

Антибіотикотерапія в еру полірезистентності: велике майбутнє фосфоміцину

Фосфоміцин має майже 50 років клінічного застосування, проте цей препарат у клінічній практиці і сьогодні посідає гідне місце. За даними доказової медицини, фосфоміцин демонструє ефективність як засіб моно- та комбінованої терапії інфекцій, спричинених стійкими мікроорганізмами. Крім того, останнім часом посилена увага до нього пов'язана з наростанням резистентності мікроорганізмів до різних груп антимікробних засобів і переглядом стратегії антибактеріальної терапії щодо певних нозологій. Так, експерти Європейського медичного агентства (ЄМА) планують розробити єдині розширені показання щодо призначення фосфоміцину на території Європи, що сприятиме справжньому ренесансу зазначеного лікарського засобу. Що ж це за препарат, якому прогнозують велике майбутнє?

Фосфоміцин: основні дані

Фосфоміцин – бактерицидний антибіотик. Уперше фосфоміцин – похідне фосфонової кислоти – виділили в 1969 р. у лабораторіях MSD (Merck, Sharp & Dohme) та CEPА (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, що поліпшило біодоступність і чутливість мікроорганізмів до препарату *in vitro*. У 1971 р. було налагоджено промислове виробництво. Саме відтоді фосфоміцин використовують у багатьох країнах світу для лікування різноманітної патології.

Цей препарат широко застосовують для лікування інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ) з неускладненим, рецидивуючим та ускладненим перебігом. Якщо в першому випадку захворювання спричиняють різноманітні штами *Escherichia coli*, то розвиток ускладнень або рецидив патології пов'язують з інфікуванням бактеріями, резистентними до дії багатьох антибіотиків, – ізолятами *Klebsiella*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, ентерококками, стафілококами, штамами *Candida* (Lopez-Montesinos I. et al., 2019).

Цього року на вітчизняному фармацевтичному ринку з'явився препарат фосфоміцину компанії World Medicine під торговою назвою Фосфомед (діюча речовина фосфоміцину трометамол), який має форму саше 3 г № 1. Фосфомед забезпечує високу активність щодо грампозитивної/грамнегативної мікрофлори та мультирезистентних бактерій і штамів, що продукують бета-лактамази розширеного спектра (БЛРС), і характеризується у край низьким ступенем ризику розвитку антибіотикорезистентності або перехресної резистентності. Антиадгезивні властивості Фосфомеду надають можливість зниження вірулентності урпатогенів та зменшення ризику формування біоплівки. Здатність Фосфомеду утворювати максимальні концентрації в нижніх відділах сечовивідних шляхів дає змогу використовувати дуже комфортний режим лікування – одноразове застосування однієї дози препарату. Висока безпека, відсутність токсичної дії дозволяють призначати Фосфомед не тільки дорослим, а й дітям з 12 років, а також вагітним. Додатковими перевагами Фосфомеду є висока якість і прийнятна вартість.

Переоцінка поглядів на використання фосфоміцину, що сталася останніми роками, зумовлена збільшенням поширеності полірезистентних мікроорганізмів і значними фінансовими затратами на розроблення нових антибіотиків.

Механізм і спектр дії

Бактерицидна дія фосфоміцину забезпечується здатністю препарату інгібувати фермент фосфоенолпіруваттрансферазу (MurA), що каталізує ініціальний етап синтезу бактеріальної стінки, забезпечуючи утворення N-ацетилмурамової кислоти (попередника пептидогліканів). Ковалентно зв'язуючись з MurA, фосфоміцин інгібує останній і сприяє лізису бактеріальних клітин. Відомо, що N-ацетилмурамова кислота потрібна для синтезу бактеріальної стінки як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій. Цей факт пояснює широкий антибактеріальний спектр дії фосфоміцину та відсутність перехресної резистентності до інших антибіотиків.

Переконливо доведено бактерицидну дію фосфоміцину щодо полірезистентних патогенів: метицилінрезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA), метицилінрезистентних коагулазонегативних стафілококів, ванкоміцинрезистентних ентерококів (VRE), пеніцилінрезистентних пневмококів, ентеробактерій, що продукують БЛРС, карбапенемазпродукуючих ентеробактерій та мультирезистентних штамів *Pseudomonas aeruginosa*.

Важливою особливістю фосфоміцину, яка обумовлює високу клінічну ефективність препарату, є його здатність проникати в біоплівки, утворені патогенними бактеріями. Особливо значимою в практичному застосуванні є активність фосфоміцину в біоплівках, що утворюють *P. aeruginosa* (Diez-Aguilar M. et al., 2019). Анаеробний тип дихання цих мікроорганізмів сприяє експресії транспортера

фосфоміцину та можливості легкого проникнення цього антибіотика всередину бактеріальної клітини.

