

Фосфомицин в сравнении с другими антибиотиками, применяемыми в лечении цистита – мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований

Цистит – одно из наиболее распространенных инфекционных заболеваний. Резистентность к антибактериальным препаратам является одной из главных проблем в лечении инфекции мочевых путей. В особенности это касается тех уропатогенов, антибиотико-чувствительность которых постоянно изменяется. Фосфомицин – это антибиотик широкого спектра действия, фармакокинетические и фармакодинамические свойства которого делают его одним из наиболее эффективных антибактериальных препаратов, направленных на лечение ИМП. Проведено сравнение эффективности и безопасности фосфомицина с другими антибактериальными препаратами на основании выполненного мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований. Был проведен поиск по базам данных PubMed, Cochrane CENTRAL, Scopus за период от 26 октября 2009 г. до 15 января 2010. Также поиск проводился среди библиографических ссылок в релевантных статьях. Проведя поиск по базам данных PubMed, Cochrane CENTRAL, Scopus было обнаружено 1697, 45 и 175 статей соответственно. Двадцать семь (восемь двойных слепых) исследований соответствовали выдвигаемым к ним требованиям и были включены в мета-анализ. Не было обнаружено различий между фосфомицином и другими антибактериальными препаратами в эффективности эрадикации возбудителя. Не было обнаружено различий в клинической эффективности фосфомицина и других антибактериальных препаратов в подгруппе исследований, включавших как небеременных женщин, так и мужчин. Не было обнаружено различий в частоте встречаемости побочных эффектов у пациентов, получавших фосфомицин, и пациентов, принимавших другие антибиотики. Фосфомицин одинаково безопасен в применении, как и другие антибактериальные препараты. Тем не менее, побочные реакции у беременных женщин отмечаются реже именно при использовании фосфомицина. В настоящее время, на фоне возросшего внимания к проблеме роста резистентности бактерий к антибиотикам, фосфомицин играет важную роль в лечении цистита не только у небеременных женщин, но и беременных женщин, а также пожилых людей и детей.

К. Колонтарев

МГМСУ, кафедра урологии

Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials

M.E. Falagas, E.K. Vouloumanou, A.G. Togiias, M. Karadima, A.M. Kapaskelis, P.I. Rafailidis, S. Athanasiou

Background: Cystitis is a common infection. The alarmingly high resistance rates exhibited by contemporary uropathogens necessitate the re-evaluation of old antibiotics.

Objectives: To evaluate the effectiveness and safety of fosfomycin compared with other antibiotics for the treatment of patients with cystitis.

Methods: We performed a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs), generated from searches performed in PubMed, Scopus and Cochrane CENTRAL, which involved patients with cystitis treated with fosfomycin versus other antibiotics.

Results: Twenty-seven trials (eight double-blind) were included. Sixteen of these 27 trials involved exclusively non-pregnant female patients, 3 involved adult mixed populations of older age, 5 involved pregnant patients and 3 involved paediatric patients. Regarding clinical success, no difference was found in the comprehensive analysis regarding all comparators combined [10 RCTs, 1657 patients, risk ratio (RR) 1.00, 95% confidence interval (CI) 0.98–1.03] in trials involving non-pregnant females and in trials involving mixed populations. Insufficient relevant data were provided from trials involving paediatric and pregnant patients. No difference between fosfomycin and comparators was also found in all comparisons regarding the remaining effectiveness outcomes (namely microbiological success/relapse/re-infection). Fosfomycin had a comparable safety profile with the evaluated comparators in non-pregnant women, mixed and paediatric populations, whereas it was associated with significantly fewer adverse events in pregnant women (4 RCTs, 507 patients, RR 0.35, 95% CI 0.12–0.97).

Conclusions: In the era of high drug resistance rates, reported even among community-acquired uropathogens, fosfomycin may provide a valuable alternative option for the treatment of cystitis in non-pregnant and pregnant women and in elderly and paediatric patients.

M.E. Falagas, E.K. Vouloumanou, A.G. Togiias, M. Karadima, A.M. Kapaskelis, P.I. Rafailidis, S. Athanasiou

Цистит – одно из наиболее распространенных инфекционных заболеваний. Чаще всего циститом страдают женщины репродуктивного возраста, тогда как распространенность среди женщин старше 40 лет существенно ниже. Следует отметить, что более половины женщин, проживающих в США, в течение жизни болели неосложненной инфекцией мочевых путей. Для государства данное обстоятельство имеет значительные социально-экономические последствия [1, 2, 3].

Резистентность к антибактериальным препаратам является одной из главных проблем в лечении инфекции мочевых путей. В особенности это касается тех уропатогенов, антибиотико-чувствительность которых постоянно изменяется [4]. В частности, появление уропатогенов, нечувствительных к фторхинолонам (чаще всего E. Coli), продуцирующих расширенный спектр бета-лактамаз, суще-

ственно сужает возможности лечения ИМП [5, 6, 7].

