

Периоперационная антибиотикопрофилактика в урологии. Фосфомицин — правильный выбор в условиях бактериальной полирезистентности

В статье обоснована необходимость альтернативного подхода к выбору антибиотика для профилактики и лечения урогенитальных инфекций у мужчин с учетом глобальной антибиотикорезистентности. Представлены результаты нескольких зарубежных исследований, доказывающие эффективность фосфомицина трометамола в профилактике инфекционных осложнений после урологических вмешательств.

Ключевые слова: множественная лекарственная устойчивость, периоперационная антибиотикопрофилактика, фосфомицин.

В современных условиях лечение бактериальных инфекций сопряжено с двумя основными проблемами: распространением патогенов с множественной (multidrugresistant) или широкой (extensively drugresistant) устойчивостью к лекарственным средствам и относительной безуспешностью разработки новых антибиотиков, активных против таких бактерий.

Особую значимость эти проблемы приобретают в связи с ростом частоты внутрибольничных инфекций. Согласно результатам эпидемиологического исследования, проведенного под эгидой ВОЗ в 55 больницах 14 стран мира из четырех регионов, в среднем 8,7% госпитализированных пациентов имели симптомы внутрибольничной инфекции. Ежедневно свыше 1,4 млн человек во всем мире страдают от инфекционных осложнений, связанных с оказанием медицинской помощи [1]. **В структуре нозокомиальных заболеваний инфекции урогенитального тракта занимают лидирующее положение, на их долю приходится до 40%.**

Известно, что наиболее распространенные микроорганизмы, вызывающие инфекции мочевыводящих путей (ИМП) и простаты, обладают способностью вырабатывать множественную лекарственную устойчивость против широко

используемых пероральных противомикробных средств. На сегодняшний день доказано, что одним из механизмов резистентности бактерий является продукция β -лактамаз расширенного спектра. Микроорганизмы, вырабатывающие эти ферменты, способны инактивировать цефалоспорины и монобактамы. Кроме того, плазмиды, кодирующие синтез β -лактамаз, при передаче от одной бактерии к другой переносят детерминанты резистентности к триметоприму/сульфаметоксазолу, фторхинолонам и аминогликозидам. В прошедшем десятилетии карбапенемы считались ведущими антимикробными препаратами, активными в отношении этих микроорганизмов, однако это мнение изменилось с обнаружением карбапенемазапродуцирующей *Klebsiella pneumoniae*.

Клиницисты часто сталкиваются с трудностями при выборе подходящей антибактериальной терапии для лечения заболеваний, вызванных полирезистентными бактериями. Выработка β -лактамаз расширенного спектра и AmpC-типа грамотрицательными бактериями, наличие устойчивых к метициллину штаммов *Staphylococcus*, распространение микроорганизмов, продуцирующих карбапенемазы

(*K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*), ограничивают выбор противомикробных препаратов.

С учетом вышеизложенного в последнее время исследователи и клиницисты возобновили поиск перспективных препаратов среди «старых» антибиотиков. Живой интерес опять к себе привлек фосфомицин, поскольку его антибактериальная активность сохраняется на высоком уровне в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, обладающих множественной и широкой лекарственной резистентностью.

Фосфомицина трометамол — это антибиотик, имеющий широкий спектр противомикробной активности. Он представляет собой производное фосфоновой кислоты. Механизм действия фосфомицина связан с блокированием первой стадии синтеза бактериальной клеточной стенки. Этот механизм является специфическим и осуществляется путем ингибирования энолпирувилтрансферазы, благодаря чему предотвращается развитие перекрестной резистентности с другими антибиотиками. Еще один механизм антибактериального действия фосфомицина состоит в уменьшении адгезии патогенов к клеткам уроэпителия.

Кроме того, это лекарственное средство обладает свойством проникать в биопленки; оказывает иммуномодулирующее действие, изменяя функцию лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов; влияет на формирование острого воспалительного ответа *in vitro* и *in vivo* [2].

