

Современные клинические рекомендации по неосложненной инфекции мочевых путей

9 февраля 2023 г. в рамках XVII Всероссийской научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2023» состоялся симпозиум «Современные клинические рекомендации по неосложненной инфекции мочевых путей», организованный при поддержке компании «Замбон Фарма». Ведущие зарубежные и российские эксперты акцентировали внимание участников симпозиума на актуальных подходах к медикаментозному лечению цистита в условиях растущей антибиотикорезистентности, целесообразности применения фосфомицина трометамола в терапии неосложненной инфекции мочевых путей.

Международные рекомендации по лечению цистита

Томмазо КАЙ, д.м.н., и.о. заведующего отделением урологии регионального госпиталя Санта Кьяра-Тренто, член правления Европейской секции по инфекциям в урологии Европейской урологической ассоциации (European Association of Urology – EAU), сфокусировал свое выступление на рациональной терапии неосложненного цистита в эпоху кризиса антимикробных препаратов с учетом международных рекомендаций, которую можно использовать в повседневной клинической практике.

Томмазо Кай сравнил лечение неосложненной инфекции мочевых путей (ИМП) с матчем по регби, где врач – это тренер, а бактерии – соперники. Успех матча зависит от анализа возможностей соперника и выбора правильной команды.

Проблема антимикробной резистентности наносит серьезный ущерб многим пациентам в разных странах мира. По данным, представленным докладчиком, в Европе к 2050 г. ежегодная смертность от антибиотикорезистентности может достигнуть 390 тыс. человек. Эта драматичная ситуация связана как с увеличением продолжительности жизни и количества возрастных пациентов с соматическими заболеваниями, так и с резким ростом устойчивости уропатогенов к антимикробным препаратам. Учитывая, что новых антибиотиков на рынке появляется очень мало, остро встает вопрос поиска

эффективных подходов к лечению инфекций мочевых путей.

Томмазо Кай представил выводы проведенного совместно с соавторами систематического обзора 19 исследований по диагностике и лечению неосложненной ИМП, сделав акцент на месте антибиотикотерапии неосложненного цистита в программах рационального использования антимикробных препаратов – так называемых antimicrobial stewardship. Он констатировал, что нецелесообразное использование антибиотиков связано с селекцией устойчивых к антимикробным препаратам микроорганизмов, колонизирующих или инфицирующих мочевыводящие пути, поэтому лечение антибиотиками неосложненной ИМП должно проводиться с учетом принципа antimicrobial stewardship. Это означает, что антимикробную терапию следует назначать только при наличии симптомов со стороны мочевых путей и отсутствии вагинальной инфекции. Антибактериальный препарат, его дозировка и график приема должны быть выбраны в соответствии с международными рекомендациями. Особое внимание следует уделять рациональному лечению бессимптомной бактериурии. Лечение бессимптомной бактериурии должно назначаться только беременным и лицам перед проведением эндоурологических вмешательств. Так, например, в рекомендациях Европейской урологической ассоциации

предлагается проводить терапию бессимптомной бактериурии только беременным женщинам и пациентам исключительно в случае проведения им урологических манипуляций с повреждением слизистой оболочки. Во всех остальных случаях лечение бессимптомной бактериурии абсолютно бесполезно и даже опасно развитием бактериальной резистентности. Более того, у пациентов с рецидивирующей ИМП (РИМП) лечение бессимптомной бактериурии может стимулировать развитие рецидивов. Таким образом, правильный подход к ведению пациентов с бессимптомной бактериурией – важный шаг в соблюдении принципов рационального использования антимикробных препаратов. Ведение пациентов с симптомами острого цистита предполагает применение эмпирической и обоснованной антибактериальной терапии. Рекомендации EAU предлагают назначать в качестве первой линии терапии фосфомицина трометамол в дозе 3 г однократно или, альтернативно, нитрофурантоин 100 мг два раза в день в течение пяти дней либо пивмезцилилам 400 мг три раза в день в течение трех – пяти дней. Пациенткам с неосложненным циститом не рекомендуется использовать фторхинолоны или аминопенициллины.

