

# Монурал

## ФОСФОМИЦИНА ТРОМЕТАМОЛ

Информация о препарате

# ФОСФОМИЦИНА ТРОМЕТАМОЛ

## Информация о препарате

### **Редакционная коллегия:**

Denis Bilotta

Marianna Di Croce

Giuliana Gerardo

Mary Hines

Claudio Oliveri

Filippo Polcaro

### **Подготовка к изданию:**

Atlanta Biondi

Loredana Biscardi

Silvia Minora

Roberta Morlacci





# 1. Инфекции нижних мочевых путей

## 1.1 Определение и патогенез

Бактериурия — это термин, определяющий наличие бактерий в моче. Количество бактерий определяется количеством колоний-образующих единиц (КОЕ) в моче, полученной при самостоятельном мочеиспускании, после катетеризации мочевого пузыря или после надлобковой цистостомии.

Клинически значимой бактериурия считается при количестве КОЕ в полученной моче, превышающем таковые при контаминации из передней уретры. Количество бактерий, которое может относиться к клинически значимым значениям, варьирует с  $10^2$  КОЕ/мл до  $\geq 10^5$  КОЕ/мл в зависимости от метода забора мочи и типа инфекции<sup>1</sup>.

Асимптоматической называется бактериурия с большим количеством КОЕ ( $\geq 10^5$  КОЕ/мл) при отсутствии каких-либо симптомов. Согласно некоторым рекомендациям, данное состояние должно быть подтверждено повторным исследованием через 24 часа и более.

Инфекция мочевых путей (ИМП) может затрагивать как верхние, так и нижние мочевые пути. Термин цистит относится к инфекции нижних мочевых путей и описывает синдром, включающий в себя дизурию, учащенные неотложные позывы к мочеиспусканию, иногда — повышенную чувствительность в надлобковой зоне. Эта симптоматика может проявляться и при отсутствии бактериурии вследствие инфекционно-воспалительного процесса в уретре (уретрит).

Неосложненная ИМП (нИМП) возникает в мочевых путях без структурных и функциональных нарушений.

Осложненная ИМП (оИМП) возникает в мочевых путях с какими-либо структурными и функциональными нарушениями. Хотя в целом, ИМП у мужчин, пациентов с сахарным диабетом и беременных женщин и детей может считаться осложненной, всегда необходимо проводить дифференциальную диагностику между пациентами со структурными и функциональными нарушениями мочевых путей и без таковых. Для более

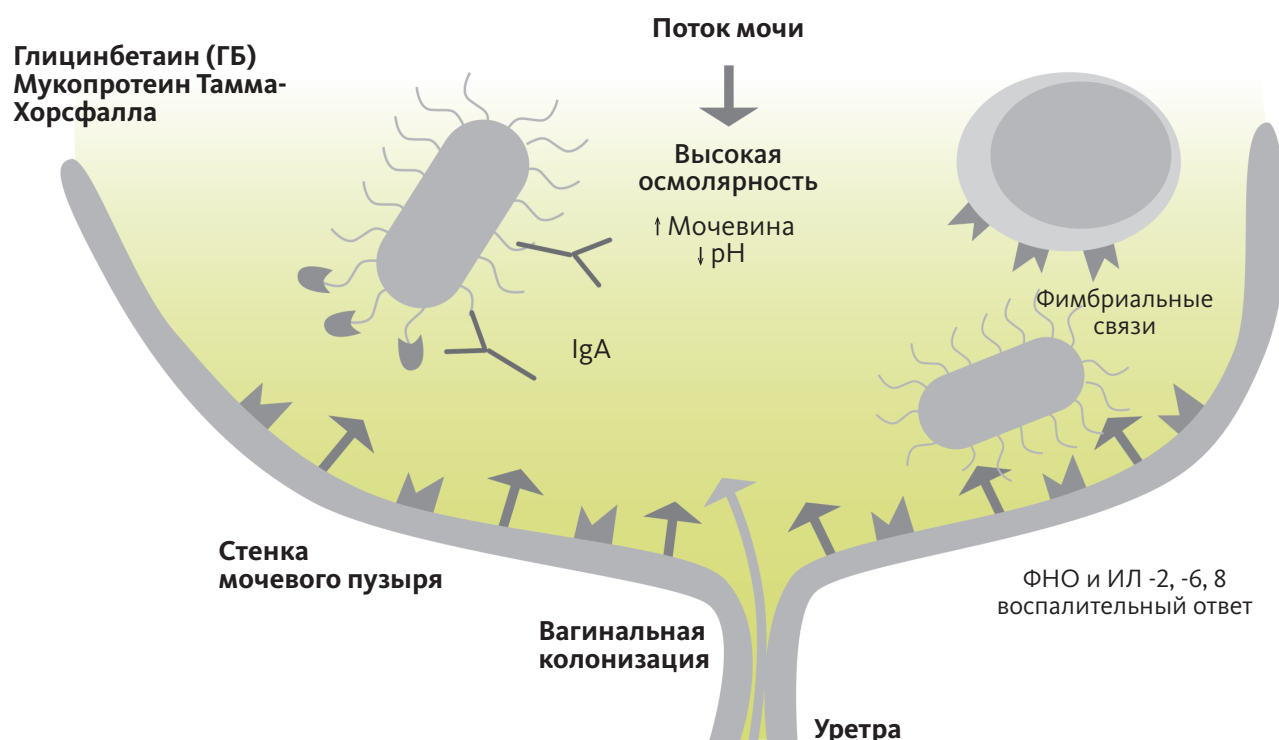
точного определения факторов риска развития различных осложнений и подбора соответствующего режима терапии Европейской Ассоциацией Урологов (EAU/EAU) и их секцией по инфекции (ЕСИУ/ЕСИУ)<sup>2</sup> была предложена классификация ORENUC.

ИМП может возникать *de novo* и может быть, как единичным случаем, так и носить рецидивирующий характер, что определяется двумя или более обострениями каждые полгода или тремя и более обострениями в год. Обострения ИМП могут быть вызваны как рецидивом, активизацией имеющейся флоры, так и реинфекцией. Рецидивом называется повторная бактериурия, вызванная одним и тем же возбудителем, который был выявлен до начала первичного лечения, что происходит благодаря персистенции микроорганизмов в мочевых путях. Реинфекцией называется повторная бактериурия, при которой возбудитель отличается от такового при первичном инфицировании, это новый вид уропатогена. Однако реинфекция может быть вызвана одним и тем же микроорганизмом, который сохранился во влагалище или каловых массах, что может быть ошибочно принято за рецидив.

Патогенез ИМП зависит от результата взаимодействия между вирулентными способностями микроорганизма и защитными свойствами носителя (Рисунок 1).

Существует три возможных пути проникновения и распространения инфекции по мочевым путям: восходящий, гематогенный и лимфогенный. Первый из них играет важную роль в этиологии инфекции нижних мочевых путей. Факт того, что ИМП встречается гораздо чаще у женщин, чем у мужчин говорит о значимости восходящего пути проникновения и распространения ИМП.

Женская уретра короткая и располагается в непосредственной близости от теплых и влажных областей вульвы и перианальной зоны, что повышает риск контаминации. Было доказано, что уропатогены, вызывающие ИМП, колонизируют просвет влагалища и периуретральную область до развития ИМП. Однажды попав в мочевой пузырь,



**Рисунок 1.** Патогенез цистита. Сокращения: IgA — иммуноглобулин, ИЛ — интерлейкин, ФНО — фактор некроза опухолей. (Опубликовано с разрешения Chambers)<sup>3</sup>

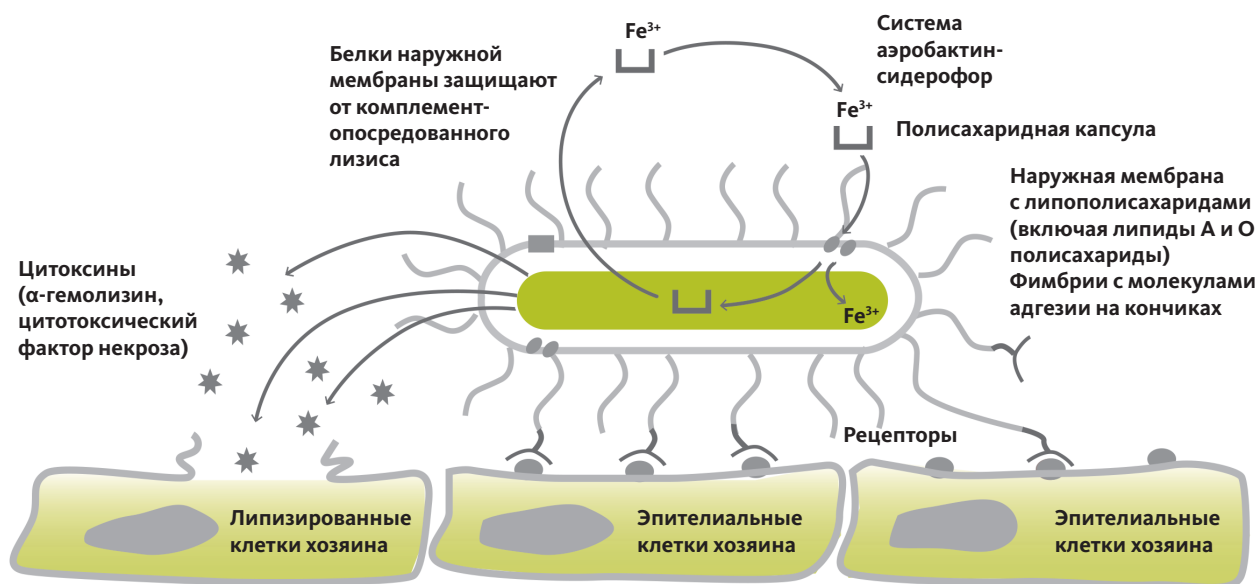
бактерии размножаются и потом проникают восходящим путем в мочеточники, чашечно-лоханочную систему почек и их паренхиму, особенно при наличии мочепузырно-мочеточникового рефлюкса.

Если бактериурия из мочевого пузыря развивается после одностороннего пересечения мочеточника, пиелонефрит развивается только в почке с непересеченным мочеточником<sup>3</sup>. Исследования выявляют связь между носительством уровирулентной *E. coli* и подверженностью ИМП у детей<sup>4</sup>. Критическим фактором в патогенезе ИМП является взаимодействие хозяин-паразит. Хотя ИМП могут быть вызваны различными микроорганизмами, причиной большинства из них является *E. coli*. Однако только некоторые штаммы *E. coli* вызывают ИМП с большей долей вероятности: O1, O2, O4, O6, O7, O75 и O150. Это привело к созданию концепции уропатогенных клонов или линий *E. coli*, для дифференцировки патогенных популяций от условно-патогенных. Некоторые серотипы ОКН также коррелируют с тяжестью течения заболевания, что связано с уровирулентностью и экспрессией множества хромосомных факторов вирулентности<sup>6</sup>. Среди прочих факторов вирулентности к самым важным

относят увеличение адгезивности к эпителиальным клеткам влагиалища и уротелия<sup>7</sup>, резистентность к бактерицидной активности сыворотки крови и большее количество К-антигена<sup>8</sup>. Особенно адгезивные свойства имеют значение при колонизации толстой кишки<sup>9</sup> и мочевых путей. Данные характеристики влияют на возможный анатомический уровень поражения мочевых путей. Адгезины уропатогенных *E. coli* представлены как в виде филаментных поверхностных органелл, называемых пили или фимбрии, так и в виде нефиламентных протеиновых на наружной мембране (Рисунок 2).

Исследования других уропатогенов (например, *Proteus mirabilis* и *Klebsiella spp.*) продемонстрировали аналогичную значимость адгезивных способностей в развитии ИМП<sup>10</sup>. *Staphylococcus aureus* редко становится причиной цистита и восходящего пиелонефрита. В отличие от него *Staphylococcus saprophyticus* является частым возбудителем инфекции нижних мочевых путей благодаря лучшей способности к адгезии чем *S. aureus* или *Staphylococcus epidermidis*<sup>11</sup>.

Защитные механизмы хозяина также вовлечены в процесс развития ИМП



**Рисунок 2.** Уропатогенный штамм *Escherichia coli*. (Опубликовано с разрешения Chambers) <sup>3</sup>

и представлены в таблице 1. Существует несколько вариантов нарушений, которые могут ослабить естественные механизмы резистентности к инфекции, среди которых обструкция является самой важной. Обструкция нарушает отток мочи, что приводит к ее застою и критическому повышению восприимчивости к инфекционным агентам. Конкременты, приводящие к обструкции, таким образом, увеличивают риск развития ИМП. Между мочепузырно-мочеточниковым рефлюксом и ИМП также существует сложная взаимосвязь. Рефлюкс, как следствие врожденной аномалии или перерастяжения мочевого пузыря, становится причиной восходящей ИМП.

## 1.2 Диагностика

Европейская Ассоциация Урологов регулярно издает клинические рекомендации по ведению пациентов с урологической инфекцией<sup>12</sup>. Согласно данным рекомендациям, диагноз острого неосложненного цистита с высокой степенью достоверности можно поставить, основываясь на ирритативной симптоматике (дизурия, учащенное мочеиспускание, ургентность) и отсутствии выделений или признаков воспаления во влагалище у женщин без других факторов риска оИМП.

Что касается лабораторной диагностики, то экспресс-тест на лейкоцитарную эстеразу

**Таблица 1.** Антибактериальные механизмы защиты организма-хозяина.

|                                                                               |                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| • Моча (осмолярность, pH, органические кислоты)                               |                                     |
| • Поток мочи и мочеиспускание                                                 |                                     |
| • Слизистая оболочка мочевыводящих путей (бактерицидная активность, цитокины) |                                     |
| • Ингибиторы бактериальной адгезии                                            | – Мукопротеин Тамма-Хорсфалла       |
|                                                                               | – Мукополисахариды                  |
|                                                                               | – Низкомолекулярные олигосахариды   |
|                                                                               | – Секреторный иммуноглобулин А      |
|                                                                               | – Лактоферрин                       |
| • Воспалительный ответ                                                        | – Полиморфоядерные нейтрофилы       |
|                                                                               | – Цитокины                          |
| • Иммунная система                                                            | – Гуморальный иммунитет             |
|                                                                               | – Клеточно-опосредованный иммунитет |
| • Прочее                                                                      | – Секрет простаты                   |

и нитриты совместно с микроскопией мочи являются быстрыми и недорогими по сравнению с полным исследованием мочи методом острого неосложненного цистита<sup>12,13</sup>.

Посев мочи рекомендован для следующих категорий пациентов: (I) с подозрением на острый пиелонефрит; (II) с симптоматикой, сохраняющейся или рецидивирующей в течение 2–4 недель после первичного лечения; и (III) у женщин с атипичной симптоматикой.

Наличие в моче бактерий в количестве  $\geq 10^3$  КОЕ/мл у женщин с соответствующей симптоматикой является микробиологическим подтверждением диагноза острого неосложненного цистита. Женщины с атипичной симптоматикой как при остром неосложненном цистите, так и при подозрении на острый пиелонефрит, равно как и те, что не отвечают в должной мере на антибактериальную терапию должны пройти дополнительные диагностические манипуляции.

Рекомендации Национального Института Здоровья и Клинического Совершенства (NICE) для мужчин с инфекцией нижних мочевых путей предлагают выполнение диагностического поиска в соответствии с симптоматикой и с целью поиска сопутствующих состояний, включая физикальное обследование передней брюшной стенки, наружных половых органов и пальцевое ректальное исследование<sup>14</sup>.

## 1.3 Микробиология

Причиной более 95% ИМП является один вид микроорганизмов. Наиболее частым этиологическим агентом является *E.coli*, которая является причиной 80% случаев единичных ИМП<sup>15,16</sup>. У женщин с диабетом, беременных и с рецидивирующим течением цистита *E.coli* является этиологическим фактором в 70% случаев<sup>15</sup>. У пациентов с нарушениями мочевых путей и у госпитализированных больных *E.coli* по-прежнему остается наиболее частым уропатогеном, за которым следуют *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* и *Enterobacter* spp. Этиологические агенты оИМП и ИМП перечислены в таблице 2. Некоторые типы ИМП могут быть вызваны различными видами микроорганизмов<sup>17,18</sup>. Другие, реже встречаемые виды ИМП, могут быть выз-

ваны грамположительной флорой (энтерококки, коагулазонегативные стафилококки), анаэробами, вирусами (аденовирусы), *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*<sup>19–22</sup>. Однако стандартная схема несколько изменяется, когда в учет берутся только пациенты мужского пола. Распределение частоты встречаемости этиологических агентов в данном случае представлено следующим образом: *E.coli* (48%), *Enterobacteriaceae* (24%) и *enterococci* (9%). Этиология при этом зависит от возраста; *E.coli* чаще выделяется у более молодых пациентов, а *Pseudomonas aeruginosa* у более пожилых<sup>23</sup>.

## 1.4 Лечение неосложненной инфекции нижних мочевых путей

В прошлом при наличии симптомов нижних мочевых путей стандартно было рекомендована терапия в течение 7–10 дней. Со временем было выявлено, что у большинства женщин инфекция нижних мочевых путей носит поверхностный характер, затрагивающий только слизистую оболочку, поэтому для лечения подобных пациентов достаточно проведения более короткого курса лечения или даже однократного приема антибактериальных средств. Однократный прием определенных антибактериальных препаратов позволяет достичь высоких концентраций активного вещества в моче в течение как минимум 12–24 часов, что приводит к элиминации уропатогенов, если инфекционный процесс ограничен мочевым пузырем. Клинические исследования фосфомицина трометамола (ФТ) в последние два десятилетия сыграли важную роль в распространении данного подхода. К преимуществам терапии однократного приема относятся снижение стоимости лечения, простота соблюдения режима терапии, меньшее количество осложнений, а также возможное уменьшение риска появления резистентной флоры в кишечнике, мочевых путях и половых органах.

Fenwick с соавт.<sup>24</sup> на основе имеющихся опубликованных данных и мнения авторитетных экспертов создали аналитическую модель для подбора соответствующей

**Таблица 2.** Спектр возбудителей у 2927 женщин с неосложненным циститом и бактериурией\*.

| Возбудитель                                   | Частота встречаемости (%) |
|-----------------------------------------------|---------------------------|
| <i>Escherichia coli</i>                       | 2315 (76.70 %)            |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                  | 107 (3.54 %)              |
| <i>Proteus mirabilis</i>                      | 104 (3.45 %)              |
| <i>Enterobacter spp.</i>                      | 34 (1.13 %)               |
| <i>Citrobacter spp.</i>                       | 29 (0.96 %)               |
| Other <i>Enterobacteriaceae</i>               | 36 (1.19 %)               |
| Non- <i>Enterobacteriaceae</i>                | 6 (0.20 %)                |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                  | 32 (1.06 %)               |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i>           | 108 (3.58 %)              |
| Other <i>coagulase negative staphylococci</i> | 68 (2.25 %)               |
| <i>Enterococcus spp.</i>                      | 123 (4.08 %)              |
| <i>Streptococcus spp.</i>                     | 56 (1.86 %)               |
| Всего штаммов                                 | 3018 (100 %)              |

\* $\geq 10^4$  КОЕ/мл; уропатогены выявлялись в централизованной лаборатории. Данные Naber с соавт.<sup>15</sup>

стратегии лечения пациента. Эмпирическое лечение признано наименее затратным из всех имеющихся. Эмпирическое лечение пациентов с ИМП считается экономически эффективным при ряде некоторых допущений в данной группе пациентов. Мерилом превосходства данной стратегии тем не менее может стать только влияние эмпирической терапии на возникновение резистентных штаммов<sup>24</sup>.

Эмпирическая антибактериальная терапия острого цистита у женщин требует постоянного пересмотра, поскольку антимикробная чувствительность штаммов *E. coli* постоянно изменяется. В прошлом назначение котримоксазола (триметоприм/сульфаметоксазол) или триметоприма на 3 или 5 дней соответственно считалось методом выбора<sup>25</sup>. Возникновение резистентности к котримоксазолу и триметоприму сделало эмпирическое применение данных препаратов проблематичным во многих географических областях. Если в регионе резистентность уропатогенов к котримоксазолу превышает 20%, то применение котримоксазола в качестве эмпирического препарата следует пересмотреть<sup>12</sup>. В то же время новыми препаратами первой линии стали фторхинолоны, но возрастающая устойчивость флоры, выявляемая в некоторых странах, и повсеместное использование данной группы антибиотиков могут привести к широкому развитию резистентности, приводящей к снижению

эффективности фторхинолонов в лечении более тяжелых заболеваний<sup>26</sup>. Поэтому в последнем переиздании международных клинических рекомендаций<sup>12,27</sup> котримоксазол и фторхинолоны не рассматриваются более как препараты первой линии. На основании клинических исследований в качестве равноценной альтернативы 3-х дневному курсу хинолонов предлагается 7-ми дневный курс пивмециллинама, при этом достигается эрадикация микробов через 3 дня в 80% случаев при 2-х разовом приеме в сутки и в 90% случаев при 3-х разовом приеме в сутки также через 3 дня. Нитрофурантоины, назначаемые в течение 7 дней позволяют достичь уровня излечения до 80–85%.

Однократный прием ФТ позволяет достичь излечения в 75–85% случаев<sup>26</sup>. За исключением ФТ однократный прием в качестве терапии не рекомендован ни для одного антибиотика из-за неоптимальных результатов лечения и высокого процента рецидивов<sup>22</sup>.

Эмпирическая терапия внебольничной НИМП показана в случае стабильности штаммов уропатогенов внутри конкретного региона и на длительном промежутке времени, когда их антибактериальная резистентность хорошо известна (при этом в настоящее время преобладает резистентность возбудителей не только к аминопенициллинам, но и к амоксициллин-клавуланату и триметоприм-сульфаметоксазолу). Напротив, лече-

ние нозокомиальной ИМП весьма затруднительно ввиду широкой вариабельности видов возбудителей и их профиля резистентности<sup>28</sup>.