После приема разовой дозы (3 г) фосфомицина максимальная концентрация (22–32 мг/л) в плазме крови достигается в течение 2–2,5 ч. Важным свойством и несомненным преимуществом данного препарата является его максимальное накопление в моче и мочевом пузыре с сохранением терапевтической концентрации в течение 48 ч. Изменение фармакокинетики фосфомицина может быть обусловлено только тяжелой почечной недостаточностью; при наличии легкой и умеренной патологии почек коррекции дозы не требуется.

Фосфомицин эффективен в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов, вызывающих ИМП. Доказано, что этот препарат активен в отношении *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus spp.* (включая метициллинрезистентные штаммы) и стрептококков. В соответствии с данными Европейского комитета по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам пограничные значения минимальной ингибирующей концентрации фосфомицина составляют < 32 мг/л (чувствительные) и > 32 мг/л (резистентные).

В сравнительном исследовании (Kahlmeter G., Poulsen H.O., 2012) обнаружено, что 90% штаммов *E. coli*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter aerogenes*,

Klebsiella spp., *Serratia spp.*, *Hafnia alvei* и *Proteus vulgaris* чувствительны к фосфомицину. Согласно результатам данного международного испытания (2012), проводившегося в течение 8 лет, не наблюдалось повышения уровня резистентности *E. coli*, высеваемой в моче пациентов с неосложненными ИМП, и он оставался в пределах < 3%. Также, в литературе имеются данные (Pullukcu H. et al., 2007; RodriguezBano J. et al., 2008) об активности фосфомицина в отношении штаммов *E. coli*, продуцирующих β-лактамазу расширенного спектра. В клинических исследованиях продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость фосфомицина трометамола при пероральном применении.

Фосфомицин при диагностических и хирургических урологических вмешательствах. Доказательная база

Антибиотикопрофилактика широко применяется в урологии для снижения вероятности эндогенного инфицирования при проведении различных процедур.

Трансректальная биопсия простаты

В последние годы отмечается рост частоты инфекционных осложнений после проведения трансректальной биопсии простаты (ТРБП). Клинически значимые осложнения включают ИМП, острый бактериальный простатит, эпидидимоорхит и даже угрожающий жизни уросепсис. Определяющая роль эффективной антибиотикопрофилактики в снижении частоты этих осложнений доказана в ряде исследований. Однако наиболее оптимальный превентивный режим назначения препаратов до настоящего времени не определен.

Обычно с целью снижения риска развития инфекционных осложнений после ТРБП используются антибиотики группы фторхинолонов, благодаря их широкому спектру антибактериальной активности. Кроме того, эти препараты обладают свойством проникать в ткань предстательной железы, создавая высокую концентрацию. Однако в последние годы во всем мире возникла тенденция к увеличению количества резистентных к фторхинолонам микроорганизмов. В связи с этим было проведено несколько исследований, в которых сравнивалась эффективность различных схем профилактического назначения антибиотиков.

Ввиду того, что многие резистентные штаммы бактерий сохраняют чувствительность к фосфомицину, а также благодаря хорошей комплаентности при его применении этот препарат широко рекомендуется при неосложненных ИМП. Однако количество данных касательно степени проникновения фосфомицина в ткань предстательной железы ограничено. С целью оценки возможности применения этого препарата для профилактики осложнений после ТРБП, а также для лечения бактериального простатита Gardiner

et al. в 2013 г. на базе урологического отделения Мельбурнского госпиталя (Австралия) было проведено проспективное исследование [3]. Ученые определяли степень пенетрации фосфомицина в ткань предстательной железы в когорте мужчин с доброкачественной гиперплазией, не имеющих других заболеваний и которым было показано проведение трансуретральной резекции простаты (ТУРП).

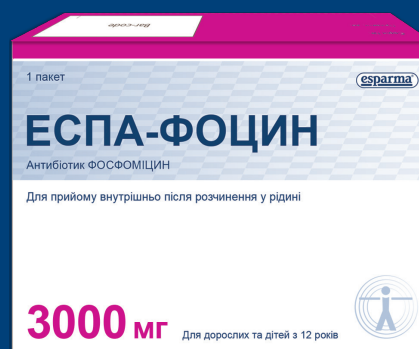
Участники исследования (n = 26) с целью предоперационной профилактики получали фосфомицина трометамол перорально в дозе 3 г однократно. Никакие другие антибактериальные средства до проведения вмешательства не назначались. Методом жидкостной хроматографии в сочетании с tandemной масспектроскопией определяли концентрацию и время появления исследуемого препарата в сыворотке крови, моче и ткани простаты. Сопоставляя значения показателей во всех трех средах у каждого больного, оценивали степень проникновения препарата внутрь предстательной железы.

Средний уровень фосфомицина в плазме составил $11,4 \pm 7,6$ мкг/мл через 565 ± 149 мин после приема препарата, в моче – 571 ± 418 мкг/мл через 581 ± 150 мин. Средний уровень исследуемого лекарственного средства в ткани предстательной железы был равен $6,5 \pm 4,9$ мкг/г, при этом потенциальная терапевтическая концентрация (2,13 мкг/г) определялась вплоть до 17 ч с момента приема. Только у одного пациента средний уровень фосфомицина в ткани предстательной железы составил < 1 мкг/г, тогда как у большинства (70%) этот показатель был ≥ 4 мкг/г.

Следует отметить, что это было первое исследование, проведенное с целью точной оценки степени проникновения фосфомицина в ткань предстательной железы после перорального применения. Его результаты свидетельствуют о том, что в большинстве случаев при приеме фосфомицина *per os* достигаются достаточные концентрации для эффективной профилактики инфекционно-воспалительных осложнений при проведении ТРБП. Кроме того, авторы считают, что с учетом полученных результатов данный препарат можно рассматривать в качестве терапевтической опции у пациентов с простатитом, обусловленным полирезистентными бактериями.

В более раннем исследовании (Takasaki N. et al., 1986) путем биологического анализа измеряли концентрацию фосфомицина внутри простаты после однократного внутривенного введения в дозе 4 г. Среднее содержание этого препарата в сыворотке крови и ткани железы было значительно выше, чем идентифицировали Gardiner et al., а время накопления его внутри органа после внутривенного введения – значительно короче (в течение 1 ч), чем после перорального приема. Тем не менее результаты этих двух исследований доказывают способность фосфомицина достигать

ЕСПА-ФОЦИН® фосфоміцин 3000 мг



- 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® (ЕСПА-ФОЦИН®) є препаратом фосфомицину трометамолу 3000 мг, що еквівалентно 3000 мг фосфомицину. Лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів, спричинених чутливими до фосфомицину мікроорганізмами у дорослих пацієнтів та дітей від 12 років. Профілактика інфекційних захворювань під час діагностичних процедур та хірургічних втручань у дорослих. Протипоказання: гіперчутливість до компонентів препарату, ниркова недостатність, гемофілія, вік до 12 років. Побічні ефекти: порушення роботи шлунково-кишкового тракту, діарея. Ці явища найчастіше не тривалі і проходять самостійно. Головні білі, висип та інші. Представництво Еспарма (ТМ) в Україні м. Київ, вул. Рокитної, 11/2. esparma.com.ua. 1. Guidelines on urological infections. Grabe M, et al. European association of urology 2015. 2. Fosfomicin as an alternative therapeutic option for treatment of infections caused by multi-resistant Gram-negative bacteria Magdalena Zdzienicka 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. Fosfomicin: Use Beyond Urinary Tract and Gastrointestinal Infections. M. E. Falagas et al. Clin Infect Dis, 2008; 46, (7), 5. Fosfomicin: an old-new antibiotic. R. Raz. Clin Microbiol Infect 2012; 18. 6. Клінічний протокол з акушерської допомоги «Гострий цистит». №906 МОЗ України, 2006. 7. Інструкція для медичного застосування ЕСПА-ФОЦИН, 2015.

esparma

концентраций, достаточных для ингибирования клинически значимых возбудителей простатита, независимо от того, вводится ли он внутривенным или клинически более практичным пероральным путем.

Проблема возрастающей резистентности к фторхинолонам и повышение частоты случаев неэффективности традиционной антибиотикопрофилактики при урологических диагностических вмешательствах способствовали поиску новых схем ее проведения.

Так, А.М. Fahmy et al. в 2016 г. организовали исследование, целью которого было сравнение частоты возникновения инфекционных осложнений у пациентов, подвергавшихся ТРБП, при профилактическом назначении им фосфомицина однократно или стандартной схемы с включением фторхинолонов [5]. Пациенты (n = 412) были рандомизированы на две группы: в первой получали перорально фосфомицин 3 г однократно за 1-2 ч до ТРБП; во второй — ципрофлоксацин 500 мг и метронидазол 500 мг как минимум за 1 ч до процедуры и в тех же дозах дважды в сутки в течение 3 дней после. Фосфомицин был выбран авторами в качестве профилактического антибиотика, альтернативного стандартному режиму фторхинолонов, из-за удобства его применения (однократный пероральный прием), меньшего количества побочных эффектов и более низкой стоимости, что способствует улучшению комплаенса. Кроме того, известно, что после приема однократной дозы достигается высокая концентрация фосфомицина в моче и ткани предстательной железы. Данный препарат обладает широким спектром активности и хорошо переносится.

Первичной конечной точкой исследования было появление инфекционных осложнений в течение 4 нед после ТРБП, о чем свидетельствовало повышение температуры ($> 38^{\circ}\text{C}$), сопровождавшееся ознобом и/или любым из таких симптомов, как дизурия, учащение мочеиспусканий, императивные позывы, боль в надлобковой области.

В целом инфекционные осложнения с достоверной статистической разницей возникали чаще у пациентов, получавших стандартную антибиотикопрофилактику (ципрофлоксацин + метронидазол) в отличие от группы, рандомизированной на прием фосфомицина и составили соответственно 8,5% и 1,9% случаев ($p < 0,05$). Наиболее часто при этом были диагностированы ИМП на фоне афебрилитета, простатит и пиелонефрит. Результаты культурального исследования крови оказались отрицательными у всех пациентов с фебрильными формами инфекций. Согласно результатам бактериологического посева мочи, в первой группе идентифицированы *E. coli*, *Streptococcus* и *P. aeruginosa*. Отмечено, что у троих из четырех пациентов определялись штаммы, устойчивые к фторхинолонам. У больных второй группы в моче

высеяны *E. coli*, *K. pneumoniae* и *S. epidermidis*. При этом в 72% случаев определялись резистентные к фторхинолонам микроорганизмы. В обеих группах не наблюдалось побочных эффектов вследствие применения антибиотиков.

В соответствии с полученными результатами авторами сделан вывод, что применение фосфомицина в дозе 3 г однократно перед ТРБП более эффективно в снижении частоты инфекционных осложнений по сравнению со стандартной схемой антибиотикопрофилактики.

Возросшая резистентность микроорганизмов к антибиотикам оказывает влияние и на качество периоперационной профилактики. Как следствие бактериальной резистентности, традиционные антибиотики (котримоксазол, цефалоспорины 2-го поколения, а в некоторых областях даже фторхинолоны), больше не могут быть рекомендованы для периоперационной профилактики. Для того, чтобы не использовать классические антибиотики широкого спектра действия (цефалоспорины 3-го поколения, пиперацillin/тазобактам и карбапенемы), рассматривается возможность применения с профилактической целью альтернативных антибактериальных средств, например, фосфомицина трометамола.

Трансуретральная резекция простаты и нефролитотрипсия

В обзоре Florian M.E. Wagenlehner et al. (2013) [4] были проанализированы результаты девяти исследований с общим участием 1614 пациентов, получавших фосфомицин перед различными эндоурологическими вмешательствами. Авторы обзора пришли к выводу, что при наличии показаний к периоперационной профилактике фосфомицин может быть препаратом выбора. Его назначают перорально в дозе 3 г дважды (за 3 ч до и через 24 ч после процедуры) при инвазивных эндоурологических вмешательствах и однократно (перед процедурой) при диагностических манипуляциях.

В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов (EAU, 2016) периоперационная профилактика назначается практически всем лицам, подлежащим ТУРП и чрескожной нефролитотрипсии. При остальных урологических вмешательствах применение превентивных мер зависит от наличия дополнительных факторов риска (состояние пациента, степень эндогенной и экзогенной бактериальной колонизации, тип вмешательства). Доказано, что при проведении ТУРП, одного из самых инвазивных хирургических вмешательств на нижних мочевых путях, двукратное профилактическое применение фосфомицина в дозе 3 г более эффективно в предотвращении послеоперационной бактериурии и симптоматической ИМП, чем такой же режим назначения амоксициллина либо котримоксазола.

Таким образом, поскольку уровень бактериальной резистентности к фосфомицину остается

низким (несмотря на его применение в течение нескольких десятилетий), а также ввиду отсутствия перекрестной/параллельной устойчивости с другими антибиотиками (котримоксазол, цефалоспорины и фторхинолоны), фосфомицина трометамол может быть рекомендован для периоперационной профилактики инфекционных осложнений.

Катетер-ассоциированные ИМП

Кроме вышеупомянутых ситуаций, проблема антибиотикорезистентности как никогда актуальна в отношении катетер-ассоциированных ИМП. Несмотря на продолжающиеся научно-технические поиски и разработку специальных составов при производстве катетеров и их покрытий, наличие современных международных гайдлайнов, в которых рекомендовано максимально возможное ограничение показаний для постановки катетера, длительности его нахождения в мочевом пузыре, использование закрытых систем и т.д., данная проблема остается нерешенной. Согласно рекомендациям ЕАУ (2017) системное назначение антибиотиков с профилактической целью при катетеризации пациентов и при наличии бессимптомной бактериурии не показано. Однако в документе указано, что определенной категории больных, которым предстоит хирургическое вмешательство на органах мочеполовой системы (например ТУРП) необходимо проводить лечение бессимптомной катетер-ассоциированной бактериурии, после определения чувствительности выявленных патогенов.

Оценивая ситуацию с точки зрения повышенной антибиотикорезистентности, особенно в отношении нозокомиальных инфекций, в течение последних лет были проведены несколько исследований по изучению спектра возбудителей катетер-ассоциированных ИМП и их чувствительности к различным антибиотикам.

Так, в 2017 г. N. Sabir et al. провели исследование у пациентов с симптомами ИМП, развившимися по прошествии двух дней с момента постановки уретрального катетера [6]. Основным возбудителем катетер-ассоциированной ИМП была *E. coli*. При этом у *Enterobacter cloacae* отмечена наиболее выраженная способность к образованию биопленок. Предрасполагающими факторами в развитии микробных биопленок были мужской пол, более длительная катетеризация и использование латексного катетера. Согласно результатам исследования, наибольшая чувствительность изолятов, формирующих микробные биопленки, отмечалась к фосфомицину, наименьшая — к ампициллину.

Несколько ранее J. Levy et al. проанализировали спектр и чувствительность микроорганизмов, выявленных при культуральном исследовании мочи у пациентов, которые получали интравезикальное лечение ботулотоксином по поводу гиперактивности детрузора нейрогенного генеза [7]. Такая терапия подразумевает периодическое использование мочевого катетера

и сопровождается повышенным риском развития катетер-ассоциированных ИМП, что обуславливает необходимость назначения соответствующей антибиотикотерапии. Так, *E. coli* была выявлена в 42,5% случаев, *Klebsiella pneumoniae* — в 7,5%, *Citrobacter freundii* и *Enterococcus* — в 2,5%, *Staphylococcus aureus* — в 1,25%. При этом резистентность выделенных микроорганизмов к антибиотикам пенициллинового ряда отмечена у 51,11%, к фторхинолонам — у 28,89%, к цефалоспорином 3-го поколения — у 8,89%. К фосфомицину были чувствительны все выделенные штаммы.

