

Эффективность фосфомицина трометамола в профилактике инфекционных осложнений литотрипсии

Проведение уретероскопических процедур, таких как удаление камня, связано с повышенным риском распространения патогенов из нижних мочевых путей и, следовательно, с повышенным риском послеоперационных инфекционных осложнений. Предлагаем вашему вниманию обзор статьи LuDong Qiao, Shan Chen, Yun-Hua Lin et al., в которой представлены результаты исследования эффективности фосфомицина трометамола в профилактике инфекционных осложнений после уретероскопической литотрипсии.

В настоящее время существует консенсус в отношении того, что пациентам, подвергшимся удалению камней уретероскопическим методом, необходимо проведение антибиотикопрофилактики. Согласно международным гайдлайнам, в качестве препаратов первой линии для периоперационной профилактики при урологических вмешательствах рекомендуют либо фторхинолоны, либо триметоприм-сульфаметоксазол, либо другой антибиотик в соответствии с регионарным уровнем резистентности потенциальных патогенов или с учетом наличия у пациента факторов риска инфицирования.

Учитывая возникновение резистентных штаммов бактерий (в т.ч. продуцирующих β -лактамазу расширенного спектра) и проблемы, связанные с безопасностью применения фторхинолонов, возрос интерес специалистов к другим антибиотикам, которые могут быть использованы в профилактике и лечении инфекций мочевыводящих путей. В качестве такой альтернативы **внимание исследователей привлек фосфомицин ввиду низкой резистентности возбудителей к этому антибиотику.**

На сегодняшний день в литературных источниках нет данных о его использовании для профилактики инфекций после уретероскопического удаления камней. Поэтому было организовано проспективное мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование с целью оценки эффективности и безопасности фосфомицина трометамола в профилактике инфекционных осложнений после литотрипсии с применением полужесткого уретероскопа.

Материалы и методы

Дизайн и участники исследования

Участники исследования были рандомизированы в две группы. Основную группу составили пациенты, которые в качестве периоперационной профилактики принимали фосфомицина трометапол. В контрольную группу вошли лица, получавшие другие антибиотики (цефалоспорины 2-го поколения, фторхинолоны или иные внутривенные антибиотики).

В общей сложности в исследование вошли 216 пациентов (101 в основную группу и 115 в контрольную). Группы были сопоставимы по демографическим (пол, возраст) и клиническим (частота гидронефроза легкой степени перед операцией, размер и местоположение камня) характеристикам.

Пациентам обеих групп выполняли трансуретральную ретроградную литотрипсию с применением полужесткого уретероскопа (гольмиевый YAG-лазер или пневматический литотриптор) с обязательным введением мочеточникового стента и катетера после операции. Всем им было предусмотрено четыре визита: 1-й — до проведения процедуры; 2-й — уретероскопическая литотрипсия; 3-й — спустя 1-3 дня после операции и 4-й — через 14 нед после вмешательства.

Для дробления конкрементов лазерный аппарат использовали у 52 (51,5%) пациентов в группе фосфомицина и у 58 (50,4%) — в контрольной группе. Пневматический литотриптор применили у 49 (48,5%) лиц в основной группе и 57 (49,6%) — в контрольной ($p > 0,05$).

Продолжительность литотрипсии составила $35,4 \pm 28,7$ и $39,8 \pm 27,8$ мин ($p > 0,05$) соответственно в основной и контрольной группах; частота состояния, свободного от камней (stone-free rates), — 94 и 92%. Не было отмечено статистически достоверной разницы между группами по показателю среднего периода времени до удаления мочеточникового стента после вмешательства: $15,5 \pm 7,2$ дня при применении фосфомицина и $16,5 \pm 6,8$ дня при использовании других антибиотиков.

С целью определения эффективности используемых препаратов проводили общий анализ мочи

и бактериальный посев мочи во время 3-го визита после удаления катетера и при 4-м посещении после удаления двойного J-образного стента. Также осуществляли мониторинг температуры тела. При повышении температуры $> 38^{\circ}\text{C}$ проводили культуральное исследование крови. Для оценки состояния, свободного от камня, («stone-free status», отсутствие конкремента или фрагменты размером ≤ 4 мм) каждому пациенту было проведено рентгенологическое исследование почек, мочеточников и мочевого пузыря в течение первого дня после операции и компьютерная томография мочевыводящего тракта перед удалением стента. Изучение безопасности препаратов, включая оценку функции почек и печени, выполняли на протяжении всего исследования.

Критерии включения в исследование:

- неосложненное течение мочекаменной болезни;
- отсутствие или легкий гидронефроз;
- отрицательный результат определения нитритов в моче;
- < 5 лейкоцитов в поле зрения при микроскопии осадка мочи;
- локализация камня в нижней или средней трети мочеточника, или в верхнем отделе после неудачной ударно-волновой литотрипсии, или остаточные камни после таковой;
- рентген-негативные конкременты мочеточника.

Основные критерии исключения: локализация камня в почках; умеренный или тяжелый гидронефроз; положительный бактериальный посев мочи ($> 100\,000$ КОЕ/мл); аллергические реакции на тестируемые препараты; гипертермия ($\geq 38^{\circ}\text{C}$); наличие мочеточникового стента или нефростомической трубки; использование иммуносупрессоров или иммунодефицитное состояние в анамнезе; заболевания печени; нарушение функции почек (уровень креатинина более чем в 1,5 раза превышает верхний предел нормы); использование антибиотиков в течение 72 ч до начала исследования; неврологические и психические расстройства.

Лечение в рамках исследования

Участникам контрольной группы дважды вводили внутривенно какой-либо антибиотик в соответствии с локальным протоколом: за 0,5 ч до операции литотрипсии и утром следующего дня.

В качестве контроля в исследовании использовали несколько инъекционных антибиотиков, которые обычно назначались для периоперационной профилактики. Наиболее часто назначаемыми антибиотиками были цефамидин (35,7%) и цефалоспорины 2-го поколения (31,7%) и пенициллины. Кроме того, фторхинолоны были выбраны хирургами-урологами для 8,7% пациентов контрольной группы. Из других препаратов предписывали пенициллин (14,7%), и цефалоспорины 3-го поколения с ингибитором β -лактамаз (8,7%).

Хотя все антибиотики, используемые в контрольной группе этого исследования, остаются довольно популярными, в предыдущих региональных исследованиях показана возросшая устойчивость *E. coli* к антибиотикам класса фторхинолонов и цефалоспоринов, что может свидетельствовать о снижении эффективности этих препаратов. Тем не менее, цефалоспорины и фторхинолоны пока остаются наиболее часто используемыми антибиотиками, поскольку они включены в современные руководства. Вместе с тем о повышении резистентности штаммов *E. coli* к фосфомицину никогда не сообщалось.

По этой причине в основной группе пациенты получали перорально 3 г фосфомицина трометамола дважды: за 2-4 ч до литотрипсии и утром следующего дня после вмешательства. Для данного исследования фосфомицина трометамол был выбран из-за его бактерицидного действия и широкого спектра антибактериальной активности как против грамположительных патогенов, так и против грамотрицательных. Он ингибирует биогенез бактериальной клеточной стенки путем инактивации фосфоенолпируват-трансферазы и, следовательно, имеет уникальную мишень воздействия и редко взаимодействует с другими антибиотиками. Фосфомицин также обладает

Таблица. Эффективность исследуемых препаратов (частота послеоперационных осложнений)

Группа	Все осложнения, n (%)	Бессимптомная бактериурия, n (%)	Симптоматическая инфекция мочевыводящих путей, n (%)	Гипертермия, n (%)	Уросепсис, n (%)	Бактериемия, n (%)	Генитоуринарная инфекция, n (%)
Основная (n = 101)	3 (3,0)	3 (3,0)	0	0	0	0	0
Контрольная (n = 115)	7 (6,1)	4 (3,5)	0	1 (0,9)	0	1 (0,9)	1 (0,9)
Значение p	$> 0,05$	$> 0,05$	–	$> 0,05$	–	$> 0,05$	$> 0,05$

низкой токсичностью, имеет мало побочных реакций; к нему не формируется перекрестная резистентность. Фосфомицина трометамол обладает превосходными фармакологическими свойствами. Так, в исследовании S.S. Patel et al. (1997) показано, что при приеме одной дозы 3 г фосфомицина трометамола перорально пиковая концентрация в моче достигается в течение 4 ч, и концентрация > 128 мг/л поддерживается в течение 24–48 ч, что достаточно для подавления многих видов уропатогенов.

От редакции.

Недавно на рынке Украины был представлен новый препарат фосфомицина ЭСПА-ФОЦИН производства компании Эспарма. ЭСПА-ФОЦИН вместе с традиционным немецким качеством имеет еще одно существенное преимущество — достаточно низкую стоимость.

Первичные и вторичные конечные точки

Первичной конечной точкой была частота инфекционных осложнений, включая бессимптомную бактериурию ($> 100\,000$ КОЕ/мл при отсутствии симптомов инфекции), симптоматическую инфекцию мочевых путей ($> 10\,000$ КОЕ/мл в сочетании с дизурией, частым мочеиспусканием и ургентными позывами), гипертермию ($> 38^\circ\text{C}$ при исключении других инфекционных заболеваний), уросепсис, бактериемию и генитоуринарные инфекции.

Уросепсис определяли как наличие по меньшей мере двух следующих признаков: температура тела > 38 или < 36 °C; пульс > 90 уд/мин; частота дыхания > 20 вдохов/мин или гиповентиляция с $\text{PaCO}_2 < 32$ мм рт. ст.; количество лейкоцитов в крови $> 12\,000$ или < 4000 , или $\geq 10\%$ незрелых форм.

Генитоуринарную инфекцию у мужчин диагностировали при наличии эпидидимита, боли и припухлости яичек.

