

Фосфомицин: старый антибиотик и новые перспективы. Обзор литературы

М.В. Леонова✉

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов России», Волгоград, Россия

Аннотация

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) является одним из наиболее частых урологических заболеваний и представляет проблему рациональной антибактериальной терапии в связи с растущей антибиотикорезистентностью. Фосфомицин – один из старых низкомолекулярных бактерицидных антибиотиков широкого спектра действия с активностью в отношении уропатогенов, в частности *Escherichia coli* и др. Фосфомицин применяется однократной дозой, которая достигает очень высокой концентрации антибиотика в моче и мочевом пузыре, достаточной для элиминации большинства распространенных уропатогенов, в том числе со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Многие факторы способствовали сохранению антибактериальной активности фосфомицина, включая использование однократной дозы, ограниченное применение только для ИМП, очень высокие и устойчивые концентрации в моче, которые быстро убивают бактерии, уменьшая возможность селекции мутантов. В дополнение к антимикробным свойствам фосфомицин оказывает иммуномодулирующее действие, изменяя функцию лимфо-, моноцитов и нейтрофилов. Он влияет на острую воспалительную цитокиновую реакцию. Получены новые данные по активности фосфомицина в борьбе против биопленок, образованных уропатогенами, и в отношении ассоциированных с биопленкой штаммов бактерий с МЛУ. В новых метаанализах 2020 г. сравнивали эффективность фосфомицина с эквивалентными антибиотиками (β -лактамами/цефалоспорины, хинолонами, сульфаниламидами, нитрофурантоином) у женщин в широких категориях – с неосложненной ИМП или бессимптомной бактериурией – и не выявили различий по частоте клинического и микробиологического излечения с группами сравнения. В ряде других исследований у пациентов с ИМП с МЛУ или осложненным течением также показана высокая чувствительность уропатогенов к фосфомицину и эффективность лечения с применением многократных доз (2–3 дозы с интервалом 48–72 ч). Фосфомицин рассматривается как потенциально полезный антибиотик для лечения простатита. Современные данные свидетельствуют о том, что после однократной дозы фосфомицина достигаются достаточные концентрации в ткани предстательной железы. В недавних обзорах 2019 и 2022 г. представлены результаты исследований применения фосфомицина для профилактики инфекционных осложнений после трансуретральной биопсии простаты, а также у пациентов с хроническим бактериальным простатитом, возбудители которых резистентны к другим антибиотикам. Таким образом, накопление новых научных данных о механизмах действия и резистентности фосфомицина увеличивает возможности его практического применения.

Ключевые слова: фосфомицин, резистентность, биопленки, инфекции мочевых путей, цистит, простатит

Для цитирования: Леонова М.В. Фосфомицин: старый антибиотик и новые перспективы. Обзор литературы. Consilium Medicum. 2023;25(7):433–438. DOI: 10.26442/20751753.2023.7.202284

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Fosfomycin: An old antibiotic and new perspectives. A review

Marina V. Leonova✉

Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists", Volgograd, Russia

Abstract

Urinary tract infection (UTI) is one of the most common urological diseases and presents a problem for rational antibiotic therapy due to the growing antibiotic resistance. Fosfomycin is one of the older low molecular weight, broad-spectrum bactericidal antibiotics with activity against uropathogens, particularly *Escherichia coli* and others. Fosfomycin is administered as a single dose that achieves very high concentrations of the antibiotic in the urine and bladder, sufficient to eliminate most common uropathogens, including those with multidrug resistance (MDR). Many factors have contributed to the persistence of fosfomycin's antibacterial activity, including the use of a single dose, limited use for UTIs only, and very high and persistent urinary concentrations that rapidly kill bacteria, reducing the possibility of mutant selection. In addition to its antimicrobial properties, fosfomycin has an immunomodulatory effect by altering the function of lymphocytes, monocytes, and neutrophils. It affects the acute inflammatory cytokine response. New data have been obtained on the activity of fosfomycin against biofilms formed by uropathogens and against biofilm-associated bacterial strains with MDR. A new 2020 meta-analysis compared the efficacy of fosfomycin with equivalent antibiotics (β -lactams/cephalosporins, quinolones, sulfonamides, nitrofurantoin) in women in the broad categories of uncomplicated UTI or asymptomatic bacteriuria and found no difference in clinical and microbiological cure rates with comparison groups. A number of other studies in patients with UTIs with MDR or complicated course also showed a high sensitivity of uropathogens to fosfomycin and the effectiveness of treatment with multiple doses (2–3 doses with an interval of 48–72 hrs). Fosfomycin is being considered as a potentially useful antibiotic for the treatment of prostatitis. Current data indicate that sufficient concentrations in prostate tissue are achieved after a single dose of fosfomycin. Recent reviews in 2019 and 2022 present results of studies of fosfomycin for the prevention of infectious complications after transurethral prostate biopsy and in patients with chronic bacterial prostatitis whose pathogens are resistant to other antibiotics. Thus, the accumulation of new scientific data on the mechanisms of action and resistance of fosfomycin reveals more potential advantages of its practical application.

Keywords: fosfomycin, resistance, biofilms, urinary tract infections, cystitis, prostatitis

For citation: Leonova MV. Fosfomycin: An old antibiotic and new perspectives. A review. Consilium Medicum. 2023;25(7):433–438.

