4 дослідження). Результати продемонстрували успіх терапії фосфоміцином, який був підтверджений мікробіологічно. Важливим висновком стало те, що **фосфоміцин статистично достовірно рідше викликає небажані явища у вагітних** в порівнянні з іншими антибіотиками (нітрофурантоїн, цефуроксим аксетил, амоксицилін-клавуланат, піпемідінова кислота).

N. Ceran et al. (2010) також провели рандомізоване порівняльне дослідження ефективності одноразової дози фосфоміцину та 5-денного курсу ципрофлоксацину у 260 пацієнток віком від 18 до 65 років з неускладненими інфекціями нижніх відділів сечовивідних шляхів. У 142 пацієнток збудниками, яких найчастіше виділяли з бактеріальних культур сечі, були *E. coli* (82,3%) та *Enterobacter* spp. (8,4%). На 7-10-й день оцінювали клінічне та мікробіологічне одужання. Частота клінічного одужання становила 83% для фосфоміцину та 81% для ципрофлоксацину; показники мікробіологічного одужання – 83% для фосфоміцину та 78% для ципрофлоксацину. Отже, можна говорити не тільки про ефективність клінічну, а й про більш повну ерадикацію уропатогенів у разі лікування фосфоміцином. Крім того, призначення фосфоміцину як препарату першої лінії для емпіричного лікування неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів може змінити на краще ситуацію з резистентністю до інших антибіотиків.

У керівництві IDSA (2011) зазначено, що антибактеріальна терапія цефалоспоринами та фторхінолонами широкого спектра дії часто супроводжується такими несприятливими наслідками, як селекція стійких до препаратів організмів та колонізація/інфікування мультирезистентними штамми. Використання цефалоспоринів широкого спектра призвело до інфікування резистентними до ванкоміцину ентерококами, БЛРС-штамами *K. pneumoniae*, резистентними до β -лактамів штамми *Acinetobacter* та *Clostridium difficile*. Використання фторхінолонів було пов'язане з інфікуванням метицилін-стійкими штамми *S. aureus* та підвищенням стійкості до фторхінолону грамнегативних бактерій (*Pseudomonas aeruginosa*) (D.L. Paterson, 2004). У дослідженні *in vitro* продемонстровано надзвичайно низьку чутливість ізолятів *E. coli*, виділених із сечовивідних шляхів,



Примітки: ДІ – довірчий інтервал.

* Розраховано за методом Мантеля – Хензеля, модель випадкових ефектів.

Рисунок 3. Мікробіологічна успішність лікування циститу у невагітних жінок

до амоксивлаву (15,2%), цефіксиму (16,4%) та норфлуксацину (21%), тоді як чутливість цих мікроорганізмів до фосфоміцину залишалася 100%-ю (Sardar A. et al., 2017).

Збереження чутливості мікроорганізмів, зокрема *E. coli*, до фосфоміцину протягом багатьох років використання препарату свідчить, що він викликає лише незначні несприятливі наслідки ще й завдяки мінімальному впливу на нормальну кишкову флору. На відміну від фосфоміцину, антимікробним препаратам, що негативно впливають на нормальну кишкову флору (триметоприм, ТМП-СМК, хінолони та ампіцилін), притаманні більш високі показники резистентності до мікроорганізмів (A. Sullivan, 2001).

Небажані явища, що інколи супроводжують прийом фосфоміцину, незначні та мимолетні; зміни лабораторних показників нетривалі і клінічно незначущі.

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

Підтверджено взаємодію фосфоміцину з єдиним препаратом – метоклопрамідом. Метоклопрамід стимулює моторику шлунково-кишкового тракту і завдяки цьому знижує всмоктування фосфоміцину триметамолу, внаслідок чого на 25% зменшується $C_{\text{макс}}$ і на 20 хвилин скорочується $T_{\text{макс}}$ препарату. Отримані нещодавно дані також дають підстави припустити, що фосфоміцин може мати захисний ефект проти нефротоксичності, викликані аміноглікозидами або цисплатином. Така властивість може бути пов'язана з тим, що фосфоміцин інгібує вивільнення гістаміну з опасистих клітин, викликане передозуванням медикаментів. Не повідомлялося про взаємодію між фосфоміцином і загальнозживаними препаратами, таки-

ми як анальгетики, протисудомні засоби, бронходилататори, діуретики, спазмолітичні препарати та жарознижувальні засоби.

ПЕРЕВАГИ ТЕРАПІЇ ФОСФОМІЦИНОМ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМИ НЕУСКЛАДНЕНИМИ ІСВШ

Унікальна хімічна структура фосфоміцину вирізняє його серед усіх інших класифікованих антимікробних препаратів (β-лактамів, глікопептидів, фторхінолонів, макролідів, лінкозамідів, тетрациклінів, аміноглікозидів та ін.) та унеможливорює перехресну резистентність із іншими препаратами, що застосовуються для лікування циститу. Хромосомні мутації, які можуть спричинити резистентність до фосфоміцину, виникають дуже рідко, а їх поширенню заважає те, що біологічна вартість цих мутацій є високою – вони значно зменшують життєздатність мікроорганізмів.

Дослідження *in vitro* продемонстрували підвищення рівня резистентності ізолятів уропатогенних штамів *E. coli* до багатьох антимікробних препаратів, які часто призначають для лікування циститу, наприклад, ТМП-СМК та ципрофлоксацину. Зростає також частота повідомлень про позалікарняні ІСВШ, викликані *E. coli*, що продукують БЛРС. Ці ізоляти часто є мультирезистентними, тому у клініцистів залишається обмаль варіантів перорального лікування. **Антибіотик фосфоміцин демонструє дуже високу активність *in vitro* проти поширених уропатогенів, зокрема проти мультирезистентних ізолятів, що значно поліпшує результати емпіричної терапії циститу.**

Фосфоміцину притаманний сприятливий профіль безпеки. Більше того, фосфоміцин вірогідно рідше викликає небажані явища у вагітних жінок.

