



Здоров'я нації – добробут держави

Фарма^{ко}Терапія

науково-практичне видання для лікарів

Збірник клінічних рекомендацій • 2017

Фосфоміцин – надійний антибіотик із підтвердженою ефективністю

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСВШ) є одними з найпоширеніших захворювань та посідають провідне місце серед причин тимчасової непрацездатності, а їх лікування потребує чималих коштів. Основою терапії ІСВШ є застосування антибіотиків. Проте через розвиток резистентності чутливість збудників ІСВШ до більшості з цих препаратів різко зменшилася, а частота рецидивів захворювання зросла.

Найчастіше (у 95% випадків) збудником неускладнених ІСВШ є кишкова паличка *Escherichia coli*. Підступність цього патогену полягає у його полірезистентності, зумовленій різними механізмами, як-от: продукування β-лактамаз широкого спектра, нуклеотидний поліморфізм генів, ефлюкс тощо. Тому вибір надійної «зброї», що залишається дієвою для лікування ІСВШ, є актуальною проблемою.

Саме такою ефективною «зброєю» став антибіотик **фосфоміцин**, який уже близько півстоліття застосовують для боротьби з ІСВШ. Це зумовлено його унікальними фізико-хімічними властивостями, широким спектром активності щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій та вкрай низьким рівнем розвитку резистентності до нього (мутації, які спричиняють стійкість до фосфоміцину, одночасно суттєво зменшують життєздатність збудника).

Фосфоміцин має два механізми антибактеріальної дії, а саме:

1. руйнування клітинної стінки мікроорганізмів шляхом інактивації ферменту, задіяного в синтезі пептидогліканів;
2. перешкоджання адгезії бактерій до епітелію сечового міхура.

Навіть при одноразовому прийомі рівень фосфоміцину в сечі тривалий час, до 48 годин, залишається високим. 95% препарату виводиться нирками

у незмінному стані. Ці властивості роблять фосфоміцин незамінним при лікуванні інфекцій same сечовивідних шляхів.

Фосфоміцин належить до першої лінії препаратів, які призначають при ІСВШ, завдяки своїм унікальним терапевтичним властивостям. Безумовні його переваги – висока ефективність, хороша переносимість, дуже низький рівень розвитку резистентності.

Безпечность застосування фосфоміцину зумовлена тим, що перехресна резистентність до нього не розвивається. Окрім того, при лікуванні гострого неускладненого циститу достатнім є лише одноразовий пероральний прийом фосфоміцину в дозі 3 Г.

Нині інтерес до фосфоміцину значно зрос, а результати проведених останніми роками численних досліджень підтверджують його ефективність, зручність і безпечності застосування. Ці дослідження продемонстрували, що висока чутливість до фосфоміцину зберігається на протязі десятиріч його використання в клінічній практиці.

У масштабному багатоцентровому досліджені G. Schito et al. (2009) – ARESC (Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis.), у яке було включено 4264 жінки віком 18–65 років із симптомами неускладненого циститу, до фосфоміцину були чутливі 98,1% ізолятів *E. coli* із сечі пацієнтік. У іншому досліджені M. Falgas et al. (2010) показано, що із 1657 ізолятів *E. coli*, що продукує β-лактамази широкого спектра, 1604 (96,8%) ізолятів були чутливими до фосфоміцину. Також ефективність фосфоміцину при клінічному застосуванні продемонстрована у досліджені H. Pullukcu et al. (2007) при лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів, спричинених *E. coli*. Показник клінічної ефективності фосфоміцину у цьому досліджені становив 94,3%. Крім того, багатьма дослідниками встановле-

на імуномодулювальна дія фосфоміцину, що особливо важливо для пацієнтів із рецидивуючим циститом.