DOI: 10.26442/20751753.2023.7.202284

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Леонова Марина Васильевна** – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., клинический фармаколог, член Межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов России». E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114; SCOPUS ID: 7004151126

✉ **Marina V. Leonova** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RANS, Association of Clinical Pharmacologists. E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114; SCOPUS ID: 7004151126

Введение

Неосложненная инфекция мочевыводящих путей (НИМП) – наиболее часто встречающееся урологическое заболевание, требующее рациональной антибактериальной терапии. Одна из современных и тревожных проблем в области бактериальных инфекций – развитие антибиотикорезистентности к широко применяемым препаратам, что создает трудности лечения и приводит к росту заболеваемости.

На протяжении многих лет наиболее распространенным уропатогеном (>90%), вызывающим инфекцию мочевыводящих путей (ИМП и МП соответственно), является *Escherichia coli*, и лечение направлено на эрадикацию возбудителей с использованием более коротких режимов приема эффективного антибиотика. Антибиотикорезистентность к ранее применяемым препаратам, таким как триметоприм и ампициллин, в настоящее время нередко превышает 30–50%, тогда как фосфомицин, несмотря на многолетнее применение, сохраняет высокую эффективность. Последний в основном используется для лечения НИМП в пероральной лекарственной форме треметамина или кальциевой соли и сегодня вызывает интерес клиницистов во всем мире [1]. Фосфомицин применяется однократной дозой, которая достигает очень высокой концентрации антибиотика в МП, успешно убивая наиболее распространенные уропатогены, в том числе с развитой резистентностью [1].

Механизм действия и антимикробные свойства фосфомицина

Фосфомицин – старый бактерицидный антибиотик, открытый в 1969 г. Его природное происхождение связано с продукцией несколькими видами *Streptomyces* spp., также может быть получен синтетическим путем. Препарат проявляет мощную бактерицидную активность против широкого спектра грамотрицательных и грамположительных бактерий. Этот антибиотик обладает уникальным механизмом действия, ингибирующим синтез клеточной стенки бактерий на начальном цитоплазматическом этапе биосинтеза пептидогликана, блокируя фермент MurA и приводя к лизису и гибели бактериальных клеток [1]. Фосфомицин ковалентно связывается с тиоловой группой в активном сайте фермента MurA и инактивирует его. Это ингибирующее действие происходит на более ранней стадии, чем действие β-лактамов или гликопептидов.

Фосфомицин проявляет высокую бактерицидную активность *in vitro* в отношении часто встречающихся бактерий, связанных с ИМП, включая изоляты *E. coli* (в том числе штаммы, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра – БЛРС) и большинство штаммов *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* (независимо от устойчивости к ванкомицину), *Staphylococcus aureus* (независимо от устойчивости к метициллину), чувствительность которых к фосфомицину остается относительно стабильной длительный период [1]. Показано, что фосфомицин проникает внутрь клеток и способствует уничтожению бактерий в экспериментах на клеточных линиях, что характеризует внутриклеточную бактерицидную активность препарата.

Фосфомицин успешно применялся для лечения ИМП в течение длительного времени, несмотря на рост резистентности к другим антибиотикам, что сделало его препаратом выбора для лечения инфекций, вызванных возбудителями со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [1, 2]. Многие факторы способствовали сохранению антибактериальной активности фосфомицина, включая использование однократной дозы, ограниченное применение только для мочевой инфекции, очень высокие и устойчивые концентрации в моче, которые быстро убивают бактерии, уменьшая возможность селекции мутантов [3].

Важной особенностью действия фосфомицина является способность снижать адгезию *E. coli* в стенке мочевого пузыря, и высокие концентрации, достигаемые в моче, могут дополнительно предотвратить бактериальное закрепление в МП, даже для изолятов с высоким уровнем минимальной ингибирующей концентрации (МИК) фосфомицина.

В дополнение к антимикробным свойствам фосфомицин оказывает иммуномодулирующее действие, изменяя функцию лимфо-, моноцитов и нейтрофилов. Он влияет на острую воспалительную цитокиновую реакцию *in vitro* и *in vivo*, подавляет выработку провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α, интерлейкинов 1α, 1β), лейкотриена В4 и увеличивает выработку противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-10). Фосфомицин также оказывает иммуномодулирующее действие на активность В-лимфоцитов. Препарат усиливает фагоцитарную способность нейтрофилов, приводя к повышению бактерицидного действия нейтрофилов по сравнению с другими противомикробными препаратами [1].

Основной механизм резистентности *in vitro* к фосфомицину возникает у *E. coli* из-за потери в результате мутаций проницаемости транспортных систем, регулируемых циклическим аденозинмонофосфатом и необходимых для поглощения препарата. Однако в присутствии фосфомицина отмечается замедление скорости роста мутантных форм, что по данным математического моделирования может быть достаточным для предотвращения появления резистентных штаммов в МП *in vivo* и объясняет несоответствие между высокой частотой мутационной резистентности *in vitro* и частотой резистентности в клинических условиях.