В проведенном систематическом обзоре и метаанализе сравнивали эффективность и безопасность фосфомицина трометамола и других антибиотиков при лечении пациенток с острым неосложненным циститом¹. Было показано, что однократная доза фосфомицина трометамола не усту-



Симпозиум компании «ЗАМБОН ФАРМА»

пает препаратам сравнения с точки зрения клинической и микробиологической эффективности. Установлено, что применение фосфомицина трометамола также ассоциируется с высокой комплаентностью пациенток.

Результаты многоцентрового исследования REWIND, включившего данные 50 тыс. пациентов из Италии, Бельгии, России и Бразилии, показали, что фосфомицина трометамол является наиболее часто назначаемым антибиотиком при терапии ИМП в условиях реальной клинической практики.

Исследование SURF было посвящено оценке чувствительности уропатогенов к фосфомицину и другим антибиотикам. В этом перекрестном исследовании были собраны последовательные изоляты из мочи негоспитализированных женщин с инфекцией нижних мочевых путей (ИНМП) в 20 центрах Бельгии, Великобритании, Италии, Испании и России. Установлено, что *Escherichia coli* является наиболее частым уропатогеном, который высокочувствителен к фосфомицину. Кроме того, была продемонстрирована активность фосфомицина трометамола в отношении более чем 90% изолятов *E. coli*, резистентных к цефалоспорином. Докладчик особо подчеркнул тот факт, что фосфомицина трометамол следует использовать при продукции бета-лактамаз расширенного спектра и в случае наличия мультирезистентных бактерий у амбулаторных больных.

Томмазо Кай представил участникам симпозиума еще не опубликованные данные проведенного им с соавторами исследования эпидемиологических особенностей резистентности внебольничных уропатогенов, выделенных у женщин с ИМП, с акцентом на фосфомицина трометамол. Цель исследования заключалась в оценке уровня резистентности к фосфомицину трометамолу у изолятов, выделенных у амбулаторных женщин с симптомами ИМП в течение шести лет, при помощи многоцентрового перекрестного исследования.

Все образцы мочи, собранные в трех крупных лабораториях Италии, были ретроспективно проанализированы за период с января 2015 г. по декабрь 2020 г. Для оценки резистентности к фосфомицину использовали автоматизированную систему Vitek II.

Всего за период наблюдения было собрано и проанализировано 7289 проб мочи. Наиболее часто выделяемым патогеном была *E. coli* (79,9%). За шесть лет исследования уровень резистентности к фосфомицину оставался низким и составил 9,7%. В течение периода исследования между тремя лабораториями не было зарегистрировано статистически значимой разницы ($p=0,53$) и значительного роста. На основании полученных данных было сделано заключение, что уропатогены, выделенные от женщин с циститом, остаются высокочувствительными к фосфомицину трометамолу на протяжении шести лет исследования, подтверждая актуальность международных руководств, рекомендующих фосфомицина трометамол в качестве препарата первой линии терапии острого неосложненного цистита у женщин. В завершение выступления Томмазо Кай сформулировал несколько итоговых комментариев по рациональному ведению пациенток с неосложненным циститом в условиях клинической практики, обозначенных в рекомендациях Европейской урологической ассоциации. Они включают обсуждение с микробиологом локального состояния антибиотикорезистентности, правильную оценку состояния пациента и факторов риска, связанных с бактериями, учет фармакологических и фармакокинетических характеристик антибиотиков, отсутствие чрезмерного использования антибиотиков при лечении острого неосложненного цистита.

Рациональный выбор антибиотика основан на знании микробиологических данных об уровне антибиотикорезистентности (нельзя использовать фторхинолоны или другие классы антибиотиков, если уровень рези-

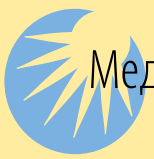
стентности к ним превышает 15%), характеристике пациента (учитывать предшествующую антибиотикотерапию и наличие ИМП в анамнезе), использовании антибиотиков только при установленном клиническом диагнозе ИМП (не лечить бессимптомную бактериурию).

Приоритет следует отдавать антибиотикам с высокой активностью в отношении распространенных уропатогенов, с минимальной резистентностью, с лучшим фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем для достижения высокой концентрации в месте действия (моче), с хорошей переносимостью и документально подтвержденной клинической эффективностью, а также с высокой эффективностью даже при однократном использовании.

Томмазо Кай сравнил два основных антибиотика для лечения острого неосложненного цистита – фосфомицина трометамол и нитрофурантоин. Оба антибиотика активны в отношении основных уропатогенов, обладают минимальной резистентностью и хорошим фармакокинетическим/фармакодинамическим профилем для достижения высокой концентрации в месте действия (моче). Разница между ними заключается в том, что фосфомицина трометамол по сравнению с нитрофурантоином обладает лучшей переносимостью и доказанной клинической эффективностью, что обуславливает более высокую комплаентность пациентов. Немаловажным является и тот факт, что фосфомицина трометамол эффективен даже при однократном разовом приеме, способствуя снижению риска формирования резистентности.

«Если вновь провести аналогию с матчем по регби, то в лечении инфекций мочевых путей побеждает команда, состоящая из эффективного и безопасного антибиотика, корректной оценки пациента, соблюдения международных рекомендаций и стратегии рационального использования антибактериальных препаратов», – подчеркнул докладчик в заключение выступления.

¹ 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): 570–578.

**Российские клинические рекомендации по бактериальному циститу**

По словам д.м.н., профессора, заведующей группой инфекционно-воспалительных заболеваний и клинической фармакологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала НМИЦ радиологии Минздрава России, председателя МОО «Рациональная фармакотерапия в урологии», председателя Московского общества урологов Тамары Сергеевны ПЕРЕПАНОВОЙ, сегодня в распоряжении урологов есть обновленные клинические рекомендации «Цистит у женщин» Минздрава России и Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов», в которых дано определение бактериального цистита.

Бактериальный цистит – это инфекционно-воспалительный процесс в стенке мочевого пузыря, локализующийся преимущественно в слизистой оболочке.

Начиная с 1997 г. в России регулярно проводятся исследования структуры возбудителей внебольничных ИМП и их чувствительности к антибиотикам (УТИАР 1–3, АРМИД, АРИМБ, ДАРМИС). Кроме того, российские центры участвуют в международных исследованиях. В исследовании NoDARS (Northern Dimension Antibiotic Resistance Study of Urinary Tract Infection) за период с 2015 по 2017 г. было проанализировано 775 изолятов *E. coli*, выделенных из 1278 образцов мочи пациенток с неосложненной ИМП из России, Германии, Финляндии, Латвии, Польши, Швеции. Согласно полученным данным, резистентность уропатогенной *E. coli* к фосфомицину в России не превышала 1%. Общий уровень резистентности к фосфомицину составил 1,3%, не превышая 3,4% в отдельных странах-участницах исследования.

Результаты исследования SURF продемонстрировали, что при диско-диффузном методе только три препарата (нитрофурантоин макрокристаллический, фосфомицин и мециллинам) были активны против более 90% изолятов *E. coli*, с уровнем резистентности 1,5; 3,6; 8,2% соответственно². Профессор Т.С. Перепанова уточнила, что из этих препаратов в России зарегистрирован только фосфомицин трометамол.

В исследовании ДАРМИС-2018 было установлено, что основным возбудителем внебольничной ИМП является *E. coli*, которую выявляли у 69,4% взрослых пациентов, у 77% детей и подростков и у 73,6% беременных. Реже встречалась *Klebsiella pneumoniae*, которую выявляли в различных субпопуляциях пациентов в 11,5; 6,4 и 10,4% случаев соответственно. Наибольшую чувствительность изоляты *E. coli* проявляли к фосфомицину (98,4%) и нитрофурантоину (97,9%). Было показано, что частота продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) при неосложненной ИМП составляет 26,8%, при осложненной ИМП – 32,9%.

В феврале текущего года стартовало исследование ДАРМИС-2023 (динамика антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в различных субпопуляциях), которое продлится до ноября 2023 г. включительно. На основании его результатов будут разрабатываться очередные клинические рекомендации.

Выработку ферментов БЛРС инaktivируют пенициллины, цефалоспорины, азтреонам. Ассоциированная (коллатеральная) резистентность отмечается к фторинолонам, аминогликозидам, котримоксазолу. Только карбапенемы

не инактивируют БЛРС, однако их применение сопряжено с резистентностью к ним энтеробактерий. БЛРС продуцируется штаммами *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*.

Исследование SENTRY, проведенное S.J. Arends и соавт. (2019), показало, что выработка бета-лактамаз расширенного спектра действия снижает чувствительность к цефтриаксону с 100 до 0%, к цефазолину – с 95 до 0%, к ципрофлоксацину – с 85 до 20%.

Восходящий (уретральный) путь инфицирования нижних мочевыводящих путей обусловлен как анатомическими особенностями у женщин, так и факторами вирулентности основного возбудителя – уропатогенной *E. coli*. Необходимым условием развития ИМП является колонизация и адгезия значительного количества бактерий к поверхности уротелиальных клеток и последующая возможная инвазия в зонтичные клетки поверхностного слоя уротелия мочевого пузыря (МП). Адгезия микроорганизмов к уроэпителиальным клеткам возможна вследствие разрушения или изменения защитного мукополисахаридного слоя эпителия мочевого пузыря, нарушения кровообращения в стенке МП, повышенной экспрессии рецепторов для бактериальной адгезии на клетках мембраны, снижения выработки антимикробных пептидов.

Для острого бактериального цистита характерно острое начало. Диагноз устанавливается на основании жалоб на частое болезненное мочеиспускание малыми порциями мочи, резь и боль при мочеиспускании, отсутствие обильных выделений из влагалища (для чего необходим осмотр наружных половых органов) и др. Для объективной оценки симптомов заболевания в клинических рекомендациях предложена количественная шкала оценки симптомов острого цистита (ACSS). Шкала ACSS состоит из

² Tutone M., Johansen T.E.B., Cai T., et al. Susceptibility and resistance to Fosfomycin and other antimicrobial agents among pathogens causing lower urinary tract infections: findings of the SURF study. Int. J. Antimicrob. Agents. 2022; 59 (5): 106574.



Симпозиум компании «ЗАМБОН ФАРМА»

18 вопросов, на которые пациентка отвечает самостоятельно. Вопросы разделены на четыре категории: а) о характерных симптомах (1–6); б) для дифференцированного диагноза (7–10); в) о качестве жизни (11–13); г) дополнительные вопросы об основном заболевании. Пороговое значение 6 баллов при оценке характерных симптомов имеет чувствительность 97,4% и специфичность 86,7% в отношении прогнозирования острого цистита.

При проведении физикального осмотра рекомендуется обращать внимание на болезненность при пальпации в надлобковой области в проекции мочевого пузыря. При локальном осмотре промежности отмечают анатомические изменения, наличие или отсутствие высыпаний на слизистой оболочке, кондилом, при пальцевом влагалищном исследовании – на состояние мочеиспускательного канала.

При остром неосложненном цистите проводится общий анализ мочи, хотя он не обладает высокой диагностической эффективностью. В качестве альтернативы общему анализу мочи может быть выполнен анализ с помощью тест-полосок – положительный тест на нитраты и лейкоцитарную эстеразу. Пациентам с острым неосложненным циститом при первичной диагностике не рекомендуется бактериологическое исследование мочи в связи с минимальным увеличением диагностической точности и длительностью исследования.

Проведение бактериологического исследования мочи должно выполняться при подозрении на пиелонефрит, при персистирующих симптомах, а также при осложненном или рецидивирующем цистите. Бактериологическое исследование влагалищного содержимого проводят для выявления этиологических

уропатогенов и инфекций, передаваемых половым путем.

При остром цистите лечение направлено на достижение длительного клинического результата, в то время как целями лечения при рецидивирующем цистите являются улучшение качества жизни больного, профилактика рецидивов, профилактика и лечение осложнений, увеличение безрецидивного периода.

Пациентам с острым циститом рекомендуется назначать эмпирическую антибактериальную терапию. При выборе конкретного antimicrobial препарата следует учитывать не только его максимальную активность в отношении основных уропатогенов, но и минимальный процент резистентности, оптимальный фармакокинетический профиль, хорошую переносимость, документированную клиническую эффективность.