Таким образом, в условиях возросшей антибиотикорезистентности и неэффективности традиционных вариантов терапии, назначение фосфомицина в качестве одного из режимов периоперационной антибиотикопрофилактики при диагностических и оперативных урологических вмешательствах является одним из перспективных направлений, что подтверждено результатами многих клинических исследований. Однако одним из факторов, зачастую ограничивающих широкое применение препаратов, содержащих данное лекарственное средство, является их высокая цена. В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины фосфомицин представлен новым препаратом Эспа-фоцин (Эспарма ГмбХ, Aristo Group), который производится в Германии. Стандартно высокое качество Эспа-фоцина, надежно гарантированное известным немецким производителем, напрямую влияет на результативность проводимой терапии. При этом существенным преимуществом данного препарата является его доступная цена. Появление препарата с оптимальными фармако-экономическими характеристиками делает адекватную антибиотикопрофилактику и эффективную терапию ИМП намного доступнее большинству пациентов Украины.

Список использованной литературы

1. Руководство ВОЗ по гигиене рук в медико-санитарной помощи. URL: www.who.int/entity/patientsafety/information_centre.
2. Falagas M.E., Vouloumanou E.K., Samonis G., Vardakas K.Z. Fosfomycin. Clin Microbiol Rev. 2016; 29 (2): 321-347.
3. Gardiner B.J., Mahony A.A., Ellis A.G. et al. Is Fosfomycin a Potential Treatment Alternative for MultidrugResistant GramNegative Prostatitis? Clinical Infectious Diseases Advance Access published November 11, 2013.
4. Wagenlehner F.M.E., Thomas P.M., Naber K.G. Fosfomycin Trometamol (3,000 mg) in Perioperative Antibiotic Prophylaxis of HealthcareAssociated Infections after Endourological Interventions: A Narrative Review. Urol Int 2014; 92:125-130.
5. Fahmy A.M. et al. Fosfomycin antimicrobial prophylaxis for transrectal ultrasoundguided biopsy of the prostate: A prospective randomised study. Arab Journal of Urology. 2016; 14:228-233.

6. Sabir N. et al. Bacterial biofilm-based catheter-associated urinary tract infections: Causative pathogens and antibiotic resistance Am J Infect Control. 2017 Oct 1; 45(10):1101-1105.

7. Levy J. Bacterial ecology and resistance to antibiotics in patients with neurogenic overactive bladder treated with intravesical botulinum toxin injections Prog Urol. 2014 Oct; 24 (12):744-9.

Периопераційна антибіотикопрофілактика в урології. Фосфоміцин — правильний вибір в умовах бактеріальної полірезистентності

У статті обґрунтовано необхідність альтернативного підходу до вибору антибіотика для профілактики і лікування урогенітальних інфекцій у чоловіків з урахуванням глобальної антибіотикорезистентності. Представлено результати декількох зарубіжних досліджень, що доводять ефективність фосфоміцину трометамолу у профілактиці інфекційних ускладнень після урологічних втручань.

Ключові слова: множинна медикаментозна стійкість, периопераційна антибіотикопрофілактика, фосфоміцин.

Perioperative antibiotic prophylaxis in urology. Fosfomycin is the right choice in the conditions of bacterial multi-drug resistance

The article substantiates the necessity of an alternative approach to the choice of an antibiotic for the prevention and treatment of urogenital infections in men, taking into account the global antibiotic resistance. The results of several foreign studies that prove the efficacy of fosfomycin trometamol in the prevention of infectious complications after urological interventions are presented.

Keywords: multiple drug resistance, perioperative antibiotic prophylaxis, fosfomycin.

Обзор подготовила Виктория Лисица

①