Вторичные конечные точки включали профиль безопасности и клиничко-экономическую эффективность.

Результаты

Частота инфекционных осложнений после литотрипсии (таблица) в целом составила 4,6%, в т.ч. бессимптомная бактериурия – 3,2%, два эпизода гипертермии у одного пациента (0,5%), уросепсис – 0,5% и генитоуринарная инфекция – 0,5%. В группе фосфомицина отмечалась только бессимптомная бактериурия (3,0% случаев). В контрольной группе зарегистрированы бессимптомная бактериурия (3,5%), гипертермия (0,9%), бактериемия (0,9%) и генитоуринарная инфекция (0,9%).

У лиц с бессимптомной бактериурией идентифицированы такие микроорганизмы: *Escherichia coli* (один пациент в основной группе и два — в контрольной), *Enterococcus faecalis* и *Pseudomonas*

[illegible]

aeruginosa (один пациент в основной группе), только *Enterococcus faecalis* (один пациент в контрольной группе), *Lactobacillus gasseri* (один пациент в основной группе) и *Staphylococcus haemolyticus* (один пациент в контрольной группе). У больных с другими проявлениями инфекционных осложнений получены отрицательные результаты культурального исследования.

Зарегистрировано одно нежелательное явление (флебит вен предплечья) у одного пациента контрольной группы, получавшего цефметазол натрия. У лиц группы фосфомицина побочных эффектов не наблюдалось.

Коэффициент клинико-экономической эффективности составил 1,6 для основной группы и 3,3 для контрольной, то есть применение фосфомицина оказалось в 2 раза дешевле других антибиотиков.

Обсуждение

В целом частота развития инфекционных осложнений после литотрипсии была ниже в группе фосфомицина (3,0% в группе фосфомицина и 6,1% в контрольной группе), что сопоставимо с результатами предыдущих исследований эффективности профилактики инфекций мочевыводящих путей после эндоурологических вмешательств (Knopf H.J. et al., 2003; Grabe M., 2004); в них частота осложнений составила 1,8% при проведении профилактики и 12,5% без таковой. Данные об использовании фосфомицина для профилактики инфекций после уретероскопического удаления камней ограничены. В литературных источниках были найдены результаты только двух неконтролируемых исследований. В одном из них (di Silverio F. et al., 1990) участвовали 30 пациентов, подвергшихся экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии и уретероскопии, а в другом (Szopinski T. et al., 2002) — 60 больных, 30 из них проведена чрескожная нефростомическая литотрипсия. В этих исследованиях показана хорошая эффективность фосфомицина трометамола. В первом из этих исследований бактериурия была отмечена только у 6% участников, а во втором отрицательные результаты бакпосева мочи получены у 95% пациентов сразу после процедуры и у 85% — спустя 2-3 нед.

В представленном исследовании отмечена очень низкая частота побочных эффектов (отсутствие в основной группе и у одного пациента в контрольной). Эти результаты согласуются с обобщенным анализом (Naber K.G., 1992) 12

клинических исследований безопасности данного препарата, в которых продемонстрирована хорошая переносимость фосфомицина трометамола в дозе 3 г перорально. Неблагоприятные явления, преимущественно в форме легких гастроинтестинальных расстройств, наблюдались только у 6,1% пациентов.

Анализ экономической эффективности показал, что средние финансовые затраты пациента при антибиотикопрофилактике фосфомицином были в два раза ниже по сравнению со средней стоимостью на одного пациента других применяемых антибиотиков.

Ограничением данного исследования является гетерогенная группа антибиотиков, используемых в качестве контроля.

В данном исследовании продемонстрировано, что двукратный пероральный прием фосфомицина трометамола за 2-4 ч до и после уретероскопической литотрипсии не менее эффективен, чем внутривенные введения других антибиотиков, которые до последнего времени использовались как стандарт периоперационной профилактики в урологии. Немаловажным аспектом является также высокая безопасность и более низкая стоимость фосфомицина.

Выводы

Это было первое мультицентровое исследование эффективности фосфомицина в сравнении со стандартными инъекционными антибиотиками в качестве периоперационной антибиотикопрофилактики при уретероскопическом удалении камней. Низкая стоимость фосфомицина трометамола по сравнению с другими антибиотиками в условиях растущей антибиотикорезистентности уропатогенов делает его экономически эффективным вариантом профилактики инфекций после эндоурологических вмешательств. Использование фосфомицина в профилактических целях является ценной альтернативой цефалоспорином и фторхинолонам, что таким образом предотвращает дальнейший рост устойчивости к этим антибиотикам.

Подготовила Виктория Лисица

По материалам: LuDong Qiao, Shan Chen, YunHua Lin et al. Evaluation of perioperative prophylaxis with fosfomycin tromethamine in ureteroscopy stone removal: an investigator-driven prospective, multicenter, randomized, controlled study. *International Urology and Nephrology*. 2018. 50:427432.