Крім цього, фосфоміцин сприяє зменшенню біоплівок, утворених грампозитивними та грамнегативними бактеріями, та в комбінації з іншими антибіотиками покращує ерадикацію патогенних мікроорганізмів. Так, разом із ванкоміцином, рифампіцином, лінезолідом, міноцикліном, тейкопланіном фосфоміцин успішно руйнує біоплівки MRSA. Монотерапія фосфоміцином або його комбінація з гентаміцином є фатальними для ентерококів.

На сьогодні фосфоміцин розглядається як препарат першої лінії в лікуванні ІСШ. Він здатен знижувати адгезію бактерій до деяких типів епітелію, зокрема епітелію сечовивідних шляхів, а в просвіті цих органів створює терапевтичні концентрації, що в десятки разів перевищують мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) для збудників інфекцій. Фосфоміцин накопичується в нирках у концентрації 2500-3500 мкг/мл (МІК для *E. coli* становить 128 мкг/мл).

Фосфоміцину притаманний також імунотонізуючий ефект, який проявляється зниженням продукування фактора некрозу хулини β, інтерлейкіну (ІЛ) 1β, ІЛ-2, ІЛ-8, а також поліпшенням фагоцитарної активності нейтрофілів (Lopez-Montesinos I. et al., 2019).

Клінічна ефективність

Тривалий клінічний досвід і широка доказова база високої ефективності фосфоміцину в лікуванні неускладнених ІСШ забезпечують внесення цього препарату в міжнародні лікувальні протоколи з високою силою рекомендації.

Так, фосфоміцин рекомендований експертами Європейської асоціації урологів (EAU, 2019) як препарат першої лінії для лікування неускладненого циститу, а також для надання допомоги вагітним із гострим циститом та при наявності бактеріурії (3 г фосфоміцину трометамолу одноразово).

Наведено дані відкритого проспективного багатоцентрового (12 центрів) дослідження (Qiao L. et al., 2013) щодо результативності лікування урологічних захворювань – гострого неускладненого циститу, рецидивуючих та ускладнених інфекцій нижніх відділів сечовивідних шляхів (ІНВСШ; n=361). За схемою триразового вживання фосфоміцину в дозі 3 г (на 1-шу, 3-тю та 5-ту добу) продемонстровано клінічну ефективність призначення фосфоміцину на рівні 94,71%, 77,22% і 62,69% при лікуванні гострого неускладненого циститу, рецидивних та ускладнених ІНВСШ відповідно. Мікробіологічна результативність терапії зазначених патологій становила 97,65%, 94,44% і 83,87% відповідно. Загальну ефективність використання фосфоміцину оцінено в 95,29%, 77,78% і 64,52% відповідно. Вчені наголосили на гарній переносимості препарату – легкі небажані явища зафіксовано лише в 5,6% пацієнтів.

Метааналіз (2013) даних щодо антибактеріальної терапії гострого циститу в аспекті ефективності та безпеки різних методик медикаментозного лікування цього захворювання продемонстрував однакову ефективність і більш високу безпеку застосування пероральної форми фосфоміцину в порівнянні з фторхінолонами, цефалоспорином і аміноглікозидами (Колонтарев К.Б., Зайцев А.В., Пушкар Д.Ю., 2013).

Метааналіз (Falagas M.E. et al.) 27 контрольованих рандомізованих досліджень, що оцінював ефективність фосфоміцину при лікуванні циститу в різних клінічних ситуаціях, відзначив високу клінічну і мікробіологічну ефективність цього антибактеріального засобу. Авторі зробили висновок про доцільність застосування фосфоміцину як препарату першого ряду при лікуванні гострого циститу, зокрема у вагітних, а також у дітей (Falagas M.E., Vouloumanou E.K., Trogias A.G. et al., 2010).

Згідно з дослідженнями Ю.Л. Аляєва і А.З. Винарова при проведенні ендоскопічних оперативних втручань на нижніх сечових шляхах високоефективною є антибактеріальна профілактика фосфоміцину трометамолу. Препарат призначався дворазово – до операції і на наступний день після

втручання. Без інфекційно-запальних ускладнень хірургічне лікування пройшли 92,3% хворих (Аляєв Ю.Л., Винаров А.З., 2007).

Є дані щодо доцільності призначення фосфоміцину (3 г на ніч протягом 3 діб) у лікуванні ІНВСШ, спричинених БЛРС-продукуючими штамами *E. coli* (Pullukcu H. et al., 2006). Загальна клінічна та мікробіологічна ефективність становила 94,3% і 78,5% відповідно.