Все эти качества присущи фосфомицину трометамолу. Не случайно фосфомицин трометамол является препаратом первого выбора для лечения острого бактериального цистита. Фосфомицин трометамол назначают в дозе 3 г однократно, что позволяет значительно уменьшить риск развития антибиотикорезистентности. Поскольку концентрация в моче фосфомицина трометамола в дозе 3 мг в 70–552 раза выше, чем минимальная ингибирующая концентрация основных уропатогенов, эффективность терапии ИНМП гарантирована.

В исследовании по оценке активности фосфомицина трометамола и других антибиотиков против уропатогенов с множественной устойчивостью было показано, что фосфомицин трометамол демонстрирует высокие показатели чувствительности в отношении *P. mirabilis* (100%), карбапенема-

зопродуцирующих *K. pneumoniae* (82%) и БЛРС-продуцирующей *E. coli* (100%), вызывающей ИМП³. Согласно метаанализу 21 рандомизированного клинического исследования, фосфомицин характеризуется высоким уровнем антимикробной активности против БЛРС-продуцентов *E. coli* как внебольничных, так и госпитальных штаммов, а также против *Klebsiella spp.* и *Enterobacterales*⁴.

Результаты систематического обзора и метаанализа, проведенного Т. Саи и соавт. (2019), позволили авторам сделать вывод, что фосфомицин трометамол демонстрирует аналогичную антимикробным препаратам сравнения клинико-микробиологическую эффективность и безопасность, при этом одна доза фосфомицина трометамола переносится лучше, чем препараты сравнения, применяемые в течение нескольких дней⁵. Благоприятные фармакологические характеристики позволяют считать фосфомицин трометамол препаратом первого выбора в терапии ИНМП.

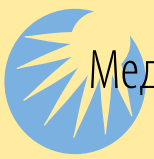
В Федеральных клинических рекомендациях 2022 г. фосфомицин трометамол в дозе 3 мг внутрь однократно указан как препарат первого выбора для лечения острого бактериального цистита с высоким уровнем убедительности доказательности (1А). Препаратами выбора также являются фуразидин, фуразидина калиевая соль с магнезия гидрокарбонатом и нитрофурантоин микрокристаллический в дозах, соответствующих инструкции к препарату. В качестве альтернативы рекомендуется назначение цефиксима и нифуратела. С 2019 г. не рекомендованы препараты группы хинолонов (фторхинолоны).

При наличии двух обострений в течение полугода или трех обострений в течение года говорят о ре-

³ Mezzatesta M., La Rosa G., Maugeri G., et al. In vitro activity of fosfomycin trometamol and other oral antibiotics against multidrug-resistant uropathogens. *Antimicrob. Agents.* 2017; 49 (6): 763–766.

⁴ Fologos M., Vouloumonou E., Toglou A., et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Antimicrob. Chemotherapy.* 2010; 65: 1862–1877.

⁵ Cai T., Tamanini I., Tascini C., et al. Fosfomycin trometamol versus comparator antibiotics for the treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review and meta-analysis. *J. Urol.* 2020; 203 (3): 570–578.



цидивирiuющем цистите. Важную роль в патогенезе РИМП играют внутриклеточные бактериальные сообщества.

Стратегия ведения пациенток с РИМП предусматривает применение поведенческих методов (снижение сексуальной активности, мочеиспускание и подмывание после коитуса, обильное питье и др.), антимикробных и неантимикробных методов профилактики.

Пациенткам с рецидивирующим циститом рекомендуется назначение фосфомицина трометамола в дозе 3 мг один раз через 10 дней в течение трех месяцев с целью лечения и профилактики обострения. Неантимикробная профилактика рецидивов цистита включает: инстилляцию в мочевой пузырь протектора вязкоэластичного стерильного для слизистой МП, содержащего гиалуроновую кислоту, вне стадии обострения; иммунопрофилактику лиофилизированным

лизатом бактерий *E. coli* по одной капсуле в день (три месяца); прием фитотерапевтического препарата, содержащего золототысячник, корень любистока, листья розмарина, в дозе 2 г три раза в день (три месяца). Женщинам в постменопаузе рекомендуется назначение вагинальной эстроген-заместительной терапии для уменьшения выраженности симптомов и улучшения качества жизни.

Важно отличать бессимптомную бактериурию от симптоматической ИНМП. Асимптоматическая бактериурия (АСБ) диагностируется в случае выделения одного или более видов бактерий, растущих в моче, в количестве $> 10^5$ КОЭ/мл, независимо от наличия пиурии, в отсутствие признаков и симптомов, присущих ИМП. Следует помнить, что бессимптомная бактериурия (комменсальная колонизация) может защищать от суперинфекции вирулентными уропатогенами. В то

же время необоснованное антимикробное лечение АСБ способствует селекции антибиотикорезистентных микроорганизмов, поэтому лечение АСБ рекомендуется проводить только в случае доказанной пользы для пациента.

Согласно отечественным клиническим рекомендациям, антибактериальное лечение АСБ целесообразно назначать только беременным женщинам и пациентам перед эндурологическими операциями с повреждением слизистой оболочки мочевых путей. В качестве препарата первого выбора беременным рекомендуется назначать фосфомицина трометамол в дозе 3 г однократно или через каждые 10 дней в течение трех месяцев. Препаратами выбора также являются цефиксим в дозе 400 мг/сут в течение пяти дней или амоксициллин/клавулановая кислота в дозе 625 мг через 12 часов в течение трех – пяти дней.

Фармакокинетический профиль фосфомицина. Новые факты

Как отметил д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии РУДН, заместитель главного врача по терапии ГКБ № 24 ДЗ г. Москвы Сергей Кенсаринovich ЗЫРЯНОВ, при решении вопроса о медикаментозном лечении ИМП необходимо делать выбор в пользу эффективного и безопасного антибактериального препарата, обладающего оптимальными фармакокинетическим и фармакодинамическим профилями. Оптимальный фармакокинетический профиль обуславливает формирование стабильно высоких концентраций антибиотика в моче и стенках мочевыводящих путей, длительный период полувыведения, минимальный метаболизм и минимальную степень

связывания с белками плазмы крови. Оптимальный фармакодинамический профиль обеспечивает минимальные системные эффекты антибиотика и минимальное влияние на нормальную микрофлору. Фосфомицин – низкомолекулярное (138 г/моль), высокополярное производное фосфановой кислоты. Исходные формы включали фосфомицин кальций для перорального применения и двунариевую соль фосфомицина для парентерального применения. С целью повышения биодоступности лекарственного средства был создан так называемый современный стандарт пероральной формы – фосфомицина трометамол/ трометамин. Следует учитывать тот факт, что пища снижает биодоступность молекулы (в среднем

30 против 37%), поэтому препарат оптимально принимать натощак. Фосфомицин широко распределяется в тканях организма – объем распределения в среднем составляет 136 литров. В исследовании J.R. Ramos и соавт. (2019) было показано, что концентрация фосфомицина в легких достигала 50%, в подкожной жировой клетчатке – 40%, в костях – 20%, в спинномозговой жидкости – 65%⁶. При этом фосфомицин не связывается с белками плазмы (0%), что делает его безопасным в плане риска межлекарственного взаимодействия. В другом фармакологическом исследовании оценивали пероральный путь введения фосфомицина трометамола и парентеральный путь введения фосфомицина в виде динатриевой соли⁷. Все оцениваемые молекулы были сопоставимы по создаваемым высоким концентрациям в моче.

⁶ Ruiz Ramos J., Lleti M.S. Fosfomycin in infections caused by multidrug-resistant Gram-negative pathogens. Rev. Esp. Quimioter. 2019; 32 (1): 45–54.

⁷ Lopez-Montesinos I., Horcajada J.P. Oral and intravenous fosfomycin in complicated urinary tract infections. Rev. Esp. Quimioter. 2019; 32 (1): 37–44.



Симпозиум компании «ЗАМБОН ФАРМА»

Таким образом, фармакокинетические преимущества фосфомицина, в частности способность к активному проникновению в ткани в условиях воспаления и создание высоких концентраций в моче при отсутствии метаболизма в печени и связи с белками плазмы, обуславливают его клиническую эффективность и хороший профиль безопасности, а однократный прием и хорошая переносимость – высокий комплаенс.

Стандартный режим приема фосфомицина при острых инфекциях мочевого тракта – 3 г однократно, при РИМП – 3 г один раз в 10 дней, в том числе у беременных женщин. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании N. Rudenko и соавт. (2005) продемонстрированы эффективность и безопасность применения фосфомицина в дозе 3 г один раз в 10 дней в течение шести месяцев у беременных. Фосфомицин с данным режимом дозирования включен в клинические рекомендации США, Канады, Европы и России.


Профессор С.К. Зырянов сделал акцент на эффективности применения фосфомицина в качестве средства для проведения интраоперационной антибиотикопрофилактики. Как известно, микробная контаминация тканей операционной раны неизбежна. Критический уровень контаминации составляет 10^5 КОЕ микроорганизмов на 1 г

ткани, следовательно, задача антибиотикопрофилактики – снизить уровень контаминации ниже критического, чтобы предотвратить развитие инфекционного процесса. Антибиотики следует вводить до начала операции, потому что на момент окончания операции микроорганизмы оказываются включенными в стустки фибрина, куда антибиотики плохо проникают. Например, фосфомицина трометамол следует назначать за 2,5–3 часа до ее начала, поскольку именно через 2,5–3 часа после перорального приема достигается его максимальная концентрация в тканях организма.

Важное уточнение было внесено в рекомендации Европейского общества урологов 2022 г. В них не рекомендуется использовать фторхинолоны в качестве периоперационной антибиотикопрофилактики из-за высокой резистентности к ним микроорганизмов.

В нашей стране резистентность уропатогенной *E. coli* к ципрофлоксацину достигает 50%, в то же время *E. coli* демонстрирует высокую чувствительность к фосфомицину, которая составляет 97–98%. Эффективность применения фосфомицина для антибиотикопрофилактики инфекционных осложнений после проведения трансректальной биопсии предстательной железы подтверждена результатами целого ряда исследований^{8–10}.

Исследование A.F. Di Stefano и соавт. (2021) было посвящено оценке фармакокинетического профиля фосфомицина в плазме и моче, а также количественному определению в ткани простаты и семенных пузырьках после однократного и двукратного применения фосфомицина у здоровых мужчин. В исследовании участвовали 24 здоровых добровольца в возрасте от 40 до 70 лет, которые в первый день получали фосфомицин в дозе 3 г однократно, затем после отмывочного периода (48 часов) на третий день вновь получали фосфомицин 3 г однократно и повторно – на четвертый день. Результаты исследования подтверждают предположение о более высокой эффективности применения двух доз фосфомицина для использования в периоперационной антибиотикопрофилактике при трансректальной биопсии простаты. Назначение высокой дозы позволяет увеличить тканевую пенетрацию фосфомицина. Полученные данные подтвердили отличную переносимость препарата. Результаты исследования были представлены в регуляторные органы в октябре 2021 г., и данное показание было одобрено уже в июне 2022 г. «Изучение фармакокинетики помогает нам понять свойства препарата и достичь новых высот в нашей работе», – пояснил профессор С.К. Зырянов в завершение выступления.

фосфомицина трометамолом, позволяющая использовать этот препарат для оказания помощи беременным женщинам. Фосфомицина трометамол включен в европейские и отечественные клинические рекомендации в качестве препарата первого выбора для лечения неосложненной ИМП. 

Заключение

Эксперты подробно рассмотрели особенности фармакокинетики и спектр антимикробной активности антибактериального препарата фосфомицина трометамола, проанализировали его доказатель-

ную базу. По результатам многочисленных исследований, фосфомицина трометамол продемонстрировал высокую эффективность, хорошую переносимость и удобство применения. Отмечена безопасность терапии

⁸ Cai T., Gallelli L., Cocci A., et al. Antimicrobial prophylaxis for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: fosfomycin trometamol, an attractive alternative. *World J. Urol.* 2017; 35 (2): 221–228.

⁹ Noreikaite J., Jones P., Fitzpatrick J., et al. Fosfomycin vs. quinolone-based antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018; 21 (2): 153–160.

¹⁰ Roberts M., Scott S., Harris P.N., et al. Comparison of fosfomycin against fluoroquinolones for transrectal prostate biopsy prophylaxis: an individual patient-data meta-analysis. *World J. Urol.* 2018; 36 (3): 323–330.