Фосфомицин – это антибиотик широкого спектра действия, фармакокинетические и фармакодинамические свойства которого делают его одним из наиболее эффективных антибактериальных препаратов, направленных на лечение ИМП [8, 9]. Однократное назначение пероральной формы фосфомицина достаточно для лечения острого неосложненного цистита [10].

Учитывая все вышеизложенные данные, мы решили сравнить эффективность и безопасность фосфомицина с другими антибактериальными препаратами, проведя мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований.

МЕТОДЫ

Был проведен поиск по базам данных PubMed, Cochrane CENTRAL, Scopus за период с 26 октября 2009 г. до 15 января 2010 г. Также поиск проводился среди

библиографических ссылок в релевантных статьях. В поисковой базе PubMed поиск проводился, используя запрос «фосфомицин». В базах данных Cochrane CENTRAL и Scopus использовались следующие стратегии поиска - «фосфомицин» И «инфекция мочевых путей» ИЛИ «цистит» и «инфекция мочевых путей» ИЛИ «цистит» И «фосфомицин» И «женщины», соответственно. Выбор исследований осуществлялся двумя независимыми экспертами, которые также оценивали соответствие статей установленным требованиям включения в мета-анализ.

В данный обзор включались рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых пациенты с неосложненным циститом были рандомизированы на группы, одна из которых получала фосфомицин, а другая - любой другой антибиотик. Из исследования исключались пациенты с анатомическими и функциональными нарушениями мочевыводящего тракта, ли-бо другими факторами, предрасполагающими к развитию осложненного цистита. Также из обзора исключались пациенты с пиелонефритом. Не включались в обзор исследования, о результатах которых сообщалось только в рамках конференций, а также работы, опубликованные на любом другом языке кроме английского, французского, испанского и турецкого.

При анализе включенных в исследование работ учитывались дизайн исследования, характеристики исследуемых групп, критерии включения/исключения в исследование, применяемые схемы лечения, а также результаты лечения.

Пациент считался больным циститом при наличии у него симптомов инфекции мочевых путей (болезненное, учащенное мочеиспускание) в сочетании с выявленным ростом микрофлоры в посевах мочи и/или наличием пиурии. За асимптоматическую бактериурию принимался выявленный рост микрофлоры в двух последовательно взятых посевах мочи. При этом бактерии должны быть одного вида (-ов), а их количество значимым [15, 16].

За первичную эффективность лечения принималось клиническое излечение, т.е. полное или частичное устранение симптомов цистита. За вторичную эффективность принималась эрадикация возбудителя, определяемая как отсутствие роста микрофлоры по окончании лечения. Повторное выявление того же штамма возбудителя после

его эрадикации считалось рецидивом заболевания, тогда как появление нового штамма принималось за реинфекцию.

Мы отдельно оценивали эффективность и безопасность лекарственных препаратов, применяемых в разных подгруппах исследований, разделенных в зависимости от характеристик исследуемых пациентов. При оценке безопасности лекарственного препарата мы учитывали любые побочные эффекты, возникающие при его применении, а также явления, связанные с синдромом отмены. Мы проводили оценку эффективности фосфомицина в сравнении с каждым применяемым в исследованиях антибактериальным препаратом по отдельности, а также в их совокупности.

При проведении сенситивного анализа мы оценивали эффективность эрадикации возбудителя после однократного приема фосфомицина в сравнении с однократным и более длительным приемом других антибиотиков. Также мы

проводили данный анализ для выяснения различий между «слепыми» и открытыми исследованиями.

Мы использовали критерии Jadad для оценки правильности методологии включенных в обзор исследований. Данные критерии включают в себя рандомизацию, обеспечение анонимности данных («ослепление»), наличие данных об отмене препарата. За соответствие данным критериям начисляются баллы.

Максимум возможных баллов равняется 5. Если исследование набирает более 2 баллов, оно считается методологически правильным [17, 18].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведя поиск по базам данных PubMed, Cochrane CENTRAL, Scopus мы обнаружили 1697, 45 и 175 статей соответственно. 27 исследований соответствовали выдвигаемым к ним требованиям [19-45]. Более детально процесс отбора статей представлен на рисунке 1.

