

ЕФЕКТИВНІСТЬ ФОСФОМІЦИНУ ТРОМЕТАМОЛА В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ТА ХРОНІЧНИЙ НЕУСКЛАДНЕНИЙ ЦИСТИТ

I.I. Лапчинська, А.Є. Громова

Українська військово-медична академія, Київ

Резюме. Результати проведених досліджень свідчать, що монотерапія фосфоміцину трометамолом (пероральний прийом 3 г одноразово при гострому та по 3 г дворазово з проміжком 24 год при хронічному циститі) високоефективна у хворих без вираженої супутньої патології і ускладнень.

Ключові слова: гострий та хронічний цистит, антибактеріальна терапія, фосфоміцину трометамол, Монурал.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОСФОМИЦИНА ТРОМЕТАМОЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ И ХРОНИЧЕСКИМ НЕОСЛОЖНЕННЫМ ЦИСТИТОМ

И.И. Лапчинская, А.Е. Громова

Резюме. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что монотерапия фосфоміцина трометамолом (пероральный прием 3 г однократно при остром цистите или по 3 г дважды с промежутком 24 ч при хроническом цистите) высокоэффективна у пациентов без выраженной сопутствующей патологии и осложнений.

Ключевые слова: острый и хронический цистит, антибактериальная терапия, фосфоміцина трометамол, Монурал.

EFFICACY OF FOSFOMYCIN TROMETAMOL APPLICATION IN PATIENTS WITH ACUTE AND CHRONIC UNCOMPLICATED CYSTITIS

I.I. Lapchynska, A.Ye. Gromova

Summary. The results of conducted study evidenced, that monotherapy with fosfomycin trometamol (3 g once in acute cystitis and twice with intervals 24 hours in chronic cystitis per os) was highly effective in patients without concomitant diseases and complications.

Key words: acute and chronic cystitis, antibacterial therapy, fosfomycin trometamol, Monural.

Адреса для листування:

Лапчинська Інна Ігорівна

01016, Київ, вул. Госпітальна, 18

Українська військово-медична академія МО України

ВСТУП

Інфекції сечових шляхів (ІСШ) належать до найбільш розповсюджених захворювань в амбулаторній та госпітальній практиці [1]: частота виникнення їх у жінок віком від 20 до 40 років складає 25–35%; щорічно у 20–30% жінок виникає 1 та більше епізодів циститу; частота виникнення гострого циститу складає 0,5–0,7 епізоду захворювання на 1 жінку на рік [6]. В США для лікування хворих з неускладненими ІСШ щорічно витрачають майже 1 млрд доларів США [6]. Основним етіологічним фактором циститу є *Escherichia coli* — біля 80% випадків [1–4, 6]. Існує 2 чинника, які необхідно враховувати в клінічній практиці при виборі раціональної антибіотикотерапії, спрямованої на елімінацію цього мікроорганізму із сечових шляхів — патогенний потенціал штамів *Escherichia coli* (адгезія до клітин уротелію та здатність до проліферації в сечі) та зростаюча розповсюдженість штамів збудника, які резистентні до багатьох антибактеріальних препаратів. Так, за даними K.G. Naber і F. NeilJohnson [6], розповсюдженість резистентних до ампіциліну штамів *Escherichia coli* досягає 33,3%, до триметоприму — 20,3%, до ко-тримоксазолу — 18,4%, до нітроксоліну — 94,1%. Тому необхідним є пошук нових антибіотиків, що мають високу активність у відношенні до уропатогенних штамів *Escherichia coli* та інших етіологічних агентів циститу, а також розробка нових схем застосування цих препаратів в клінічній практиці.

При виборі антибактеріального препарату для лікування хворих на гострий та хронічний цистит враховують такі критерії [4]:

- антимікробна активність у відношенні до ймовірних збудників циститу;
- фармакокінетичні властивості антибактеріального препарату (утворення високої концентрації в сечі при прийомі 1–2 рази на день);
- високий профіль безпечності антибактеріального препарату;
- мінімальний вплив на мікрофлору кишечника та піхви;
- прийнятна ціна препарату.

За даними Л.С. Страчунського та співавторів [4], призначення таким хворим короткотривалої антибактеріальної терапії має ряд переваг — висока комплайентність лікування, менша вартість, низька частота побічних реакцій; зниження селекції резистентних штамів мікроорганізмів.

Саме такі властивості має фосфоміцину трометамол, який був вперше отриманий у 1969 р. в Іспанії (К.Р. Hendlin та співавт.) з культури *Streptomyces spp.* і в цьому ж році синтезований хімічно (J.F. Cristensen та співавт.). За хімічною

структурою — це низькомолекулярна сполука (2R-unc)-(3-метилоксираніл) фосфонова кислота [1, 2].

Фосфоміцину триметамол — високоефективний засіб для елімінації збудників ІСШ за рахунок кількох механізмів дії:

- бактерицидного (препарат, як структурний аналог фосфоенола пірувату, вступає у конкурентну взаємодію та незворотно інгібує фермент М-ацетилглюкозаміно-3-о-енолпірувілтрансферазу, який каталізує перший етап біосинтезу пептидоглікану — основного компоненту клітинної стінки бактерій [3]);
- антиадгезивного (запобігання адгезії уропатогенних штамів бактерій на клітини уротелію);
- інгібування процесу утворення фімбрії у бактерій;
- модулювання лектинофагоцитозу.

Фосфоміцину триметамол, який застосовують виключно перорально, виводиться через нирки шляхом клубочкової фільтрації. Препарат не викликає перехресної резистентності з іншими антибіотиками (хінолонами, фторхінолонами, β -лактамами, цефалоспоридами та ін.). Особливості його фармакокінетики дозволяють підтримувати в сечі мінімальну інгібуючу концентрацію для уропатогенних штамів збудників (зокрема для *Escherichia coli* — 128 мг/л) протягом 80 год після одноразового прийому, що є достатнім терміном для стерилізації сечі [1, 2]. Через 2 год після прийому його середня концентрація в сечі складає 3500 мг/л та залишається високою ще протягом 12 год (870 мг/л), 24 год (500 мг/л) та 48 год (150 мг/л). Біодоступність антибіотика складає 60%, з білками крові не зв'язується, більше 95% препарату екскретується нирками у незміненому вигляді [4]. Тривалість періоду напіввиведення фосфоміцину триметамолу складає 3–4 год. Така особливість фармакокінетики антибіотика зумовлена його печінково-кишковою рециркуляцією, оскільки наявний другий пік кривої сироваткового рівня препарату [1, 2]. Концентрація фосфоміцину триметамолу в сечі набагато вища, ніж його мінімальна інгібуюча концентрація (MIC₉₀) для основних патогенних штамів мікроорганізмів, що викликають цистит. Відсутність тератогенного, мутагенного та ембріотоксичного ефекту є важливою перевагою препарату, це дозволяє застосовувати його у вагітних та дітей [3].

На сьогодні встановлена клінічна ефективність (більше 80%) лікування хворих на гострий цистит одноразовим прийомом фосфоміцину триметамолу (4 багатоцентрових, рандомізованих, подвійних сліпих досліджень — 585 жінок, фосфоміцин порівнювали з фторхінолонами; 12 контрольованих відкритих досліджень — 1727 жінок) [3, 4].

Мета роботи — дослідження ефективності фосфоміцину триметамолу в лікуванні хворих на

гострий цистит та хронічний цистит у фазі загострення.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ми вивчили мікробний спектр у 50 пацієнтів з інфекціями нижніх сечових шляхів: 38 хворих на хронічний цистит у фазі загострення та 12 пацієнтів з гострим циститом; 42 жінки та 8 чоловіків віком від 19 до 54 років. Критеріями виключення хворих із дослідження були тяжкий перебіг супутніх захворювань (цукровий діабет, гіперурікемія, «анальгетична нефропатія» та ін.) та наявність ознак порушення відтоку сечі або пієлонефриту (за даними клінічної картини, двоскляркової проби, ультразвукового дослідження, екскреторної урографії). Діагноз циститу встановлювали на основі клінічної картини та результатів загальних аналізів сечі, проби Нечипоренка, двоскляркової проби, а також культурального дослідження (секторальний засів сечі за Фельдманом (1984) з кількісною оцінкою ступеня бактеріурії та чутливості виділеного збудника до антибіотиків). Видову належність мікрофлори визначали за Біргером (1982). Пацієнти приймали фосфоміцину триметамол (Монурал, «Zambon Group», Італія) у дозі 3 г після сечовиділення перед сном (при гострому циститі одноразово, при хронічному в фазі загострення — двічі з інтервалом у 24 год).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Мікробний пейзаж виділених із сечі збудників наведений у таблиці 1.

При культуральному дослідженні сечі у 50 пацієнтів виділили 52 збудника. Найчастіше виділяли *Escherichia coli* (у 48,1% хворих), менш часто — *Staphylococcus aureus* (у 15,4%) та *Pseudomonas aeruginosa* (у 9,6%). Однак, у жодного хворого не виділили *Streptococcus spp.* Мікробні асоціації (*Escherichia coli* + *Pseudomonas aeruginosa*) були у 2 хворих на хронічний цистит.

Таблиця 1
Структура збудників гострого та хронічного циститу

Збудник	Кількість збудників	
	абс. число	%
<i>Escherichia coli</i>	25	48,1
<i>Proteus mirabilis</i>	4	7,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	9,6
<i>Staphylococcus aureus</i> :	8	15,4
метициліночутливий (MSSA)	4	7,7
метицилінорезистентний (MRSA)	4	7,7
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	3	5,8
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	7,7
<i>Citrobacter freundii</i>	3	5,8

Дослідження чутливості до фосфоміцину виділених збудників показало, що даний антимікробний препарат має широкий спектр дії — чутливими до нього були усі виділені штами *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter freundii*, *Enterococcus faecalis*, а також 3(60,0%) із 5 штамів *Pseudomonas aeruginosa* та 3(75,0%) із 4 штамів *Proteus mirabilis*.

Для оцінки віддалених результатів ефективності препарату усіх пацієнтів обстежили на 3-й та 7-й день від початку лікування (табл. 2).

У пацієнтів з циститом провідними клінічними симптомами на початку дослідження були дизурія (у 100%) та біль у надлобковій ділянці (у 64%). Прийом антибіотика дозволив ліквідувати ці явища: на 3-й день від початку лікування ці симптоми зберігалися відповідно лише у 10 та 8% пацієнтів, а на 7-й — біль зник в усіх пацієнтів. Через 7 днів від початку лікування у 1 (2,0%) хворого залишалася дизурія, у 2 (4,0%) — лейкоцитурія та бактеріурія. У цих 3 хворих на хронічний цистит із сечі висіяли резистентні до фосфоміцину триметамол *Pseudomonas aeruginosa* та *Proteus mirabilis*.

Усі пацієнти добре переносили прийом антибіотика. Побічні явища відмітили у 4% пацієнтів — лише легку скороминущу нудоту після прийому препарату. Діарею, головний або абдомінальний біль, запаморочення, блювоту, висипку на шкірі не спостерігали у жодному випадку.

Аналіз динаміки клініко-лабораторних даних свідчить, що терапія фосфоміцину триметамолом дозволила досягти позитивних результатів у 47 (94,0%) пацієнтів: в усіх хворих на гострий цистит та у 92,1% хворих на хронічний цистит. Ефективність терапії хворих на хронічний цистит після дводенного прийому фосфоміцину триметамолу виявилася співставною ($p > 0,05$) з ефективністю терапії ципрофлоксацином (74%) у дозі 0,5 2 рази на день, яку ми проводили таким хворим

протягом 10–14 днів, але в другому випадку частота побічних явищ була вищою (16%) [5].

Таким чином, фосфоміцину триметамол є оптимальним антибіотиком для лікування хворих на гострий та хронічний неускладнений цистит, що зумовлено:

- значною антимікробною активністю відносно переважної більшості збудників циститу;
- низьким рівнем резистентності до нього основних уропатогенних штамів;
- зменшенням можливості мутації бактерій;
- зменшенням адгезивності патогенів до уротелію;
- здатністю підтримувати мінімальну інгібуючу концентрацію в сечі протягом тривалого періоду після прийому (до 80 год);
- високим рівнем ефективності та безпеки (можливе застосування у вагітних та дітей);
- можливістю проводити лікування в амбулаторних умовах;
- хорошою комплайєнтністю, що запобігає достроковому припиненню терапії хворим у разі зникнення клінічних симптомів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аляев Ю., Винаров А., Круглов А. (2000) Монурал (фосфоміцину триметамол) в профилактике и лечении инфекций мочевыводящих путей. Врач, 6: 1–4.
2. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Воскобойников В.Б. (2002) Острый цистит: этиология, клиника, лечение. Лечащий врач, 6: 3–7.
3. Кречмери С.Ю., Хромек Дж., Демесова Д. (2002) Лечение инфекций нижних отделов мочевыводящих путей у беременных. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 4: 23–28.
4. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н., (ред.) (2000) Антибактериальная терапия. Практическое руководство. РЦ «Фармединфо», Москва, 921 с.
5. Lapchynska I.I., Stephanyuk M.F. (2002) The effectiveness of ciprofloxacin in patients with urinary tract infections. In: Abstracts of the XXXIX Congress of EDTA/ERA, July 14–17, 2002, Copenhagen, p. 101–103.
6. Nabar K.G., Neiljohnson F. (1998) The safety and tolerability of fosfomycin trimetamol. Rev. Contemp. Pharmacother., 6: 63–69.

Таблиця 2

Динаміка клініко-лабораторних параметрів на фоні прийому фосфоміцину триметамолу

Параметр	До лікування		Дні від початку лікування			
			3-й		7-й	
	Кількість хворих					
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Дизурія	50	100	5	10	1	2
Біль у надлобковій ділянці	32	64	4	8	—	—
Лейкоцитурія	50	100	6	12	2	4
Гематурія	3	6	1	2	—	—
Бактеріурія ($>10^3$ КУО/мл)	50	100	5	10	2	4