При ИМП 93–99% фосфомицина выводится в неизменном виде с мочой и практически не связывается с белками плазмы, широко распределяясь в почечной паренхиме и мочевом пузыре. Особенности дозирования препарата создают очень высокие концентрации в моче, подавляющие резистентность или предотвращающие мутации бактерий [4]. Так, фосфомицин в дозе 3 г обеспечивает достижение высоких концентраций в моче и тканях мочевого пузыря (>128 мкг/мл), которые сохраняются в течение 1–2 дней, что достаточно для элиминации большинства распространенных уропатогенов [5]. По данным более позднего исследования после приема однократной дозы 3 г фосфомицина средние концентрации фосфомицина в моче составляли 537 мкг/мл через 6–8 ч, при этом концентрация в моче ≥100 мкг/мл сохранялась в течение 26 ч [6]. Фармакодинамическое/фармакокинетическое соотношение фосфомицина, важное для антимикробного препарата, наиболее приемлемое как АУС/МИК.

Действие фосфомицина на биопленки

Одним из механизмов патогенеза ИМП является способность *E. coli* длительно находиться и персистировать в МП за счет образования биопленки [7]. Биопленки представляют собой структурированное сообщество бактериальных клеток, встроенных во внеклеточный полимерный матрикс собственного производства, которые помогают бактериям прикрепляться к уроэпителиальным клеткам и служат резервуаром лекарственной устойчивости [7–9]. Первое сообщение о внутриклеточных бактериальных сообществах с биопленкоподобными свойствами описано у уропатогенных *E. coli* [10]. Образование биопленок тесно связано с факторами вирулентности уропатогенных изолятов *E. coli*, таких как фимбрии и адгезины, многие из которых генетически детерминированы. Эти факторы вирулентности обуславливают колонизацию поверхности МП бактериями, проникновение их в клетки и позволяют уклоняться от механизмов иммунной защиты. Бактерии внутри биопленки находятся в другом состоянии репликации и могут препятствовать эрадикации во время лечения антибиотиками,

поддерживая бактериальную персистенцию и хронизацию. Устойчивость уропатогена к антибиотикам в биопленках активно изучалась в последние годы; предполагается, что это адаптивная и обратимая ситуация с возможностью восстановления исходной чувствительности при переходе бактерий в планктонное состояние [8]. Возможные механизмы устойчивости биопленки к антибиотикам: ограничение диффузии антибиотика через матрикс, горизонтальная передача генов устойчивости внутри сообщества, инактивация антибиотика изменениями значений pH, а также метаболически неактивное бактериальное состояние и стадия формирования биопленки (на начальном обратимом этапе биопленки более восприимчивы) [8, 9]. В двух последовательных метаанализах модельных исследований по оценке способности уропатогенных изолятов *E. coli* к образованию биопленок показана высокая частота продукции биопленок (87,9 и 74,4%), при этом образование биопленки было в значительной степени связано с генами устойчивости к антибиотикам и вирулентности ($p < 0,05$) [11, 12].

В нескольких экспериментальных исследованиях *in vitro* и на моделях инфекции биопленки показано, что использование фосфомицина как монопрепарата или в комбинации с другими антибиотиками уменьшало количество и уничтожало клинически значимые бактерии из биопленок, а также приводило к модификации структуры (плотности, многослойности и пр.) биопленки.

В исследовании М. González и соавт. (Уругвай) изучалась чувствительность к фосфомицину *in vitro* у 38 клинических изолятов уропатогенной *E. coli* и их биопленок [13]. В планктонном состоянии все изоляты *E. coli* проявляли чувствительность к фосфомицину, и МИК составила от 0,5 до 2 мкг/мл, а для минимальной эрадикационной концентрации из биопленки – от 8 до 128 мкг/мл. Применение фосфомицина обнаружило значительное уменьшение биопленки по сравнению с состоянием без антибиотика: оптическая плотность биопленки достоверно снижалась при дозе 300 мкг/мл до 0,196, при дозе 700 мкг/мл – до 0,128, при дозе 1500 мкг/мл – до 0,165 (против 0,530 без антибиотика, $p < 0,000$). При этом отмечено значимое уменьшение доли живых бактерий в биопленках, а микроколонии были более разреженными и содержали меньшее количество бактерий.

В другом недавнем исследовании Н. Dzib-Baak и соавт. (Мексика) изучалась эффективность фосфомицина *in vitro* в отношении 100 клинических изолятов уропатогенной *E. coli* с МЛУ, а также деградационная активность в отношении продуцентов биопленки [14]. Среди планктонных изолятов *E. coli* с МЛУ 93% проявили чувствительность к фосфомицину; 83 изолята *E. coli* с МЛУ продуцировали биопленки и характеризовались как слабые (39,8%), умеренные (45,2%) и сильные (14,5%) продуценты. Фосфомицин проявлял деградационную активность в диапазоне концентраций от 164,4 до 1045 мкг/мл в зависимости от способности изолята к биопленкообразованию. Так, слабым продуцентам для разрушения биопленки требовались статистически более низкие концентрации фосфомицина (164,4–523,1 мкг/мл), в отличие от умеренных и сильных продуцентов биопленок (403,1–751,4 и 523,9–980,1 мкг/мл соответственно; $p < 0,0001$).

Таким образом, фосфомицин демонстрирует эффективность подавления главного уропатогена *E. coli* как в планктонном состоянии, так и в биопленках, а также проявляет способность к изменению свойств биопленок, что может иметь важное клиническое значение и преимущество перед другими антибиотиками.