Сьогодні актуальним питанням є перегляд рекомендацій щодо терапії ускладнених ІСШ з використанням фосфоміцину у зв'язку з наявністю доказової бази, котра підтверджує ефективність цього препарату. Наприклад, J. Ruxer і співавт. (2007) призначали фосфоміцин жінкам із рецидивуючими ІСШ на тлі цукрового діабету. Дослідники довели, що через 3 міс після закінчення терапії частота рецидивів ІСШ була найменшою серед пацієнток, які отримували фосфоміцин, порівняно з хворими, які приймали нітрофурантоїн (p=0,01) або котримоксазол (p=0,02).

Важливим напрямом клінічного застосування фосфоміцину є антибіотикопрофілактика. J. Noreikaite і співавт. (2018), автори системного огляду та метааналізу, порівнювали ефективність антибіотикопрофілактики з використанням фосфоміцину та фторхінолонів при здійсненні трансектальної біопсії простати. У когорті пацієнтів, які застосовували фосфоміцин (n=1447), ІСШ розвивалися значно рідше (критерій Мантеля-Хензеля (M-X) 0,20; 95% ДІ 0,13-0,30; p<0,00001) порівняно з учасниками, які отримували хінолони (n=1665). Призначення фосфоміцину супроводжувалося зниженням частоти

виділення резистентних урпатогенів (M-X 0,27; 95% ДІ 0,15-0,50; p<0,0001). Частоту побічних ефектів в обох когортах визнано однаковою (M-X 1,13; 95% ДІ 0,51-2,50; p=0,33).

Результати досліджень З.К. Гаджиевої свідчать, що при проведенні комплексного уродинамічного дослідження одноразове профілактичне призначення пероральної форми фосфоміцину забезпечує ефективність понад 85% (Гаджиева З.К., Григорян В.А., 2007).

Клініка урології Токійського університету і медичний коледж Кіото рекомендують проводити профілактику одноразовою дозою фосфоміцину або цефотіаму, особливо при так званих чистих урологічних втручаннях та інвазивних методах дослідження (Hamasuna R., Betsunoh H., Sueyoshi T. et al., 2004).

Фосфоміцин – препарат широких можливостей

Отже, унікальний механізм дії фосфоміцину дає змогу успішно пригнічувати ріст як грамнегативних, так і грампозитивних урпатогенів, а також уникати розвитку резистентності до інших антибіотиків. Таким чином, Фосфомед (компанія World Medicine) може розглядатися як препарат першого вибору для лікування і профілактики бактеріальних інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у пацієнтів різних категорій, зокрема в жінок, вагітних і дівчат з 12 років. Перевагами Фосфомеду є короткий терапевтичний курс (ефективність одноразового застосування) та можливість проведення як лікування, так і профілактики інфекційних захворювань.

На сьогодні фосфоміцин є визнаним препаратом вибору для лікування неускладненого циститу, гострого циститу у вагітних (EAU, 2019); він є ефективним засобом монотерапії і комбінованого лікування інфекцій, спричинених полірезистентними бактеріями. І цілком імовірно, що передові позиції у сфері антибіотикотерапії та антибіотикопрофілактики в еру полірезистентності посідає саме перевірений часом фосфоміцин.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Лада Матвєєва**

3y



fosfomycin trometamol / саше, гранули 3,0 г

ЕФЕКТИВНІСТЬ СТОСОВНО ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ

- Має широкий антибактеріальний спектр
- Відсутність перехресної стійкості з іншими антибіотиками
- Створює терапевтичні концентрації в сечі, що зберігаються тривалий час після одноразового прийому
- Ефективність санації СВШ
- Перешкоджає адгезії мікроорганізмів до уротелію

Фосфомед. Показання. Лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів, спричинених чутливими до фосфоміцину мікроорганізмами, у дорослих та дітей віком від 12 років. Профілактика інфікування сечовивідних шляхів під час діагностичних процедур та хірургічних втручань у дорослих. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Застосування пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 10 мл/хв). Застосування пацієнтам, що перебувають на гемодіалізі. Дітям віком до 12 років. **Побічні реакції.** До найбільш частих побічних реакцій при одноразовому прийомі фосфоміцину належать порушення роботи травного тракту, в основному діарея. Ці явища найчастіше нетривалі та проходять самостійно. Детальна інформація стосовно можливих побічних дій міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** УОРЛД МЕДІЦИН ЛІМІТ. ВЕ. ПДЗЖ. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** УОРЛД МЕДІЦИН ЛІМІТ. РПН/UA/16771/01/01 зі зміними. Наказ МОЗ України №1141 від 15.06.2018. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Додаткова інформація за тел.: (044) 495 25 30 • e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua