

Перспективы перорального применения фосфомицина при хроническом бактериальном простатите

Л.Е. Белый

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; Россия, 432017 Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42

Контакты: Лев Евгеньевич Белый lbely@yandex.ru

Наиболее частым возбудителем хронического бактериального простатита является *Escherichia coli*, однако в последние годы в структуре микробных этиологических агентов доля других как грамотрицательных, так и грамположительных микроорганизмов растет. Происходит не только рост доли штаммов *Escherichia coli*, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра, что обеспечивает резистентность бактерий к пенициллинам, цефалоспорином, азитромицину, но и штаммов, продуцирующих карбапенемазы. Отмечена тенденция к повышению резистентности классических уропатогенов к фторхинолонам. Привлекательной альтернативой для лечения бактериального простатита может стать фосфомицин, что связано с его высокой биодоступностью при пероральном приеме и способностью достигать высоких концентраций в тканях предстательной железы.

В настоящем обзоре рассмотрены механизмы действия фосфомицина, особенности его фармакокинетики в предстательной железе, антимикробный спектр и возможности формирования резистентности уропатогенов к этому антибиотику. Представлены результаты клинических исследований, посвященных пероральному применению фосфомицина при хроническом бактериальном простатите.

Ключевые слова: фосфомицин, хронический бактериальный простатит, резистентность, предстательная железа, антибактериальная терапия

Для цитирования: Белый Л.Е. Перспективы перорального применения фосфомицина при хроническом бактериальном простатите. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(3):42–9. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-42-49

Prospects of oral fosfomycin for the treatment of chronic bacterial prostatitis

L.E. Belyi

Ulyanovsk State University; 42 Lyva Tolstogo St., Ulyanovsk 432017, Russia

Contacts: Lev Evgenyevich Belyi lbely@yandex.ru

The most frequent causative agent of chronic bacterial prostatitis is *Escherichia coli*, however, in recent years, the proportion of other gram-negative and gram-positive microorganisms in the structure of pathogens has been increasing. There is not only an increase in the proportion of extended-spectrum β-lactamases producing *Escherichia coli*, which ensures the resistance of bacteria to penicillins, cephalosporins and aztreonam, but also carbapenemases producing strains. The tendency of increasing resistance of uropathogens to fluoroquinolones is noted. An alternative for the treatment of bacterial prostatitis may be fosfomycin, which is due to its high bioavailability when taken orally and the ability to reach high concentrations in the prostate.

This review examines the mechanisms of action of fosfomycin, the features of its pharmacokinetics in the prostate gland, the antimicrobial spectrum and the mechanisms of resistance to fosfomycin of uropathogens. The results of oral fosfomycin for the treatment of chronic bacterial prostatitis are discussed.

Keywords: fosfomycin, chronic bacterial prostatitis, resistance, prostate gland, antibacterial therapy

For citation: Belyi L.E. Prospects of oral fosfomycin for the treatment of chronic bacterial prostatitis. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2023;24(3):42–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-42-49

Введение

Общая распространенность в мире инфекций мочевыводящих путей (ИМП) у мужчин составляет от 1,5 до 9 % [1]. С точки зрения лечения хронический бактериальный простатит (ХБП) является непростым вариантом ИМП из-за ограниченного выбора антибиотиков и их плохого проникновения в предстательную железу [2]. Наиболее частый возбудитель ХБП — *Escherichia coli* (*E. coli*), однако в последние годы доля других микроорганизмов, как грамотрицательных (*Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp. и пр.), так и грамположительных (например, *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*)), возрастает [3, 4]. Серьезную озабоченность вызывает фактически непрекращающийся рост доли штаммов *E. coli*, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС) [2]. БЛРС обеспечивают резистентность бактерий к пенициллинам, цефалоспорином различных поколений и азтреонаму, что, в свою очередь, требует назначения антибиотиков других классов, например фторхинолонов. Сегодня последние рекомендуются в качестве препаратов 1-й линии при эмпирическом лечении ХБП, что обусловлено особенностями их фармакокинетики в ткани предстательной железы [5, 6]. Согласно международным клиническим рекомендациям при ХБП следует проводить курс лечения фторхинолонами продолжительностью 6–12 нед [7].

Однако поиск альтернативы становится все более актуальной и насущной задачей в связи с вызывающим тревогу ростом резистентности к фторхинолонам. В исследовании 10-летней давности уже было продемонстрировано, что обнаруженная у пациентов с ХБП *E. coli* резистентна к ципрофлоксацину в 11 % случаев, а к норфлоксацину — в 20 %. Уровень резистентности уропатогенов к фторхинолонам, превышающий критический порог в 10 %, в сочетании с продукцией БЛРС серьезно ограничивает терапевтические возможности.

Комбинация триметоприма с сульфаметоксазолом достаточно широко применяется в мире для лечения ХБП, хотя очевидно, что их эффективность уступает фторхинолонам из-за худшего проникновения в предстательную железу и весьма высокой резистентности [8]. Тетрациклины, и в частности доксициклин, стоит рассматривать не более чем как лекарственные средства 2-й линии, поскольку, несмотря на достижение достаточных концентраций в предстательной железе, высокая резистентность классических уропатогенов ограничивает их применение [9]. Макролиды, такие как азитромицин или кларитромицин, рекомендованы при ХБП, вызванном *Chlamydia trachomatis* [10].

В условиях ограниченного выбора может встать вопрос о применении карбапенемов, являющихся фактически лекарственными средствами последней инстанции [11]. Использование карбапенемов должно быть максимально ограничено в связи с появлением

новых энтеробактерий, продуцирующих карбапенемазы, и их воздействием на микробиоту кишечника [12]. М.А. Trad и соавт. сообщили о парентеральном применении эртапенема для амбулаторного лечения ХБП. Эртапенем назначался при обнаружении микробной флоры, продуцирующей БЛРС, резистентной к антибиотикам, которые обладают хорошей проникающей способностью в предстательную железу и традиционно применяются при ХБП перорально. Однако необходимость обеспечения венозного доступа амбулаторным пациентам и ограниченные данные об эффективности сужают терапевтические возможности этого класса антибиотиков [13].

Фосфомицин: механизм действия, антимикробный спектр и микробная резистентность

С учетом приведенных выше обстоятельств привлекательной альтернативой для лечения бактериального простатита может стать фосфомицин, что связано с его высокой биодоступностью при пероральном приеме и способностью достигать высоких концентраций в тканях предстательной железы [14, 15].

В настоящее время фосфомицин существует в 3 лекарственных формах, 2 из которых предназначены для приема внутрь: фосфомицина трометамол (ФТ) и фосфомицин кальция, а одна — для внутривенного введения в виде динатрия фосфомицина [16]. На фармацевтическом рынке в России доступны ФТ и динатрия фосфомицин.

Фосфомицина трометамол представляет собой растворимую соль с лучшей биодоступностью, чем фосфомицин кальция [15]. Монодозная терапия ФТ (3 г) сегодня используется в качестве одного из вариантов лечения 1-й линии острого неосложненного цистита у женщин.

Фосфомицин — бактерицидный антибиотик, действие которого реализуется благодаря тому, что фосфомицин является структурным аналогом фосфоенолпирувата. Фосфомицин препятствует первому цитоплазматическому этапу биосинтеза клеточной стенки бактерий — образованию предшественника пептидогликана — уридиндифосфат-N-ацетилмурамовой кислоты. Это происходит вследствие связывания активного центра фермента N-ацетил-глюкозамино-3-о-энолпирувил-трансферазы. Для проникновения фосфомицина внутрь бактериальной клетки существуют 2 параллельно функционирующих пути поглощения: транспортная система L- α -глицерофосфата и транспортная система гексозо-6-фосфата [17].

Активность фосфомицина *in vitro* оценивалась в отношении широкого спектра как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. Так, в частности, фосфомицин обладает активностью в отношении *E. coli*, *Klebsiella* spp. и *Enterobacter* spp., *Proteus*

mirabilis, *Shigella* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. [16]. Отсутствие перекрестной резистентности предопределяет активность фосфомицина в отношении энтеробактерий с множественной лекарственной устойчивостью, энтеробактерий, продуцирующих БЛРС/карбапенемазу, а также бактерий, устойчивых к фторхинолонам и котримоксазолу [16, 18].

В систематическом обзоре, посвященном изучению чувствительности к фосфомицину БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae*, уровень восприимчивости составил 95 и 83,8 % соответственно [19]. J.A. Karlowsky и соавт. сообщили о мощной антимикробной активности фосфомицина *in vitro* в отношении штаммов *E. coli*, обладающих множественной лекарственной устойчивостью, в том числе продуцирующих БЛРС [20].

По мнению К. Bouillier и соавт. [1], ФТ может быть разумной альтернативой карбапенемам у мужчин с ИМП, вызванной штаммами энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, поскольку к фосфомицину сохраняют чувствительность подавляющее большинство таких штаммов. Так, по данным М.Л. Mezzatesta и соавт. [21], фосфомицин ингибировал все БЛРС-продуцирующие штаммы *E. coli*, а R.D. Sahni и соавт. указывают, что 81 % изолятов *E. coli*, продуцирующих БЛРС, были чувствительны к фосфомицину [22].

Для подавления роста *Klebsiella* spp. и *Serratia* spp. требуются более высокие минимальные ингибирующие концентрации (МИК), чем для *E. coli* [14]. I. López-Montesinos и соавт. приводят данные о том, что чувствительность *Klebsiella* spp. к фосфомицину ниже чувствительности *E. coli* [16], однако в некоторых исследованиях показатель чувствительности *Klebsiella* spp. к фосфомицину составляет 95,2 % [23]. По данным Н.У. Liu и соавт., фосфомицин активен только в отношении 57,6 % БЛРС-продуцирующих штаммов *Klebsiella* spp. [24]. М.Л. Mezzatesta и соавт. сообщают о чувствительности 82 % изолятов *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазу [21].

Фосфомицин сохраняет превосходную активность *in vitro* как против *E. faecalis* (97,7 %), так и против *E. faecium* (100 %) [25]. К.З. Vardakas и соавт. сообщают о чувствительности *E. faecalis* к фосфомицину, составляющей 96,8 % [19].

Механизм действия и структура фосфомицина уникальны, однако сегодня установлено несколько механизмов, обеспечивающих устойчивость бактерий к этому антибиотику [26]. Резистентность может быть достигнута вследствие мутации фермента N-ацетилглюкозамино-3-о-енолпирувил-трансферазы, с активным центром которого, как указывалось выше, связывается фосфомицин. Такой механизм реализуется, например у *Chlamydia* spp. [27]. Существует и другой вариант формирования устойчивости, когда происходит рециркуляция пептидогликана в бактериальной

клетке, а не его синтез *de novo* из уридиндифосфат-N-ацетилмурамовой кислоты, блокируемый фосфомицином [28]. Приобретенная резистентность может возникнуть при мутации в системах поглощения, которые фосфомицин использует для проникновения внутрь бактериальной клетки. Так, у *E. coli* за поглощение фосфомицина отвечают *glpT* и *ghpT*. Мутации в этих генах приводят к потере функции транспортеров (транспортной системы глицерин-3-фосфата и транспортной системы захвата гексозофосфата) и, соответственно, к развитию резистентности к фосфомицину [29].

Обоснование перорального применения фосфомицина при хроническом бактериальном простатите

При пероральном приеме ФТ быстро всасывается в кишечнике, откуда попадает в системный кровоток уже в виде свободной кислоты. Далее фосфомицин распределяется по всему организму в различных тканях и биологических жидкостях, включая почки, мочевого пузыря, предстательную железу, легкие, спинномозговую жидкость, кости, абсцессную жидкость и сердечные клапаны [30, 31].

Общеизвестно, что из-за плохого проникновения антибиотиков в паренхиму предстательной железы и вырабатываемый ею секрет антимикробная терапия ХБП представляет определенные трудности. К. Charalamboulous и соавт. [32] указывают, что проникновение лекарственного средства через капиллярный эндотелий и эпителий предстательной железы усиливается за счет высокого градиента концентрации, высокой растворимости в липидах, низкой степени ионизации, низкого связывания с белками и небольшого размера молекулы. Капилляры микроциркуляторного русла предстательной железы не имеют традиционных фенестр между эндотелиальными клетками, через которые в других органах и тканях проходят вещества с молекулярной массой менее 1000 [9], что еще больше затрудняет транспорт антибиотиков внутрь органа.

Способность фосфомицина проникать и достигать терапевтических концентраций в паренхиме и секрете предстательной железы, вероятно, обусловлена его фармакологическими свойствами: небольшой размер молекулы и низкое связывание с белками [9, 30]. Кроме того, высокая растворимость фосфомицина в липидах способствует проникновению в богатую липидами паренхиму предстательной железы [33].

В экспериментальном исследовании L. Fan и соавт. проведена оценка эффективности применения ФТ на модели крыс с бактериальным простатитом, индуцированным *E. coli*. Было установлено, что проникновение фосфомицина в воспаленную ткань предстательной железы значительно выше, нежели в паренхиму здорового органа. Микробиологическое и гистологическое исследования образцов предстательной железы через

3, 7 и 14 дней после введения ФТ продемонстрировали снижение бактериального роста и уменьшение воспалительной реакции по сравнению с контрольной группой животных с бактериальным простатитом, не получавших антибиотик [34].

В другом экспериментальном исследовании изучалось влияние ФТ на экспрессию фактора некроза опухоли α , интерлейкинов 6 и 8 в ткани предстательной железы крыс с ХБП. В случайным образом сформированных группах самцам крыс вводили в течение 7 или 14 дней низкие или высокие дозы ФТ. Было продемонстрировано, что уровни экспрессии фактора некроза опухоли α , интерлейкинов 6 и 8 при ХБП были значительно выше, чем в контрольной группе, а ФТ ингибирует экспрессию обозначенных цитокинов в паренхиме предстательной железы, подавляет воспалительную реакцию, способствует восстановлению поврежденных структур предстательной железы [35].

Следует отметить, что, по данным Европейского комитета по тестированию чувствительности к противомикробным препаратам (EUCAST), эпидемиологические пороговые значения фосфомицина для наиболее распространенных уропатогенов варьируют от 4 мг/л для *E. coli* до 8 мг/л для *Proteus mirabilis* и 32 мг/л для *Staphylococcus aureus* [36, 37]. Именно поэтому существует мнение о нецелесообразности введения фосфомицина, если его МИК >4 мг/л, поскольку это сопряжено с риском недостижения эффективных внутривенных концентраций [1].

N.J. Rhodes и соавт. [38] изучали концентрации фосфомицина в периферической и переходной зонах предстательной железы у 26 пациентов, перенесших трансуретральную резекцию предстательной железы (ТУРП), после однократного перорального приема 3 г ФТ в качестве средства периоперационной профилактики. Концентрация фосфомицина в переходной зоне превышала 4 мг/л у 90 % пациентов с 1-го по 9-й часы с момента перорального приема. Концентрация антибиотика в периферической зоне была намного ниже и превышала 4 мг/л лишь у 70 % пациентов в интервале между 1-м и 4-м часами с момента приема лекарственного средства. Аналогичное исследование проведено B.J. Gardiner и соавт. [15]: концентрации фосфомицина в сыворотке крови, моче, в переходной и периферической зонах предстательной железы оценивали у мужчин, перенесших ТУРП по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы, после однократного перорального приема 3 г ФТ в течение 17 ч после операции. Средняя концентрация фосфомицина в переходной зоне составила $8,30 \pm 6,63$ мкг/г (средний временной интервал после введения дозы — 598 ± 152 мин). Средняя концентрация в периферической зоне оказалась меньше и составила $4,42 \pm 4,10$ мкг/г (средний временной интервал после введения дозы — 608 ± 155 мин). При этом средняя концентрация фосфомицина в предстательной железе

составила $6,50 \pm 4,93$ мкг/г, и у 70 % пациентов средние концентрации фосфомицина в предстательной железе превысили пороговое значение в 4 мкг/г во время измерения, что указывает на то, что они достигли концентрации выше МИК₉₀ (≥ 4 мг/л) для *E. coli*. Только у 1 пациента средняя концентрация фосфомицина в предстательной железе была <1 мкг/г.

Современный опыт перорального применения фосфомицина при хроническом бактериальном простатите

В последние годы наблюдается интерес специалистов к изучению эффективности фосфомицина в лечении ХБП. Дело в том, что кальцификации в предстательной железе, образование биопленок определяют неэффективность медикаментозной терапии, становятся причиной очередных рецидивов, сохранения симптоматики. В связи с этим возникает необходимость в продолжительных курсах антибиотикотерапии, что приводит к селекции резистентных штаммов [2]. Большинство публикаций, посвященных применению фосфомицина при ХБП, к сожалению, представляют собой описания клинических случаев.

Так, E. Denes сообщает о 67-летнем мужчине с повторяющимися на протяжении 3 лет рецидивами ХБП, вызванного *E. coli*. Пациенту был назначен ФТ в дозе 3 г ежедневно в течение недели, а затем 3 г каждые 48 ч в течение 3 мес. Достигнуто клиническое и микробиологическое выздоровление, на протяжении последующих 6 мес наблюдения рецидивы не повторялись [39].

F. Almeida и соавт. описали случай ХБП, вызванного БЛРС-продуцирующим штаммом *E. coli*, у 51-летнего мужчины. В связи с часто повторяющимися рецидивами неоднократно проводилась терапия фторхинолонами, цефалоспоридами, триметопримом с сульфаметоксазолом, назначались длительные курсы эртапенема. С целью ликвидации очагов персистенции инфекции в простатических кальцификациях выполнена ТУРП, что не остановило инфекционно-воспалительный процесс и рецидивы повторялись. В итоге пациенту была назначена длительная терапия ФТ: 3 г ежедневно в течение 10 дней, затем 3 г каждые 48 ч в течение 3 мес, далее 3 г еженедельно — 9 мес. В течение последующих 9 мес наблюдения без применения ФТ или других антибиотиков рецидивов ХБП не возникло [40].

Аналогичный случай описан M.L. Grayson и соавт.: 73-летний мужчина, страдающий сахарным диабетом, около 10 нед назад перенес биопсию предстательной железы; в анамнезе присутствовали рецидивирующие ИМП, вскоре после биопсии появились лихорадка и дизурия. В моче выявлен рост БЛРС-продуцирующего штамма *E. coli*, устойчивого к ципрофлоксацину, но чувствительного к меропенему, эртапенему и фосфомицину. Пациенту проводилась терапия меропенемом по 1 г внутривенно каждые 8 ч в течение 2 нед,

затем (амбулаторно) эртапенемом по 1 г ежедневно в течение 4 нед. Через 2 нед после завершения этого 6-недельного курса у пациента вновь произошел рецидив, а в моче была вновь обнаружена *E. coli* с тем же профилем чувствительности к антибиотикам. В условиях стационара возобновлена терапия меропенемом по 1 г каждые 8 ч, и через 2 нед терапии пациент был переведен на пероральный прием ФТ в дозе 3 г 1 раз в сутки. В итоге пациент прошел 16-недельный курс перорального приема ФТ, после чего наступило клиническое и микробиологическое выздоровление с отсутствием рецидивов в течение последующих 6 мес наблюдения [41].

Этим же коллективом авторов представлено еще одно клиническое наблюдение: 80-летний мужчина с ИМП, вызванной мультирезистентной *E. coli*, продуцирующей БЛРС, устойчивой к ципрофлоксацину, но чувствительной к фосфомицину. В прошлом имели место эпизоды ИМП на фоне стриктуры уретры. Был назначен ФТ по 3 г каждые 72 ч в течение 2 нед. Через 5 дней после прекращения терапии вновь появились дизурия и неприятный запах мочи, а в посеве мочи вновь обнаружена та же инфекция. После исключения абсцесса предстательной железы возобновлен пероральный прием ФТ в дозе 3 г 1 раз в день ежедневно. Пациент успешно завершил 12-недельную терапию фосфомицином, клинических или микробиологических признаков рецидива в течение 6 мес наблюдения не отмечено [41].

Наряду с научными публикациями, посвященными описанию отдельных клинических случаев, поиск в PubMed, Web of Science, Google Scholar позволил найти несколько клинических исследований, суммирующих результаты применения ФТ в небольших группах пациентов с ХБП.

Так, I. Los-Arcos и соавт. [42] сообщили о 15 трудно поддающихся лечению случаях ХБП (неудачи медикаментозной терапии в прошлом, резистентность к ципрофлоксацину и котримоксазолу), из которых 14 были вызваны *E. coli* (4 изолята продуцировали БЛРС), а 1 случай — *Klebsiella oxytoca*. Пациенты получали ФТ в дозе 3 г каждые 48–72 ч в течение 6 нед. Микробиологическое выздоровление было достигнуто в 8 из 15 случаев, тогда как клиническое выздоровление — в 7 из 15 случаев. Последующее наблюдение, продолжавшееся в среднем в течение 29 мес, продемонстрировало, что терапия фосфомицином оказалась неэффективной в 7 случаях. Примечательно, что рецидив ХБП наблюдался у 4 из 6 пациентов, имеющих кальцинаты в предстательной железе [42]. На необходимость более длительной терапии ХБП с применением ФТ при наличии кальциноза указывают I. Karaiskos и соавт. Специалисты приводят результаты проспективного обсервационного исследования эффективности ФТ при ХБП. Сорок четыре пациента ежедневно в течение недели получали 3 г ФТ, а затем

3 г каждые 48 ч в течение 6–12 нед лечения. У 29 (66 %) пациентов ХБП был вызван *E. coli*, у 6 — *Klebsiella* spp., у 6 — *E. faecalis*. Большинство штаммов (59 %) обладали мультирезистентностью, 23 % штаммов продуцировали БЛРС, 75 % были резистентны к фторхинолонам, но все были чувствительны к фосфомицину. У 25 пациентов лечение проводилось в течение 6 нед, тогда как у остальных 19 пациентов в связи с наличием кальцинатов в ткани предстательной железы терапия была продлена до 12 нед. Микробиологическое выздоровление было достигнуто в 86 % случаев после завершения курса лечения, и в 77 % случаев — через 6 мес наблюдения. Клиническое излечение после завершения курса ФТ имело место у 84 % пациентов и у 80 % — спустя 6 мес [43].

K. Bouiller и соавт. описали 4 эпизода острой ИМП и 17 эпизодов ХБП. В 16 из 21 случая энтеробактерии были продуцентами БЛРС, во всех случаях имела место резистентность к фторхинолонам и триметоприму/сульфаметоксазолу. При ХБП был назначен ФТ каждые 24–48 ч, средняя продолжительность курса составила 5,5 нед. Клиническое и микробиологическое выздоровление наступило в 16 из 17 случаев, что, по мнению авторов, позволяет обсуждать применение ФТ в качестве альтернативы карбапенемам [1].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, назначение ФТ при ХБП, вызванном мультирезистентными штаммами *E. coli*, приводит к клиническому выздоровлению у 50–77 % пациентов [42, 43], а эрадикация инфекции происходит более чем у половины мужчин [43]. Поскольку стандартизованные режимы дозирования ФТ для лечения ХБП сегодня отсутствуют, в разных исследованиях ФТ назначался в по-разному: от 3 г каждые 24 ч до 3 г каждые 72 ч [33, 41–43]. Увеличение суточной дозы до >3 г (например, 3 г × 2 раза в сутки) не рекомендовано из-за побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [21, 31, 41]. По мнению G.G. Zhanel и соавт. [30], суммарно накопленный опыт позволяет полагать, что назначение ФТ в режиме 3 г каждые 24 ч в течение 1-й недели лечения с последующим переходом на 3 г каждые 48 ч является компромиссом эффективности и безопасности. Вопрос об оптимальной длительности терапии остается открытым. Сегодня есть опыт лечения ХБП пероральным ФТ в течение 6–16 нед, а большинство случаев клинического выздоровления зарегистрировано после 6–7 нед терапии.

Побочные эффекты при длительном применении фосфомицина трометамола

В целом ФТ является хорошо переносимым препаратом с побочными эффектами, чаще всего связанными с желудочно-кишечным трактом. Как правило, речь идет о самокупирующейся диарее, о которой

сообщается либо при превышении суточной дозы (>3 г), либо при длительном лечении [14]. Так, I. Los-Arcos и соавт. сообщают об отсутствии побочных эффектов у пациентов с ХБП, получавших ФТ в течение 6 нед [42], I. Karaikos и соавт. указывают на возникновение диареи у 18 % мужчин, получавших ФТ в течение 6–12 нед [43], а K. Bouiller и соавт. отметили побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта у 6 из 21 пациента, получавших ФТ каждые 24–48 ч в среднем в течение 5,5 нед [1].

Заключение

Несмотря на то обстоятельство, что фосфомицин – старый антибиотик, открытый в 1969 г. [44], а его пероральное применение начато в 70-х годах прошлого столетия, устойчивые к этому антибиотику штаммы *E. coli* встречаются достаточно редко, что указывает на медленные темпы адаптации бактерий к этой молекуле. Возможно, это связано с тем, что применение фосфомицина никогда не было столь распространенным и масштабным, как использование других антибиотиков, например β -лактамов или фторхинолонов. Однако в исследовании A. Sorlozano и соавт. [45] установлено значительное повышение устойчивости уропатогенов к фосфомицину за 7-летний период наблюдения (с 2006 по 2012 г.), хотя в целом показатели чувствительности *E. coli* к фосфомицину составляли 95,3–100 %.

Большинство пациентов с ХБП, включенных в описанные выше исследования, получали пероральный ФТ в качестве альтернативной схемы антибактериальной терапии без стандартизированной продолжительности и дозировки. Как правило, терапия ФТ назначалась пациентам с ХБП, вызванным мультирезистентной микробной флорой, часто БЛРС-продуцирующими штаммами. Несмотря на это, в большинстве случаев было достигнуто микробиологическое и клиническое выздоровление. Примечательно, что показатели микробной эрадикации, клинического выздоровления и частоты рецидивов после проведенной терапии ФТ мало отличались от показателей эффективности традиционной терапии фторхинолонами. Рецидивы инфекции чаще всего возникали у пациентов с ХБП, осложненным наличием кальцинатов в предстательной железе. Пероральный прием фосфомицина не вызывал побочных эффектов, за исключением самокупирующейся диареи.