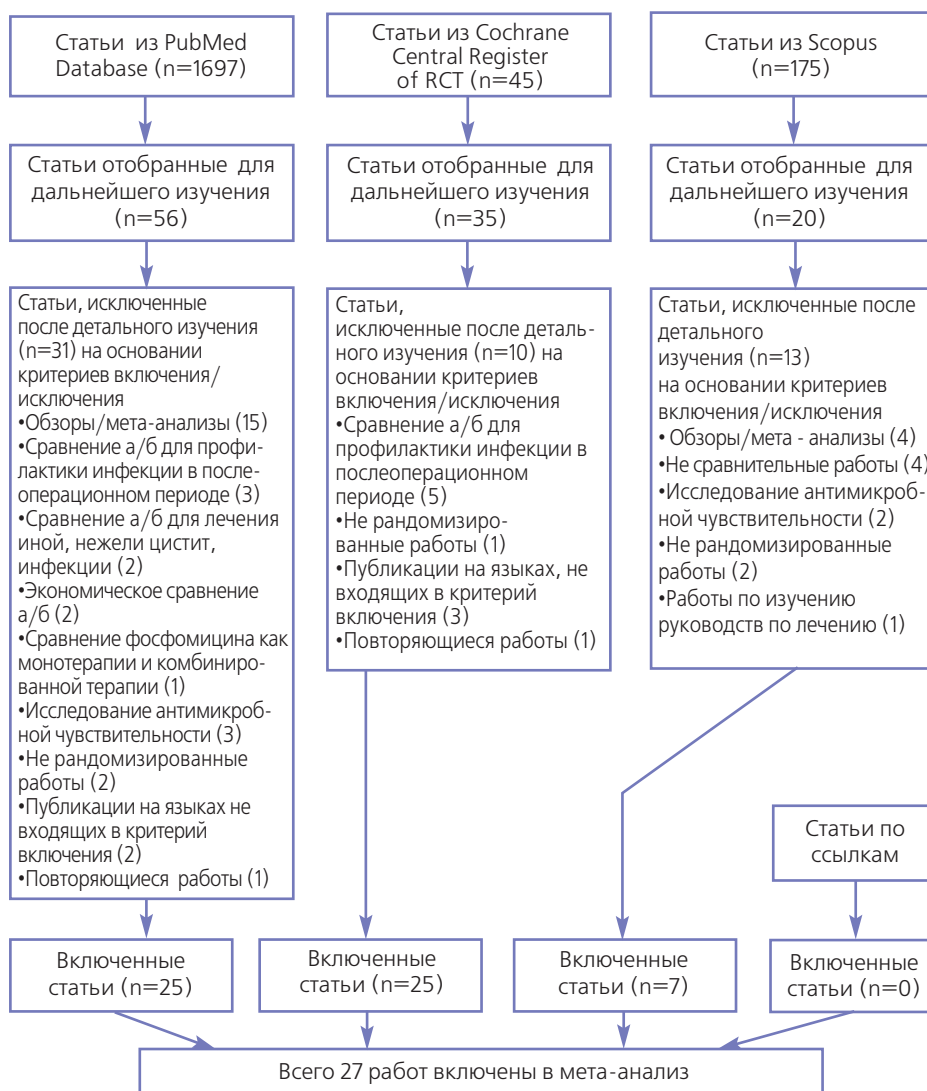


Рис.1. Схема детального процесса отбора исследований для включения в мета-анализ

Таблица 1. Рандомизированные контролируемые исследования применения фосфомицина для лечения цистита, включенные в мета-анализ

Автор год публикации	Дизайн исследования и место проведения	Сумма баллов по Jadad	Исследуемая группа	Критерии включения	Критерии исключения	Антибиотик, принимаемый изучаемой группой	Антибиотик, принимаемый группой сравнения	Общее количество пациентов	Период наблюдения
НЕБЕРЕМЕННЫЕ ЖЕНЩИНЫ									
Bazkert, 2008 ¹⁹	Двойное слепое РКИ, Турция	2	Женщины (36.2 ± 4.53 лет) с неосложненной ИМП	Клинические симптомы (учащенное мочеиспускание) пиурия и бактериурия (>10 ⁵ КОЕ/мл)	Значительный лейкоцитоз, выраженная боль, инфекция верхних мочевых путей	Фосфомицин (3 г per os, однократно)	Ципрофлоксацин (500 мг, 2 раза в день, 3 дня)	100 (50 vs 50)	10 дней после лечения
Gupta, 2005 ²⁰	РКИ, США	2	Женщины (18 - 45 лет) с острым неосложненным циститом	Пиурия и измеренная гемоцитометром (>10 ² КОЕ/мл)	Беременность, лактация, нерегулярное использование контрацептивов, хронические заболевания, патология строения мочевыделительной системы, аллергия на принимаемые антибиотики, недавний (менее 2 недель) прием антибиотиков (перорально или внутривенно)	Фосфомицин (3 г per os, однократно)	Ципрофлоксацин (250 мг, 2 раза в сутки, 3 дня) или нитрофурантоин (100 мг, 2 раза в день, 7 дней)	62 (20 vs 25 vs 17)	1-3 дня, 10-14 дней и 28 дней после лечения
Stein, 1999 ²¹	Мультицентровое двойное слепое, плацебо-контролируемое РКИ, США	5	Женщины старше 12 лет, с острым неосложненным циститом	Клинические симптомы (учащенное мочеиспускание) менее 96 часов с начала появления симптомов, >10 ² КОЕ/мл в средней порции мочи	Явления пиелонефрита (t>38,5°C, озноб, боль в поясничной области), беременность, лактация, аллергия на нитрофурантоин, структурная и функциональная патология мочевыделительной системы, рецидивное течение ИМП (более 3 эпизодов за прошедший год), почечная и печеночная недостаточность, прием антибиотиков за последние 2 дня	Фосфомицин (3 г per os, однократно)	Нитрофурантоин (100 мг per os, 7 дней)	749 (375 vs 374)	5-11 дней после начала лечения, 5-11 дней и 4-6 недель после окончания лечения
Minassian 1998 ²²	Мультицентровое РКИ, Великобритания	2	Женщины 18-65 лет, с острым неосложненным циститом	Клинические симптомы (учащенное мочеиспускание) менее 48 часов с начала появления симптомов, >10 ⁵ КОЕ/мл	Явления пиелонефрита (t>38,5°C, озноб, боль в поясничной области), беременность, лактация, патология строения мочевыделительной системы, внутривенное введение наркотиков, прием антибиотиков более 2 недель, прием стероидных препаратов, хронические заболевания пищеварительного тракта, сниженная функция почек, ВИЧ-инфекция, онкологические заболевания, гиперчувствительность к исследуемым антибиотикам, несогласие следовать протоколу исследования	Фосфомицин (3 г per os, однократно)	Триметоприм (200 мг per os, 5 дней)	530 (350 vs 180)	7-9 дней и 28-30 дней после лечения
Richaud, 1995 ²³	Двойное слепое, плацебо-контролируемое РКИ, Франция	5	Женщины 18-80 лет, с неосложненной ИМП	Женщины 18-80 лет, с неосложненной ИМП и бактериурией (>10 ⁵ КОЕ/мл)	Структурная и функциональная патологии мочевыделительной системы, рецидивное течение ИМП (более 3 эпизодов за прошедший год), лихорадка и другие симптомы инфекции верхних мочевых путей, беременность, гиперчувствительность к исследуемым антибиотикам, хронические заболевания пищеварительного тракта	Фосфомицин (3 г per os, однократно)	Певфлоксацин (800 мг per os, однократно)	57 (29 vs 28)	7 и 30 дней после лечения
Elhanan, 1994 ²⁴	Открытое РКИ, Израиль	3	Женщины старше 16 лет, с острым неосложненным циститом	Клинические симптомы (дисурия, учащенное мочеиспускание, отсутствие лихорадки и боли в пояснице) пиурия (>8 лейкоцитов/мл), >10 ⁵ КОЕ/мл чувствительных к назначаемым антибиотикам, отсутствие приема антибиотиков за 4 недели до начала исследования	Беременность, лактация, структурная и функциональная патология мочевыделительной системы, диабет, иммунодепрессивные состояния, аллергия на цефалоспорины, эпизоды ИМП за 5 недель до начала исследования	Фосфомицин (3 г per os, однократно)	Цефалексин (500 мг, 4 раза в сутки, 5 дней)	112 (58 vs 54)	5 и 28 дней после лечения
Van Pienbroek 1993 ²⁵	Двойное слепое, плацебо-контролируемое РКИ, Голландия	4	Женщины старше 18 лет, с острым неосложненным циститом	дисурия, учащенное мочеиспускание, странгурия	Симптомы пиелонефрита или осложненной ИМП, аллергия на исследуемые антибиотики, заболевания почек и печени, структурная патология мочевыделительной системы, недавний прием иммунодепрессантов, прием антибиотиков за последние 2 недели, незнание голландского языка	Фосфомицин (3 г per os, однократно)	Нитрофурантоин (50 мг per os, 4 раза в день, 7 дней)	231 (116 vs 115)	4,9 и 42 дня после лечения
Cortes, 1992 ²⁶	Слепое РКИ, Испания	2	Женщины 16-75 лет, с острым неосложненным циститом	Клинические симптомы инфекции мочеполовых путей	Сопутствующие заболевания, беременность, лактация, патология строения мочевыделительной системы, болезни печени, предшествующая антибактериальная терапия, гиперчувствительность к исследуемым антибиотикам	Фосфомицин (3 г per os, однократно)	Пепимединовая кислота (400 мг per os, 2 раза в сутки, 5-7 дней) или Норфлоксацин (400 мг per os, 2 раза в сутки, 5-7 дней)	106 (49 vs 36 vs 21)	3,7 и 28 дней после лечения

Таблица 1. Продолжение

Автор год публикации	Дизайн исследования и место проведения	Сумма баллов по Jadad	Исследуемая группа	Критерии включения	Критерии исключения	Антибиотик, принимаемый изучаемой группой	Антибиотик, принимаемый группой сравнения	Общее количество пациентов	Период наблюдения
НЕБЕРЕМЕННЫЕ ЖЕНЩИНЫ									
de Jong, 1991 ²⁷	Мультицентровое открытое РКИ, Франция	2	Женщины старше 16 лет, с неосложненной ИМП	Типичные симптомы неосложненной инфекции мочеполовых путей и бактериурия >10 ⁵ КОЕ/мл	Сниженная функция почек, структурная патология мочевыделительной системы, нейрогенный мочевого пузыря, МКБ, опухоль, явления пиелонефрита (повышение температуры, озноб, боль в поясничной области), рецидивное течение ИМП (более 4 эпизодов за прошедший год), беременность, гиперчувствительность к исследуемым антибиотикам, хронические заболевания пищеварительного тракта	Фосфомицин (3 г per os, однократно)	Норфлоксацин (400 мг per os, 2 раза в сутки, 5 дней)	68 (38 vs 30)	3-4 дня, 25-30 дней после лечения
Boerema, 1990 ²	Двойное слепое, плацебо-контролируемое РКИ, Голландия	4	Женщины 16-50 лет, с острым неосложненным циститом	Клинические симптомы (дизурия, учащенное мочеиспускание) пиурия и бактериурия >10 ⁵ КОЕ/мл	Структурная и функциональная патология мочевыделительной системы, беременность, лактация, сопутствующая инфекция, гиперчувствительность к исследуемым антибиотикам, прием антибиотиков за последнюю неделю до начала исследования	Фосфомицин (3 г per os, однократно)	Норфлоксацин (400 мг per os, 2 раза в сутки, 7 дней)	158 (79 vs 79)	2-3 дня, 8-9 дней и 6 недель после начала лечения
Crocchiolo, 1990 ²	Открытое РКИ, Италия	1	Женщины с острым неосложненным циститом	Клинические симптомы (дизурия, учащенное мочеиспускание) цистита	Гиперчувствительность к исследуемым антибиотикам, структурная и функциональная патология мочевыделительной системы, прием антибиотиков за 3 дня до начала исследования	Фосфомицин (3 г per os, однократно)	Котримаксозол (960 мг, per os, 2 раза в сутки, 3 дня)	73 (38 vs 35)	5-10 и 25-30 дней после начала лечения
Harvard Davis, 1990 ³⁰	Двойное слепое, РКИ	3	Женщины с острым неосложненным циститом	Клинические симптомы (дизурия, учащенное мочеиспускание, боль над лобом) цистита	Гиперчувствительность к исследуемым антибиотикам, беременность, структурная и функциональная патология мочевыделительной системы (камни, предыдущие операции), сниженная функция почек, прием антибиотиков за 3 дня до начала исследования	Фосфомицин (3 г per os, однократно)	Триметоприм (200 мг per os, однократно)	51 (26 vs 25)	1 неделя и 6 недель
Naber, 1990 ³¹	Мультицентровое слепое, РКИ, Германия	2	Женщины 18-75 лет, с острым неосложненным циститом	Клинические симптомы неосложненного цистита	Неспецифические	Фосфомицин (3 г per os, однократно)	Офлоксацин (200 мг per os, однократно) или Котримаксозол (1,92 г, per os, однократно)	531 (266 vs 131 vs 134)	1 неделя и 4 недели
Neu 1990 ³²	Мультицентровое двойное слепое, РКИ, Голландия, Италия, Испания, Бельгия	2	Женщины 18-65 лет, с острым неосложненным циститом	Клинические симптомы неосложненного цистита, бактериурия >10 ⁴ КОЕ/мл, чувствительность к применяемым антибиотикам	Гиперчувствительность к исследуемым антибиотикам, беременность, лактация, структурная и функциональная патология мочевыделительной системы, сниженная функция почек, сахарный диабет, явления пиелонефрита (повышение температуры, озноб, боль в поясничной области), прием антибиотиков за 3 дня до начала исследования, недавнее лечение инфекций, передающихся половым путем, прием антиконвульсивных и цитотоксических препаратов	Фосфомицин (3 г per os, однократно)	Амоксицилин (3 г, per os, однократно)	158 (80 vs 78)	3-5 дней, 5-9 дней и 16-32 дня
Reynaert, 1990 ³³	РКИ, Бельгия	1	Женщины 15-75 лет, с острым неосложненным циститом (пациентки психиатрической клиники)	Клинические симптомы неосложненного цистита (дизурия, учащенное мочеиспускание), бактериурия (10 ⁵ КОЕ/мл)	Сниженная функция почек и другие заболевания почек, гиперчувствительность к исследуемым антибиотикам, хроническая ИМП, заболевания печени, беременность	Фосфомицин (3 г per os, однократно)	Норфлоксацин (400 мг per os, 2 раза в сутки, 7 дней)	32 (16 vs 16)	5 и 10 дней и 35 дней vs 36 после начала лечения
Selvaggi, 1990 ³⁴	Двойное слепое, РКИ, Италия	3	Женщины 12-75 лет, с острым неосложненным циститом	Клинические симптомы неосложненного цистита (дизурия, учащенное мочеиспускание)	Гиперчувствительность к исследуемым антибиотикам, осложненная ИМП, структурная и функциональная патология мочевыделительной системы, возраст меньше 12 лет и старше 75 лет, беременность	Фосфомицин (3 г per os, однократно)	Норфлоксацин (800 мг per os, однократно)	89 (45 vs 44)	7 дней и 3 недели
НЕБЕРЕМЕННЫЕ ЖЕНЩИНЫ И МУЖЧИНЫ									
Caramalli, 1991 ³⁵	Открытое РКИ, Италия	1	Пожилые мужчины и женщины, с острым или рецидивным циститом	Простые и осложненные варианты цистита (инфравезикальная обструкция, уретральный катетер, послеоперационный), >10 ⁵ КОЕ/мл в средней порции мочи	Не сообщалось	Фосфомицин (3 г per os, однократно)	Нетилмицин (5 мг/кг, однократно) или Амикацин (15 мг/кг, однократно)	96 (20 vs 53 vs 23)	1 день, 7 дней, 15 дней и 30 дней, далее каждый месяц, 18 месяцев

Таблица 1. Продолжение

Автор год публикации	Дизайн исследования и место проведения	Сумма баллов по Jadad	Исследуемая группа	Критерии включения	Критерии исключения	Антибиотик, принимаемый изучаемой группой	Антибиотик, принимаемый группой сравнения	Общее количество пациентов	Период наблюдения
НЕБЕРЕМЕННЫЕ ЖЕНЩИНЫ И МУЖЧИНЫ									
Cooper, 1990 ³⁶	РКИ, Великобритания	3	Взрослые мужчины и женщины с симптомами цистита	10 ⁵ КОЕ/мл мочи	Беременность, лактация, аллергия на пенициллины, возраст менее 16 лет, более 3 эпизодов ИМП за последний год.	Фосфомицин (3 г per os, однократно)	Амоксициллин (375 мг per os, трижды в сутки, 5 дней)	141 (72 vs 69)	5-10 дней и 4-6 недель после лечения
Ferraro, 1990 ³⁷	Открытое РКИ, Италия	1	Пожилые мужчины и женщины старше 50 лет, с острым неосложненным циститом	Клинические симптомы неосложненного цистита, бактериурия (>10 ⁴ КОЕ/мл), чувствительность к применяемым антибиотикам	Структурная и функциональная патология мочевыделительной системы, инородные тела (катетеры, стенты), признаки пиелонефрита, простатита, сниженная функция почек, прием антибиотиков и иммуносупрессивных препаратов за неделю до начала исследования	Фосфомицин (3 г per os, однократно)	Норфлоксацин (400 мг per os, 2 раза в сутки, 7 дней)	60 (30 vs 30)	3-5 дней и 25-35 дней после лечения
БЕРЕМЕННЫЕ									
Estebanez, 2009 ³⁸	Открытое РКИ, Испания	3	Беременные женщины с асимптоматической бактериурией	10 ⁵ КОЕ/мл мочи в двух последовательно взятых посевах, отсутствие симптомов цистита, лихорадки	Симптоматическая ИМП, прием антибиотиков за 14 дней до начала исследования, аллергия на пенициллин, невозможность осуществить наблюдение, структурная и функциональная патология мочевыделительной системы, отказ от участия в исследовании	Фосфомицин (3 г per os, однократно)	Амоксициллин (625 мг per os, трижды в сутки, 7 дней)	131 (65 vs 66)	10-14 дней после лечения и каждый месяц до конца беременности
Bayrak, 2007 ³⁹	РКИ, Турция	3	Беременные женщины (2 триместр) с асимптоматической бактериурией	10 ⁵ КОЕ/мл мочи в двух последовательно взятых посевах, отсутствие симптомов цистита	Структурная и функциональная патология мочевыделительной системы, лейкоцитоз, лихорадка, операции на органах мочевыделительной системы	Фосфомицин (3 г per os, однократно)	Цефотаксим (250 мг per os, 2 раза в сутки, 5 дней)	90 (45 vs 45)	1 неделя после лечения
Krcmery, 2001 ⁴⁰	Мультицентровое РКИ, Словакия	1	Беременные женщины старше 18 лет, с острым циститом	Клинические симптомы (дизурия, учащенное мочеиспускание), пиурия (более 10 лейкоцитов/мл) и бактериурия (>10 ⁵ КОЕ/мл) в средней порции мочи	Явления пиелонефрита (лихорадка, озноб, боль в поясничной области), асимптоматическая бактериурия, гиперчувствительность к исследуемым антибиотикам, структурная и функциональная патология мочевыделительной системы	Фосфомицин (3 г per os, однократно)	Цефтибутен (400 мг per os, 1 раз в сутки, 3 дня)	41 (21 vs 20)	7-10 дней, 28-42 дня
Zinner 1990 ⁴¹	Мультицентровое РКИ, Италия	1	Беременные женщины с симптоматической бактериурией	10 ⁵ КОЕ/мл мочи в двух последовательно взятых посевах	Структурная и функциональная патология мочевыделительной системы, аллергия на исследуемые антибиотики, хронические заболевания пищеварительного тракта	Фосфомицин (3 г per os, однократно)	Пепимединовая кислота (400 мг per os, 2 раза в сутки, 7 дней)	291 (153 vs 138)	3-5 дней, 10-15 дней и 25-30 дней после лечения
Thoumsin, 1990 ⁴²	РКИ, Бельгия	1	Беременные женщины с асимптоматической бактериурией	10 ⁵ КОЕ/мл мочи, отсутствие симптомов цистита, лихорадки	Не сообщалось	Фосфомицин (3 г per os, однократно)	Нитрофурантоин (100 мг per os, 7 дней)	23 (13 vs 10)	16 дней после лечения и каждый месяц до конца беременности
ПЕДИАТРИЯ									
Principi, 1990 ⁴³	РКИ, Италия	1	Дети от 1 месяца до 16 лет, с острым неосложненным циститом	10 ⁵ КОЕ/мл мочи в двух последовательно взятых посевах, отсутствие симптомов цистита, лихорадки, СОЭ < 25 мм/час, уровень СРБ < 20 нг/мл	Почечная недостаточность	Фосфомицин (3 г per os, однократно)	Нетилмицин (5 мг/кг, однократно)	135 (71 vs 64)	5-4 дня, 10-15 дней и 30 дней после лечения
Careddu, 1987 ⁴⁴	РКИ, Италия	1	Дети от 1 месяца до 14 лет, с острым неосложненным и рецидивным циститом	10 ⁵ КОЕ/мл мочи в двух последовательно взятых посевах	Не определены	Фосфомицин (3 г per os, однократно)	Пепимединовая кислота (400 мг per os, 2 раза в сутки, 7 дней)	51 (24 vs 27)	4 дня после лечения и каждую неделю в течение месяца
Varese, 1987 ⁴⁵	Мультицентровое РКИ, Италия	1	Дети от 6 месяцев до 14 лет, с острым неосложненным циститом	Не сообщалось	Не сообщалось	Фосфомицин (3 г per os, однократно)	Нетилмицин (5 мг/кг, однократно)	74 (39 vs 35)	5,7 дней и 30 дней после лечения

ГЛАВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

27 работ представлены в таб. 1. 8 из 27 исследований были двойными слепыми РКИ [19, 21, 23, 25, 28, 30, 32, 34], а 2 работы были слепыми исследованиями [26, 31]. Остальные работы имели открытый дизайн исследования. Все слепые исследования были включены в подгруппу работ, изучавших небеременных женщин. 8 исследований были мультицентровыми РКИ [21, 22, 27, 31, 32, 40, 41, 45]. 10 работ получили более 2 баллов по шкале Jadad [21-23, 27, 31, 32, 40, 41, 45]. 16 из 27 исследований включали только небеременных женщин [19-34]. В большинстве случаев это были взрослые женщины. Однако 7 исследований включало также и подростков [21, 24, 26-28, 33, 34]. В 3 исследования включались небеременные женщины, а также мужчины с острой и хронической ИМП [35], с симптомами, подозрительными на ИМП [36], а также циститом [37]. В двух из этих 3-х исследований были включены пожилые люди [35, 37]. Пять исследований включали беременных женщин [38-42]. Три из 5-и исследований включали беременных женщин с бессимптомной бактериурией [38, 39, 42], в одно исследование вошли беременные женщины с острым циститом [40]. В оставшееся исследование вошли беременные женщины с клинически проявляющей себя и бессимптомной бактериурией [41]. Оставшиеся три работы включали детей с ИМП [43-45]. Возраст детей варьировал от 1 месяца до 16 лет. Подавляющее большинство пациентов проходили лечение амбулаторно.