Активность фосфомицина против уропатогенов с МЛУ

Несколько систематических обзоров объединили результаты десятков исследований по изучению эффективности фосфомицина против грамотрицательных и грамположи-

тельных микроорганизмов с повышенной лекарственной устойчивостью, и в современную эпоху глобальной антибиотикорезистентности (начиная с 2010 г.) фосфомицин сохраняет практически неизменный уровень противомикробной активности [1]. Так, фосфомицин активен в отношении большинства штаммов *S. aureus* (>90%), включая MRSA (methicillin-resistant *S. aureus*), и энтерококков, резистентных к ванкомицину (30%). Фосфомицин сохраняет значительную активность в отношении изолятов с МЛУ группы *Enterobacteriaceae* (90,5–100%), включая продуцирующих карбапенемазы; БЛРС, продуцирующих металло-β-лактамазы [15].

Отдельный интерес представляют результаты исследования активности фосфомицина против уропатогенов с МЛУ.

Так, в исследовании М. Mezzatesta и соавт. (Италия) протестированы 106 изолятов уропатогенов, включая *E. coli*, продуцирующие БЛРС, *K. pneumoniae*, продуцирующие карбапенемазы, *P. mirabilis* и метициллин-резистентные *Staphylococcus spp.*, по чувствительности *in vitro* к фосфомицину и другим актуальным антибиотикам [16]. Фосфомицин ингибировал все БЛРС-положительные штаммы *E. coli* (МИК 0,5 мкг/мл), *P. mirabilis* (МИК 0,5 мкг/мл) и устойчивые к метициллину штаммы *Staphylococcus saprophyticus* (МИК 16 мкг/мл), а также 82% изолятов *K. pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазы (МИК 32 мкг/мл). В сравнении с фосфомицином другие актуальные антибиотики уступали по уровню чувствительности к следующим уропатогенам: БЛРС-положительным штаммам *E. coli* и устойчивым к метициллину штаммам *S. saprophyticus*, но проявляли устойчивость против продуцирующих карбапенемазы *K. pneumoniae*.

Клиническая эффективность фосфомицина при ИМП

Большинство клинических данных по эффективности фосфомицина относятся к лечению или профилактике инфекций нижних МП – цистита. Текущие руководства рекомендуют применять фосфомицин для лечения пациенток с неосложненным циститом (НЦ). Уже первый метаанализ 27 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с применением однократной дозы 3 г фосфомицина у небеременных и беременных женщин с циститом не выявил различий с антибиотиками сравнения (хинолонами, β-лактамами, аминогликозидами, нитрофурантоином, сульфаниламидами) ни по клиническому, ни по микробиологическому излечению (ОР – отношение рисков: ОР 1,00 и ОР 1,02 соответственно) [17]. Фосфомицин не показал существенных различий в комплексном анализе микробиологического рецидива (ОР 0,84) и микробиологической реинфекции (ОР 1,26) с препаратами сравнения. В связи с этим, учитывая растущую устойчивость к противомикробным препаратам, в 2011 г. группой экспертов в «Международное руководство по клинической практике для лечения острого неосложненного цистита и пиелонефрита у женщин» для терапии острого НЦ у женщин добавлен фосфомицин (3 г в разовой дозе) как антибиотик 1-й линии из-за минимальной резистентности и хорошей переносимости с уровнем рекомендации АI и наравне с нитрофурантоином [18].

Спустя 10 лет эффективность применения фосфомицина для лечения НЦ у женщин продолжает оцениваться в новых метаанализах современных РКИ.

По результатам метаанализа Т. Cai с соавт. (2020 г.), объединившего 15 РКИ с участием 2295 женщин с острым НЦ, не обнаружено различий по частоте клинического разрешения (ОР 1,16) и микробиологической эрадикации (ОР 1,03) с другими антибиотиками в группах сравнения [19].

В метаанализе Т. Wang с соавт. (2020 г.) сравнивали эффективность применения фосфомицина с использованием эквивалентных антибиотиков у женщин в более широких

категориях – при неосложненной инфекции нижних МП или бессимптомной бактериурии (ББ) [20]. Для оценки клинической и микробиологической эффективности однократной дозы фосфомицина с β -лактамами/цефалоспорины, хинолонами, сульфаниламидами, нитрофурантоином включено 21 исследование ($n=3103$). Не получено статистических различий по клинической эффективности в группах небеременных или беременных женщин (ОР 0,89 и ОР 0,8 соответственно), микробиологической эффективности (ОР 1,05 и ОР 1,11 соответственно), а также при ББ (ОР 1,32). Анализ в группах с разными антибиотиками также не выявил достоверных различий по клинической эффективности: ОР 1,18 в сравнении с β -лактамами/цефалоспорины, ОР 0,83 с хинолонами, ОР 1,69 с сульфаниламидами, ОР 0,87 с нитрофурантоином.

Описаны серии случаев пациентов с ИМП и МЛУ или осложненным течением, которые получали фосфомицин. По данным опросов врачей, схема применения фосфомицина в таких случаях может быть рекомендована как в однократной дозе приема 3 г, так и в многократной дозе – по 3 г каждые 3 дня (курс до 3 доз) [21]. В первом анализе участвовал 41 госпитализированный пациент с ИМП и МЛУ возбудителя, которые получали фосфомицин (в среднем 2,9 дозы на курс) [22]. Выявлено 44 уропатогена, в том числе устойчивых изолята *K. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. faecium* – продуцентов БЛРС. Чувствительность к фосфомицину *in vitro* составила 86% (медиана МИК 16 мкг/мл) и частота микробиологического излечения – 59%. Во втором анализе участвовали 60 больных с персистирующей или рецидивирующей ИМП, которые получали фосфомицин (по 2–3 дозы на курс) [23]. Среди уропатогенов 94% оказались чувствительными к фосфомицину, и общая частота излечения фосфомицином составила 55% без персистирования или рецидива.

В ряде других исследований у пациентов с ИМП с МЛУ или осложненным течением ИМП также показана высокая чувствительность уропатогенов к фосфомицину и эффективность лечения с применением до 3 доз [24–27].

Наибольший интерес в последние годы направлен на сравнение эффективности лечения острого НЦ у женщин между коротким 1-дневным приемом фосфомицина и 5-дневным курсом нитрофурантоина. В 2022 г. опубликованы результаты первого систематического обзора и метаанализа 4 РКИ ($n=663$) по сравнительной эффективности и безопасности фосфомицина и нитрофурантоина при лечении НИМП (3 РКИ по лечению НИМП у женщин и 1 РКИ по лечению ББ во время беременности) [28]. Никаких существенных различий не обнаружено в достижении клинического (ДИ – доверительный интервал: ОР 0,95; ДИ 0,81–1,12) и микробиологического излечения (ОР 0,96; ДИ 0,84–1,08) в течение 4 нед лечения, также не было различий в частоте нежелательных явлений на фоне лечения фосфомицином по сравнению с нитрофурантоином (ОР 1,05; ДИ 0,59–1,87). Сделан вывод о том, что однократная доза фосфомицина представляет собой потенциально эффективный и безопасный вариант лечения НИМП и ББ у женщин во время беременности.

Только в одном международном многоцентровом открытом РКИ, которое также включено в метаанализ, фосфомицин уступал по эффективности нитрофурантоину, однако кратность применения последнего составляла 3 раза в сутки [29]. Включены 513 пациентов с симптомами ИМП и положительным результатом анализа мочи по тест-полоске. Пациенты рандомизированы в группы: перорального приема нитрофурантоина по 100 мг 3 раза в день в течение 5 дней ($n=255$) или однократной пероральной дозы 3 г фосфомицина ($n=258$). Клиническую и микробиологическую эффективность оценивали через 28 дней после завершения терапии. Клиническое разрешение на 28-й день (первичный исход) достигнуто у 70% в группе

приема нитрофурантоина и у 58% – в группе приема фосфомицина (абсолютная разница 12%, $p=0,004$). Частота микробиологической эрадикации отмечалась в 74% случаев в группе приема нитрофурантоина и в 63% – в группе приема фосфомицина (абсолютная разница 11%, $p=0,04$). Кроме того, частота пиелонефрита в группе приема фосфомицина была большей, чем в группе приема нитрофурантоина (2% против 0,4%). Тем не менее расчеты показателей ОР не выявили достоверного снижения клинической и микробиологической эффективности в группе приема фосфомицина в сравнении с группой приема нитрофурантоина (ОР 0,88 и ОР 0,89 соответственно) [28].

Еще один важный вопрос: влияние сниженной функции почек (ФП) на эффективность лечения цистита, что требует дополнительного изучения, так как предыдущие РКИ исключали пациентов с нарушенной ФП. Эффективность антимикробной терапии цистита во многом зависит от антимикробной активности препарата в отношении уропатогена и достигнутой концентрации в моче, и эффективность снижается, если концентрации препарата в моче недостаточны. До настоящего времени получено ограниченное количество данных и обоснований для выбора антибиотикотерапии цистита у пациентов с нарушением ФП.

В рамках крупного когортного исследования, проведенного в Голландии в общей врачебной практике за период с 2013 по 2019 г., проведена оценка влияния ФП на возникновение клинической недостаточности при применении фосфомицина и нитрофурантоина для лечения цистита [30]. Для анализа в соответствии с критериями включения/исключения произведена выборка данных 21 891 пациента с 42 473 эпизодами ИМП, из которых 73% НЦ. Основным исходом в данном анализе была частота неуспеха лечения цистита на фоне применения основных альтернативных антибиотиков: однократной дозы фосфомицина и 5-дневного курса нитрофурантоина. Выделена группа пациентов со сниженной ФП (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин). По результатам анализа частота неуспеха лечения в группе приема фосфомицина составила 16%, тогда как в группе приема нитрофурантоина – 23,3%, что показало достоверное снижение риска неудачного лечения на фоне приема фосфомицина против нитрофурантоина (ОР 0,61, ДИ 0,39–0,95; $p<0,05$). Кроме того, расчет относительного риска неудачного лечения на каждые 10 мл/мин показал отсутствие влияния при приеме фосфомицина (ОР 0,96; ДИ 0,92–1,01), но достоверное увеличение риска при приеме нитрофурантоина (ОР 1,05; ДИ 1,01–1,09; $p<0,001$). Таким образом, нарушение ФП снижает эффективность действия нитрофурантоина для лечения цистита, что может иметь клинически значимые последствия для пациента. Вместе с тем фосфомицин может быть более эффективным при скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин. Эти данные следует учитывать при принятии клинического решения о лечении цистита.

Эффективность фосфомицина при простатите

ИМП и предстательной железы (ПЖ) имеют сходство по бактериальной флоре, включая полирезистентные грамотрицательные энтеробактерии, и представляют растущую клиническую проблему, особенно в связи с резистентностью к фторхинолонам, которые широко применяются для лечения бактериального простатита (БП). Кроме того, лечение БП осложнено из-за анатомических особенностей ПЖ, затрудняющих антибиотикам достижение цели.

Острый БП нередко вызывается восходящей ИМП и связан с наиболее частыми поражающими микроорганизмами – *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Enterococcus* spp. и *Serratia* spp. Причиной развития хронического БП (ХБП) могут быть биопленки, продуцируемые уропатогенами [5, 31]. Образование биопленки может привести к повышенной способности штаммов, вызывающих острый простатит, персистировать в секреторной системе

ПЖ и приводить к рецидивирующим ИМП, характерным для ХБП. Так, по данным, полученным в исследовании у мужчин с ИМП и простатитом, выявлено, что 63% штаммов *E. coli*, собранных у пациентов с простатитом, были производителями биопленки *in vitro*, в отличие от 40% штаммов *E. coli*, полученных при цистите и пиелонефрите [31]. Образование биопленки может быть причиной того, что БП так трудно искоренить с помощью традиционных методов лечения. Именно поэтому в настоящий момент фосфомицин рассматривается как потенциально полезный антибиотик для лечения простатита.

Современные опубликованные данные свидетельствуют о том, что после однократного перорального приема фосфомицина в дозе 3 г достигаются достаточные внутрипростатические концентрации в невоспаленной ткани ПЖ.

Это установлено в клиническом исследовании мужчин с доброкачественной гиперплазией ПЖ, которым проводили резекцию простаты и перед операцией назначали однократную дозу фосфомицина 3 г для профилактики развития инфекции [32]. В исследовании оценивали проникновение фосфомицина в ткань ПЖ и сравнивали показатели с соответствующими концентрациями в моче и сыворотке крови в течение 17 ч после вмешательства. Средние уровни концентрации фосфомицина в крови составляли $11,4 \pm 7,6$ мкг/мл (диапазон 2,29–40,38 мкг/мл) и моче – 571 ± 418 мкг/мл (диапазон 48–1522 мкг/мл) через 9 ч после приема препарата. Средние общие концентрации фосфомицина в простате составили $6,5 \pm 4,9$ мкг/г (диапазон 0,7–22,1 мкг/г), при этом потенциально терапевтические концентрации обнаруживались в течение 17 ч после введения дозы, что соответствует отношению простата/кровь $0,67 \pm 0,57$. При этом концентрации в переходной и периферической областях ПЖ значительно различались: $8,3 \pm 6,6$ мкг/г в переходной зоне по сравнению с $4,4 \pm 4,1$ мкг/г – в периферической ($p=0,001$).

Таким образом, результаты оценки степени проникновения фосфомицина в ткань ПЖ свидетельствуют о достижении достаточных внутрипростатических концентраций для ингибирования клинически значимых патогенов ПЖ. Кроме того, среди антибиотиков, используемых в клинической практике, фосфомицин имеет низкую молекулярную массу (138 г/моль), что обеспечивает ему достижение клинически значимых концентраций как в мочевом пузыре, так и в ПЖ.

Эти обоснования получили подтверждение в других исследованиях по использованию фосфомицина для профилактики инфекционных осложнений после трансуретральной биопсии простаты, показавших снижение частоты инфекционных осложнений. В большом исследовании, в котором принимали участие 620 пациентов, перенесших трансректальную ультразвуковую биопсию ПЖ, частота встречаемости случаев фебрильной ИМП отмечалась в 5,2% в группе приема фосфомицина против 21% в группе приема левофлоксацина и 73,6% – в группе приема ципрофлоксацина [33]. При этом в 10 случаях отмечена резистентность к фторхинолонам, тогда как в группе приема фосфомицина случаев резистентности не выявлено.

Несмотря на то, что фосфомицин не является препаратом первого выбора для лечения острого или ХБП, он может быть полезен для амбулаторных больных при наличии аллергии к стартовым антибиотикам, а также в качестве адьюванта к другим антибиотикам из-за его синергетического эффекта и низкого уровня резистентности.

В недавних обзорах 2019 и 2022 гг. представлены серии клинических случаев у пациентов с ХБП, получавших фосфомицин длительными курсами после неудачного лечения фторхинолонами и ко-тримоксазолом [34, 35].

I. Los-Arcos и соавт. (2016 г.) сообщили о 15 сложных случаях возникновения ХБП, вызванного штаммами *E. coli*. Пациентам назначен фосфомицин перорально

по 3 г каждые 48–72 ч продолжительностью 6 нед; клиническое и микробиологическое излечение достигнуто в 1/2 случаев [36].

I. Karaiskos и соавт. (2019 г.) описали случаи 44 пациентов с ХБП, ассоциированными с *E. coli*, продуцирующей БЛРС или МЛУ, которые пролечены фосфомицином перорально по 3 г в день в течение 1 нед, затем по 3 г каждые 48 ч в течение 6–12 нед [37]. Клиническое и микробиологическое излечение достигнуто в 80 и 77% случаев через 6 мес. Фосфомициновая недостаточность наблюдалась у 18% пациентов, у большинства из которых $\text{МИК} > 16$ мг/л.

К. Bouiller и соавт. (2022 г.) ретроспективно описали 17 эпизодов ХБП с сопутствующими урологическими заболеваниями и флорой *Enterobacterales*, продуцирующей БЛРС, устойчивой к фторхинолонам и ко-тримоксазолу, когда больные получали лечение пероральным фосфомицином в дозе 3 г каждые 24–48 ч в среднем 5,5 нед с достижением микробиологического и клинического излечения более чем в 90% случаев [38].

По заключению, данному в международном междисциплинарном Отчете по простатиту (Милан, 2019 г.), несмотря на отсутствие РКИ, фосфомицин может представлять терапевтическую альтернативу для лечения простатита в определенных клинических условиях, в частности при резистентности к фторхинолонам [39].

Заключение

Переоценка «забытых» антибиотиков, таких как фосфомицин, для лечения ИМП является одной из стратегий, предлагаемых для борьбы с бременем устойчивости к противомикробным препаратам. Фосфомицин – один из старых низкомолекулярных бактерицидных антибиотиков широкого спектра действия с активностью в отношении ряда бактерий путем необратимого ингибирования ранней стадии синтеза клеточной стенки. Как показано в последние годы, фосфомицин обладает активностью против широкого спектра уропатогенов с МЛУ, что создает серьезные обоснования к его применению для лечения инфекций мочеполового тракта. Получены новые данные по активности фосфомицина в борьбе против биопленок, образованных уропатогенами, и ассоциированных с биопленкой штаммов бактерий с МЛУ.

Фосфомицин одобрен для использования в европейских странах и России в виде однократной дозы 3 г для лечения НИМП у женщин, особенно вызванных инфекцией *E. coli*. Фосфомицин также изучался для применения в хирургической профилактике и предотвращения возникновения инфекции ПЖ, даже для лечения простатита, вызванного грамотрицательными бактериями с БЛРС и МЛУ. Разработаны схемы применения фосфомицина в виде многократных доз через двухдневные интервалы для лечения осложненных и/или рецидивирующих ИМП, а также инфекций, вызванных бактериями с МЛУ.