Таким образом, применение ФТ для лечения ХБП является перспективным направлением терапии. Необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования, которые могут стать определяющими для рассмотрения целесообразности использования ФТ в качестве антибиотика 1-й линии терапии у пациентов с ХБП при наличии определенных клинических показаний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bouiller K., Zayet S., Lalloz P.E. et al. Efficacy and safety of oral fosfomycin-trometamol in male urinary tract infections with multidrug-resistant enterobacterales. *Antibiotics (Basel)* 2022;11(2):198. DOI: 10.3390/antibiotics11020198
- Kwan A.C.F., Beahm N.P. Fosfomycin for bacterial prostatitis: a review. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56(4):106106. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106106
- El-Sokkary R., Uysal S., Erdem H. et al. Profiles of multidrug-resistant organisms among patients with bacteremia in intensive care units: an international ID-IRI survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40(11):2323–34. DOI: 10.1007/s10096-021-04288-1
- Marino A., Munafò A., Zagami A. et al. Ampicillin plus ceftriaxone regimen against *Enterococcus faecalis* endocarditis: a literature review. *J Clin Med* 2021;10(19):4594. DOI: 10.3390/jcm10194594
- Wagenlehner F.M., Pilatz A., Bschleipfer T. et al. Bacterial prostatitis. *World J Urol* 2013;31(4):711–6. DOI: 10.1007/s00345-013-1055-x
- Bonkat G., Bartoletti R., Bruyere F. et al. EAU Guidelines on urological infections. European association of Urology, 2022. Available at: <https://d56bochluzqnx.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAUGuidelines-on-Urological-Infections-2022.pdf>. Accessed: 24.11.2022.
- Rees J., Abrahams M., Doble A., Cooper A. Prostatitis expert reference group (PERG). Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline. *BJU Int* 2015;116(4):509–25. DOI: 10.1111/bju.13101
- Sharp V.J., Takacs E.B., Powell C.R. Prostatitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2010;82(4):397–406. PMID: 20704171.
- Lipsky B.A., Byren I., Hoey C.T. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin Infect Dis* 2010;50(12):1641–52. DOI: 10.1086/652861
- Perletti G., Marras E., Wagenlehner F.M., Magri V. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(8):CD009071. DOI: 10.1002/14651858.CD009071.pub2
- Gajdács M., Ábrók M., Lázár A., Burián K. Epidemiology and antibiotic resistance profile of bacterial uropathogens in male patients: a 10-year retrospective study. *Farmacia* 2021;69(3):530–9. DOI: 10.31925/farmacia.2021.3.16
- Bartsch S.M., McKinnell J.A., Mueller L.E. et al. Potential economic burden of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the United States. *Clin Microbiol Infect* 2017;23(1):48.e9–48.e16. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.09.003
- Trad M.A., Zhong L.H., Llorin R.M. et al. Ertapenem in outpatient parenteral antimicrobial therapy for complicated urinary tract infections. *J Chemother* 2017;29(1):25–9. DOI: 10.1080/1120009X.2016.1158937
- Marino A., Stracquadanio S., Bellanca C.M. 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
- Gardiner B.J., Mahony A.A., Ellis A.G. 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

16. López-Montesinos I., Horcajada J.P. Oral and intravenous fosfomycin in complicated urinary tract infections. *Rev Esp Quimioter* 2019;32 Suppl 1(Suppl 1):37–44. PMID: 31131591.
17. Falagas M.E., Vouloumanou E.K., Samonis G., Vardakas K.Z. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev* 2016;29(2):321–47. DOI: 10.1128/CMR.00068-15
18. Reeves D.S. Fosfomycin trometamol. *J Antimicrob Chemother* 1994;34(6):853–8. DOI: 10.1093/jac/34.6.853
19. Vardakas K.Z., Legakis N.J., Triarides N., Falagas M.E. Susceptibility of contemporary isolates to fosfomycin: a systematic review of the literature. *Int J Antimicrob Agents* 2016;47(4):269–85. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.02.001
20. Karlowsky J.A., Denisuk A.J., Lagacé-Wiens P.R. et al. *In Vitro* activity of fosfomycin against *Escherichia coli* isolated from patients with urinary tract infections in Canada as part of the CANWARD surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(2):1252–6. DOI: 10.1128/AAC.02399-13
21. Mezzatesta M.L., 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
22. Sahni R.D., Balaji V., Varghese R. et al. Evaluation of fosfomycin activity against uropathogens in a fosfomycin-naïve population in South India: a prospective study. *Future Microbiol* 2013;8(5):675–80. DOI: 10.2217/fmb.13.31
23. Lee S.Y., Park Y.J., Yu J.K. et al. Prevalence of acquired fosfomycin resistance among extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in Korea and IS26-composite transposon surrounding fosA3. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(12):2843–7. DOI: 10.1093/jac/dks319
24. Liu H.Y., Lin H.C., Lin Y.C. et al. Antimicrobial susceptibilities of urinary extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* to fosfomycin and nitrofurantoin in a teaching hospital in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2011;44(5):364–8. DOI: 10.1016/j.jmii.2010.08.012
25. Butcu M., Akcay S.S., Inan A.S. et al. *In vitro* susceptibility of enterococci strains isolated from urine samples to fosfomycin and other antibiotics. *J Infect Chemother* 2011;17(4):575–8. DOI: 10.1007/s10156-011-0212-7
26. Karageorgopoulos D.E., Wang R., Yu X.H., Falagas M.E. Fosfomycin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(2):255–68. DOI: 10.1093/jac/dkr466
27. McCoy A.J., Sandlin R.C., Maurelli A.T. *In vitro* and *in vivo* functional activity of *Chlamydia MurA*, a UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase involved in peptidoglycan synthesis and fosfomycin resistance. *J Bacteriol* 2003;185(4):1218–28. DOI: 10.1128/JB.185.4.1218-1228.2003
28. Gisin J., Schneider A., Nägele B. et al. A cell wall recycling shortcut that bypasses peptidoglycan de novo biosynthesis. *Nat Chem Biol* 2013;9(8):491–3. DOI: 10.1038/nchembio.1289
29. Xu S., Fu Z., Zhou Y. et al. Mutations of the transporter proteins GltP and UhpT confer fosfomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Front Microbiol* 2017;8:914. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00914
30. Zhanel G.G., Zhanel M.A., Karlowsky J.A. 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
31. Michalopoulos A.S., Livaditis I.G., Gougoutas V. The revival of fosfomycin. *Int J Infect Dis* 2011;15(11):e732–9. DOI: 10.1016/j.ijid.2011.07.007
32. Charalabopoulos K., Karachalios G., Baltogiannis D. et al. Penetration of antimicrobial agents into the prostate. *Chemotherapy* 2003;49(6):269–79. DOI: 10.1159/000074526
33. Cunha B.A., Gran A., Raza M. Persistent extended-spectrum β -lactamase-positive *Escherichia coli* chronic prostatitis successfully treated with a combination of fosfomycin and doxycycline. *Int J Antimicrob Agents* 2015;45(4):427–9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.12.019
34. Fan L., Shang X., Zhu J. et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic studies and prostatic tissue distribution of fosfomycin trometamol in bacterial prostatitis or normal rats. *Andrologia* 2018;50(6):e13021. DOI: 10.1111/and.13021
35. Cai W.W., Mo D.S., Fan M. et al. [Fosfomycin trometamol inhibits the expressions of TNF- α , IL-8 and IL-6 in the prostate tissue of rats with chronic bacterial prostatitis (In Chinese)]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2018;24(6):491–8. PMID: 30173452.
36. EUCAST. MIC distributions for Fosfomycin, 2022-11-24. Available at: https://mic.eucast.org/search/?search%5Bmethod%5D=mic&search%5Bantibiotic%5D=100&search%5Bspecies%5D=-1&search%5Bdisk_content%5D=-1&search%5Blimit%5D=50. (accessed on November 24, 2022).
37. Tosto F., Marino A., Moscatt V. et al. Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* prosthetic vascular graft infection after a Fontan procedure in an adult patient: a case report. *World Acad Sci J* 2022;4(3):19. DOI: 10.3892/wasj.2022.154
38. Rhodes N.J., Gardiner B.J., Neely M.N. et al. Optimal timing of oral fosfomycin administration for pre-prostate biopsy prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(7):2068–73. DOI: 10.1093/jac/dkv067
39. Denes E. Prolonged course of Fosfomycin-Trometamol for chronic prostatitis: an unknown good option. *Scand J Urol* 2021;55(4):344–5. DOI: 10.1080/21681805.2021.1933170
40. Almeida F., Santos Silva A., Silva Pinto A., Sarmento A. Chronic prostatitis caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* managed using oral fosfomycin-A case report. *IDCases*. 2019;15:e00493. DOI: 10.1016/j.idcr.2019.e00493
41. Grayson M.L., Macesic N., Trevillyan J. et al. Fosfomycin for treatment of prostatitis: new tricks for old dogs. *Clin Infect Dis* 2015;61(7):1141–3. DOI: 10.1093/cid/civ436
42. Los-Arcos I., Pigrau C., Rodríguez-Pardo D. et al. Long-term fosfomycin-trometamol oral therapy for difficult-to-treat chronic bacterial prostatitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;60(3):1854–8. DOI: 10.1128/AAC.02611-15
43. Karaikos I., Galani L., Sakka V. et al. Oral fosfomycin for the treatment of chronic bacterial prostatitis. *J Antimicrob Chemother* 2019;74(5):1430–7. DOI: 10.1093/jac/dkz015
44. Hendlin D., Stapley E.O., Jackson M. et al. Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of streptomyces. *Science* 1969;166(3901):122–3. DOI: 10.1126/science.166.3901.122
45. Sorlozano A., Jimenez-Pacheco A., de Dios Luna Del Castillo J. et al. Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: a 7-year surveillance study. *Am J Infect Control* 2014;42(10):1033–8. DOI: 10.1016/j.ajic.2014.06.013



ORCID автора / ORCID of author

Л.Е. Белый / L.E. Belyi: <https://orcid.org/0000-0003-0908-1321>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 10.12.2022. **Принята к публикации:** 22.06.2023.

Article received: 10.12.2022. **Accepted for publication:** 22.06.2023.