В настоящее время при наличии симптоматики (дизурия, учащение мочеиспускание, боль или повышение чувствительности в зоне костовертебрального угла), при отсутствии выделений из влагалища вероятность НИМП более 90–95%. Лабораторные исследования (азотистые основания мочи, лейкоцитарная эстераза, посев мочи) в данном случае не обязательны и возможно проведение эмпирической антибактериальной терапии с учетом вероятности увеличения риска развития антибактериальной резистентности у возбудителей НИМП.

кробов. Бактериальные биопленки развиваются на живых и инертных поверхностях в пределах мочевых путей, что приводит к некупирующимся инфекциям<sup>30</sup>.

### 1.5 Биопленки

Фактически все бактерии производят биопленки. Это стратегия выживания, которая была усовершенствована в течение миллионов лет. Процесс формирования биопленок призван сохранить микроорганизмы в более выгодных условиях, когда внешние факторы роста исчерпаны. Зрелая биопленка по структуре напоминает подводный коралловый риф, который содержит пирамидальные или грибовидные микроколонии организмов, прикрепленных к внешнему гликокаликсу с каналами и полостями для обмена питательными веществами и продуктами жизнедеятельности<sup>29</sup>.

Формирование биопленок является проблемой для антибактериальной терапии, поскольку антибиотики зачастую неспособны достичь поверхностно-связанных ми-

---

**Инфекция нижних мочевых путей может быть неосложненной и осложненной. Неосложненная ИМП возникает в структурно и функционально нормальных мочевых путях. Осложненные ИМП возникают в мочевых путях с различными нарушениями.**

**Более 95 % ИМП вызваны одним уропатогеном. Наиболее частым возбудителем (около 80 %) при однократном остром эпизоде НИМП является *Escherichia coli*.**

**Одним из самых важных факторов вирулентности *E.coli* является адгезивность к клеткам эпителия влагалища и мочевого тракта. Адгезинами уропатогенной *E.coli* являются филаментные поверхностные органеллы, называемые пили или фимбрии, и нефиламентные протеины наружной мембраны.**

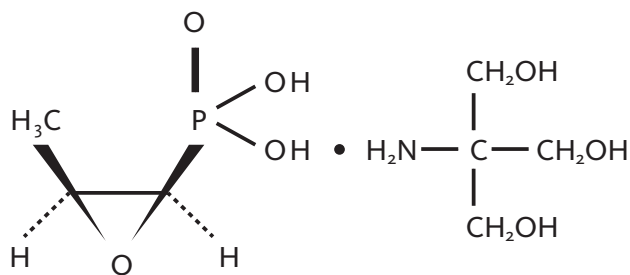
**У женщин при НИМП поражена только слизистая оболочка и они могут быть вылечены при коротких курсах терапии, включая однократный прием фосфомицина трометамола.**

---

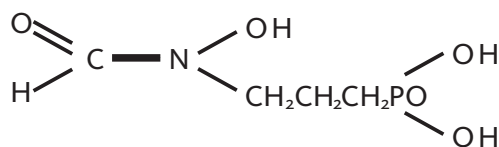
## 2. Фосфомицина трометамол

### 2.1 Химическая структура

Фосфомицин является производным фосфоновой кислоты. Впервые он был синтезирован в Испании в 1969 году<sup>31</sup>. Его химическая структура, (-) -цис-1, 2-пропил эпоксидная кислота, сочетает в себе эпоксидное кольцо и углерод-фосфорную связь. Фосфомицин изначально был синтезирован в форме натриевой соли, пригодной только для парентерального введения. С начала 1980-х была синтезирована другая соль фосфомицина (фосфомицина трометамол, также встречаемая в литературе под названиями фосфомицина трометамин или просто фосфомицин), которая была уже высоко растворимой в воде и более подходила для перорального приема вследствие более высокой биодоступности (рисунок 3)<sup>31–34</sup>. В некоторых странах, например, Японии кальция фосфомицин также назначается перорально. Однако абсорбция кальция фосфомицина в кишечнике, а равно и его биодоступность ниже, чем таковые у ФТ. Согласно измерению уровню в плазме, биодоступность фосфомицина трометамола составляет 42 %, а у кальциевой соли 12 %<sup>35</sup>.



Фосфомисцина трометранол



Фосмидомицин

**Рисунок 3.** Структурная формула фосфомицина трометамола и фосмидомицина.

### 2.2 Механизм действия.

Механизм действия фосфомицина основан на ингибировании активности пирувил-трансферазы, цитоплазматического фермента, который катализирует первый этап биосинтеза пептидогликанов (рисунок 4)<sup>36</sup>.

### 2.3 Фармакокинетика и фармакодинамика

После однократного перорального приема ФТ (3 г фосфомицина) здоровыми волонтерами в среднем пиковая концентрация в 22–32 мг/л достигалась через 2–2,5 часа ( $t_{max}$ ) (рисунок 5). Пероральная биодоступность однократной дозы варьирует в пределах 34–41 %, но эти значения достигают 54–65 % от общей принятой дозы при исследовании концентрации препарата в моче<sup>37</sup>.

1-дифосфат-N-ацетилглюкозамин



УДФ N-ацетилглюкозамин



Фосфомицин

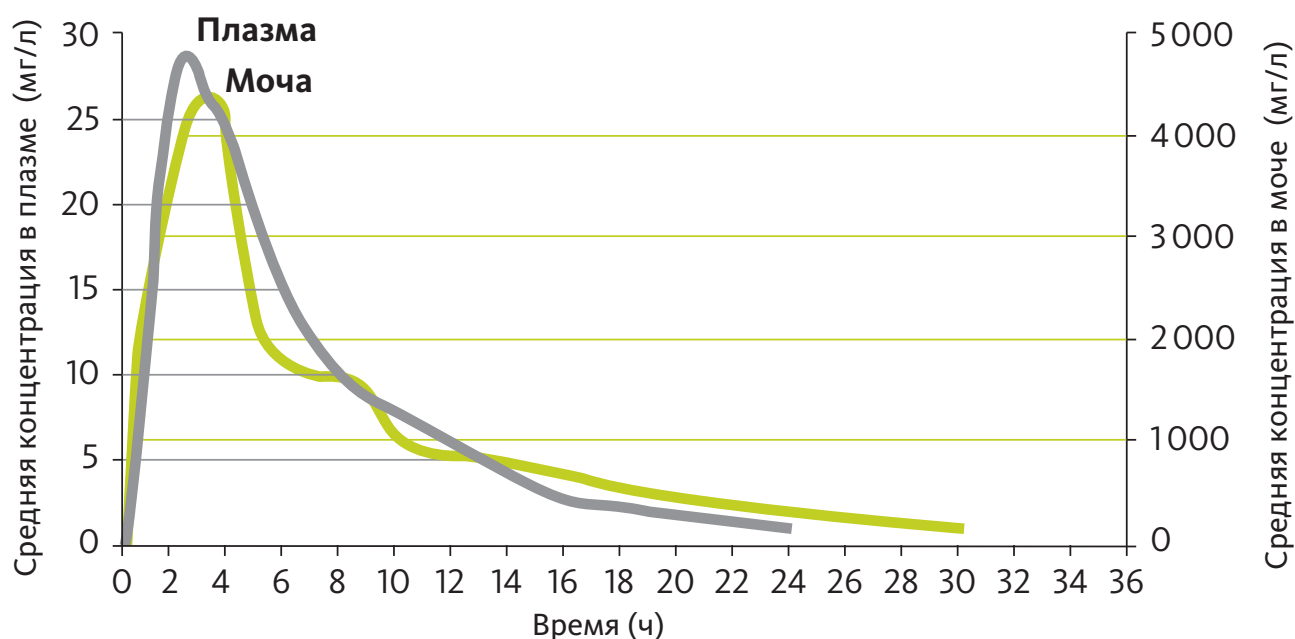
УДФ N-ацетилглюкозамина пируват



УДФ N-ацетилмуравовая кислота

**Рисунок 4.** Упрощенная схема первого этапа биосинтеза клеточной стенки. Сокращения: УДФ — уридина дифосфат. (Patel с соавт.)<sup>34</sup>

Одномоментный прием метоклопрамида существенно снижает абсорбцию ФТ и поэтому их совместный прием противопоказан<sup>38</sup>. Фосфомицин проникает в почки, стенку мочевого пузыря, простату и семенные пузырьки. Фармакодинамические исследования на животных и in-vitro показали малое влияние или его отсутствие на центральную нервную систему, сердечнососудистую систему, дыхательный и желудочно-



**Рисунок 5.** Средняя концентрация в плазме крови (левая шкала) и моче (правая шкала) после однократного перорального приема фосфомицина трометамола в дозе эквивалентной 3 г фосфомицина. (Patel с соавт.)<sup>34</sup>

кишечный тракт. Фосфомицин проникает через плацентарный барьер, достигая терапевтических концентраций в тканях плода<sup>39</sup>. Фосфомицин не влияет на фармакологическое действие таких широко применяемых препаратов как анальгетики, спазмолитики, бронходилататоры, диуретики, спазмолитики и антипиретики. В то же время все выше перечисленные классы препаратов не влияют на эффективность ФТ. Фосфомицин в основном выделяется в неизменном виде с мочой путем клубочковой фильтрации. Только 0,5% фосфомицина выделяется билиарным путем. В течение первых 48 часов выделяется примерно 32–43% принятой перорально дозы, причем 85–95% из них в первые 24 часа<sup>40</sup>.

В основном пик концентрации фосфомицина в моче (1053–4415 мг/л) выявляется через 4 часа после однократного приема препарата. Концентрации препарата в моче в различные сроки после приема приведены в таблице 3.

Поскольку для ингибиции роста большинства уропатогенов достаточно концентрации препарата выше 128 мг/л, эти данные позволяют предположить, что эффективная концентрация фосфомицина сохраняется в моче 24–48 часов после однократного приема. Концентрация фосфомицина выше МИК

(минимальная ингибирующая концентрация) для *E.coli* после однократного перорального приема препарата отмечается на протяжении как минимум 80 часов<sup>41</sup>. Однако эти данные весьма вариабельны, поскольку различные изменения в пассаже мочи могут влиять и на концентрацию препарата в ней. Прием ФТ с едой может привести как к задержке пиковой концентрации (8 часов против 4), так и ее снижению в целом (1772 против 2187 мг/л), но эти незначительные отклонения не имеют существенного влияния на клиническую эффективность<sup>42</sup>. Среднее время полувыведения для ФТ составляет 5,7 часов в независимости от принятой дозы.

Средние фармакокинетические показатели представлены в таблице 4.

Также была исследована фармакокинетика фосфомицина у пожилых людей. Результаты исследований показали несущественные изменения в некоторых параметрах, но в целом они не отличаются в значительной степени от показателей молодых здоровых добровольцев; таким образом, корректировки дозы для пожилых пациентов не требуется.

Запущенная хроническая почечная недостаточность существенно влияет на фармакокинетику фосфомицина. Влияние нарушения деятельности почек был оценен

**Таблица 3.** Средняя концентрация в моче в различные сроки после однократного перорального приема дозы фосфомицина трометамола эквивалентной 3 г фосфомицина.

| Часов после приема (ч) | Средняя концентрация в моче (мг/л) |
|------------------------|------------------------------------|
| 2–4                    | 4415                               |
| 8–12                   | 1006                               |
| 16–24                  | 484                                |
| 36–48                  | 50                                 |

Данные Bergan с соавт.<sup>38</sup>

у 23 пациентов (в возрасте от 19 до 75 лет с клиренсом креатинина от 0 до 43 мл/мин) на различных стадиях почечной недостаточности<sup>47</sup>. В этом исследовании пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от клиренса креатинина ( $Cr_{Cl}$ ), также в качестве контроля в исследование были включены 5 здоровых субъектов. Результаты приведены в таблице 5. Как отмечалось, у пациентов с почечной недостаточностью отмечалось значительно выше  $C_{max}$  и более длительное  $t_{max}$ , а также большая площадь под кривой время-концентрация (AUC). Среднее время полувыведения у пациентов с уреимией было заметно выше, что указывало на замедленную экскрецию препарата с мочой.

Аналогичные результаты были получены на семи пожилых пациентах (средний возраст 77 лет) со средним  $Cr_{Cl}$  40 мл/мин. Средняя концентрация фосфомицина в моче после однократного приема 3-х г фосфомицина в первые 24 часа составляла 1383 мг/мл, что было ниже, чем у пациентов с нормальной функцией почек, но кон-

центрация в обеих категориях сравнивалась через 48–60 часов<sup>49</sup>.

У пациентов с легкой и умеренной формами почечной недостаточности ( $Cr_{Cl} > 10$  мл/мин) для однократного назначения коррекция дозировки ФТ не требуется (2–3 г фосфомицина).

У детей, которым фосфомицин назначался из расчета мг на кг веса, фармакокинетические исследования показали корреляцию между дозировкой и максимальной концентрацией в плазме. Доля препарата, зафиксированного в моче в промежутке 0–24 часа, варьировала с 44% до 58%, в зависимости от дозировки<sup>50</sup>.

Беременность не влияет на концентрацию фосфомицина в плазме крови и моче и не требует корректировки дозировки. Исследование концентрации фосфомицина у 4-х женщин, принимавших препарат во время беременности (27–32 недели) и через 1 месяц после родов, показали, что во время беременности фармакокинетические показатели в основном оставались неизменными, а концентрация

**Таблица 4.** Средние фармакокинетические показатели фосфомицина после перорального приема здоровыми добровольцами.

| Автор                                   | Кол-во волонтеров | Дозировка | $C_{max}$ (мг/л) | $t_{max}$ (ч) | $t_{1/2\beta}$ (ч) | $AUC_{\infty}$ (мг/л*ч) | $F_u$ (%) |
|-----------------------------------------|-------------------|-----------|------------------|---------------|--------------------|-------------------------|-----------|
| Bergan с соавт. <sup>37</sup>           | 12                | 3 г       | 22               | 2             | 4.5                | 145                     | 39a       |
| Bergan с соавт. <sup>38</sup>           | 9                 | 50 мг/кг  | 30               | 2.1           | 5.1                | 224                     | 36b       |
| Segre с соавт. <sup>40</sup>            | 5                 | 50 мг/кг  | 32               | 2             | 2.4                | 193                     | 32b       |
| Bergan <sup>43</sup>                    | 8                 | 50 мг/кг  | 26               | 2.5           | 3.6                | 148                     | 43b       |
| Bergogne-Bérézin с соавт. <sup>44</sup> | 10                | 50 мг/кг  | 23               | 2.5           | 7.3c               | 228                     | 25d       |
| Wilson с соавт. <sup>45</sup>           | 13                | 50 мг/кг  | 27               | 2             | 3.9                | 181                     | ≈40b      |

<sup>a</sup> за период 0–72 ч.

<sup>b</sup> за период 0–48 ч.

<sup>c</sup> n=8

<sup>d</sup> за период 0–8 ч.

Сокращения:  $AUC_{\infty}$  площадь под кривой концентрации в плазме до бесконечности,  $C_{max}$  максимальная концентрация препарата в плазме,  $F_u$  процент фосфомицина выведенного с мочой в неизменном виде,  $t_{1/2\beta}$  среднее время полувыведения,  $t_{max}$  время достижения  $C_{max}$ .

По Patel с соавт.<sup>34</sup>.

**Таблица 5.** Влияние почечной недостаточности на фармакокинетику фосфомицина.

| Параметры                                      | Здоровые субъекты | Пациенты с почечной недостаточностью |                 |                  |                 | P <sup>a</sup> |
|------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------|
|                                                |                   | Группа I (n=7)                       | Группа II (n=6) | Группа III (n=5) | Группа IV (n=5) |                |
| Дозировка (мг)                                 | 2.032±0.444       | 1.792±0.410                          | 1.667±0.368     | 1.811±0.58       | 1.836±0.240     | > 0.1 НЗ       |
| C <sub>max</sub> (мкг/мл)                      | 18.48±10.27       | 26.02±10                             | 35.66±10.35     | 27.44±8.39       | 37.92±7.94      | < 0.02 3       |
| t <sub>max</sub> (ч)                           | 1.61±0.23         | 2.38±1.42                            | 4.58±1.20       | 5.06±1.33        | 7.92±3.84       | < 0.001 3      |
| AUC (мкг·ч/мл)                                 | 102.80±42.12      | 388.5±184.7                          | 1266.8±457      | 42108.6±824      | 2367±855.8      | < 0.001 3      |
| t <sub>1/2</sub> выведения (ч)                 | 5.37±2.56         | 10.76±4.53                           | 24.54±11.72     | 50.25±12.94      | 39.58±9.65      | < 0.001 3      |
| Выведение с мочой 0–24 ч (% от дозы)           | 57.7±30.2         | 31.6±10.5                            | 24±17.3         | 11±4.6           | —               | < 0.004 3      |
| Cr <sub>cl</sub> (мл/мин/1.73 м <sup>2</sup> ) | 179.6±25.1        | 43.3±32.5                            | 10.1±5.9        | 5.4±1.3          | —               | < 0.001 3      |

<sup>a</sup>анализ отклонений: 3 — статистически значимые, НЗ — статистически незначимые.

AUC — площадь под кривой времени концентрации в плазме, C<sub>max</sub> — максимальная концентрация препарата в плазме, Cr<sub>cl</sub> — клиренс креатинина, t<sub>1/2</sub> среднее время полувыведения, t<sub>max</sub> время достижения C<sub>max</sub> с разрешения Neu<sup>48</sup>.

препарата в моче была немного повышенной<sup>51</sup>.

## 2.4 Микробиология

### 2.4.1 Антимикробная активность

Фосфомицин обладает широким спектром антибактериальной активности, куда входит большинство грамположительных и грамотрицательных бактерий, ответственных за возникновение ИМП. Более того в малых дозах фосфомицин обладает бактерицидными свойствами. Доказана активность фосфомицина против *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Staphylococcus* spp. (включая метициллин-резистентные штаммы) и стрептококков. С целью определения спектра антибактериального действия фосфомицина и определения чувствительности самых распространенных микроорганизмов к нему было проведено множество исследований.

Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) фосфомицина для *E. coli* и *Enterococcus faecalis* определены Институтом Клинических и Лабораторных Стандартов (CLSI) и составляют: при ≤ 64 мг/л — чувствительность, при 128 мг/л — умеренная чувствительность, при ≥ 256 мг/л — резистентность<sup>52</sup>. Аналогичные показатели для *Enterobacteriaceae*, полученные Европей-

ским Комитетом по Антибактериальным Исследованиям (EUCAST): при <32 мг/л — чувствительность, при >32 мг/л — резистентность<sup>53</sup>.

Последнее международное исследование резистентности патогенов, вызывающих ИМП, были проведены в 2003–2006 гг. в Европе и Бразилии. Это исследование, называемое ARESC (Эпидемиология антибактериальной резистентности у женщин с циститом), включало в себя 4264 подходящих женщин с положительным посевом мочи в 74,6% случаев<sup>15,54</sup>. В таблице 2 продемон-

**Таблица 6.** Спектр чувствительности,

| Антибиотик                                | МИК (мг/л)            |
|-------------------------------------------|-----------------------|
|                                           | МИК (мг/л) Спектр     |
| Ампициллин                                | 0.25 — >128           |
| Амоксицилин/клавуланат                    | 0.25/0.12 — >128/64   |
| Мецилинам <sup>a</sup>                    | <0.12 — >128          |
| Цефуроксим                                | <0.12 — >128          |
| Налидиксовая кислота                      | <0.012 — >128         |
| Ципрофлоксацин <sup>b</sup>               | <0.015–64             |
| Триметоприм/сульфаметоксазол <sup>c</sup> | <0.015/0.30 — >16/304 |
| Нитрофурантоин                            | <0.5–16               |
| Фосфомицин                                | <1–512                |

Сокращения: МИК — минимальная ингибирующая концентрация, МИК<sub>50/90</sub> — МИК для 50% и 90% микроорганизмов соответственно, I — средняя чувствительность, R — резистентность, S — высокая чувствительность.

стрирован бактериальный спектр всех пациенток с выявленной бактериурией. Подтверждено, что *E. coli* является наиболее часто выявляемой культурой.

Минимальные ингибирующие концентрации девяти пероральных антибиотиков для *E. coli*, исследованные в ARESC представленные как МИК<sub>50</sub> и МИК<sub>90</sub>, а также паттерны чувствительности (согласно CLSI) приведены в таблице 6.

Исследование ARESC показало, что чувствительность *E. coli* к фосфомицину в среднем выше, чем к остальным антибиотикам с МИК<sub>90</sub> равным 8 мг/мл.

В таблице 7 подразделены штаммы *E. coli*, полученные от пациентов с нерезидирующими или рецидивирующими ИМП. Как видно, чувствительность *E. coli* ниже, а резистентность выше у пациентов с рецидивирующими ИМП. Но это не относится к антимикробным препаратам с самыми высокими показателями чувствительности, таким как фосфомицин, мецилиам и нитрофурантоин.

## 2.4.2 Бактерицидная активность

ФТ обладает бактерицидной активностью против наиболее распространенных возбудителей ИМП: *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* и *Klebsiella spp.*, в концентрациях близких к ингибирующей<sup>55</sup>. При исследовании с дру-

гими возбудителями минимальная бактерицидная концентрации ФТ была равна или превышала (до 2-х кратных значений) соответствующее значение МИК<sup>56</sup>.

Исследование Reeves с соавт. 57 динамической кривой летальности 7 различных штаммов, включая *Klebsiella spp.*, *E. cloacae*, *E. coli*, *S. aureus* и *C. freundii*, для фосфомицина. Данные авторы показали, что концентрация ФТ, вдвое превышающая МИК, уничтожает 99% бактерий в среднем за 2,9 часа (1,8–5,2 часа). При увеличении концентрации, превышающей МИК в 8 раз, время элиминации снизилось в среднем до 2,2 часов (1,7–2,8 часа)<sup>57</sup>.

Аналогичные результаты получены Rossi с соавт.<sup>58</sup> и Albini с соавт.<sup>59</sup>, которые показали, что при средних и максимальных концентрациях в моче в интервале 0–48 часов ФТ уничтожает все самые распространенные уropатогены<sup>58</sup> и обладает более высокой бактерицидной активностью против *E. coli*, чем котримоксазол и норфлоксацин<sup>59</sup>. Более того была выявлена бактерицидная активность против *E. coli* и *S. Aureus* при половине МИК в первые 4 часа в основном в жидких средах и моче<sup>60</sup>. В статье Lerner с соавт.<sup>61</sup> указано, что после 5 часов инкубации штаммов *E. coli*, *P. mirabilis* и *Klebsiella pneumoniae* с концентрацией ФТ более чем в 4 раза, превышающей МИК, не получено признаков повторного роста. Эти же авторы продемонстрировали, что

выявленный в 2315 посевах *E. coli*.

| Чувствительность [% (кол-во штаммов)] |                   |             |                |             |
|---------------------------------------|-------------------|-------------|----------------|-------------|
| МИК <sub>50</sub>                     | МИК <sub>90</sub> | S           | I              | R           |
| 16                                    | >128              | 45.1 (1045) | 6.6 (153)      | 48.3 (1117) |
| 8/4                                   | 16/8              | 82.5 (1910) | 13.7 (316)     | 3.8 (89)    |
| 0.25                                  | 2                 | 95.8 (2215) | 1.5 (34)       | 2.8 (64)    |
| 4                                     | 8                 | 82.4 (1907) | 15.2 (353)     | 2.4 (55)    |
| 4                                     | >128              | 81.4 (1885) | — <sup>d</sup> | 18.6 (430)  |
| <0.015                                | 1                 | 91.7 (2120) | 0.2 (5)        | 8.1 (187)   |
| 0.25/4.75                             | >16/304           | 70.6 (1633) | — <sup>d</sup> | 29.4 (681)  |
| 16                                    | 32                | 95.2 (2205) | 3.1 (72)       | 1.6 (38)    |
| 2                                     | 8                 | 98.1 (2272) | 1.3 (30)       | 0.6 (13)    |

<sup>a</sup>проанализировано 2313 штаммов

<sup>b</sup>проанализировано 2312 штаммов

<sup>c</sup>проанализировано 2314 штаммов

<sup>d</sup>значение МИК для категории средняя чувствительность не существует  
Данные Schito с соавт.<sup>54</sup>

**Таблица 7.** Антибактериальная чувствительность штаммов *E. coli*, выделенных при рецидивирующих

| Антибиотик                       | % (кол-во штаммов)            |                |            |                            |
|----------------------------------|-------------------------------|----------------|------------|----------------------------|
|                                  | Нерецидивирующая ИМП (n=2062) |                |            | Рецидивирующая ИМП (n=253) |
|                                  | S                             | I              | R          | S                          |
| Ампициллин                       | 45.9 (947)                    | 6.4 (131)      | 47.7 (984) | 38.7 (98)                  |
| Амоксицилин/клавуланат           | 82.6 (1703)                   | 13.9 (286)     | 3.5 (73)   | 81.8 (207)                 |
| Мецилинам                        | 95.6 (1969)                   | 1.6 (32)       | 2.9 (59)   | 97.2 (246)                 |
| Цефуроксим                       | 82.8 (1708)                   | 15.2 (313)     | 2.0 (41)   | 78.7 (199)                 |
| Налидиксовая кислота             | 82.5 (1701)                   | — <sup>a</sup> | 17.5 (361) | 72.7 (184)                 |
| Ципрофлоксацин                   | 92.8 (1910)                   | 0.2 (5)        | 7.0 (144)  | 83.0 (210)                 |
| Триметоприм/<br>сульфаметоксазол | 71.2 (1468)                   | — <sup>a</sup> | 28.8 (593) | 65.2 (165)                 |
| Нитрофурантоин                   | 95.3 (1965)                   | 3.1 (64)       | 1.6 (33)   | 94.9 (240)                 |
| Фосфомицин                       | 98.0 (2021)                   | 1.4 (29)       | 0.6 (12)   | 99.2 (251)                 |

Сокращения: I — средняя чувствительность, R — резистентность, S — высокая чувствительность.

<sup>a</sup>значение МИК для категории средняя чувствительность не существует.

бактерицидная активность ФТ при МИК сохраняется в течение 4-х часов<sup>61</sup>. Mazzei с соавт.<sup>62</sup> сообщают, что динамика бактерицидной активности носит дозозависимый характер с пролонгированным пост-антибактериальным эффектом (3,4–4,7 часа). На основании этих результатов можно утверждать, что однократная доза ФТ в 3 г гарантирует оптимальную эффективность против наиболее распространенных уропатогенов с соотношением AUC (площадь под кривой времени концентрации в плазме) / МИК в 500<sup>62</sup>.

## 2.4.3 Факторы, влияющие на активность in-vitro

Существует множество факторов и условий испытаний, которые могут повлиять на активность ФТ in-vitro. Активность ФТ снижается в присутствии глюкозы, фосфатов и хлорида натрия в испытательной среде, тогда как в кислой среде, в крови человека и при наличии глюкозо-6-фосфата (Г6Ф) активность ФТ усиливается. Проблема возникает при конкуренции между глюкозой и фосфатами, присутствующими в питательной среде и клеточными рецепторами, регулирующими проникновение фосфомицина в клетку бактерии. Сообщалось о разведении МИК в агаре до 40 раз ниже, чем в питательном бульоне, также

было продемонстрировано, что добавление Г6Ф в питательную среду позволяет достичь результатов, которые хорошо коррелируют с обоими методами.

## 2.4.4 Определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК)

Определение МИК фосфомицина производится стандартными методами в условиях, рекомендованных CLSI<sup>52</sup>. Стандартная методика включает разведение агаром Mueller Hinton (Difco, BD, NJ, USA) с добавлением 25 мг/мл Г6Ф с конечным инокулятом в  $5 \times 10^3$  КОЕ на точку. МИК определяется как минимальная концентрация, подавляющая бактериальный рост через 18 часов инкубации при 37°C.

## 2.4.5 Эффект бактериальной адгезии к эпителиальным клеткам мочевого тракта в in-vitro модели мочевого пузыря.

Способность бактерий к адгезии к эпителиальным клеткам мочевого тракта является ключевым фактором в патогенезе ИМП. Адгезия происходит благодаря взаимодействию между специфическими бактериальными рецепторами, расположенными

и нерезидивирующих ИМП.

| I         | R          |
|-----------|------------|
| 8.7 (22)  | 52.6 (133) |
| 11.9 (30) | 6.3 (16)   |
| 0.8 (2)   | 2.0 (5)    |
| 15.8 (40) | 5.5 (14)   |
| – a       | 27.3 (69)  |
| 0         | 17.0 (43)  |
| – a       | 34.8 (88)  |
| 3.2 (8)   | 2.0 (5)    |
| 0.4 (1)   | 0.4 (1)    |

Данные Schito с соавт.<sup>54</sup>

на фимбриях и рецепторами на поверхности эпителиальных клеток. Адгезия на поверхности клеток помогает бактериям противостоять потоку мочи, скапливаться на поверхности мочевого пузыря и проникать далее в ткань<sup>59</sup>. Таким образом, способность антибиотиков влиять на адгезивность может быть ключевым фактором в выборе препарата для терапии.

ФТ способен снижать адгезивность исследуемых штаммов, как грамположительных, так и грамотрицательных, к поверхности уротелиальных клеток уже в субингибирующих концентрациях. Carlone с соавт.<sup>63</sup> изучали влияние ФТ на адгезивные свойства бактерий в сравнении с норфлоксацином и котримоксазолом. ФТ высоко активен в снижении адгезивных способностей грамположительных и грамотрицательных бактерий в субингибирующих концентрациях в 4 и даже в 8 раз меньших, чем МИК. В этом исследовании было показано, что ФТ эффективен как норфлоксацин и более эффективен, чем котримоксазол. Дальнейшие исследования Albini с соавт.<sup>59</sup> продемонстрировали, что концентрация фосфомицина в моче после приема 3-х г препарата позволяет снизить адгезивные свойства у *E. coli* и *P. mirabilis*. В то же время существует мнение, что ФТ (при концентрации 200 мг/л) способен снижать способность *Pseudomonas* к адгезии к уротелиальным клеткам на 50 %.

Исследования in-vitro, моделирующие наполнение и опорожнение мочевого пузыря, показало, что концентрации ФТ, аналогичные тем, что достигаются после приема 3-х г (обычной взрослой дозировки) уничтожают 99 % *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *S. aureus* и *K. pneumoniae*<sup>64</sup>. ФТ элиминирует большее количество бактерий, чем котримоксазол и норфлоксацин.

## 2.4.6 Влияние на эрадикацию биопленок

Были получены доказательства, что ФТ как самостоятельно, так и в комбинации с другими составляющими способен подавлять формирование биопленок. ФТ в сочетании с N-ацетилцистеином (N-АЦ) обладает бактерицидной активностью, приводящей к уничтожению 99–99,9 % живых клеток. ФТ и N-АЦ в концентрациях, достигаемых в моче, демонстрируют синергизм, предотвращающий формирование биопленок и снижающий жизнеспособность фиксированных к поверхности клеток<sup>65</sup>. Другой группой препаратов, которая демонстрирует активность против формирования биопленок являются фторхинолоны, и комбинация ФТ с фторхинолонами является высокоэффективной в лечении ИМП с формированием биопленок. Тем не менее, наиболее эффективным подходом является устранение различных местных осложняющих факторов<sup>30</sup>.

## 2.5 Резистентность к антибиотикам

### 2.5.1 Механизм развития резистентности

Резистентность к ФТ вероятнее всего является хромосомно или плазмид-опосредованной, хотя первый представляется более важным.

Хромосомная мутация проявляется изменением механизма внутриклеточного транспорта фосфомицина: L-6-глицерофосфатной (первичная) и гексофосфатной транспортных систем. В обоих случаях снижается способность фосфомицина проникать внутрь клетки. Соответствующие мутации располагаются в генах *glpT* и *uhp*. Фосфоми-

цин также может стать неактивным вследствие мутации, которая делает его фермент-мишень (пирувил трансфераза) неспособным к дифференцировке между своим субстратом (фосфоэнолпировиноградная кислота) и фосфомицином<sup>66,67</sup>. Механизм плазмид-опосредованной резистентности основывается на каталитическом сопряжении глутатиона и фосфомицина, что приводит к образованию инактивных соединений. Ответственным за это ферментом является глутатион S-трансфераза, которая катализирует образование ковалентных связей между сульфгидрильной группой цистеина в глутатионе и С-1 фосфомицина<sup>66</sup>. Хотя хромосомный механизм может быть более важным в формировании резистентности к ФТ, плазмид-опосредованный механизм может быть ответственным за географическое и внутривидовое распространение резистентности. Частота выявляемости фосфомицин-резистентных мутированных микроорганизмов *In-vitro* обратно пропорциональна концентрации и для 20-кратной МИК варьирует от  $10^{-6}$  для *P. mirabilis* до  $10^{-9}$  для *E. coli*<sup>61</sup>.

При высоких концентрациях фосфомицина (2000 мг/л) отмечается низкая частота возникновения резистентных штаммов, тогда как при более низких концентрациях (1000 мг/л) частота возникновения резистентных штаммов *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и индол-положительного *Proteus spp.* равна  $10^{-7}$ – $10^{-9}$ . При концентрации фосфомицина в пределах 250 и 500 мг/л возникновение резистентных мутантов происходит с частотой  $10^{-4}$ – $10^{-6}$ <sup>68</sup>.

Наблюдается низкая вероятность кросс-резистентности ФТ или ее отсутствие с другими препаратами, часто используемыми в лечении ИМП, что может быть объяснено специфичным механизмом действия ФТ. Только от 9 до 22% бактериальных штаммов, устойчивых к налидиксовой кислоте, цефалексину, нитрофурантоину, триметоприму, ампициллину и сульфаметоксазолу высоко резистентны к ФТ (МИК  $\geq 256$  мг/л) [рисунок 6]<sup>70</sup>.

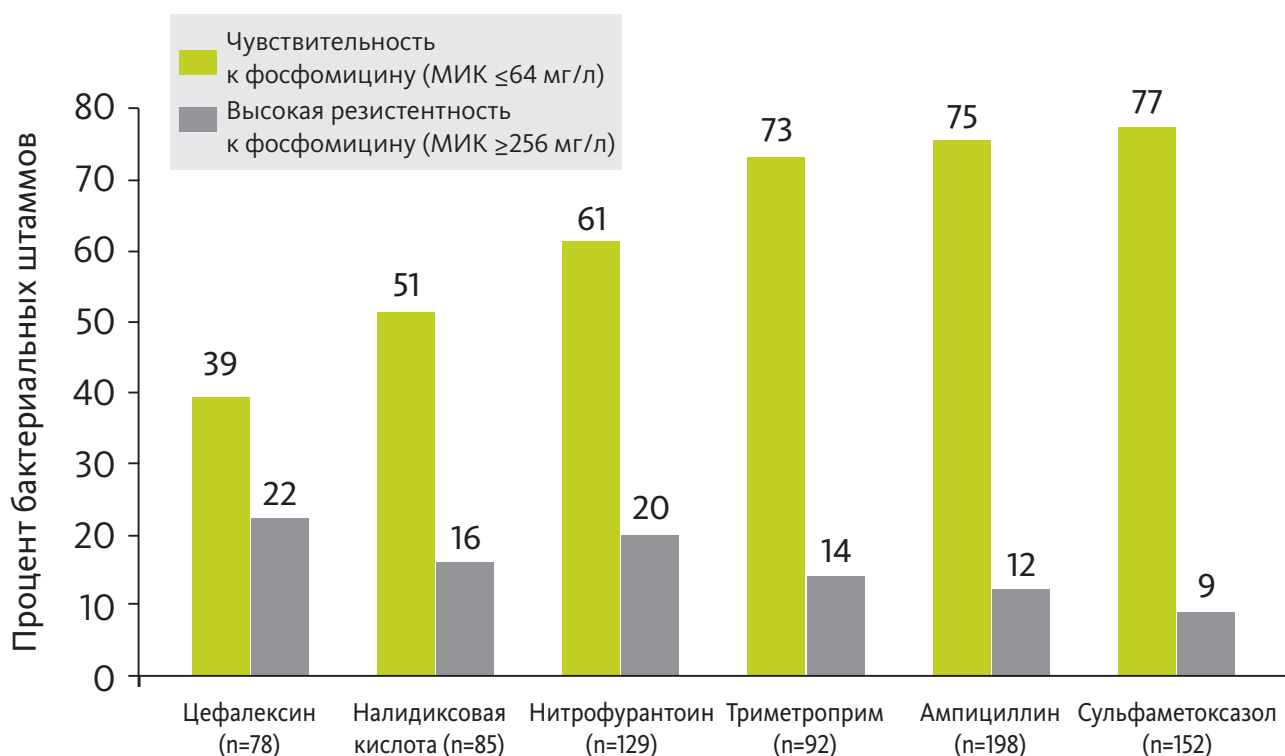
Недавно был выявлен новый ген резистентности *fosA*, который был обнаружен у *Enterobacter cloacae*, изолированной в одной из канадских рек. Новая аллель этого гена, которая на 95% идентична по аминокислотному составу немутантному *fosA*, была выявлена в резистентных штаммах.

Эта аллель была клонирована в штаммах *E. coli*, что привело к большей устойчивости, чем у *fosA*-предшественников<sup>71</sup>. Это исследование весьма существенно, поскольку необходимо пересматривать применение старых антибиотиков в свете наличия природных резервуаров резистентности.

## 2.5.2 Антибактериальная резистентность в различных странах

Из-за того, что эмпирическая терапия широко применяется для лечения НИМП, благоразумным является использование препаратов, к которым резистентность микроорганизмов не распространена широко. Тщательный мониторинг эволюции резистентности остается основой для рекомендации эффективной эмпирической терапии. Поскольку наиболее часто встречаемым возбудителем ИМП является *E. coli*, то данные по резистентности к ФТ или другим антибиотикам в большинстве своем относятся именно к этим микроорганизмам.

Данные по чувствительности *E. coli* и прочих микроорганизмов к ФТ в европейских странах и Бразилии получены благодаря исследованию ARESC<sup>15,54</sup>. Чувствительность штаммов *E. coli* и полный выделенный спектр у женщин с неосложненным циститом представлены в таблицах 8 и 9. Во всех странах установлена высокая чувствительность к фосфомицину как *E. coli*, так и всего выделенного бактериального спектра, что соответствует предыдущим исследованиям<sup>16,72–82</sup>. По результатам европейского проекта ECO•SENS, призванного выявить распространенность и чувствительность возбудителей внебольничной НИМП, в 2000-м году были опубликованы предварительные данные с последующей публикацией полного отчета в 2003-м году. Это исследование проводилось в 16 странах Европы и в Канаде, в него включался сбор 5000 образцов мочи с выделением 3500 изолятов<sup>16,72</sup>. Предварительный доклад основан на исследовании 1960 образцов мочи, 75% из которых содержали уropатогены. *E. coli* была самым часто выявляемым возбудителем и выявлена в 80% случаев. По данным полного отчета, частота встречаемости *E. coli* составляла 77% от общего числа изолятов<sup>72</sup>.



**Рисунок 6.** Чувствительность резистентных штаммов (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* spp. и проч. *Enterobacteriaceae*) к фосфомицину. Цифры в скобках указывают общее число штаммов, устойчивых к антибиотикам. Сокращения: МИК — минимальная ингибирующая концентрация. (по Patel с соавт.)<sup>34</sup>

Целью ECO•SENS было исследование эпидемиологии уropатогенов и уровень их резистентности, но полученные данные могут выявить отношение между развитием резистентности и использованием антибактериальных препаратов.

Широкое применение антибиотиков связано с более высоким уровнем резистентности с некоторой разницей в зависимости от географической области. Широкое распространение хинолонов, вероятно, приводит к развитию сопротивляемости к данным препаратам<sup>83</sup>.

Обновленные данные ECO•SENS были опубликованы в 2012 году<sup>84</sup>. Во время 2007–2008 годов в Австрии, Греции, Португалии, Швеции и Объединенном Королевстве были собраны образцы мочи у 1697 женщин в возрасте 18–65 лет с внебольничной, острой, неосложненной, нерецидивирующей ИМП. Эти результаты были сравнены с данными, полученными по время первого исследования ECO•SENS (1999–2000). Исследование антимикробной чувствительности 903 изолятов *E. coli* (150–200 на страну) к 14 антибиотикам проводилось в соответствии с EUCAST.

Резистентность *E. coli* к мециллинам, цефадроксилу (представитель пероральных цефалоспоринов), нитрофурантоину, ФТ, гентамицину и к цефалоспорином третьего поколения цефатоксиму и цефтазидиму составляла меньше 2%, со следующими исключениями: гентамицин в Португалии (2,8%), ФТ в Греции (2,9%), цефалоспорины в Австрии (2,7–4,1%). Уровень резистентности был выше для амоксициллин-клавулата (2,0–8,9%) и ципрофлоксацина (0,5–7,6%) и намного выше для ампициллина (21,2–34,0%), сульфаметоксазола (21,2–31,3%), триметоприма (14,9–19,1%) и триметоприм-сульфаметоксазола (14,4–18,2%). Возрос уровень резистентности к хинолонам и триметоприму в период между исследованиями ECO•SENS I (1999–2000) и ECO•SENS II (2007–2008): налидиксовая кислота — с 4,3% до 10,2%; ципрофлоксацин — с 1,1% до 3,9%; триметоприм — с 13,3% до 16,7%.

Хотя фосфомицин достаточно широко применялся, резистентность к нему встречается крайне редко<sup>15,16,54,72</sup>. Это было продемонстрировано во многих исследованиях. Во Франции более 96% всех выявленных

**Table 8.** Susceptibility and resistance (n, %) of *Escherichia coli* for oral antibiotics according to countries.

| Country         | Fosfomicin              |                                     | Mecillinam                            |                                       | Nitrofurantoin          |                                      |
|-----------------|-------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
|                 | Susceptible<br>≤64 mg/L | Resistant<br>≥256 mg/L              | Susceptible<br>≤8 mg/L                | Resistant<br>≥32 mg/L                 | Susceptible<br>≤32 mg/L | Resistant<br>≥128 mg/L               |
| Austria         | 62 (100.0%)             |                                     | 62 (100.0%)                           |                                       | 62 (100.0%)             |                                      |
| Brazil          | 363 (97.0%)             | 3 (0.8%)                            | 352 (94.6%)                           | 15 (4.0%)                             | 353 (94.3%)             | 9 (2.4%)                             |
| France          | 404 (99.0%)             | 1 (0.2%)                            | 397 (97.0%)                           | 9 (2.2%)                              | 398 (97.3%)             | 4 (0.9%)                             |
| Germany         | 238 (97.9%)             | 2 (0.8%)                            | 235 (97.5%)                           | 3 (1.2%)                              | 225 (92.5%)             | 6 (2.4%)                             |
| Hungary         | 52 (100.0%)             |                                     | 50 (96.1%)                            | 2 (3.8%)                              | 51 (98.0%)              |                                      |
| Italy           | 234 (97.9%)             |                                     | 225 (94.1%)                           | 8 (3.3%)                              | 233 (97.4%)             |                                      |
| Poland          | 89 (98.8%)              |                                     | 88 (97.7%)                            | 1 (1.1%)                              | 83 (92.2%)              | 4 (4.4%)                             |
| Russia          | 300 (99.3%)             | 1 (0.3%)                            | 293 (97.3%)                           | 4 (1.3%)                              | 286 (94.7%)             | 4 (1.3%)                             |
| Spain           | 501 (97.2%)             | 6 (1.1%)                            | 485 (94.1%)                           | 21 (4.0%)                             | 485 (94.1%)             | 11 (2.1%)                            |
| The Netherlands | 29 (100.0%)             |                                     | 28 (96.5%)                            | 1 (3.4%)                              | 29 (100.0%)             |                                      |
| All countries   | 2272 (98.1%)            | 13 (0.5%)<br>NS <sup>a</sup>        | 2215 (95.8%)                          | 64 (2.7%)<br>NS <sup>a</sup>          | 2205 (95.2%)            | 38 (1.6%)<br>NS <sup>a</sup>         |
| Country         | Ciprofloxacin           |                                     | Amoxicillin-clavulanate               |                                       | Nalidixic acid          |                                      |
|                 | Susceptible<br>≤1 mg/L  | Resistant<br>≥4 mg/L                | Susceptible <sup>b</sup><br>≤8/4 mg/L | Resistant <sup>b</sup><br>≥32/16 mg/L | Susceptible<br>≤16 mg/L | Resistant<br>≥32 mg/L                |
| Austria         | 61 (98.3%)              | 1 (1.6%)                            | 58 (93.5%)                            | 1 (1.6%)                              | 57 (91.9%)              | 5 (8.0%)                             |
| Brazil          | 333 (89.2%)             | 40 (10.7%)                          | 298 (79.8%)                           | 21 (5.6%)                             | 282 (75.4%)             | 92 (24.5%)                           |
| France          | 402 (98.2%)             | 6 (1.4%)                            | 371 (90.9%)                           | 6 (1.4%)                              | 383 (93.6%)             | 26 (6.3%)                            |
| Germany         | 234 (96.3%)             | 9 (3.7%)                            | 215 (88.8%)                           | 3 (1.2%)                              | 220 (90.5%)             | 23 (9.4%)                            |
| Hungary         | 50 (96.2%)              | 2 (3.8%)                            | 27 (51.9%)                            | 5 (9.6%)                              | 35 (67.3%)              | 17 (32.6%)                           |
| Italy           | 209 (87.9%)             | 28 (11.7%)                          | 171 (71.5%)                           | 16 (6.7%)                             | 176 (73.6%)             | 63 (26.3%)                           |
| Poland          | 84 (93.3%)              | 6 (6.7%)                            | 78 (86.6%)                            | 3 (3.3%)                              | 76 (84.4%)              | 14 (15.5%)                           |
| Russia          | 261 (86.4%)             | 39 (12.9%)                          | 251 (83.1%)                           | 12 (3.9%)                             | 250 (82.7%)             | 52 (17.2%)                           |
| Spain           | 458 (89.3%)             | 55 (10.7%)                          | 417 (80.9%)                           | 21 (4.1%)                             | 379 (73.5%)             | 136 (26.4%)                          |
| The Netherlands | 28 (96.5%)              | 1 (3.4%)                            | 24 (82.8%)                            | 1 (3.5%)                              | 27 (93.1%)              | 2 (6.8%)                             |
| All countries   | 2120 (91.8%)            | 187 (8.1%)<br>p<0.0001 <sup>a</sup> | 1901 (82.1%)                          | 89 (3.8%)<br>p<0.0001 <sup>a</sup>    | 1885 (81.4%)            | 430 (18.5%)<br>p<0.0001 <sup>a</sup> |

| Country         | Cefuroxime             |                                    | Cotrimoxazole             |                                      | Ampicillin                          |                                       |
|-----------------|------------------------|------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
|                 | Susceptible<br>≤4 mg/L | Resistant<br>≥32 mg/L              | Susceptible<br>≤2/38 mg/L | Resistant<br>≥4/76 mg/L              | Susceptible <sup>c</sup><br>≤8 mg/L | Resistant <sup>c</sup><br>≥32 mg/L    |
| Austria         | 48 (77.4%)             | 1 (1.6%)                           | 44 (70.9%)                | 18 (29.0%)                           | 27 (43.5%)                          | 30 (48.3%)                            |
| Brazil          | 279 (74.5%)            | 13 (3.4%)                          | 204 (54.5%)               | 170 (45.4%)                          | 141 (37.7%)                         | 211 (56.4%)                           |
| France          | 365 (89.2%)            | 4 (1.0%)                           | 359 (87.7%)               | 50 (12.2%)                           | 249 (60.8%)                         | 145 (35.4%)                           |
| Germany         | 226 (93.0%)            | 1 (0.4%)                           | 180 (74.0%)               | 63 (25.9%)                           | 144 (59.2%)                         | 85 (34.9%)                            |
| Hungary         | 38 (73.0%)             | 1 (1.9%)                           | 31 (59.6%)                | 21 (40.3%)                           | 17 (32.6%)                          | 33 (63.4%)                            |
| Italy           | 186 (77.8%)            | 13 (5.4%)                          | 170 (71.1%)               | 69 (28.8%)                           | 103 (43.0%)                         | 129 (53.9%)                           |
| Poland          | 73 (81.1%)             | 2 (2.2%)                           | 72 (80.0%)                | 18 (20.0%)                           | 36 (40.0%)                          | 36 (40.0%)                            |
| Russia          | 259 (85.7%)            | 10 (3.3%)                          | 209 (69.4%)               | 92 (30.5%)                           | 127 (42.0%)                         | 131 (43.3%)                           |
| Spain           | 407 (79.0%)            | 10 (1.9%)                          | 341 (66.2%)               | 174 (33.7%)                          | 182 (35.3%)                         | 309 (60.0%)                           |
| The Netherlands | 26 (89.6%)             |                                    | 23 (79.3%)                | 6 (20.6%)                            | 19 (65.5%)                          | 8 (27.5%)                             |
| All countries   | 1911 (82.5%)           | 55 (2.3%)<br>p<0.0001 <sup>a</sup> | 1633 (70.5%)              | 681 (29.4%)<br>p<0.0001 <sup>a</sup> | 1045 (45.1%)                        | 1117 (48.2%)<br>p<0.0001 <sup>a</sup> |

Note: Intermediate (I) corresponds to 100% – (susceptible + resistant).

<sup>a</sup> Comparisons among countries by chi-square test. <sup>b</sup> For staphylococci: ≤4/2; ≥8/4. <sup>c</sup> For staphylococci, enterococci, streptococci: ≤0.25; ≥0.5. Data from Naber *et al.*<sup>15</sup>

Таблица 9. Чувствительность и резистентность микрофлоры к пероральным препаратам по странам.

| Страна     | Фосфомицин                   |                                      | Мециллин                      |                                      | Нитрофурантоин               |                                       |
|------------|------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|
|            | Чувствительность<br>≤64 мг/л | Резистентность<br>≥256 мг/л          | Чувствительность<br>≤8 мг/л   | Резистентность<br>≥32 мг/л           | Чувствительность<br>≤32мг/л  | Резистентность<br>≥128 мг/л           |
| Австрия    | 81 (98.7 %)                  | 1 (1.2 %)                            | 62 (100.0 %)                  |                                      | 77 (86.5 %)                  | 5 (5.6 %)                             |
| Бразилия   | 431 (94.9 %)                 | 9 (1.9 %)                            | 357 (94.6 %)                  | 15 (3.9 %)                           | 414 (84.1 %)                 | 35 (7.1 %)                            |
| Франция    | 438 (97.7 %)                 | 3 (0.6 %)                            | 399 (97.0 %)                  | 9 (2.1 %)                            | 433 (91.5 %)                 | 10 (2.1 %)                            |
| Германия   | 274 (96.1 %)                 | 4 (1.4 %)                            | 235 (97.5 %)                  | 3 (1.2 %)                            | 272 (86.3 %)                 | 15 (4.7 %)                            |
| Венгрия    | 64 (100.0 %)                 |                                      | 50 (96.1 %)                   | 2 (3.8 %)                            | 60 (93.7 %)                  | 1 (1.5 %)                             |
| Италия     | 291 (94.1 %)                 | 4 (1.2 %)                            | 229 (94.2 %)                  | 8 (3.2 %)                            | 279 (86.3 %)                 | 16 (4.9 %)                            |
| Польша     | 100 (97.0 %)                 | 1 (0.9 %)                            | 88 (97.7 %)                   | 1 (1.1 %)                            | 98 (85.2 %)                  | 6 (5.2 %)                             |
| Россия     | 360 (96.5 %)                 | 7 (1.8 %)                            | 293 (97.3 %)                  | 4 (1.3 %)                            | 346 (85.6 %)                 | 29 (7.1 %)                            |
| Испания    | 574 (96.6 %)                 | 9 (1.5 %)                            | 485 (94.1 %)                  | 21 (4.0 %)                           | 551 (86.4 %)                 | 38 (5.9 %)                            |
| Нидерланды | 32 (100.0 %)                 |                                      | 29 (96.6 %)                   | 1 (3.3 %)                            | 34 (97.1 %)                  |                                       |
| Все страны | 2645 (96.4 %)                | 38 (1.4 %)<br>НС <sup>a</sup>        | 2227 (95.9 %)                 | 64 (2.8 %)<br>НС <sup>a</sup>        | 2564 (87.0 %)                | 155 (5.3 %)<br>НС <sup>a</sup>        |
| Страна     | Ципрофлоксацин               |                                      | Амоксициллин-клавуланат       |                                      | Налидиксовая кислота         |                                       |
|            | Чувствительность<br>≤1 мг/л  | Резистентность<br>≥4 мг/л            | Чувствительность<br>≤8/4 мг/л | Резистентность<br>≥32/16 мг/л        | Чувствительность<br>≤16 мг/л | Резистентность<br>≥32 мг/л            |
| Австрия    | 86 (96.6 %)                  | 3 (3.3 %)                            | 67 (85.8 %)                   | 5 (6.4 %)                            | 70 (89.7 %)                  | 8 (10.2 %)                            |
| Бразилия   | 440 (89.0 %)                 | 51 (10.3 %)                          | 348 (78.7 %)                  | 34 (7.6 %)                           | 331 (74.7 %)                 | 112 (25.2 %)                          |
| Франция    | 465 (98.3 %)                 | 7 (1.4 %)                            | 400 (90.4 %)                  | 8 (1.8 %)                            | 415 (93.6 %)                 | 28 (6.3 %)                            |
| Германия   | 293 (93.0 %)                 | 19 (6.0 %)                           | 241 (87.0 %)                  | 9 (3.2 %)                            | 251 (90.6 %)                 | 26 (9.3 %)                            |
| Венгрия    | 57 (89.1 %)                  | 3 (4.7 %)                            | 30 (53.5 %)                   | 5 (8.9 %)                            | 39 (69.6 %)                  | 17 (30.3 %)                           |
| Италия     | 275 (85.1 %)                 | 39 (12.1 %)                          | 198 (72.8 %)                  | 22 (8.0 %)                           | 202 (73.1 %)                 | 74 (26.8 %)                           |
| Польша     | 109 (94.0 %)                 | 7 (6.0 %)                            | 86 (85.1 %)                   | 4 (3.9 %)                            | 86 (85.1 %)                  | 15 (14.8 %)                           |
| Россия     | 335 (82.1 %)                 | 54 (13.2 %)                          | 286 (83.4 %)                  | 17 (4.9 %)                           | 277 (80.2 %)                 | 68 (19.7 %)                           |
| Испания    | 573 (90.1 %)                 | 56 (8.8 %)                           | 470 (81.6 %)                  | 26 (4.5 %)                           | 432 (75.2 %)                 | 142 (24.7 %)                          |
| Нидерланды | 33 (94.2 %)                  | 2 (5.7 %)                            | 27 (84.3 %)                   | 1 (3.1 %)                            | 30 (93.7 %)                  | 2 (6.2 %)                             |
| Все страны | 2666 (90.3 %)                | 241 (8.2 %)<br>p<0.0001 <sup>a</sup> | 2152 (82.1 %)                 | 131 (5.0 %)<br>p<0.0001 <sup>a</sup> | 2133 (81.3 %)                | 492 (18.4 %)<br>p<0.0001 <sup>a</sup> |

| Страны     | Цефуроксим                  |                                    | Котримоксазол                  |                                      | Ампициллин                               |                                         |
|------------|-----------------------------|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|
|            | Чувствительность<br>≤4 мг/л | Резистентность<br>≥32 мг/л         | Чувствительность<br>≤2/38 мг/л | Резистентность<br>≥4/76 мг/л         | Чувствительность <sup>c</sup><br>≤8 мг/л | Резистентность <sup>c</sup><br>≥32 мг/л |
| Австрия    | 62 (72.9%)                  | 4 (4.7%)                           | 60 (70.5%)                     | 25 (29.4%)                           | 30 (38.4%)                               | 43 (55.1%)                              |
| Бразилия   | 365 (75.7%)                 | 22 (4.5%)                          | 283 (58.4%)                    | 201 (41.5%)                          | 150 (33.8%)                              | 269 (60.7%)                             |
| Франция    | 410 (87.7%)                 | 9 (1.9%)                           | 404 (86.5%)                    | 63 (13.4%)                           | 261 (58.9%)                              | 166 (37.4%)                             |
| Германия   | 278 (90.5%)                 | 7 (2.2%)                           | 227 (73.9%)                    | 80 (26.0%)                           | 157 (56.6%)                              | 105 (37.9%)                             |
| Венгрия    | 40 (71.4%)                  | 1 (1.7%)                           | 34 (60.7%)                     | 22 (39.2%)                           | 17 (30.3%)                               | 37 (66.0%)                              |
| Италия     | 224 (77.5%)                 | 18 (6.2%)                          | 210 (72.4%)                    | 80 (27.5%)                           | 110 (39.8%)                              | 159 (57.6%)                             |
| Польша     | 93 (81.5%)                  | 4 (3.5%)                           | 92 (80.7%)                     | 22 (19.2%)                           | 39 (38.6%)                               | 43 (42.5%)                              |
| Россия     | 323 (85.9%)                 | 16 (4.2%)                          | 265 (70.1%)                    | 113 (29.8%)                          | 134 (38.8%)                              | 166 (48.1%)                             |
| Испания    | 503 (81.6%)                 | 13 (2.1%)                          | 422 (68.5%)                    | 194 (31.4%)                          | 199 (34.6%)                              | 351 (61.1%)                             |
| Нидерланды | 32 (91.4%)                  |                                    | 29 (82.8%)                     | 6 (17.1%)                            | 19 (59.3%)                               | 11 (34.3%)                              |
| Все страны | 2330 (82.4%)                | 93 (3.2%)<br>p<0.0001 <sup>a</sup> | 2026 (71.5%)                   | 806 (28.5%)<br>p<0.0001 <sup>a</sup> | 1116 (42.5%)                             | 1350 (51.4%)<br>p<0.0001 <sup>a</sup>   |

Примечания: Промежуточные (I) соответствует 100% — (восприимчивы + устойчивы).

<sup>a</sup> сравнение между странами по критерию хи-квадрат

<sup>b</sup> для стафилококков: ≤4/2; ≥8/4.

<sup>c</sup> для стафилококков, энтерококков, стрептококков: ≤0.25; ≥0.5.

Данные Naber с соавт.<sup>15</sup>

штаммов *E.coli* были чувствительны к фосфомицину несмотря на то, что тот был использован повсеместно в качестве эмпирической терапии в режиме монодозы при НИМП<sup>85</sup>. В итальянском исследовании фосфомицин был самым активным антибактериальным препаратом (чувствительны 99 % штаммов *E.coli*), следующими по активности были нитрофурантоин и амоксициллин-клавуланат<sup>86</sup>. Аналогичные результаты были получены в другом итальянском исследовании, в котором выявлена чувствительность 98,4 % штаммов *E.coli* (также самый активный агент в данной серии исследований)<sup>87</sup>. Высокая активность фосфомицина против большинства штаммов и низкая частота кросс-резистентности могут быть объяснены тем, что фосфомицин применяется только для лечения ИМП или тем, что механизм действия данного препарата отличается от такого у других антибиотиков.

Учитывая генетическую основу распространения резистентности, низкая частота резистентности является следствием низким уровнем плазмид-опосредованным способом распространения резистентности<sup>88</sup>.

Несоответствие между широким распространением фосфомицина и низким уровнем резистентности к нему также может быть объяснено потерей патогенности бактерий, резистентных к фосфомицину<sup>82,86</sup>. Рост и/или вирулентность данных микроорганизмов существенно снижаются даже в присутствии субингибиторных концентрациях фосфомицина. При тестировании в данных условиях способность *E.coli*, *P. mirabilis* и *K. pneumoniae* к адгезии на поверхности уротелиальных клеток, равно как и на внутреннем просвете катетеров. Вдобавок, снижается количество и активность фимбрий. Воздействие субингибиторных концентраций фосфомицина приводит к снижению способности *E. coli* к передаче генной информации плазмидами и синтезу ферментов, отвечающих за патогенность. Фосфомицин резистентные штаммы также показывают повышенную чувствительность к комплемент-опосредованной бактерицидной активности и сниженную способность к передаче плазмид. Связанные с резистентностью к фосфомицину мутации приводят к возникновению в таких штаммах «биологического дефекта», который ослабляет вирулентные возможности бактерий. По сравнению с чувствительными штаммами,

у фосфомицин-резистентных штаммов отмечается сниженный рост и способность к адгезии к поверхности уротелия и катетеров<sup>82</sup>.

Ungheri с соавт.<sup>69</sup> докладывают о повышенной резистентности к хинолонам в Италии. Среди 79 хинолон-резистентных штаммов, выявленных у пациентов с ИМП, отмечается 20 % кросс-резистентность к другим антибактериальным препаратам, но не к фосфомицину. Таким образом, как минимум в этом исследовании резистентность к хинолонам не означает резистентность к фосфомицину, что делает его препаратом выбора в лечении НИМП.

## 2.5.3 Влияние на флору кожи и кишечника

У здоровых добровольцев влияния на нормальную флору кожи в течение 7-ми дней после однократного приема ФТ не наблюдалось<sup>89</sup>. После приема 3-х г фосфомицина отмечалось увеличение количества фекальных анаэробов с одномоментным уменьшением количества аэробов в течение 2–4 дней, но указанные показатели восстанавливались в течение нескольких недель. Колонизация *Clostridium difficile*, *Pseudomonas* или *Candida* не наблюдалось<sup>90</sup>.

## 2.5.4 Антимикробная чувствительность полирезистентных бактерий к фосфомицину

Полирезистентность бактерий значительно ограничивает выбор надежных активных форм антибактериальных препаратов. Для оценки чувствительности полирезистентных бактерий к фосфомицину было проведено несколько исследований. Фосфомицин активен в отношении широкого спектра полирезистентных грамотрицательных бактерий<sup>91</sup>, расширенного спектра бета-лактамаз продуцирующих энтеробактерий<sup>92,93</sup>, метициллин-резистентных и пенициллин-устойчивых пневмококков<sup>94</sup>, бета-лактамаз продуцирующих *E. Coli*<sup>95,96</sup> и *K. pneumoniae*<sup>96</sup>, хинолон-резистентных энтеробактерий<sup>97</sup>. В некоторых случаях, когда фосфомицин в качестве монотерапии не был эффективен против полирезистентных бактерий, как например,

*P. aeruginosa*, выявился синергизм с другими антибиотиками, который повышал чувствительность полирезистентных штаммов<sup>98</sup>.

## 2.6 Режим дозирования

ФТ показан для лечения неосложненных инфекций нижних мочевых путей в дозировке 3 г однократно, перорально. У детей старше 5 лет препарат можно назначить в дозе 2 г однократно, перорально<sup>99</sup>.

## 2.7 Показания к применению

### 2.7.1 Неосложненные инфекции нижних мочевых путей

ИМП широко распространены по всему миру. Ранее лечение ИМП проводилось курсами до 10 дней с несколькими приемами препаратов в день. В последующем было продемонстрировано, что краткосрочные курсы < 3 дней позволяют достичь аналогичных результатов лечения, сравнимых с обычными длительными режимами. Эффективность однократного приема антибиотиков была доказана во множестве клинических исследований<sup>100</sup>. Этот вид лечения эффективен и переносится лучше, чем терапия в течение нескольких дней, в случае, если инфекционный процесс носит неосложненный характер, ограничен мочевым пузырем, а также отсутствуют структурные или функциональные нарушения мочевого тракта. Однократный прием антибиотика или 3-х дневный курс терапии являются первой линией в лечении инфекции нижних мочевых путей как у беременных, так и у небеременных женщин<sup>12</sup>. У однократного приема антибиотиков есть ряд преимуществ: поскольку полное соблюдение режима при многодневном курсе бывает затруднительным (<60%), однократный прием значительно облегчает эту задачу, в то же время снижается риск неэффективности лечения и развития антибактериальной резистентности.

Выбор препарата для эмпирической терапии должен основываться на: (i) посевах мочи и чувствительности возбудителя к антибиотикам, (ii) данных об эффективности предлагаемого препарата в публикациях, (iii) переносимости препарата, (iv) наличие

возможных побочных эффектов, (v) стоимости и (vi) доступности. Согласно этим принципам и чувствительности флоры, распространенной в Европе, ФТ в дозировке 3 г в качестве терапии однократного приема может считаться препаратом первой линии во многих странах<sup>12,27</sup>.

Результаты множества клинических исследований, двойных слепых, контролируемых или неконтролируемых показали, что ФТ эффективен так же, как и аналогичные препараты, применяемые в более длительных курсах терапии с неоднократным ежедневным приемом. При единоразовом приеме антибиотика также отмечается снижение количества осложнений. Концентрация фосфомицина в моче обычно существенно выше МИК для большинства наиболее часто встречаемых возбудителей, в основном *E. coli*, что предотвращает развитие резистентности<sup>101</sup>.

Более того, специфический механизм действия, заключающийся в ингибировании синтеза клеточной мембраны на ранних стадиях, снижает риск развития кросс-резистентности с другими антибиотиками. Встречающиеся побочные явления не существенны и преходящи и зачастую разрешаются самостоятельно, без дополнительного лечения. Интересно, что фосфомицин является единственным антибиотиком, способным снизить частоту проявления гемолитического уремического синдрома, вызываемого *E. coli* O 157, что было выявлено в исследовании японских авторов<sup>102</sup>. Данные по использованию фосфомицина в таких специфических группах, как пожилые пациенты, дети или беременные женщины, говорят о безопасности применения фосфомицина даже у них. Побочные явления встречаются редко по сравнению с другими препаратами. Зачастую, при наличии симптомов инфекции нижних мочевых путей возникает необходимость проведения эмпирической терапии еще до готовности анализов мочи. Именно в этом случае все свойства фосфомицина делают его идеальным выбором в лечении неосложненной инфекции нижних мочевых путей.

Клинические исследования Bonfiglio с соавт.<sup>103</sup> были призваны подтвердить эффективность ФТ и способность к полной эрадикации инфекции при эмпирической терапии единственной дозой. Клиническое

и микробиологическое исследование пациентов проводилось до лечения и через 8–10 дней после. При контрольном обследовании выявлена высокая клиническая эффективность (88,9%) и высокий процент эрадикации бактерий (94,9%). Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта были выявлены у 4,3% пациентов. Авторы пришли к выводу, что однократное назначение ФТ должно быть первой линии терапии нИМП<sup>103</sup>.

быть очень эффективна и порой оправдана при частых рецидивах ИМП<sup>104</sup>. Одно плацебо-контролируемое исследование<sup>105</sup> и одно нитрофурантоин-контролируемое исследование<sup>106</sup> показали одинаковую эффективность ФТ в профилактике рецидивов ИМП как у относительно молодых женщин в пременопаузе, так и у пожилых женщин с диабетом, при назначении ФТ в режиме 3 г каждые 10 или 30 дней соответственно.

## 2.7.2 Профилактика рецидивирующей ИМП

Рецидивирующая ИМП достаточно часто встречаются у женщин, в том числе у молодых и здоровых, что так же приводит к существенным осложнениям и расходам. Более того, в эру все возрастающей антибактериальной резистентности лечение подобных заболеваний может быть проблематичным. Напротив, рецидивирующие ИМП весьма редки у здоровых мужчин. Хотя неантибактериальная стратегия метафилактики более предпочтительна, антибактериальная профилактика может

## 2.7.3 Профилактика ИМП после оперативных вмешательств

Трансуретральные методы лечения доброкачественной гиперплазии простаты становятся все более распространенными. Необходимость краткосрочных, хорошо переносимых антибиотиков для профилактики бактериурии и ИМП после оперативных вмешательств весьма высока, поскольку инфекционные осложнения увеличивают сроки госпитализации.

«Идеальный» для этого антибиотик должен обладать следующими свойствами:

**Фосфомицин — это производное фосфоновой кислоты с уникальным механизмом антибактериального действия. Для приема внутрь он назначается в форме фосфомицина трометамола (ФТ).**

**После однократного приема внутрь ФТ (эквивалент 3-х г фосфомицина) уже через 4 часа достигается уровень максимальной концентрации (1053–4415 мг/мл).**

**Концентрация фосфомицина выше МИК для *E. coli* сохраняется в течение трех дней<sup>34,41</sup>.**

**ФТ обладает широким антибактериальным спектром действия против большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, вызывающих ИМП. ФТ уничтожает все самые распространенные возбудители ИМП при средних и максимальных концентрациях, достигаемых через 0–48 часов<sup>63</sup>. ФТ обладает более высокой бактерицидной активностью против *E. coli* чем котримоксазол и норфлоксацин<sup>64</sup>.**

**Способность бактерий к адгезии на эпителиальных клетках мочевого тракта является ключевым фактором в патогенезе ИМП. ФТ способен снизить адгезивные способности как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий. Также не отмечается кросс-резистентности с хинолонами.**

**В сравнении с чувствительными штаммами, у фосфомицин-резистентных штаммов отмечается снижение способности к росту и адгезии к уротелиальным клеткам и внутренней поверхности катетеров.**

**Фосфомицин способен снижать частоту возникновения гемолитического уремического синдрома, вызываемого *Escherichia coli* O157<sup>95</sup>.**

- высокая эффективность против бактерий, способных колонизировать мочевой тракт;
- способность к достижению бактерицидных концентраций в моче;
- краткосрочность курса терапии с малым количеством побочных явлений.

Как уже было продемонстрировано выше, ФТ обладает всеми этими свойствами. Фосфомицин эффективен при назначении 3 г до и после оперативного вмешательства и приводит к снижению частоты бактериурии и ИМП на 15 % и 3 % соответственно<sup>107</sup>. В данном исследовании показано, что фосфомицин более эффективен и лучше переносится по сравнению с амоксициллином и котримоксазолом. Назначение фосфомицина дважды в дозировке 3 г в настоящее время рекомендовано для профилактики ИМП после оперативных вмешательств.

## 2.8 Взаимодействие с другими препаратами

Поскольку фосфомицин обладает уникальным механизмом действия среди широкого спектра антибиотиков, поэтому отсутствие кросс-резистентности не является удивительным. Комбинация с другими антибиотиками может привести к потенцированию действия против резистентных бактерий. Были опубликованы результаты исследований *in-vitro*, доказывающие синергизм

фосфомицина с другими антибиотиками против грамположительных и грамотрицательных бактерий. Kastoris с соавт. провел обзор 41 исследования, в котором изучался синергизм фосфомицина и других активных веществ<sup>108</sup>. Результаты этого исследования указали на синергизм фосфомицина с цефамандолом, цефазолином, цефтриаксоном, ципрофлоксацином, имепенемом и рифампицином против метициллин-резистентного *S. aureus*. Данные по грамотрицательным штаммам свидетельствуют о существенном синергичном взаимодействии фосфомицина с гентамицином, амикацином, цефтазидимом, цефепимом, ципрофлоксацином, левофлоксацином и азтреонамом против *P. aeruginosa*.

Данный эффект потенцирования также был отмечен при взаимодействии фосфомицина с бета-лактамами, аминогликозидами или ципрофлоксацином против 53,5 % исследуемых мультирезистентных штаммов *P. aeruginosa*<sup>99</sup>.

Как отмечалось ранее, синергизм фосфомицина также может привести к предотвращению возникновения биопленок и снижению жизнеспособности фиксированных клеток<sup>65</sup>.

Комбинирование фосфомицина с другими антибиотиками может быть прекрасным выбором в лечении инфекции, вызванной как грамположительной, так и грамотрицательной флорой, хотя для доказательства этого необходимо проведение дополнительных исследований.

## 3. Эффективность и безопасность

### 3.1 Обзор

Эффективность ФТ оценивалась в нескольких проспективных сравнительных исследованиях, которые проводились в США и Европе. Данные этих исследований продемонстрировали высокую эффективность по сравнению с другими препаратами. При анализе результатов лечения более 6000 пациентов, участвовавших в различных исследованиях, сравнивающих эффективность однократного приема 3-х г ФТ как с однократным или многократным приемом различных антибактериальных препаратов (амоксциллин, аоксциллин-клавуланат, норфлоксацин, котримоксазол, пefлоксацин, цiproфлоксацин и пипелимовая кислота), было выявлено, что процент бактериологического излечения (75–100%<sup>109,110</sup>) был аналогичен в сравниваемых группах. Эти данные были получены в результате оценки ранних результатов (5–11 дней после окончания лечения) и частично были подтверждены в более поздние сроки (4–6 недель после лечения<sup>34,111,112</sup>).

В неслепых сравнительных исследованиях эффективность фосфомицина равна 84% — 100%, а в контрольных группах 72% — 93% (Таблица 10). Интересно, что частота реинфекций была ниже в группе фосфомицина (<1%), чем в группе сравнения (0–11%). При более поздних оценках эффективности частота излечения в группе фосфомицина равнялась 73% — 100%, а в группе сравнения 56% — 93% (Таблица 10).

В рандомизированных двойных слепых мультицентровых сравнительных исследованиях бактериологическое излечение через 5–11 дней в группе фосфомицина составляло 75% — 90% по сравнению с 76% — 97% группой контроля. В этих исследованиях частота реинфекции в группе фосфомицина составляла 8–13% и 6–16% в группе сравнения. При оценке более поздних результатов эффективность в группе фосфомицина составляла 62–93% и 65–96% в группе сравнения (Таблица 10). Общие результаты данных исследований показали, что однократный прием фосфо-

мицина эффективен так же, как и лечение другими препаратами.

Ниже приводится детальный анализ результатов наиболее представительных клинических исследований.

#### 3.1.1 Открытые сравнительные исследования у пациентов с циститами

##### Cortes c соавт.<sup>110</sup>

Цель: оценить безопасность и эффективность терапии ИМП однократной дозой по сравнению с курсом.

Дизайн исследования: проспективное, открытое, рандомизированное контролируемое исследование, проводимое в двух центрах в Испании.

Пациенты: в исследование было включено 106 женщин в возрасте от 16 до 75 лет. У всех пациентов отмечались явные симптомы ИМП.

Методы: 49 пациентов получили фосфомицин внутрь однократно. 36 получали пипемидиновую кислоту и 21 норфлоксацин в дозировке 400 мг дважды в день в течение 7 дней.

Результаты: клинические и бактериологические исследования проводились на 3, 7 и 28 день после лечения. Возбудитель инфекции был высеян у 75 пациентов: самым распространенным были *E. coli* (68%), *Proteus mirabilis* (13,3%), *Pseudomona* (2,7%), *Klebsiella* (1,3%), *Enterobacter* (2,7%) и стафилококки (6,6%). На 7-й день процент излеченных пациентов составил 93,4% в группе фосфомицина (43/46), 91,4% для пипемидиновой кислоты (33/35) и 100% для норфлоксацина (20/20). В эти же сроки процент эрадикации бактерии составлял 100%, 92,3% и 85,7% соответственно. Эти результаты не имели статистически значимой разницы. Переносимость данных препаратов отмечалась как хорошая у 97% пациентов в группе фосфомицина, 94,3% в группе пипемидиновой кислоты и 85% в группе норфлоксацина.

Заключение: на основании данного исследования однократный прием ФТ эффек-

тивен и безопасен в лечении ИМП как минимум так же, как и курс обычных препаратов.

### **Crocchiolo<sup>114</sup>**

Цель: оценить безопасность и эффективность однократного приема 3-х г фосфомицина трометамола (ФТ) в лечении ИМП в сравнении с 3-х дневным курсом котримоксазола (960 мг).

Дизайн исследования: проспективное, открытое, рандомизированное контролируемое исследование в амбулаторных условиях, проводимое врачами общей практики.

Пациенты и методы: 36 женщин с симптомами острой инфекцией нижних мочевых путей, были включены в группу исследований и рандомизированы для получения однократной дозы 3-х г ФТ (19 пациентов, средний возраст 43,6 лет) или 3-х дневного курса котримоксазола (960 мг в день, 17 пациентов, средний возраст 45,1 лет).

Результаты: производился сбор средней порции мочи. Для оценки бактериологического результата учитывались только пациентки с КОЕ  $10^5$  и более. Пациенты с меньшим КОЕ оценивались только с точки зрения оценки клинических результатов и безопасности. Наиболее частым возбудителем в обеих группах была *E.coli* (>75% случаев). Согласно бактериологическим результатам в поздние сроки в группе фосфомицина (19 пациентов) 17 считались здоровыми (89%), у 2 лечение не было успешным (11%), в группе котримоксазола (17 пациентов), у 13 (76%) лечение было успешным, а у 4 (24%) — нет. Побочные явления в группе фосфомицина отмечались у 3-х пациентов (2 случая диареи, 1 случай — боли в животе), в группе котримоксазола у двоих пациентов (сыпь на коже, слабость).

Заключение: клинические и бактериологические результаты были несколько лучше в группе фосфомицина по сравнению с котримоксазолом. Оба препарата хорошо переносились.

### **de Jong c соавт.<sup>115</sup>**

Цель: оценить безопасность и эффективность однократного приема (3 г) ФТ в лечении неосложненной инфекции нижних мочевых путей по сравнению с 5-дневным курсом норфлоксацина (400 мг).

Дизайн исследования: проспективное, открытое, рандомизированное контролируемое исследование в группе женщин.

Пациенты и методы: В исследование были включены 63 женщины старше 16 лет с симптомами острой ИМП и бактериурией >10<sup>6</sup> КОЕ/мл были рандомизированы для получения однократно 3-х г ФТ (33 пациента) или 5-дневного курса норфлоксацина (400 мг) [30 пациентов].

Результаты: оценка клинических и бактериологических результатов проводилась до, через 3–4 дня (краткосрочные результаты) и 25–30 дней (долгосрочные результаты) после лечения. Учитывались как клинические данные (исчезновение симптомов, улучшение состояния), так и бактериологические (эрадикация, реинфекция, персистенция). Самыми частыми возбудителями были *E. coli* (74% случаев), *Proteus mirabilis* (6%) и *Klebsiella pneumoniae* (6%). Процент бактериологической эрадикации был равноценным в обеих группах: при краткосрочных результатах (93,9%, 31/33) в группе фосфомицина и 86,6% (26/30) в группе норфлоксацина; при долгосрочных результатах 73,3% (22/30) в группе фосфомицина и 77,9% (21/27) в группе норфлоксацина. Эти результаты не были статистически значимыми. Процент пациентов, которые перенесли лечение «хорошо» или «отлично» был выше в группе фосфомицина (32/33, 96,9% пациентов), чем в группе норфлоксацина (25/30, 83,3% пациентов). Также средняя продолжительность побочных эффектов была короче в группе фосфомицина (1 день против 7), также общее количество побочных явлений было выше в группе норфлоксацина (7 у 8 пациентов), чем в группе фосфомицина (2 у 9 пациентов).

Заключение: упрощенный однократный прием и относительная безопасность делают фосфомицин более предпочтительным препаратом в лечении неосложненной инфекции нижних мочевых путей.

### **Elhanan et al.<sup>116</sup>**

Цель: оценить клиническую и биологическую эффективность однократной дозы ФТ (3 г) в лечении неосложненных инфекций нижних мочевых путей в сравнении с 5-дневным курсом цефалексина (0,5 г, 4 раза в день).

**Таблица 10.** Сводная таблица по результатам сравнительных исследований однократного приема фосфомицина трометамола (ФТ) у женщин с неосложненной инфекцией нижних мочевых путей; все препараты назначались энтерально.

| Исследование<br>(дизайн исследования)    | Кол-во<br>пациентов | Лечение<br>(продолжительность<br>в днях)                  | Результаты (5–11 дней после лечения)              |                                          |                                      |                                                  | Результаты (4–11 недель<br>после лечения) |                                |
|------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|
|                                          |                     |                                                           | Клиническая<br>эффективность<br>(%)               | Бактериологическая эффективность         |                                      |                                                  | Клиническая<br>эффективность<br>(%)       | Эррадикация<br>бактерий<br>(%) |
|                                          |                     |                                                           |                                                   | Излечение*<br>(%)                        | Неудача*<br>(%)                      | Реинфекция*<br>(%)                               |                                           |                                |
| Неслепые исследования                    |                     |                                                           |                                                   |                                          |                                      |                                                  |                                           |                                |
| Cortes с соавт. <sup>110</sup> (r, mc)   | 150                 | FOS 3 g sd<br>PI 400 mg bid (5–7)<br>NOR 400 mg bid (5–7) | 25/25 (100)<br>24/26 (92)<br>12/14 (86)           | 0/25 (0)<br>0/26 (0)<br>1/14 (7)         | 0/25 (0)<br>0/26 (0)<br>0/14 (0)     |                                                  | 21/21 (100)<br>21/23 (91)<br>13/14 (93)   |                                |
| Cooper с соавт. <sup>113</sup> (r, sc)   | 141 <sup>b</sup>    | FOS 3 g sd<br>AMC 375 mg qid (5)                          | 28/33 (85)<br>21/29 (72)                          |                                          |                                      |                                                  | 26/32 (81)<br>17/26 (65)                  |                                |
| Crocchiolo <sup>114</sup> (r, mc)        | 73                  | FOS 3 g sd<br>SXT 480 mg bid (3)                          | 19/19 (100)<br>15/17 (88)                         |                                          |                                      |                                                  | 17/19 (89)<br>13/17 (76)                  |                                |
| de Jong с соавт. <sup>115</sup> (r, mc)  | 68                  | FOS 3 g sd<br>NOR 400 mg bid (5)                          | 31/33e (94)<br>26/30* (87)                        | 2/33c (6)<br>2/30= (7)                   | 0/33c (0)<br>2/30c (7)               |                                                  | 22/33 (73)<br>21/30 (78)                  |                                |
| Elhanan с соавт. <sup>116</sup> (r, sc)  | 130                 | FOS 3 g sd<br>CN 500 mg qid (5)                           | C: 53/58 (91)<br>C: 49/54 (91)                    | 53/58 (91)<br>45/54 (83)                 | 5/58 (9)<br>5/54 (9)                 | C: 50/58 (86)<br>C: 42/54 (78)                   | 47/58 (81)<br>37/54 (68)                  |                                |
| Ferraro с соавт. <sup>117</sup> (r, sc)  | 60 <sup>b, d</sup>  | FOS 3 g sd<br>NOR 400 mg bid (7)                          | 27/30° (90)<br>25/30° (83)                        | 3/30= (10)<br>5/30= (17)                 |                                      |                                                  | 23/30 (77)<br>22/30 (73)                  |                                |
| Jardin <sup>118</sup> (nr, mc)           | 386                 | FOS 3 g sd<br>PI 400 mg bid (5)                           | C: (88–98) e<br>C: (87–92) e                      | 122/146 (84)<br>130/143 (91)             | 22/146 (15)<br>9/143 (6)             | 1/146 (1)<br>3/143 (2)                           | 113/122 (93)<br>114/122 (93)              |                                |
| Reynaert с соавт. <sup>119</sup> (r, sc) | 32                  | FOS 3 g sd<br>NOR 400 mg bid (3)                          | C: 14/16 (88)<br>C: 14/16 (88)                    | 14/16 (88)<br>14/16 (88)                 | 1/16 (6)<br>1/16 (6)                 | C: 13/16 (81)<br>C: 12/16 (75)                   | 13/16 (81)<br>9/16 (56)                   |                                |
| Zinner <sup>120</sup> (r, mc)            | 291 <sup>f</sup>    | FOS 3 g sd<br>PI 400 mg bid (7)                           | 147/153 (96)<br>129/138 (93)                      | 5/153 (3)<br>9/138 (7)                   |                                      |                                                  | 138/148 (93)<br>120/133 (90)              |                                |
| Слепые исследования                      |                     |                                                           |                                                   |                                          |                                      |                                                  |                                           |                                |
| Naber с соавт. <sup>121</sup> (r, mc)    | 562                 | FOS 3 g sd<br>OFL 200 mg sd<br>SXT 1.92 gsd               | C: 113/150 (75)<br>C: 72/89 (81)<br>C: 53/69 (77) | 103/150 (69)<br>76/89 (85)<br>49/69 (71) | 16/150 (11)<br>8/89 (9)<br>7/69 (10) | C: 98/127 (77)<br>C: 62/78 (80)<br>C: 42/63 (67) | 104/127 (82)<br>63/78 (81)<br>50/63 (79)  |                                |

| Исследование<br>(дизайн исследования)            | Кол-во<br>пациентов | Лечение<br>(продолжительность<br>в днях) | Результаты (5–11 дней после лечения)                    |                                                    |                                     | Results 4–11 weeks post-treatment                            |                                                        |
|--------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                  |                     |                                          | Клиническая<br>эффективность<br>(%)                     | Бактериологическая эффективность                   | Рейнфекция*<br>(%)                  | Клиническая<br>эффективность<br>(%)                          | Эррадикация<br>бактерий<br>(%)                         |
| <b>Двойные слепые<br/>исследования</b>           |                     |                                          |                                                         |                                                    |                                     |                                                              |                                                        |
|                                                  |                     |                                          |                                                         |                                                    |                                     |                                                              |                                                        |
|                                                  | 89                  | FOS 3 g sd<br>NOR 800 mg sd              | C: 55/60 (92)<br>C: 48/50 (96)                          | 21/28 (75)<br>21/25 (84)                           | 7/28 (25)<br>4/25 (16)              | 34/55 (62)                                                   | 32/49 (65)                                             |
|                                                  | 158                 | FOS 3 g sd<br>NOR 400 mg bid (7)         | C: 55/60 (92)<br>C: 48/50 (96)                          | 55/61 <sup>c</sup> (90)<br>40/50 <sup>c</sup> (80) | 1/61 = (2)<br>0/50 <sup>c</sup> (0) |                                                              |                                                        |
| Neu <sup>48</sup> (r, mc)                        | 158 <sup>g</sup>    | FOS 3 g sd<br>AMX 3 g sd                 |                                                         |                                                    |                                     |                                                              | 65/80 (81)<br>56/78 (82)                               |
| Richaud <sup>123</sup> (r, mc)                   | 62                  | FOS 3 g sd<br>PEF 800 mg sd              |                                                         | 26/29 (90)<br>25/28 (89)                           | 3/29 (10)<br>3/28 (11)              |                                                              | 23/26 (88)<br>24/25 (96)                               |
| van Pienbroek с соавт. <sup>124</sup><br>(r, mc) | 231                 | FOS 3 g sd NT 50 mg qid<br>(7)           | C +1:97/102 (95)<br>h C+ 1:103/109<br>(94) <sup>*</sup> | (81) (90)                                          |                                     | C: 78/92 (85) C:<br>81/99 (82)                               | (93) (87)                                              |
| MON-US 01 <sup>125</sup> (r, mc)                 | 877                 | FOS 3 g sd<br>CIP 250 mg bid (7)         | C: 205/268 (76)<br>C: 201/245 (82)                      | 222/268 (83)<br>237/245 (97)                       | 46/268 (17)<br>8/245 (3)            | C: 189/268 (71)<br>C: 211/245 (86) <sup>»</sup>              | 182/268 (68)<br>212/245 (87)                           |
| MON-US 02 <sup>125</sup> (r, mc)                 | 854                 | FOS 3 g sd<br>SXT160/800 mg bid (10)     | C: 199/273 (73)<br>C: 180/239 (75)                      | 236/273 (86)<br>222/239 (93)                       | 37/273 (14)<br>17/239 (7)           | C: 208/273 (76) <sup>i</sup><br>C: 199/239 (83) <sup>i</sup> | 196/273 (82) <sup>i</sup><br>196/239 (82) <sup>i</sup> |
| MON-US 03 <sup>125</sup> (r, mc)                 | 749                 | FOS 3 g sd<br>NT 100 mg bid (7)          | C: 180/260 (69)<br>C: 165/237 (70)                      | 215/260 (83)<br>179/237 (76)                       | 45/260 (17)<br>58/237 (24)          | C: 183/260<br>C: 156/237 (66) <sup>i</sup>                   | 181/260 (70) <sup>i</sup><br>155/237 (65) <sup>i</sup> |

Примечания:

<sup>a</sup> Излечением считалась эррадикация возбудителя, первоначально присутствовавшего в моче в количестве  $\geq 10^3$  КОЕ/мл. Неудачей лечения считалась персистенция возбудителя после лечения. Рейнфекцией считается эррадикация первоначального возбудителя с выявлением другого возбудителя в моче в количестве  $\geq 10^5$  КОЕ/мл.

<sup>b</sup> включая пациентов мужского пола.

<sup>c</sup>  $\leq 5$  дней после лечения

<sup>d</sup> пожилые пациенты ( $>50$  лет).

<sup>e</sup> частота излечения у пациентов с симптомами учащенного мочеиспускания, дизурии, цисталгии и гематурии.

<sup>f</sup> беременные женщины.

<sup>g</sup> включая некоторых пациентов с осложненной/рецидивирующей ИМП.

<sup>h</sup> излечение/улучшение по мнению пациента.

<sup>i</sup> после 17-го дня.

<sup>j</sup> после 20-го дня.

Сокращения:

АМС, амоксициллин-клавуланат;

АМХ, амоксициллин;

bid, дважды в день;

С, излечение (исчезновение симптоматики ИМП);

КОЕ, колониеобразующие единицы;

CIP, ципрофлоксацин;

CN, цефалексин;

FOS, фосфомидина трометамол;

I, улучшение ( $>50\%$  снижение симптома-тики нижних мочевых путей);

mc, мультицентровое;

NOR, норфлоксацин;

пг, перандомизированный;

NT, нитрофурантоин;

OFL, офлоксацин;

PEF, пefлоксацин;

PI, пипемидиновая кислота;

qid, 4 раза в день;

r, рандомизированный;

sc, односторонний;

sd, одна доза;

SXT, триметопри-сульфаметоксазол (котримоксазол).

Согласно Patel с соавт.<sup>34</sup>

Дизайн: проспективное, открытое, рандомизированное, контролируемое исследование.

Пациенты и методы: в исследование включены 112 женщин с подтвержденной инфекцией, чувствительной к обоим антибиотикам. 58 женщин получали ФТ, 54 — цефалексин. Две группы не отличались по возрасту, тяжести или продолжительности течения ИМП, менструальному статусу, сексуальной активности или применению контрацептивов.

Результаты: в 90 % случаев в группе ФТ и в 81 % в группе цефалексина возбудителем была *E. coli* (разница не была существенной). Клиническая оценка пациенток через 5 дней наблюдения показали, что у 91 % пациенток в каждой группе симптоматика исчезла, а у 5 пациенток в каждой группе лечение признано неудачным, что потребовало дополнительного курса антибактериальной терапии. Микробиологическое исследование через 5 дней наблюдения показало, что эрадикация в группе ФТ наступила у 91 % пациенток, и у 83 % в группе цефалексина. Через 1 месяц наблюдалось сохранение клинического эффекта у 86 % и 78 % пациенток в соответствующих группах. Микробиологическое исследование через 1 месяц показало сохранение результатов у 47 (81 %) женщин в группе ФТ и у 37 (68 %) женщин в группе цефалексина. Рецидив отмечен у 3-х и 6-ти женщин соответственно. Побочных явлений в группе ФТ не отмечалось, тогда как в группе цефалексина умеренные побочные реакции отмечались у трех пациенток, которые к концу исследования купировались.

Закключение: ФТ имеет хорошую клиническую и микробиологическую эффективность и хорошо подходит для эмпирической терапии неосложненной инфекции нижних мочевых путей у женщин.

## Ceran et al.<sup>126</sup>

Цель: оценить бактериологическую и клиническую эффективность однократной дозы 3-х г ФТ и 5-дневного курса ципрофлоксацина (по 500 мг) при лечении НИМП.

Дизайн: открытое рандомизированное сравнительное исследование.

Пациенты и методы: в исследовании принимали участие 260 женщин в возрасте от 18 до 65 лет с НИМП, из которых 142 принимали участие в исследовании до конца.

Результаты: наиболее частыми возбудителями были *E. coli* (82,3 %) и *Enterobacter spp.* (8,4 %). Чувствительность *E. coli* к ФТ составляла 94 %, а к ципрофлоксацину — 59 %; чувствительность *Enterobacter spp.* к ФТ была 75 %, к ципрофлоксацину — 50 %. МИК<sub>90</sub> для ФТ составляла 4 мкг/мл. 77 из 142 пациентов получали ФТ, остальные 65 — ципрофлоксацин. Клиническая ремиссия отмечалась в 83 % случаев в группе ФТ и в 81 % случаев в группе ципрофлоксацина; эрадикация бактерий в группе ФТ достигала 83 %, в группе ципрофлоксацина — 78 %. Существенной разницы в результатах обеих групп не выявлено.

Закключение: использование ФТ в качестве первой линии эмпирической терапии неосложненной инфекции мочевых путей может положительно повлиять на проблему резистентности к другим антибиотикам.

## Bonfiglio et al.<sup>103</sup>

Это исследование оценивало эффективность эмпирической терапии ФТ НИМП.

Всего в исследовании принимали участие 387 пациенток (274 пациентки с острой ИМП и 113 пациенток с рецидивирующей ИМП). Клиническая и микробиологическая оценка проводилась до лечения и через 8–10 дней после лечения. Клиническое выздоровление отмечалось у 88,9 % пациенток, эрадикация бактерий в 94,9 % случаев. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта отмечались в 4,3 % пациентов.

### 3.1.2 Двойные слепые сравнительные исследования у женщин с циститами.

#### Исследование MON-US 03<sup>127</sup>

Цель: первичной целью исследования было сравнение эффективности однократного приема 3-х г ФТ и нитрофурантоина моногидрата (НФ) в режиме 100 мг каждые 12 часов в течение 7-ми дней в лечении НИМП. Вторичной целью было сравнение безопасности ФТ и НФ.

Дизайн: мультицентровое, проспективное, рандомизированное, с двумя параллельными группами, двойное слепое сравнительное исследование ФТ (3 г, однократный прием внутрь) и НФ (100 мг, в течение 7 дней).

Пациенты и методы: в исследовании принимало участие 749 женщин; 375 принимали ФТ, а 374 — НФ; группы были равноценны. Из них 260 пациенток в группе ФТ и 237 пациенток в группе НФ подходили для бактериологической оценки. Конечной точкой исследования считалось бактериологическое излечение. Второй конечной точкой исследования было выявление суперинфекции, рецидивов, реинфекций и клиническая эффективность. Бактериологическая эффективность в группе ФТ оценивалось на 5–11 день, в группе НФ на 11–17 день. Самым частым патогенным была *E.coli*. Возбудители инфекции у 79% пациентов в группе ФТ и у 76% пациентов в группе НФ были чувствительны к обоим антибиотикам.

Результаты: начальная оценка бактериологической эффективности показала эффективность в 83% случаев в группе ФТ и 76% в группе НФ ( $p=0,05$ ). При позднем контроле (после 17 дня) бактериологическая эффективность составила 65% и 62% соответственно. С учетом сроков, эрадикация бактерия была достигнута в 70% в группе ФТ и 65% в группе НФ. С учетом возраста эффективность обоих препаратов у пациентов моложе 65 лет была одинаковой. У лиц старше 65 лет эффективность составила 60% и 36% соответственно.

Что касается клинической эффективности, то излечения достигло 69% пациентов группы ФТ и 77% пациентов группы НФ. Через 17 дней это соотношение изменилось и стало 70% и 66% соответственно.

Безопасность: было доложено о 417 побочных явлениях в группе ФТ и 392 в группе НФ. Серьезных побочных явлений не отмечалось. Наиболее частым побочным явлением были: диарея, головная боль и тошнота. Количество осложнений вероятно или определенно связанных с препаратами составляло 24 в группе ФТ и 33 в группе НФ.

Закключение: однократный прием 3 г ФТ равноценен курсу приема нитрофурантоина по клинической эффективности, а также по безопасности.

#### **Harvard Davis с соавт.**<sup>128</sup>

Цель: определить эффективность и безопасность ФТ по сравнению с триметопримом (ТМП) у пациенток, обратившихся к врачам общей практики.

Дизайн: двойное слепое сравнение однократного приема ФТ (3 г) и ТМП (200 мг).

Пациенты и методы: из 51 пациентов с НИМП у 44 пациентов на 6-й неделе исследования проводить бактериологическое исследование можно было провести у 44 из них.

Результаты: в группе фосфомицина ( $n=22$ ): эрадикация у 17 (77,3%); рецидив у 2-х (9%); реинфекция у 2-х (9%); персистенция у 1 (4,5%). В группе ТМП ( $n=22$ ): эрадикация у 12 (54,5%); рецидив у 1 (4,5%); реинфекция у 1 (4,5%) и персистенция у 8 (33,3%). Существенных побочных явлений не отмечалось.

Закключение: хотя исследование проводилось на небольшой когорте пациентов, оно показало, что ФТ может быть более эффективен, чем ТМП, как в клинических, так и в бактериологических показателях.

## **3.2 Эффективность фосфомицина в лечении специфических групп населения**

### **3.2.1 Пожилые пациенты**

Были представлены два исследования, в котором проводилось сравнение ФТ и норфлоксацина.

В первом участвовало 12 пациентов (средний возраст 64,5 лет), которым назначался ФТ (3 г) каждые 72 часа, всего 4 раза и 6 пациентов, которым назначался норфлоксацин (400 мг на 10 дней). У всех пациентов в группе фосфомицина отмечалось бактериологическое излечение, тогда как только у одного пациента в группе норфлоксацина этого достичь не удалось<sup>129</sup>.

Во втором исследовании 60 пациентам (45 женщин, 15 мужчин, средний возраст 68,4 г) случайным образом были назначены фосфомицин (3 г, однократно внутрь, 30 пациентов) или норфлоксацин (400 мг, 30 пациентов, 7 дней). Бактериологическое излечение было достигнуто у 77% пациентов в группе фосфомицина и у 73% пациентов группы норфлоксацина. Отмечалось только одно побочное явление в группе фосфомицина (диарея) и два в группе норфлоксацина (один случай

кишечного расстройства, который потребовал прекращения лечения и один случай изжоги с диспепсией). У пожилых пациентов общее количество побочных явлений сравнимо с таковым в общей популяции<sup>117</sup>.

## 3.2.2 Дети

Детям в возрасте от 1 месяца до 16 лет назначался фосфомицин в дозировке 2 г однократно, результаты сравнивались с лечением нетилмицином (266 пациентов, 5 мг/кг, однократно)<sup>130,131</sup> и пипемидиновой кислотой (51 пациент, 200 мг в течение 7 дней)<sup>132</sup>. Ни у одного из этих исследований не было слепого контроля, во все исследования были включены дети обоих полов, проходивших лечение стационарно и амбулаторно, а также некоторых пациентов с оИМП.

Количество пациентов, достигших бактериологического излечения по данным ранних результатов (5–10 дней после начала лечения) составляло 86 % в группе фосфомицина и 93 % в группе нетилмицина. Эти удовлетворительные результаты сохранялись и на более поздних сроках.

## 3.2.3 Беременные женщины

Из-за того, что во время беременности возрастает риск рецидивирующей ИМП, а также имеется связь между асимптоматической бактериурией и низким весом плода, рекомендован антенатальный скрининг и лечение подобных состояний, но ввиду вероятной токсичности для женщины и плода, количество таких альтернатив существенно ограничено<sup>133,134</sup>. ФТ вполне соответствует этим требованиям. В трех контролируемых (двух мультицентровых), 250 пациентов получали 3 г ФТ однократно внутрь, 197 пациентов получали один из трех антибиотиков. Эффективность ФТ составляла 77–94 % (68–94 для других антибиотиков), что можно считать удовлетворительным результатом в случае, когда инфекцию порой тяжело вылечить<sup>133</sup>.

В рандомизированном исследовании однократный прием ФТ был так же эффективен, как и курс лечения пипемидиновой кислотой бактериурии у беременных женщин. Ранние и более поздние бактериологические исследования показывают более чем 90 %

эффективность обоих препаратов (ранние: 96 % у фосфомицина и 93 % у пипемидиновой кислоты; поздние: 93 % фосфомицина и 90 % у пипемидиновой кислоты)<sup>120</sup>. Анализ публикаций подтверждает все эти данные: однократный прием фосфомицина эффективен так же, как и курс лечения аналогичными препаратами, в контроле над бактериурией у беременных женщин<sup>125</sup>. Более того ФТ относится к «категории В для беременных» (нет известных данных о риске для людей) и могут быть безопасно назначаться беременным при необходимости, тогда как цiproфлоксацин и котримоксазол относятся к «категории С», что означает, что риск для плода не может быть установлен. Это делает фосфомицин препаратом выбора в лечении бактериурии и инфекции нижних мочевых путей у беременных женщин.

Рандомизированное исследование сравнивало клиническую и бактериологическую эффективность однократного приема ФТ и 5-дневного курса цефуроксима в лечении асимптоматической бактериурии во втором триместре. 44 женщины принимали ФТ, 40 женщин получали цефуроксим. Успехи в лечении были достигнуты у 93,2 % пациенток в группе ФТ и у 95 % пациенток в группе цефуроксима. Однократный прием ФТ является безопасной и эффективной альтернативой в лечении асимптоматической ИМП во втором триместре<sup>135</sup>.

### Estebanez c соавт.<sup>136</sup>

Цель: сравнить эффективность однократного приема 3 г фосфомицина и 7-ми дневным курсом амоксициллина-клавуланата для лечения асимптоматической бактериурии во время беременности.

Дизайн: рандомизированное, проспективное, интервенционное, аналитическое, продольное исследование.

Пациенты и лечение: 109 пациентам случайным порядком были распределены на две группы: 56 в группе амоксициллина клавуланата, 53 в группе фосфомицина. Обе группы были однородны в сопутствующих заболеваниях, предыдущем лечении, акушерском, гинекологическом и хирургическом анамнезе, а также лабораторных данных.

Результаты: эффективность двух схем лечения была аналогичная, уровень эрадикации был выше 80 % в обоих случаях (p=0,720) [относительный риск 1,195, 95 %

доверительный интервал (ДИ): 0.451–3.165]. Количество случаев реинфекции был выше в группе амоксициллин клавуланата ( $p=0,045$ ). Количество побочных явлений было ниже в группе фосфомицина ( $p=0,008$ ). Существенной разницы в развитии персистирующей инфекции ( $p=0,39$ ), симптоматической инфекции мочевых путей ( $p=0,319$ ) или рецидивов ( $p=0,96$ ) не выявлено.

Заключение: лечение однократным приемом фосфомицина эффективно настолько же, как и стандартный курс амоксициллин клавуланата, и более предпочтительно ввиду простоты применения и меньшего количества реинфекций.

### 3.3 Мета-анализ клинических испытаний у пациентов с циститом.

Для оценки эффективности и безопасности фосфомицина в лечении пациентов с циститами по сравнению с другими антибиотиками был проведен мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований.

Поиск осуществлялся в системах PubMed, Scopus и Cochrane CENTRAL и касался исследований лечения цистита фосфомицином и прочими антибиотиками.

В мета-анализ включены 27 исследований (в том числе 8 двойных слепых). В 16 из них принимали участие только небеременные женщины, в 3-х принимали участие пожилые пациенты обоих полов, в 5 — беременные женщины и в 3 — дети. Что касается клинических результатов, после тщательного анализа с включением всех параметров (10 рандомизированных контролируемых исследований, 1657 пациентов, соотношение рисков 1,00, 95% доверительный интервал: 0,98–1,03) существенной разницы выявлено не было (небеременные женщины, а также в смешанной популяции). Недостаточно достоверные данные были получены в исследованиях с участием детей и беременных женщин. Никакой разницы между фосфомицином и аналогами в эффективности выявлено не было. Фосфомицин безопасен по сравнению со всеми аналогами при лечении небеременных женщин, детей и взрослого населения, при существенном снижении количества побочных явлений (4 рандомизированных контролиру-

емых исследований, 507 пациентов, соотношение рисков 0,35, 95% доверительный коэффициент: 0,12–0,97).

Было сделано заключение о том, что в эру высокого роста резистентности, даже среди внебольничной инфекции, ФТ может быть ценной альтернативой в лечении цистита у небеременных и беременных женщин, пожилых пациентов и у детей.

### 3.4 Эффективность фосфомицина трометамола в профилактике рецидивирующей ИМП

Было выявлено, что ФТ весьма эффективен в профилактике рецидивирующей ИМП не только у здоровых женщин в пременопаузе, но и у пожилых женщин с сахарным диабетом (СД). У пациентов с СД асимптоматическая бактериурия и симптоматическая ИМП встречаются гораздо чаще, чем у пациентов без СД.

#### 3.4.1 Двойные слепые контролируемые исследования

##### Руденко с соавт.<sup>105</sup>

Цель: оценка эффективности и безопасности ФТ в профилактике рецидивов инфекции нижних мочевых путей у небеременных женщин.

Дизайн: двойное слепое, рандомизированное, плацебо контролируемое исследование с параллельными группами.

Пациенты и методы: принимали участие 317 небеременных женщин с рецидивирующей ИМП (не меньше трех эпизодов в течение 12 месяцев). Пациенты случайным образом распределены на две группы по 160 (фосфомицин) и 151 (плацебо) человек. Схема лечения была следующей: 3 г фосфомицина или плацебо по 10 дней каждого месяца в течение полугода. Дальнейшее наблюдение в течение последующих 6 месяцев.

Результаты: исследование завершили 302, поддающихся оценке согласно протоколу, пациентки: 158 из группы фосфомицина

и 144 из группы плацебо. Проведенный анализ согласно параметру рецидив ИМП/пациент-год (первичная конечная точка) показал следующие результаты: 0,14 рецидивов ИМП/пациент-год в группе фосфомицина и 2,97 рецидивов ИМП/пациент-год в группе плацебо. Разница была очень существенной ( $p < 0,001$ ). Время до первого рецидива было существенно выше в группе фосфомицина (38 дней), чем в группе плацебо (6 дней);  $p < 0,01$ . Количество пациентов с как минимум одним рецидивом и количество эпизодов на пациента, как во время лечения, так и в период наблюдения было статистически достоверно ниже в группе фосфомицина, чем в группе плацебо. В обеих группах курс приема препаратов хорошо переносился пациентами, отмечалось только одно побочное явление, которое можно связать с лечением, — аллергическая кожная реакция, причем в обеих группах. Общий и биохимический анализ крови, которые забирались с целью проверки безопасности, не выявили существенной разницы в обеих группах. Все пациенты соблюдали режим назначенного лечения.

**Заключение:** результаты этого исследования показывают, что фосфомицин очень эффективен в профилактике рецидивов ИМП, причем клинический эффект сохранялся в течение 6 последующих месяцев после лечения.

## **Mozdzan с соавт.<sup>106</sup>**

В данном исследовании проводилась сравнительная оценка эффективности фосфомицина и нитрофурантоина в лечении рецидивной инфекции нижних мочевых путей (рИМП) у женщин с сахарным диабетом второго типа. В исследование были включены 100 женщин в постменопаузе с сахарным диабетом второго типа. У всех пациенток отмечалась рИМП с клиническими проявлениями, в посеве мочи выделялась флора, чувствительная как к фосфомицину, так и к нитрофурантоину. Женщины были разделены на две равные группы. Первая группа получала фосфомицин (3 г) каждые 30 дней в течение 12 месяцев, вторая группа получала нитрофурантоин (100 мг) каждые 12 часов в течение 7 дней каждого месяца, затем каждый вечер, всего 12 месяцев. Пациентки находились в дальнейшем под наблюдением в течение 12 месяцев амбулаторно в специализированной клинике для

больных с диабетом. Успешным лечение считалось при исчезновении клинических проявлений и отсутствии роста при посеве мочи, что оценивалось в контрольные сроки (3, 6 и 12 месяцев от начала лечения).

**Результаты:** процент вылеченных больных в обеих группах через 3, 6 и 12 месяцев существенно не отличался ( $p > 0,05$ ). Признаки ИМП отсутствовали через 3 месяца у 89 % и 91 %, через 6 месяцев у 90 % и 92 % и через 12 месяцев у 88 % и 88 % пациентов обеих групп соответственно.

## **3.5 Эффективность фосфомицина трометамола в профилактике послеоперационных инфекционных осложнений**

ФТ весьма эффективен в профилактике послеоперационных инфекционных осложнений. Эта эффективность была доказана результатами двойных слепых, открытых контролируемых клинических исследований.

### **3.5.1 Двойные слепые контролируемые исследования**

Было проведено два двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований фосфомицина с параллельными группами пациентов перенесших ТУРП<sup>138</sup>, ТУРП в сочетании с другими хирургическими вмешательствами (ТУРВП/ТУРВС)<sup>138</sup>. В первом исследовании проводилось плацебо контролируемое (30 пациентов) исследование двойной дозы фосфомицина (3г, 30 пациентов). В группе плацебо у 20 % пациентов отмечалась значительная бактериурия на 5-й день после операции, в группе фосфомицина бактериурии не отмечалось. Эта разница признана авторами существенной.

Во втором рандомизированном исследовании 40 пациентам был назначен фосфомицин в режиме (3 г дважды, за 3 часа до операции и через 2 часа после), а 24 пациентам — плацебо. Через 1 неделю значительная бактериурия ( $\geq 10^5$  КОЕ/мл) была отмечена у одного пациента в группе фосфомицина и у пяти пациентов в группе пла-

цебо. Через 4 недели после лечения бактериурия была выявлена у 1 % пациентов в группе фосфомицина и у 20 % пациентов в группе плацебо, что было признано статистически значимой разницей.

В другом исследовании было продемонстрировано, что рецидивы ИМП могут быть предотвращены длительным приемом ФТ<sup>105</sup>.

### 3.5.2 Открытые контролируемые исследования

#### Periti с соавт.<sup>107</sup>

Мультицентровое рандомизированное исследование с участием 900 пациентов, проведенное с целью сравнительной оценки двойной дозы (2 приема по 3 г) фосфомицина (329 пациентов), двойной дозы (2 приема по 3 г) амоксициллина (283 пациента) и двойной дозы котримоксазола (2 приема по 1920 мг, 288 пациентов) в профилактике инфекционных осложнений после ТУРП. Частота выявления существенной бактериурии через 2 недели была значительно ниже в группе фосфомицина (16,1 %) по сравнению с двумя другими (24,7 % в группе амоксициллина и 27,4 % в группе котримоксазола). 61 % выявленных возбудителей были резистентны ко всем трем антибактериальным препаратам. Также отмечалась эффективность препаратов в профилактике послеоперационных инфекционных осложнений (бактериурия и лихорадка свыше 38 °С), при чем частота их была ниже в группе фосфомицина (3,3 %, против 8,1 % в группе амоксициллина и 8,3 % в группе котримоксазола). Побочные явления встречались в основном со стороны желудочно-кишечного тракта и были реже в группе фосфомицина, чем в оставшихся двух (3,6 %, 6,4 %, 8,3 % соответственно)<sup>110</sup>.

#### Cuevas с соавт.<sup>77</sup>

В Испании было проведено мультицентровое транснациональное исследование активности цефдиторена и других антибактериальных препаратов против Enterobacteriaceae, вызывающей негоспитальную неосложненную ИМП у женщин. После однократного приема внутрь 400 мг средняя концентрация препарата крови через 2–4 часа составила 186,5 мг/л и 12,7 мг/л через 8–12 часов, что отражает потенциал препарата в лечении ИМП. С июня 2008 по март 2009 года в исследова-

нии принимали участие 89 лечебных учреждений. Всего было выделено 2152 штамма Enterobacteriaceae, которые были отправлены в центральную лабораторию, где проводилось идентифицирование микроорганизмов и определение чувствительности к 20 антибактериальным препаратам методом автоматической микродилюции. МИК цефдиторена определялся методом микродилюции в питательной среде с использованием одного и того же прививочного материала. Были выявлены следующие возбудители: E.coli (81,8 %), Klebsiella pneumoniae (7,9 %), Proteus mirabilis (5,2 %) и прочие (5,1 %). В сумме 51 изолят (2,4 %) выделяли бета-лактамазы широкого спектра, 3 (0,1 %) выделяли плазмидные AmpC ферменты и 64 (2,9 %) выделяли хромосомные AmpC. MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub> для цефдиторена составляло 0,12/0,5. Цефдиторен ингибировал рост 96,5 % изолятов при концентрации 1 мг/л и формально был активен против всех изолятов за исключением продуцирующих бета-лактамазы широкого спектра и AmpC ферментов. MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub> других препаратов составляли: >16/>16 для ампициллина (АМП), ≤8/4/16/8 для амоксилина клавуланата (А/К), ≤4/8 для цефуроксима (ЦЕФ), ≤1/≤1 для цефотаксима, ≤0,12/>2 для ципрофлоксацина (ЦИП), ≤2/38/>4/76 для триметоприма сульфаметоксазола (Т/С) и ≤16/≤16 для фосфомицина (ФОС). Показатели резистентности были соответственно 61 %, 17,2 %, 5,5 %, 2,3 %, 20,2 %, 27,4 % и 4,8 %. Активность цефдиторена против Enterobacteriaceae, вызывающей внебольничную ИМП у женщин была выше чем у АМП, А/К, ЦЕФ, ЦИП и Т/С и аналогична фосфомицину.

### 3.5.3 Открытые неконтролируемые исследования

Самое крупное подобное исследование было проведено в Италии с 712 пациентами, которые перенесли трансуретральные операции с назначением 3-х г ФТ за 3 часа до и через 24 часа после процедуры. Из 618 подающихся оценке пациентов у 20 (3,2 %) отмечалась бактериурия на второй день после операции, у 22 (3,6 %) — на 7-й день. В целом лечение хорошо переносилось пациентами: было зафиксировано 24 случая легких и преходящих побочных явлений, не требующих дополнительной терапии<sup>139</sup>.

### Ishizaka с соав.<sup>140</sup>

Цель: сравнить эффективность цефотиама (ЦТМ) и фосфомицина (ФОС) в профилактике инфекционных осложнений после урологических операций.

Дизайн: рандомизированное проспективное сравнительное исследование.

Пациенты и методы: из 207 пациентов, изначально принявших участие в исследовании, были собраны данные о безопасности использования препарата у 202 пациентов, проанализированы данные 195 пациентов на предмет эффективности (115 трансуретральных эндоскопических вмешательств, 20 чистых операций, 54 условно чистых операций, 6 операций у контаминированных пациентов). ФОС (2 г/доза) или ЦТМ (1 г/доза), назначенных в случайном порядке, вводились внутривенно за 30 минут до операции. Тот же препарат вводился внутривенно дважды в день в течение последующих трех дней после операции. Препараты считались неэффективными при выявлении инфекции или подозрении на ее наличие через 14 дней после операции, и считались эффективными, когда послеоперационных инфекционных осложнений не возникало вовсе.

Результаты: эффективность препаратов была оценена следующим образом: всего 90,8% (177/195), 90,5% (86/95) для ФОС, 91% (91/100) для ЦТМ. Соотношение эффективности между ФОС и ЦТМ составляло -0,5% (95% ДИ: -8,6% к 7,7%). Эффектив-

ность ФОС и ЦТМ после трансуретральных операций составляла 92,9% и 94,9% соответственно, и 87,2 и 85,4% после открытых операций. Открытые операции были разделены на чистые, условно чистые и контаминированные, в которых эффективность ФОС и ЦТМ составила 100% и 84,6%, 89,7% и 96%, 33% и 0% соответственно. Местные инфекционные осложнения составили 0% для ФОС и 4,9% для ЦТМ, без значимой статистической разницы.

Закключение: эти данные указывают на аналогичную эффективность ЦТМ и ФОС в профилактике инфекционных осложнений после широкого спектра урологических операций.

### 3.6 Эффективность фосфомицина в лечении ИМП, вызванной мультирезистентной инфекцией

Множество исследований in vitro показали, что чувствительность мультирезистентной инфекции к фосфомицину достаточно высока. Тем не менее клинических данных об эффективности фосфомицина в лечении мультирезистентной инфекции недостаточно. Двумя рабочими группами в Турции проведено два исследования.

**Таблица 11.** Эффективность фосфомицина и карбапенема в лечении оИМП, вызванной БЛРС-продуцирующей *Escherichia coli*.

| Характеристика/Параметр                     | Группа Фосфомицина | Группа Карбапенема | Значение p |
|---------------------------------------------|--------------------|--------------------|------------|
| Мужчины                                     | 13                 | 7                  | НС         |
| Женщины                                     | 14                 | 13                 | НС         |
| Возраст                                     | 57.5±15.3          | 57.5±20.7          | НС         |
| Осложняющие факторы (n)                     | 1.7±0.5            | 1.8±0.7            | НС         |
| Пациенты с более чем 1 осложняющим фактором | 19                 | 18                 | НС         |
| Пациенты с уретральным катетером            | 14                 | 8                  | НС         |
| Микробиологическая эффективность            | 16                 | 16                 | НС         |
| Клиническая эффективность                   | 21                 | 19                 | НС         |
| Реинфекция                                  | 1                  | 1                  | НС         |
| Рецидив                                     | 1                  | 1                  | НС         |

Сокращения: БЛРС — бета-лактамазы расширенного спектра; НС — не существенно. Согласно Senol с соавт.<sup>142</sup>

**Pullukcu с соавт.**<sup>141</sup>

В этом исследовании проводилась оценка эффективности фосфомицина в лечении инфекции нижних мочевых путей, вызванной *E.coli*, продуцирующей бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Принимали участие пациенты старше 18 лет с дизурией или с учащенным мочеиспусканием, при наличии более 20 лейкоцитов в 1 мл осадка и более  $10^5$  КОЕ/мл БЛРС-продуцирующих *E. coli* в посеве мочи, при отсутствии лейкоцитоза в крови или гипертермии. Пациенты получали фомфомицин в период между сентябрем 2004 и июлем 2006 гг. БЛРС определялась тестом синергии в чашках Петри. Пациенты получали фосфомицин в дозировке 3 г 3 раза на ночь, контрольный посев мочи осуществлялся через 7–9 дней после лечения. Клинически успешным лечение считалось при исчезновении симптомов; микробиологически удачным лечение считалось при отсутствии роста флоры в посеве мочи. Всего в исследование были включены 52 пациента ( $55 \pm 18,3$  лет, 19–85 лет, 25 мужчин, 27 женщин). Клиническая и микробиологическая эффективность лечения составила 94,3% (49/52) и 78,5% (41/52) соответственно.

**Senol с соавт.**<sup>142</sup>

Проспективное обзорное исследование, в котором сравнивается эффективность фосфомицина и карбапенемов (меропенем, имепенем-циластатин) в лечении оИМП, вызванной БЛРС-продуцирующей *E. coli*. Критериями включения были аналогичны, упомянутым выше в исследовании Pullukcu с соавт.<sup>141</sup>.

Пациентам назначался фосфомицин (3 г на ночь, трижды) или меропенем (3 г внутривенно ежедневно — 14 дней) или имипенем (500 мг 4 раза в день, 14 дней). Клинически лечение считалось успешным при исчезновении симптоматики, микробиологически — при стерильности посева мочи, причем результаты были сравнимы (Таблица 11).

### 3.7 Безопасность и переносимость

Клинические исследования показали, что ФТ, назначаемый однократно в целом безопасен и хорошо переносится пациентами<sup>34,121,137</sup>. В недавнем мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований, проведенном Falagas с соавт.<sup>137</sup> был выполнен анализ результатов безопасности применения ФТ в 27 исследованиях. В целом, было показано, что безопасность фосфомицина, сравнима с аналогами при использовании у небеременных женщин, пациентов разного возраста, в том числе и у детей. При этом частота побочных явлений у фосфомицина гораздо ниже у беременных женщин<sup>137</sup>.

Однократный прием связан с меньшим количеством осложнений по сравнению с длительным. Мета-анализ показал, что количество побочных явлений сравнимо. В большинстве исследований сообщается о легких побочных явлениях, связанных в основном с желудочно-кишечным трактом. Тяжелые побочные явления весьма редки<sup>137</sup>.

**Однократный прием фосфомицина должен быть первой линией терапии ИМП<sup>103</sup>. Фосфомицин обладает хорошей клинической и микробиологической эффективностью и хорошо подходит для начальной эмпирической терапии неосложненной инфекции нижних мочевых путей в режиме приема одной дозы у женщин<sup>116</sup>.**

**Режим однократного приема фосфомицина эффективен так же, как и прием других препаратов в различных схемах (котримоксазол, нитрофурантоин, хинолоны). Упрощенный режим однократного приема и его предпочтительное соотношение риска и эффективности являются преимуществом фосфомицина трометамол в лечении неосложненных инфекций нижних мочевых путей<sup>115</sup>.**

**Однократный прием 3-х г фосфомицина в контроле бактериурии у беременных женщин эффективен так же, как и длительная схема приема аналогичных антибактериальных препаратов<sup>125</sup>. Это делает фосфомицина трометамол препаратом выбора при лечении бактериурии и нИМП у беременных женщин. Фосфомицин относится Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) к категории В, поэтому при необходимости может использоваться во время беременности.**

## 4. Резюме

### 4.1 Фармакология

Фосфомицин является производной фосфоновой кислоты. С начала 1980-х препарат был доступен в виде соли, известной как фосфомицина трометамол, которая хорошо растворима в воде и хорошо подходит для перорального приема, ввиду высокой биодоступности.

Фосфомицин действует посредством ингибирования пирувил трансферазы, цитоплазматического фермента, который катализирует первый этап в биосинтезе пептидогликанов.

После однократного приема ФТ (3 г фосфомицина) средняя пиковая концентрация препарата в плазме составляла 22–32 мг/мл, которая достигалась через 2–2,5 часа ( $t_{max}$ ) после приема.

Фосфомицин выводится в основном в неизменном виде с мочой путем гломерулярной фильтрации.

Через 48 часов с мочой выделяется 32 % до 43 % принятой дозы, 85–95 % из которых выводится в первые 24 часа. Средняя пиковая концентрация препарата в моче составляла 1053–4415 мг/л, которая выявлялась через 4 часа после однократного приема препарата.

Поскольку концентрации препарата в моче выше 128 мг/л достаточно для ингибции роста большинства уропатогенов, эти данные позволяют предположить, что эффективная концентрация фосфомицина в моче сохраняется в течение 24–48 часов.

Фармакокинетика препарата изменяется только при запущенной стадии хронической почечной недостаточности. Беременность не влияет на концентрацию препарата в моче и плазме. Коррекция дозировки при легкой и средней стадиях почечной недостаточности и беременности не требуется.

### 4.2 Микробиология

Фосфомицин обладает широким спектром действия против самых распространенных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Более того облада-

ет бактерицидным действием при низких концентрациях. Доказано, что фосфомицин активен против *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Staphylococcus* spp. (включая метициллин-резистентные штаммы) и стрептококков.

МИК фосфомицина определялся в стандартных условиях, предложенных CLSI и EUCAST<sup>53</sup>.

Контрольные значения МИК, предложенные CLSI для фосфомицина, обозначающие чувствительность как высокую, среднюю и резистентность составляют  $\leq 64$ , 128 и  $\geq 256$  мг/л соответственно<sup>52</sup>. Согласно EUCAST контрольные значения МИК составили  $\leq 3$  мг/л (чувствительность) и  $> 3$  мг/л (резистентность).

В сравнительном исследовании, 90 % штаммов *E. coli*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Hafnia alvei* и *Proteus vulgaris* были чувствительны к фосфомицину при МИК<sub>90</sub> равном 32 мг/л.

Фосфомицин снижает способность к адгезии испытуемых бактериальных штаммов, как грамположительных, так и грамотрицательных, к уротелию уже в субингибиторных концентрациях.

Резистентность к фосфомицину обусловлена хромосомным или плазмидным механизмом, первый из которых является более значимым. Кросс-резистентность между фосфомицином и хинолонами встречается крайне редко. В итальянском исследовании из 79 хинолон-резистентных штаммов у 20 % была выявлена кросс-резистентность к другим антибиотикам, но ни один из штаммов не обладал резистентностью к фосфомицину. Таким образом, на основании этого исследования можно говорить о том, что наличие резистентности к хинолонам не снижает активности фосфомицина, что делает данный препарат препаратом выбора при лечении ИМП.

### 4.3 Клиническая эффективность

Эффективность ФТ оценивалась несколькими проспективными сравнительными исследованиями в США и в Европе.

Общие результаты, полученные на основании наблюдении 6000 пациентов в различных клинических исследованиях с различным дизайном, но оценивающих эффективность 3-х г фосфомицина по сравнению с другими препаратами, показали, что эффективность препарата равна 75 % — 100 %, что сравнимо с другими препаратами. Бактериологическая эффективность фосфомицина по данным неслепых исследований равна 84 % — 100 %, по сравнению с 72 % — 93 % у других препаратов.

В рандомизированных двойных слепых мультицентровых сравнительных исследованиях бактериологическая эффективность фосфомицина была равна 75 % — 90 %.

Также была произведена оценка эффективности фосфомицина в профилактике ИМП после различных диагностических и хирургических манипуляций. В этих исследованиях было показано, что фосфомицин более эффективен, чем амоксициллин или котримоксазол.

Анализ публикаций подтвердил, что однократный прием фосфомицина (3 г) эффективна так же, как и многократный прием других аналогичных препаратов в контроле бактериурии у беременных женщин.

в этой же группе у 6,1 % пациенток наблюдались побочные явления в виде желудочно-кишечных расстройств.

ФТ отнесен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) к категории В, что означает, что при необходимости может использоваться во время беременности, тогда как другие препараты, такие как ципрофлоксацин и котримоксазол отнесены к категории С, что означает, что выявить влияние на плод этих препаратов не представляется возможным.

## 4.4 Безопасность

Результаты клинических исследований продемонстрировали, что ФТ, назначаемый однократно, в целом безопасен и хорошо переносится пациентами. У пациентов, которые принимали ФТ, наиболее частыми побочными явлениями были диарея (4 %), головная боль (2 %), тошнота (2 %) и боль в эпигастрии/животе (1,3 %). Частота встречаемости диареи, наиболее распространенного побочного явления, возрастает с увеличением количества и частоты приема фосфомицина.

Распространенность побочных явлений у пациентов, принимавших фосфомицин, составляла 4,4 %, тогда как у пациентов, принимавших амоксициллин и котримоксазол это число составляло 6,4 % и 8,3 % соответственно.

Ни одного случая фетотоксичности фосфомицина после приема 3-х г среди 246 беременных женщин не наблюдалось, хотя

## Ссылки

1. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria — to treat or not to treat. In: Naber KG, Schaeffer AJ, Heyns CF, *et al.*, editors. Urogenital Infections. European Association of Urology — International Consultation on Urological Diseases. Arnhem, The Netherlands, 2010: 303–313.
2. Bjerklund JTE, Botto H, Cek M, *et al.* Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. In: Naber KG, Schaeffer AJ, Heyns CF, *et al.*, editors. Urogenital infections. European Association of Urology — International Consultation on Urological Diseases. Arnhem, The Netherlands, 2010: 980–991.
3. Chambers ST. Cystitis and urethral syndromes. In: Armstrong D, Cohen J, editors. Infectious Diseases. London: Mosby, 2000: Chapter 57.
4. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. London: Churchill Livingstone, 2000: Chapter 62.
5. Roberts AP, Phillips R. Bacteria causing symptomatic urinary tract infection or bacteriuria. J Clin Pathol 1979; 32: 492–496.
6. Johnson JR, Orskov I, Orskov F, *et al.* O, K, and H antigens predict virulence factors, carboxylesterase B pattern, antimicrobial resistance and host compromise among *Escherichia coli* strains causing urosepsis. J Infect Dis 1994; 169: 119–126.
7. Dennenberg MS, Welsh RA. Virulence determinants of uropathogenic *Escherichia coli*. In: Mobley HTL, Warren JW, editors. Urinary Tract Infections: Molecular Pathogenesis and Clinical Management. Vol. 4. Washington DC: American Society for Microbiology, 1996: 80–128.
8. Bjorksten B, Kaijser B. Interaction of human serum and neutrophils with *Escherichia coli* strains: differences between strains isolated from urine of patients with pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria. Infect Immun 1978; 22: 308–311.
9. Plos K, Connell H, Jodal U, *et al.* Intestinal carriage of P-fimbriated *Escherichia coli* and susceptibility to urinary tract infections in young children. J Infect Dis 1995; 171: 625–631.
10. Mobley HLT, Belas R, Lockett V, *et al.* Construction of a flagellum-negative mutant of *Proteus mirabilis*: effect of internalization by human renal epithelial cells and virulence in a mouse model of ascending UTI. Infect Immun 1996; 64: 5332–5340.
11. Mardh PA, Colleen S, Hovelius B. Attachment of bacteria to exfoliated cells from the urogenital tract. Invest Urol 1979; 16: 322–326.
12. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, *et al.* European Association of Urology. Guidelines on urological infections. 2012. Available from: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/17\\_Urological%20infections\\_LR%20II.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/17_Urological%20infections_LR%20II.pdf)
13. American College of Obstetricians and Gynecologists. Treatment of urinary tract infection in non pregnant women. ACOG Practice Bulletin No. 91. Obstet Gynecol 2008; 11: 785–794.
14. National Institute for Health and Clinical Excellence. Lower urinary tract symptoms. The management of lower urinary tract symptoms in men. 2010. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12984/48557/48557.pdf>.
15. Naber KG, Schito G, Botto H, *et al.* Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. Eur Urol 2008; 54: 1164–1175.
16. Kahlmeter G. The ECO•SENS project: a prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens — interim report. J Antimicrob Chemother 2000; 46 (Suppl S1): 15–22.
17. Jellheden B, Norrby RS, Sandberg T. Symptomatic urinary tract infection in women in primary health care: bacteriological, clinical and diagnostic aspects in relation to host response to infection. Scand J Prim Health Care 1996; 14: 122–128.
18. Turck M, Stamm W. Nosocomial infection of the urinary tract. Am J Med 1981; 70: 651–654.
19. Paed L. Staphylococci as urinary pathogens. J Clin Pathol 1977; 30: 427–431.
20. Maskell R, Pead L, Sanderson RA. Fastidious bacteria and urethral syndrome: a 2-year clinical and bacteriological study of 51 women. Lancet 1983; 2: 1277–1280.
21. Pickering WJ, Birch DF, Kincaid-Smith P. Biochemical and histologic findings in experimental pyelonephritis due to *Ureaplasma urealyticum*. Infect Immun 1990; 58: 3401–3406.
22. Guay DR. Contemporary management of uncomplicated urinary tract infections. Drugs 2008; 68: 1169–1205.
23. Koeijers JJ, Verbon A, Kessels AG, *et al.* Urinary tract infection in male general practice patients: uropathogens and antibiotic susceptibility. Urology 2010; 7: 336–340.
24. Fenwick EA, Briggs AH, Hawke CI. Management of urinary tract infection in general practice: a cost-effectiveness analysis. Br J Gen Pract 2000; 50: 635–639.
25. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, *et al.* Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis 1999; 29: 745–758.
26. Nicolle LE. Empirical treatment of acute cystitis in women. Int J Antimicrob Agents 2003; 22: 1–6.
27. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, *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 for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis 2011; 52: e103–120.
28. Caron F. Bacteriologic diagnosis and antibiotic therapy of urinary tract infections. Rev Prat 2003; 53: 1760–1769.
29. Dunne WM Jr. Bacterial adhesion: seen any good biofilms lately? Clin Microbiol Rev 2002; 15: 155–166.
30. Kumon H. Management of biofilm infections in the urinary tract. World J Surg 2000; 24: 1193–1196.

31. Hendlind D, Stapley EO, Jackson M, et al. Phosphonomycin: a new antibiotic produced by strains of *Streptomyces*. *Science* 1969; 166: 122–123.
32. Christensen BG, Leanza WJ, Beattie TR, et al. Phosphonomycin: structure and synthesis. *Science* 1969; 166: 123–125.
33. Greenwood D. Fosfomycin trometamol and the single dose treatment of cystitis. *J Med Microbiol* 1994; 41: 293–294.
34. Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomycin tromethamine. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs* 1997; 53: 637–656.
35. Bergan T. Degree of absorption, pharmacokinetics of fosfomycin trometamol and duration of urinary antibacterial activity. *Infection* 1990; 18 (Suppl.2): S65–S69.
36. Minassian MA, Williams JD. The clinical pharmacology of fosfomycin trometamol. *Rev Contemp Pharmacother* 1995; 6: 45–53.
37. Bergan T, Thorsteinsson SB, Albin E. Pharmacokinetic profile of fosfomycin trometamol. *Chemotherapy* 1993; 39: 297–301.
38. Bergan T, et al. Pharmacokinetics of fosfomycin and influence of cimetidine and metoclopramide on the bioavailability of fosfomycin trometamol. In: Neu HC, Williams JD, editors. *New Trends in Urinary Tract Infections*. Basel: Karger, 1988: 157–166.
39. Ferreres L, Paz M, Martín G, Gobernado M. New studies on placental transfer of fosfomycin. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl 1): 175–179.
40. Segre G, Bianchi E, Cataldi A, Zannini G. Pharmacokinetic profile of fosfomycin trometamol (Monuril). *Eur Urol* 1987; 13 (Suppl 1): 56–63.
41. Gelfand M, Johnson R. Single dose fosfomycin tromethamine: evaluation in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection. *Adv Ther* 1997; 14: 479.
42. Monuril package insert. Forest Laboratories Inc., USA, 1996.
43. Bergan T. Pharmacokinetic comparison between fosfomycin and other phosphonic acid derivatives. *Chemotherapy* 1990; 36 (Suppl 1): 10–18.
44. Bergogne-Bérézin E, Muller-Serieys C, Joly-Guillou ML, et al. Trometamol fosfomycin bioavailability and food-drug interaction. *Eur Urol* 1987; 13 (Suppl 1): 64–68.
45. Wilson P, Williams JD, Rolandi E. Comparative pharmacokinetics of fosfomycin trometamol, sodium fosfomycin and calcium fosfomycin in humans. In: Neu H, Williams JD, editors. *New Trends in Urinary Tract Infections*. Basel: Karger, 1988: 136–142.
46. Naber KG, Thomas P, Fuenfstueck R. Fosfomycin trometamol in patients with renal insufficiency and in the elderly. *Int Arab J Antimicrob Agents* 2012; 2: 1–10.
47. Fillastre JP et al. Comparative pharmacokinetics study of fosfomycin trometamol vs calcium fosfomycin in healthy elderly subjects and uremic patients. In: Neu HC, Williams JD, editors. *New Trends in Urinary Tract Infections*. Basel: Karger, 1988: 143–156.
48. Neu HC. Fosfomycin trometamol versus amoxycillin single dose multicenter study of urinary tract infections. *Chemotherapy (Basel)* 1990; 36 (Suppl 1): 19–23.
49. Janknegt R, Hooymans PM, Fabius GT, et al. Urinary concentration of fosfomycin after a single 3 g dose to elderly nursing-home patients. *Pharm World Sci* 1994; 16: 149–153.
50. Careddu P, Borzani M, Varotto F, et al. Trometamol salt of fosfomycin (Monuril). Preliminary pharmacokinetic and clinical experience in the treatment of urinary tract infections in children. *Eur Urol* 1987; 13 (Suppl 1): 114–118.
51. De Cecco L, Ragni N. Urinary tract infections in pregnancy: Monuril® single dose treatment versus traditional therapy. *Eur Urol* 1987; 13 (Suppl 1): 108–113.
52. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: approved standard. Document M07-A8. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2009.
53. EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Available from: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Disk\\_test\\_documents/EUCAST\\_breakpoints\\_v\\_2.0\\_111130.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_test_documents/EUCAST_breakpoints_v_2.0_111130.pdf)
54. Schito GC, Naber KG, Botto H, et al. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34: 407–413.
55. King A, Phillips I. The comparative in vitro activity of fosfomycin trometamol against urinary tract pathogens. In: Neu HC, Williams JD, editors. *New Trends in Urinary Tract Infections*. Basel: Karger, 1988: 242–249.
56. Borotto et al. In vitro and in vivo activity of fosfomycin trometamol towards mutant bacterial strains. In: Neu HC, Williams JD, editors. *New Trends in Urinary Tract Infections*. Basel: Karger, 1988: 261–268.
57. Reeves DS et al. In vitro study of fosfomycin trometamol. In: Neu HC, Williams JD, editors. *New Trends in Urinary Tract Infections*. Basel: Karger, 1988: 224–231.
58. Rossi L, Fontana R, Meloni GA. In vitro testing of the antibacterial activity of fosfomycin trometamol against urinary pathogens. *Chemioterapia* 1988; 7: 10–14.
59. Albin E et al. Adhesion of bacteria to human uroepithelial cells and bactericidal activity of fosfomycin trometamol. In: Neu HC, Williams JD, editors. *New Trends in Urinary Tract Infections*. Basel: Karger, 1988: 250–254.
60. Gismondo MR, Romeo MA, Lo Bue AM, et al. Microbiological basis for the use of fosfomycin trometamol as single dose therapy for simple cystitis. *Chemioterapia* 1986; 5: 278–282.
61. Lerner SA et al. Microbiological studies of fosfomycin trometamol against urinary isolates in vitro. In: Neu HC, Williams JD, editors. *New Trends in Urinary Tract Infections*. Basel: Karger, 1988: 121–129.
62. Mazzei T, Cassetta MI, Fallani S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of antimicrobial agents for the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: S35–S41.
63. Carlone NA, Borotto M, Cuffini AM, Savoia D. Effect of fosfomycin trometamol on bacterial adhesion in comparison with other chemotherapeutic agents. *Eur Urol* 1987; 13: 86–91.

64. Cornaglia G et al. Antibacterial activity of fosfomycin trometamol in an in vitro model of the urinary bladder. In: Neu HC, Williams JD, editors. *New Trends in Urinary Tract Infections*. Basel: Karger, 1988: 255–260.
65. Marchese A, Bozzolasco M, Gualco L, et al. Effect of fosfomycin alone and in combination with N-acetylcysteine on *E. coli* biofilms. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22: 95–100.
66. Arca P, Hardisson C, Suárez JE. Purification of a glutathione S-transferase that mediates fosfomycin resistance in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 844–848.
67. Tsuruoka T, Yamada Y. Characterization of spontaneous fosfomycin (phosphonomycin) -resistant cells of *Escherichia coli* B in vitro. *J Antibiot (Tokyo)* 1975; 28: 906–911.
68. Ferrara A et al. Influence of experimental conditions on in vitro activity of fosfomycin trometamol and emergence of resistant variants. In: Neu HC, Williams JD, editors. *New Trends in Urinary Tract Infections*. Basel: Karger, 1988: 269–283.
69. Ungheri D, Albini E, Belluco G. In vitro susceptibility of quinolone resistant clinical isolates of *E. coli* to fosfomycin trometamol. *J Chemother* 2002; 14: 132–135.
70. Greenwood D, Edwards R, Brown J, Ridout P. The comparative activity of fosfomycin trometamol against organisms isolated from infected urines. *Infection* 1992; 20 (Suppl 4): S302–S304.
71. Xu H, Miao V, Kwong W, et al. Identification of a novel fosfomycin resistance gene (*fosA2*) in *Enterobacter cloacae* from the Salmon River, Canada. *Lett Appl Microbiol* 2011; 52: 427–429.
72. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 69–76.
73. Hosbul T, Ozyurt M, Baylan O, et al. In vitro activity of fosfomycin trometamol in the treatment of *Escherichia coli* related uncomplicated urinary tract infections. *Mikrobiyol Bul* 2009; 43: 645–649.
74. de Mouy D, Fabre R, Cavallo JD, et al. Community-acquired urinary tract infections in 15 to 65 years old female patients in France. Susceptibility of *E. coli* according to history: AFORCOPI-BIO network 2003. *Med Mal Infect* 2007; 37: 594–598.
75. Garcia Garcia MI, Munoz Bellido JL, Garcia Rodriguez JA. In vitro susceptibility of community-acquired urinary tract pathogens to commonly used antimicrobial agents in Spain: a comparative multicenter study (2002–2004). *J Chemother* 2007; 19: 263–270.
76. Butcu M, Akcay SS, Inan AS, et al. In vitro susceptibility of enterococci strains isolated from urine samples to fosfomycin and other antibiotics. *J Infect Chemother* 2011; 17: 575–578.
77. Cuevas O, Cercenado E, Gimeno M, et al. Comparative in vitro activity of cefditoren and other antimicrobials against *Enterobacteriaceae* causing community-acquired uncomplicated urinary tract infections in women: a Spanish nationwide multicenter study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 67: 251–260.
78. Gobernado M, Valdés L, Alós JJ, et al. Antimicrobial susceptibility of clinical *Escherichia coli* isolates from uncomplicated cystitis in women over a 1-year period in Spain. *Rev Esp Quimioter* 2007; 20: 68–76.
79. Andreu A, Planells I. Etiology of community-acquired lower urinary infections and antimicrobial resistance of *Escherichia coli*: a national surveillance study. *Med Clin (Barc)* 2008; 130: 481–486.
80. Garau J. Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum beta-lactamases: fosfomycin, nitrofurantoin and tigecycline. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 198–202.
81. Knottnerus BJ, Nys S, Ter Riet G, et al. Fosfomycin tromethamine as second agent for the treatment of acute, uncomplicated urinary tract infections in adult female patients in The Netherlands? *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 356–359.
82. Marchese A, Gualco L, Debbia EA, et al. In vitro activity of fosfomycin against gram-negative urinary pathogens and the biological cost of fosfomycin resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22: 53–59.
83. Garau J, Xercavins M, Rodríguez-Carballeira M, et al. Emergence and dissemination of quinolone resistant *Escherichia coli* in the community. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2736–2741.
84. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO.SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39: 45–51.
85. Arzouni JP et al. Urinary tract infections in women aged 15 to 65 years in open care practice: monitoring of *Escherichia coli* sensitivity to fosfomycin trometamol on the basis of previous history. *Med Mal Infect* 2000; 30: 699–702.
86. Schito GC. Attività in vitro di fosfomicina nei confronti di patogeni urinari Gram negativi di recente isolamento. Presented at the 21st Congresso Nazionale della Società Italiana di Chemioterapia, Florence, 1–5 December 2001.
87. Tempera G. Uncomplicated urinary tract infections: changes in the etiology and antimicrobial resistance? 6th International Monte Carlo Symposium on Microbial Strategies and Antimicrobial Defences. Monaco (Monte Carlo), 16–19 September 2001.
88. Arca P, Reguera G, Hardisson C. Plasmid-encoded fosfomycin resistance in bacteria isolated from the urinary tract in a multicentre survey. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 393–399.
89. Babb JR et al. Effect of a single dose of fosfomycin trometamol on the resident skin flora. In: Neu HC, Williams JD, editors. *New Trends in Urinary Tract Infections*. Basel: Karger, 1988: 284–291.
90. Reeves DS et al. Effect of fosfomycin trometamol on the faecal flora of eight healthy volunteers. In: Neu HC, Williams JD, editors. *New Trends in Urinary Tract Infections*. Basel: Karger, 1988: 292–298.
91. Falagas ME, Kanellopoulou MD, Karageorgopoulos DE, et al. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant Gram negative bacteria to fosfomycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 439–443.
92. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, et al. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, *Enterobacteriaceae* infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 43–50.

93. de Cueto M, López L, Hernández JR, et al. In vitro activity of fosfomycin against extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: comparison of susceptibility testing procedures. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 368–370.
94. Falagas ME, Roussos N, Gkegkes ID, et al. Fosfomycin for the treatment of infections caused by Gram-positive cocci with advanced antimicrobial drug resistance: a review of microbiological, animal and clinical studies. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18: 921–944.
95. Prakash V, Lewis JS 2nd, Herrera ML, et al. Oral and parenteral therapeutic options for outpatient urinary infections caused by enterobacteriaceae producing CTX–M extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 1278–1280.
96. Leihof RF, Hansen DS, Hansen F, et al. *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* ESBL genotype distribution in Denmark: CTX–M-15 prevails countrywide, also in hospital epidemics. Poster presented at ECCMID 21st Congress, Milan, 7–11 May, 2011.
97. Nabeth P, Perrier-Gros-Claude JD, Juergens-Behr A, et al. In vitro susceptibility of quinolone-resistant Enterobacteriaceae uropathogens to fosfomycin trometamol, in Dakar, Senegal. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 497–499.
98. Falagas ME, Kastoris AC, Karageorgopoulos DE, et al. Fosfomycin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34: 111–120.
99. Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther* 1999; 21: 1864–1872.
100. Lobel B. Short term therapy for uncomplicated urinary tract infection today. Clinical outcome upholds the theories. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22: 85–87.
101. Schito GC. Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22: 79–83.
102. Takeda T et al. Early use of fosfomycin for Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 infection reduces the risk of Hemolytic-Uremic Syndrome. In: Kaper JB, O'Brien AD, editors. *Escherichia coli* O157 and Other Shiga Toxin-producing *Escherichia coli* Strains. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1998.
103. Bonfiglio G, Mattina R, Lanzafame A, et al. Fosfomycin tromethamine in uncomplicated urinary tract infections: a clinical study. *Chemotherapy* 2005; 51: 162–166.
104. Hooton TM. Prevention of recurrent urogenital tract infections in adult women (introduction). In: Naber KG, Schaeffer AJ, Heyns CF, et al., editors. *Urogenital infections. European Association of Urology — International Consultation on Urological Diseases*. Arnhem, The Netherlands 2010: 236–239.
105. Rudenko N, Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung* 2005; 55: 420–427.
106. Mozdzan M, Loba J, Ruxer J, et al. Fosfomycin in the treatment of recurrent tract infections in type 2 diabetic patients. *Pol Arch Med Wewn* 2006; 115: 219–226.
107. Periti P et al. Prophylactic chemotherapy with fosfomycin trometamol salt in transurethral prostatectomy. In: Neu HC, Williams JD, editors. *New Trends in Urinary Tract Infections*. Basel: Karger, 1988: 207–223.
108. Kastoris AC, Rafailidis PI, Vouloumanou EK, et al. Synergy of fosfomycin with other antibiotics for Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 359–368.
109. Selvaggi FP, Ditunno P, Traficante A, et al. Fosfomycin trometamol (Monuril) versus norfloxacin in single dose for adult female uncomplicated UTIs. Multicenter randomized, double-blind study. *Chemotherapy* 1990; 36 (Suppl 1): 31–33.
110. Cortes R, Pascual T, Lou A, et al. Fosfomicina trometamol en dosis oral unica versus acido pipemidico y norfloxacin en el tratamiento de la infecciones urinarias bajas no complicada. *Atencion Primaria* 1992; 10: 1007–1012.
111. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, et al. A comparison between single dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5 day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10: 39–47.
112. Stein GE. Single dose treatment of acute cystitis with fosfomycin tromethamine. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 215–219.
113. Cooper J, Raeburn A, Brumfitt W, et al. Single dose and conventional treatment for acute bacterial and non-bacterial dysuria and frequency in general practice. *Infection* 1990; 18: 65–69.
114. Crocchiolo P. Single-dose fosfomycin trometamol versus multiple-dose cotrimoxazole in the treatment of lower urinary tract infections in general practice. *Chemotherapy* 1990; 36 (Suppl 1): 37–40.
115. de Jong Z, Pontonnier F, Plante P. Single dose fosfomycin trometamol (Monuril) versus multiple dose Norfloxacin: results of a multicenter study in females with uncomplicated lower urinary tract infections. *Urol Int* 1991; 46: 344–348.
116. Elhanan G, Tabenkin H, Yahalom R, Raz R. Singledose fosfomycin trometamol versus 5-day cephalexin regimen for treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2612–2614.
117. Ferraro G, Ambrosi G, Bucci L, et al. Fosfomycin trometamol versus norfloxacin in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infections of the elderly. *Chemotherapy* 1990; 36 (Suppl 1): 46–49.
118. Jardin A. A general practitioner multicenter study: fosfomycin trometamol single dose versus pipemidic acid multiple dose. *Infection* 1990; 18 (Suppl 2): 89–93.
119. Reynaert J, Van-Eyck D, Vandepitte J. Single dose fosfomycin trometamol versus multiple dose norfloxacin over three days for uncomplicated UTI in general practice. *Infection* 1990; 18 (Suppl 2): S77–S79.
120. Zinner S. Fosfomycin trometamol versus pipemidic acid in the treatment of bacteriuria in pregnancy. *Chemotherapy (Basel)* 1990; 36 (Suppl 1): 50–52.

121. Naber KG, Johnson FN. The safety and tolerability of fosfomycin trometamol. *Rev Contemp Pharmacother* 1995; 6: 63–70.
122. Boerema JBJ, Willems FTC. Fosfomycin trometamol in a single dose versus norfloxacin for seven days in the treatment of uncomplicated urinary tract infections in general practice. *Infection* 1990; 18 (Suppl 2): 80–88.
123. Richaud C. Single dose treatment of lower urinary tract infection in women: results of a trial with fosfomycin trometamol versus pefloxacin. *Med Mal Infect* 1995; 25: 154–159.
124. Van Pienbroek E, Hermans J, Kaptein AA, et al. Fosfomycin trometamol in a single dose versus seven days nitrofurantoin in the treatment of acute uncomplicated urinary tract infections in women. *Pharm World Sci* 1993; 15: 257–262.
125. Data on file: Update of efficacy and safety information, MON-US 01, MON-US 02, MON-US 03. Forest Laboratories Inc., USA, 1996.
126. Ceran N, Mert D, Kocdogan FY, et al. A randomized comparative study of single-dose fosfomycin and 5-day ciprofloxacin in female patients with uncomplicated lower urinary tract infections. *J Infect Chemother* 2010; 16: 424–430.
127. Data on file: MON-US 03. Single dose fosfomycin trometamine versus multiple dose nitrofurantoin monohydrate macrocrystals for the treatment of uncomplicated urinary tract infections in female patients. Forest Laboratories Inc., USA, 1996.
128. Harvard Davis R, O'Dowd TC, Holmes W, et al. A comparative double-blind randomized study of single dose fosfomycin trometamol with trimethoprim in the treatment of urinary tract infections in general practice. *Chemotherapy* 1990; 36: 34–36.
129. Palmieri G et al. A new single dose antibiotic in urinary tract infection treatment for elderly patients. In: Neu HC, Williams JD, editors. *New Trends in Urinary Tract Infections*. Basel: Karger, 1988: 322–324.
130. Principi N, Corda R, Bassetti D, et al. Fosfomycin trometamol versus netilmicin in children's lower urinary tract infections. *Chemotherapy* 1990; 36 (Suppl 1): 41–45.
131. Peratoner L et al. Fosfomycin trometamol versus netilmicin in pediatric urinary tract infections. In: Neu HC, Williams JD, editors. *New Trends in Urinary Tract Infections*. Basel: Karger, 1988: 322–324.
132. Careddu P, Borzani M, Scotti L, et al. Treatment of lower urinary tract infections in children: single dose fosfomycin trometamol versus pipemidic acid. *Chemioterapia* 1987; 6: 290–294.
133. Reeves DS. Treatment of bacteriuria in pregnancy with single dose fosfomycin trometamol: a review. *Infection* 1992; 20 (Suppl 4): S313–S316.
134. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, et al. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 576–582.
135. Bayrak O, Cimentepe E, Inegöl I, et al. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? *Int Urogynecol J* 2007; 18: 525–529.
136. Estebanez A, Pascual R, Gil V, et al. Fosfomycin in a single dose versus a 7-day course of amoxicillinclavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 1457–1464.
137. Falagas ME, Vouloumanou EK, Toggias AG, et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1862–1877.
138. Baert L, Billiet I, Vandepitte J. Prophylactic chemotherapy with fosfomycin trometamol vs placebo during transurethral prostatic resection. *Infection* 1990; 18 (Suppl 2): S103–S106.
139. Di Silverio F. Prophylactic chemotherapy with fosfomycin trometamol during transurethral surgery and urological maneuvers. Result of a multicentre study. *Internal Report*, May 1989.
140. Ishizaka K, Kobayashi S, Machida T, et al. Randomized prospective comparison of fosfomycin and cefotiam for prevention of postoperative infection following urological surgery. *J Infect Chemother* 2007; 13: 324–331.
141. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, 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: 62–65.
142. Senol S, Tasbakan M, Pullukcu H, et al. Carbapenem versus fosfomycin tromethanol in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related complicated lower urinary tract infection. *J Chemother* 2010; 22: 355–357.

# Сокращения

А/К, АМК — амоксициллин/клавуланат

ПЯ — побочные явления

АМП — ампициллин

АМЦ — амоксициллин

ARESC — эпидемиология антибактериальной резистентности у женщин с циститом

AUC — площадь под кривой времени концентрации в плазме

AUC $_{\infty}$  — площадь под кривой времени концентрации в плазме к бесконечности

КОЕ — колониеобразующая единица

ДИ — доверительный интервал

ЦИП — ципрофлоксацин

CLSI — институт клинических и лабораторных стандартов

C $_{\max}$  — максимальная концентрация препарата в плазме

ЦН — цефалексин

ЦНС — центральная нервная система

Cr $_{\text{Cl}}$  — клиренс креатинина

КТ — котримоксазол

ЦТМ — цефотиам

оИМП — осложненная ИМП

СД — сахарный диабет

ЕАУ — европейская ассоциация урологов

БЛРС — бета-лактамаза расширенного спектра

ЕСИУ — европейская секция по инфекции в урологии

EUCAST — европейский комитет по исследованию антибактериальной активности

ФОС — фосфомицин

ФТ — фосфомицина трометамол

Ф $_{\text{м}}$  — процент фосфомицина, выделенного в неизменном виде с мочой

ФУР — цефуроксим

Г6Ф — глюкозо-6-фосфат

IgA — иммуноглобулин А

IL — интерлейкин

ЛПС — липополисахариды

МР — мультирезистентность

МИК — минимальная ингибирующая концентрация

МИК $_{50/90}$  — МИК для 50 % и 90 % всех микроорганизмов соответственно

НАС — N-ацетилен

НФ — норфлоксацин

NICE — Национальный институт здравоохранения и клинического мастерства

НОР — норфлоксацин

НР — нерандомизированный

НС — несущественный

НТ — нитрофурантоин моногидрат/макрокристалл

ОФЛ — офлоксацин

ПЕФ — пефлоксацин

ПК — пипемидиновая кислота

t $_{1/2}$  — период полувыведения

t $_{1/2\beta}$  — время конечного периода полувыведения

ТМП — триметоприм

ФНО — фактор некроза опухолей

ТУРП — трансуретральная резекция простаты

ТУРВП — трансуретральная резекция-вапоризация простаты

УДФ — уридина дифосфат

ИМП — инфекция мочевых путей

нИМП — неосложненная ИМП