Важливою перевагою фосфоміцину є те, що при гострому неускладненому циститі призначається лише один пероральний прийом препарату в дозі 3 г, і це, безсумнівно, поліпшує прихильність пацієнтів до лікування.

Сучасні керівництва IDSA, ESCMID, Європейської асоціації урологів⁶ та Канадське керівництво щодо лікування позалікарняних інфекцій⁷ рекомендують фосфоміцин як антимікробний засіб першої лінії для лікування пацієнтів із гострим неускладненим циститом. Ці рекомендації, безумовно, підтримуються даними наукових досліджень. Враховуючи зростання частоти резистентності до антибіотиків серед поширених уропатогенів, можна впевнено вважати, що найближчим часом фосфоміцин буде використовуватися все частіше.

В українських реаліях більш широкому застосуванню фосфоміцину часто можуть заважати висока ціна препарату, іноді можуть виникати сумніви лікаря стосовно якості.

А як відомо, якість препарату безпосередньо впливає на результативність лікування. Новим препаратом фосфоміцину трометамолу, який з'явився в Україні, є ЕСПА-ФОЦИН виробництва компанії «Esparma GmbH», Aristo group, Німеччина. Слова «німецька якість» щодо препарату ЕСПА-ФОЦИН говорять самі за себе, а його доступна ціна робить сучасне лікування гострого циститу більш доступним для пацієнтів в Україні. Отже, дотримуватися міжнародних рекомендацій та призначати найбільш ефективне лікування в разі інфекцій сечовидної системи стане простіше для кожного лікаря.

Список літератури

1. Zhanel G.G., Walkty A.J., Karlowsky J.A. Fosfomycin: a first-line oral therapy for acute uncomplicated cystitis. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2016; 2016: 2082693.
2. Castañeda-García A., Blázquez J., Rodríguez-Rojas A. Molecular mechanisms and clinical impact of acquired and intrinsic fosfomycin resistance. *Antibiotics.* 2013; 2 (2): 217-236.
3. Гузій А.В. ЭСПА-ФОЦИН. Преимущества уроселективного антибиотика в лечении цистита. *Український медичний часопис.* – 2017. – 4 (120). – VII/VIII. <http://www.umj.com.ua/article/113608/espafot-sin-preimushhestva-uroselektivnogo-antibiotika-v-lechenii-tsistita>
4. Kisa E., Altug M.U., Gurbuz O.A., Ozdemir H. Fosfomycin: a good alternative drug for prostate biopsy prophylaxis. The results of a prospective, randomized trial with respect to risk factors. *Int Braz J Urol.* 2017; 14 (43).
5. Gupta K., Hooton Th.M., Naber K.G. et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society of Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011; 52 (5): 103-120.
6. Sardar A., Basireddy S.R., Navaz A. Comparative evaluation of fosfomycin activity with other antimicrobial agents against E. coli isolates from urinary tract infections. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017; 11 (2): 26-29.
7. Falagas M.E., Vouloumanou E.K., Togiias A.G. et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Sep; 65 (9): 1862-77.



⁶ European Association of Urology.

⁷ Canadian Anti-Infective Guidelines for Community Acquired Infections (the Ontario Orange Book).

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

Рекомендований Європейською асоціацією урологів¹

**ПРЕПАРАТ ПЕРШОГО ВИБОРУ
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЦИСТИТУ**

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. ЕСПА-ФОЦИН. РЛ № ЦА/14782/01/01 від 18.12.2015. Завніник: Еспарма ГмбХ, Німеччина. Виробник: Ліндофарм ГмбХ, Німеччина. Склад: 1 пакет містить фосфоміцину трометамолу 5631,0 мг, що еквівалентно 3000 мг фосфоміцину. Показання: Лікування гострого неускладненого інфекції нижньої сечовивідної системи, стриманих чутливими до фосфоміцину мікроорганізмами у дорослих пацієнтів та дітях від 12 років. Профілактика інфекційних захворювань під час діагностичних процедур та хірургічних втручань у дорослих. Протипоказання: гіперчутливість до компонентів препарату, ниркова недостатність, гемодіаліз, вік до 12 років. Побічні ефекти: порушення роботи шлунково-кишкового тракту, діарея. Ці явища найчастіше не тривають і проходять самостійно. Головині біль, висип та інші. Представництво Еспарма ГмбХ в Україні: м. Київ, вул. Рокітної, 117. esparma.com.ua. 1. Guidelines on urological infections. Grabe M. et al. European association of urology, 2015. 2. Fosfomycin as an alternative therapeutic option for treatment of infections caused by multi-resistant Gram-negative bacteria. Magdaleno Zdebelo et al. J of Pre-Clinical and Clinical Research, 2014, Vol. 8 № 2, 3. Surveillance Study in Europe and Brazil on Clinical Aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): Implications for Empiric Therapy. Naber, K.G. et al. European Urology 2008; 54: 4. Fosfomycin: Use Beyond Urinary Tract and Gastrointestinal Infections. M. E. Falagas et al. Clin Infect Dis. 2008; 46: (7): 5. Fosfomycin: an old-new antibiotic. B. Raz. Clin Microbiol Infect 2012; 18. 6. Клінічний протокол з акушерською допомогою «Перинатальні інфекції» №906 МОЗ України, 2006. 7. Інструкція для медичного застосування ЕСПА-ФОЦИН, 2015.

esparma