Таким образом, накопление новых научных данных о механизмах действия и резистентности у фосфомицина раскрывает больше потенциальных преимуществ его практического применения. В настоящее время наиболее привлекательной терапевтической моделью для пероральной формы фосфомицина остается ИМП.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(2):321-47. DOI:10.1128/CMR.00068-15
- Castañeda-García A, Blázquez J, Rodríguez-Rojas A. Molecular mechanisms and clinical impact of acquired and intrinsic fosfomycin resistance. *Antibiotics (Basel)*. 2013;2(2):217-36. DOI:10.3390/antibiotics2020217
- Schito GC. Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22 Suppl. 2:79-83. DOI:10.1016/S0924-8579(03)00231-0
- Silver LL. Fosfomycin: Mechanism and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017;7(2):a025262. DOI:10.1101/cshperspect.a025262
- 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(4):637-56. DOI:10.2165/00003495-199753040-00007
- Keating GM. Fosfomycin trometamol: A review of its use as a single-dose oral treatment for patients with acute lower urinary tract infections and pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Drugs*. 2013;73(17):1951-66. DOI:10.1007/s40265-013-0143-y
- Zamani H, Salehzadeh A. Biofilm formation in uropathogenic *Escherichia coli*: Association with adhesion factor genes. *Turk J Med Sci*. 2018;48(1):162-7. DOI:10.3906/sag-1707-3
- Soto SM. Importance of biofilms in urinary tract infections: New therapeutic approaches. *Adv Biol*. 2014;543974. DOI:10.1155/2014/543974
- Gajdacs M, Kárpáti K, Nagy ÁL, et al. Association between biofilm-production and antibiotic resistance in *Escherichia coli* isolates: A laboratory-based case study and a literature review. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2021. DOI:10.1556/030.2021.01487
- Anderson GG, Palermo JJ, Schilling JD, et al. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science*. 2003;301(5629):105-7. DOI:10.1126/science.1084550
- Zhao F, Yang H, Bi D, et al. A systematic review and meta-analysis of antibiotic resistance patterns, and the correlation between biofilm formation with virulence factors in uropathogenic *E. coli* isolated from urinary tract infections. *Microb Pathog*. 2020;144:104196. DOI:10.1016/j.micpath.2020.104196
- Garousi M, Monazzami Tabar S, Mirazi H, et al. A global systematic review and meta-analysis on correlation between biofilm producers and non-biofilm producers with antibiotic resistance in uropathogenic *Escherichia coli*. *Microb Pathog*. 2022;164:105412. DOI:10.1016/j.micpath.2022.105412
- González MJ, Da Cunda P, Notejane M, et al. Fosfomycin tromethamine activity on biofilm and intracellular bacterial communities produced by uropathogenic *Escherichia coli* isolated from patients with urinary tract infection. *Pathog Dis*. 2019;77(3):ftz022. DOI:10.1093/femspd/ftz022
- Dzib-Baak HE, Uc-Cachón AH, Dzul-Beh AJ, et al. Efficacy of fosfomycin against planktonic and biofilm-associated MDR uropathogenic *Escherichia coli* clinical isolates. *Trop Med Infect Dis*. 2022;7(9):235. DOI:10.3390/tropicalmed7090235
- Falagas ME, Maraki S, Karageorgopoulos DE, et al. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) Enterobacteriaceae isolates to fosfomycin. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(3):240-3. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2009.10.019
- Mezzatesta ML, La Rosa G, Maugeri G, et al. In vitro activity of fosfomycin trometamol and other oral antibiotics against multidrug-resistant uropathogens. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49(6):763-6. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2017.01.020
- Falagas ME, Vouloumanou EK, Togiag AG, et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(9):1862-77. DOI:10.1093/jac/dkq237
- Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al.; Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. 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(5):e103-20. DOI:10.1093/cid/ciq257
- Cai T, Tamanini I, Tascini C, et al. Fosfomycin trometamol versus comparator antibiotics for the treatment of acute uncomplicated urinary tract infections in women: A systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2020;203(3):570-8. DOI:10.1097/JU.0000000000000620
- Wang T, Wu G, Wang J, et al. Comparison of single-dose fosfomycin tromethamine and other antibiotics for lower uncomplicated urinary tract infection in women and asymptomatic bacteriuria in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):106018. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.106018
- Trevino SE, Babcock HM, Henderson JP, et al. Perceptions and behaviours of infectious diseases physicians when managing urinary tract infections due to MDR organisms. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(12):3397-400. DOI:10.1093/jac/dkv271
- Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, van Duin D. Experience with fosfomycin for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(11):5744-8. DOI:10.1128/AAC.00402-12
- Seroy JT, Grim SA, Reid GE, et al. Treatment of MDR urinary tract infections with oral fosfomycin: A retrospective analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(9):2563-8. DOI:10.1093/jac/dkw178
- Qiao LD, Zheng B, Chen S, et al. Evaluation of three-dose fosfomycin tromethamine in the treatment of patients with urinary tract infections: An uncontrolled, open-label, multicentre study. *BMJ Open*. 2013;3(12):e004157. DOI:10.1136/bmjopen-2013-00415
- Giancola SE, Mahoney MV, Hogan MD, et al. Assessment of fosfomycin for complicated or multidrug-resistant urinary tract infections: Patient characteristics and outcomes. *Chemotherapy*. 2017;62(2):100-4. DOI:10.1159/000449422
- Matthews PC, Barrett LK, Warren S, et al. Oral fosfomycin for treatment of urinary tract infection: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):556. DOI:10.1186/s12879-016-1888-1
- Konwar M, Gogtay NJ, Ravi R, et al. Evaluation of efficacy and safety of fosfomycin versus nitrofurantoin for the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection (UTI) in women – a systematic review and meta-analysis. *J Chemother*. 2022;34(3):139-48. DOI:10.1080/1120009X.2021.1938949
- Derington CG, Benavides N, Delate T, Fish DN. Multiple-dose oral fosfomycin for treatment of complicated urinary tract infections in the outpatient setting. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(2):ofaa034. DOI:10.1093/ofid/ofaa034
- Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, et al. Effect of 5-day nitrofurantoin vs single-dose fosfomycin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319(17):1781-9. DOI:10.1001/jama.2018.3627
- Ten Doesschate T, van Haren E, Wijma RA, et al. The effectiveness of nitrofurantoin, fosfomycin and trimethoprim for the treatment of cystitis in relation to renal function. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(10):1355-60. DOI:10.1016/j.cmi.2020.03.001
- Soto SM, Smithson A, Martinez JA, et al. Biofilm formation in uropathogenic *Escherichia coli* strains: relationship with prostatitis, urovirulence factors and antimicrobial resistance. *J Urol*. 2007;177(11):365-8. DOI:10.1016/j.juro.2006.08.081
- Gardiner BJ, Mahony AA, Ellis AG, et al. Is fosfomycin a potential treatment alternative for multidrug-resistant gram-negative prostatitis? *Clin Infect Dis*. 2014;58(4):e101-5. DOI:10.1093/cid/cit704
- Ongün S, Aslan G, Avkan-Oguz V. The effectiveness of single-dose fosfomycin as antimicrobial prophylaxis for patients undergoing transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Urol Int*. 2012;89(4):439-44. DOI:10.1159/000342370
- Zhanel GG, Zhanel MA, Karlowsky JA. Oral fosfomycin for the treatment of acute and chronic bacterial prostatitis caused by multidrug-resistant *Escherichia coli*. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2018;2018:1404813. DOI:10.1155/2018/1404813
- Marino A, Stracquadanio S, Bellanca CM, et al. Oral fosfomycin formulation in bacterial prostatitis: New role for an old molecule—brief literature review and clinical considerations. *Infect Dis Rep*. 2022;14(4):621-34. DOI:10.3390/idr14040067
- Los-Arcos I, Pigrau C, Rodríguez-Pardo D, et al. Long-term fosfomycin-tromethamine oral therapy for difficult-to-treat chronic bacterial prostatitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60:1854-8. DOI:10.1128/AAC.02611-15
- Karaiskos I, Galani L, Sakka V, et al. Oral fosfomycin for the treatment of chronic bacterial prostatitis. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:1430-7. DOI:10.1093/jac/dkz015
- Bouillier K, Zayet S, Lalloz PE, et al. Efficacy and safety of oral fosfomycin-trometamol in male urinary tract infections with multidrug-resistant Enterobacteriales. *Antibiotics*. 2022;11:198. DOI:10.3390/antibiotics11020198
- Magri V, Boltri M, Cai T, et al. Multidisciplinary approach to prostatitis. *Arch Ital Urol Androl*. 2019;90(4):227-48. DOI:10.4081/aiua.2018.4.227

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.04.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.09.2023



OMNIDOCTOR.RU