Метою дослідження A. Sardar et al. (2017) стало проведення оцінки ефективності фосфоміцину в порівнянні з іншими антибіотиками *in vitro* щодо уропатогенних штамів *E. coli*, виділених із сечовивідних шляхів пацієнтів із інфекціями сечовивідних шляхів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У цьому проспективному дослідженні загалом було оцінено 564 зразки сечі (375 – у жінок, 189 – у чоловіків). У кожного хворого взято по одному зразку. Пацієнти, які раніше приймали антибіотики, а також повторні зразки були виключені із дослідження. Серед усіх зразків у 170 було виявлено *E. coli* та оцінено чутливість до неї.

Пероральні антибіотики, до яких визначали чутливість: амікацин (30 мкг), норфлоксацин (10 мкг), цiproфлоксацин (5 мкг), нітрофурантойн (300 мкг), цефоперазон/сульбактам (75/30 мкг), піперацилін/тазобактам (100/10 мкг), іміпенем (10 мкг), фосфоміцин (200 мкг), метенаміну манделат (3 мг) та інші. Як контрольний штам було взято *E. coli*.

Статистичний аналіз проводився за допомогою тесту хі-квадрат.

РЕЗУЛЬТАТИ

Серед 170 ізолятів, у яких виявлено *E. coli*, переважали отримані у жінок – 110 (64,70%) ізолятів. Більшість ізолятів (44; 25,8%) було отримано у хворих вікової групи 21-30 років, а також у пацієнтів віком 51-60 років (26; 15%). Переважання жінок було очевидним у вікових групах 11-20 і 21-30 років (**рисунок**).

У дослідженні найвища чутливість *E. coli* виявлено до фосфоміцину, іміпенему і метенаміну манделату. До цих антибіотиків були чутливі усі ізоляти. Тільки близько 80% ізолятів були чутливими до амікацину, цефоперазону/сульбактаму, піперациліну/тазобактаму та нітрофурантойну (**таблиця**). Варто відзначити, що іміпенем та метенаміну манделат не застосовуються в клінічній практиці для лікування ICBVШ і взагалі є в обмеженій наявності на ринку України. Амікацин, цефоперазон/сульбактам та піперацилін/тазобактам також мають певні обмеження для застосування при ICBVШ з огляду на доцільність використання ін'єкційних форм препаратів при цій патології та високу вартість кількаденного курсу терапії. Нітрофурантойн призначається перорально, від 2 до 4 разів на добу, протягом 7 днів. Така терапія не є зручною для пацієнта з ICBVШ, на відміну від терапії фосфоміцином, який призначається одноразово перорально. До того ж, нітрофурантойн протипоказаний у період вагітності та має деякі додаткові обмеження, а саме: його активність знижується у лужній сечі; він підвищує нефротоксичність при взаємодії з іншими нефротоксичними препаратами; він може небажано взаємодіяти з цілою низкою інших препаратів, що значно обмежує його застосування в амбулаторній практиці.

Необхідно ще раз зазначити, що з усіх препаратів, які оцінювали у дослідженні, тільки фосфоміцин призначається одноразово перорально. Фосфоміцин був високоактивним щодо усіх ізолятів *E. coli* (100%),

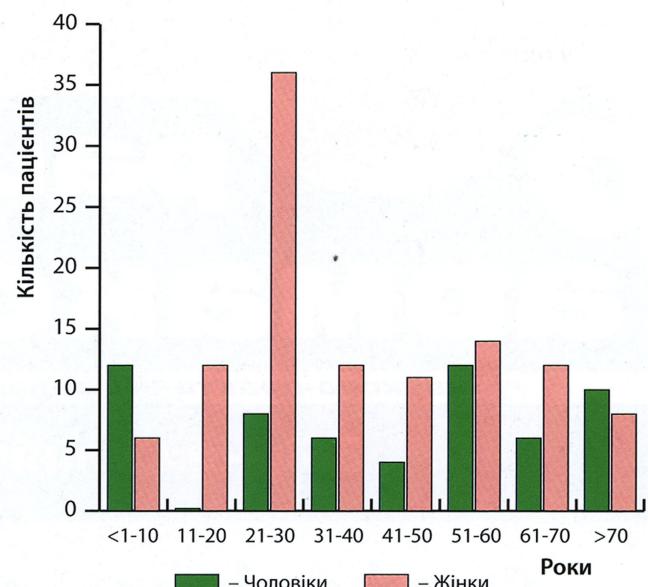


Рисунок. Розподіл пацієнтів за віком

включаючи нозокоміальні штами, що свідчить про відсутність резистентності до нього. Не виявлено достовірної різниці між чутливістю до фосфоміцину ізолятів у госпіталізованих й амбулаторних пацієнтів, усі ізоляти були однаково чутливі до цього антибіотика. Якщо ж порівнювати з фосфоміцином, то у таких антибіотиків, як нітрофурантойн, ко-тримоксазол і цiproфлоксацин, було виявлено статистично значущу різницю ($p < 0,001$) в чутливості ізолятів у госпіталізованих й амбулаторних пацієнтів.

ОБГОВОРЕННЯ

Раніше прості антибіотики, такі як пеніцилін, були високоактивними проти багатьох збудників. У наш час навіть найсильніші антибіотики – карбапенеми і колістин – не завжди активні проти патогенів, що пов'язано з розвитком і поширенням серед мікроорганізмів полірезистентності.

У наведеному дослідженні A. Sardar et al. (2017) більшість ізолятів виявилися резистентними до більшості антибіотиків. Найменш активним був амоксицилін/клавуланат, він був чутливим стосовно тільки 15% ізолятів *E. coli*. Дуже низьку чутливість ізолятів виявлено її щодо фторхінолонів – антибіотиків, які все ще часто застосовуються при інфекціях сечовивідної системи: норфлоксацин – лише 21% і цiproфлоксацин – 27%. Серед цефалоспоринів 3-го покоління до цефіксиму були чутливі тільки 16%, а до цефтіріаксону – 26%.

Схожі результати були отримані й у інших дослідженнях. Так, B. Niranjan et al. (2014) продемонстрували чутливість менше 30% ізолятів *E. coli* до амоксициліну/клавуланату, цiproфлоксацину і цефтіріаксону.

У проведенні A. Sardar et al. (2017) дослідженні більшість ізолятів були резистентними до цефалоспоринів 3-го покоління (тільки 17% були чутливі до цефіксиму) та фторхінолонів (тільки 21% виявився чутливим до норфлоксацину). Активність нітрофурантойну проти більшості ізолятів *E. coli* становила близько 80%. Наведені дані обґрунтують недоцільність використання вищевказаних препаратів як емпіричної терапії ICBVШ.

Таблиця. Чутливість ізолятів, отриманих у госпіталізованих й амбулаторних пацієнтів

Антибіотики	Чутливість до антибіотиків		
	Госпіталі- зовані пацієнти	Амбула- торні пацієнти	Всі пацієнти
	Абс. кількість (%)		
Амоксицилін/ клавуланат	14 (12%)	12 (21%)	26 (15%)
Гентаміцин	46 (40%)	28 (50%)	74 (44%)
Норфлоксацин	24 (21%)	12 (21%)	36 (21%)
Офлоксацин	26 (23%)	14 (25%)	40 (24%)
Ципрофлоксацин	30 (26%)	16 (28%)	46 (27%)
Левофлоксацин	26 (23%)	16 (28%)	42 (25%)
Ко-тримоксазол	48 (42%)	30 (53%)	78 (46%)
Доксициклін	42 (37%)	22 (39%)	64 (38%)
Цефіксим	14 (12%)	14 (25%)	28 (16%)
Амікацин	96 (84%)	42 (75%)	138 (81%)
Нітрофурантоїн	96 (84%)	44 (78%)	140 (82%)
Цефтіаксон	24 (21%)	20 (36%)	44 (26%)
Цефоперазон/ сульбактам	90 (79%)	50 (89%)	140 (82%)
Піперацилін/ тазобактам	92 (81%)	46 (82%)	138 (81%)
Метенаміну манделат	114 (100%)	56 (100%)	170 (100%)
Іміпенем	114 (100%)	56 (100%)	170 (100%)
Фосфоміцин	114 (100%)	56 (100%)	170 (100%)

У цьому дослідженні усі ізоляти були чутливими лише до фосфоміцину, іміпенему та метенаміну манделату. Оскільки жоден із ізолятів не був резистентним до цих антибіотиків, їх можна було б вважати найбільш ефективними для лікування інфекцій сечовивідної системи. Але із цих препаратів тільки фосфоміцин має такі переваги:

- виключно пероральний прийом;
- застосування одноразової дози;
- збереження високої терапевтичної концентрації у сечі протягом 48 годин після прийому тільки однієї дози.

Це беззаперечно свідчить на користь вибору фосфоміцину при лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів. На відміну від інших антибіотиків одноразова доза фосфоміцину забезпечує швидке усунення причини захворювання та дає впевненість лікарю у проведенні максимально ефективного лікування ICBW.

Всесвітня організація охорони здоров'я визнає, що резистентність до антибактеріальних препаратів є однією з головних загроз для охорони здоров'я у світовому масштабі, особливо з огляду на зменшення кількості ефективних антибіотиків. Тому відбувається переоцінка ставлення до давно відомих та добре досліджених антибіотиків, ефективність яких із часом було лише підтверджено. Це повною мірою стосується фосфоміцину – ефективного антибіотика із широким спектром дії та вкрай низькою імовірністю виникнення резистентності. Зокрема, фосфоміцин викорис-

товується у схемах лікування ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів та простатиту.

Наведені у статті дані дають змогу виокремити фосфоміцин серед інших антибактеріальних препаратів та зарахувати його до групи специфічних «урологічних» антибіотиків, що найбільш ефективні та зручні у використанні саме проти збудників інфекцій сечовивідних шляхів.

Вагоме значення також має якість препарату, яка безпосередньо впливає на результат лікування. Новим якістюм європейським препаратом фосфоміцину трометамолу є ЕСПА-ФОЦИН виробництва компанії «Espharma GmbH», Aristo group, Німеччина. Він уже наявний в аптеках України, а його доступна ціна та «німецька якість» допоможуть кожному лікарю дотримуватися міжнародних стандартів та рекомендацій, призначати безпечне та найбільш ефективне лікування інфекцій сечовивідної системи широкому колу пацієнтів.

Основними перевагами цього антибіотика є висока чутливість до нього збудників ICBW. Не менш важливою є можливість застосування одноразової дози 3 г перорально, що, безумовно, сприяє високій присильності хворих до лікування. Не можна не згадати про тривале підтримання максимальної концентрація дюючої речовини у сечостатевій системі. Безпечності застосування препарату зумовлена відсутністю резистентності до нього. Недарма препарат визнано безпечною для застосування у вагітних. Дуже важливою є **низька вартість лікування** із застосуванням препарата ЕСПА-ФОЦИН. Усі ці фактори забезпечують швидке усунення клінічних симптомів ICBW, дають змогу лікарю провести максимально ефективне лікування та зводять до мінімуму ймовірність виникнення перехресної резистентності, що значно поліпшує результати емпіричної терапії інфекцій сечовивідних шляхів.

Таким чином, у сучасних умовах зростання антибіотикорезистентності і неефективності традиційних варіантів терапії призначення антибіотика ЕСПА-ФОЦИН дає суттєві переваги як пацієнту, так і лікарю, а висока ефективність і безпечності препарату роблять його практично незамінним у схемах лікування ICBW.

Реферативний огляд підготовано за матеріалами:

1. Sardar A., Basireddy S.R., Navaz A. et al. Comparative evaluation of fosfomycin activity with other antimicrobial agents against *E. coli* isolates from urinary tract infections. *J Clin Diagn Res.* 2017 Feb; 11 (2): DC26-DC29.

2. Schito G.C., Naber K.G., Botto H. et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2009; 34 (5): 407-13.

3. Falagas M.E., Kastoris A.C., Kapaskelis A.M., Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase-producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2010;10 (1): 43-50.

4. Pullukcu H., Tasbakan M., Sipahi O.R. et al. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2007; 29 (1): 62-5.

5. Інструкція для медичного застосування препарату Еспа-Фоцин