Во всех исследованиях, в которые вошли небеременные женщины, пациенты получали 3 грамма фосфомицина однократно. В 9-и исследованиях проводилось сравнение эффективности с фторхинолонами. В 4-х из 9-и исследований проводилось сравнение с норфлоксацином [27, 28, 33, 34]. В 2-х исследованиях сравнение проводилось с ципрофлоксацином [19, 20]. Также проводилось сравнение с офлоксацином [31], пепфлоксацином [23], пипемидиновой кислотой [26], триметопримом [22, 30], котримаксозолом [29], пенициллинами (цефалексин [24] и амоксициллин [32], соответственно), а также нитрофурантоином [21, 25].

В подгруппе исследований, включавших небеременных женщин, а так-

же мужчин, сравнение фосфомицина проводилось с норфлоксацином [37], амикацином [35], амоксициллином [36]. В подгруппе исследований, включавших беременных женщин, сравнение фосфомицина проводилось с амоксиклавом [38, 39], цефтибутеном [40], пипемидиновой кислотой [41], нитрофурантоином [42]. В исследованиях, в которые включались дети, фосфомицин сравнивался с нетилмицином [43, 45] и пиперамидиновой кислотой [44].

В 5 из 27 исследований однократное применение фосфомицина сравнивалось с однократным приемом пепфлоксацина [23], офлоксацина [31], норфлоксацина [34], триметоприма [30] и амикацина [35]. В остальных исследованиях длительность приема сравниваемого с фосфомицином антибиотика была более продолжительной, и составляла от 3-х до 7-и дней.

В подгруппе исследований, в которые входили небеременные женщины, не было обнаружено различий в достижении клинического излечения между фосфомицином и другими антибактериальными препаратами. Во всех исследованиях после завершения курса антибактериальной терапии в обеих группах происходило либо исчезновение симптомов, либо их уменьшение. Лишь в одном исследовании было продемонстрировано превосходство фосфомицина над триметопримом [30]. Также не было обнаружено различий при проведении совокупного анализа эффективности сравниваемых с фосфомицином антибиотиков (10 РКИ, 1657 пациентов, RR = 1.00, 95% CI = 0.96 - 1.03) [19, 21, 25, 26, 28-31, 33].

Не было обнаружено различий между фосфомицином и другими антибактериальными препаратами в эффективности эрадикации возбудителя, как при сравнении с каждым антибиотиком, так и при проведении совокупного анализа (12 РКИ, 1602 пациентов, RR = 1.02, 95% CI = 0.97 - 1.07) [19, 21-24, 26-31, 33]. Более подробная информация представлена в таб. 2.

Аналогичные данные были получены при оценке рецидива заболевания (8 РКИ, 828 пациентов, RR = 0.84, 95% CI = 0.50 - 1.39) [22-24, 26, 28, 30, 31, 33], а также наличия реинфекции (7 РКИ, 748 пациентов, RR = 1.26, 95% CI = 0.77 - 2.02) [22, 23, 26, 28, 30, 31, 33].

Не было обнаружено различий в клинической эффективности фосфо-

мицина и других антибактериальных препаратов в подгруппе исследований, включавших как небеременных женщин, так и мужчин (3 РКИ, 286 пациентов, RR = 0.98, 95% CI = 0.87 - 1.11) [35-37]. Также не было выявлено отличий в оценке эффективности эрадикации возбудителя (3 РКИ, 218 пациентов, RR = 1.01, 95% CI = 0.88 - 1.17) [35-37]. К сожалению, в представленных исследованиях недостаточно данных для оценки частоты возникновения рецидива заболевания и реинфекции возбудителя.

В подгруппе исследований, в которые вошли беременные женщины, нам удалось оценить только эффективность эрадикации возбудителя цистита. Статистически значимых различий между фосфомицином и другими антибактериальными препаратами обнаружить не удалось (4 РКИ, 505 пациентов, RR = 1.00, 95% CI = 0.96 - 1.05) [38, 39, 41, 42]. Аналогичная ситуация сложилась при анализе подгруппы исследований, в которые вошли дети. Эффективность эрадикации возбудителя фосфомицина и других антибиотиков оказалась приблизительно одинаковой: 2 РКИ, 209 пациентов, RR = 0.98, 95% CI = 0.92 - 1.05) [43, 45].

Сенситивный анализ исследований показал отсутствие различий в эффективности эрадикации возбудителя между исследованиями, в которых однократный прием фосфомицина сравнивался с однократным приемом другого антибиотика (7 РКИ, 964 пациента, RR = 0.98, 95% CI = 0.91 - 1.05) [23, 30-32, 35, 43, 45], и с исследованиями, в которых сравниваемый антибактериальный препарат назначался более длительным курсом (15 РКИ, 1728 пациентов, RR = 1.02, 95% CI = 0.99 - 1.05, p = 0.1) [19, 21-22, 24, 26-29, 33, 36-39, 41, 42].

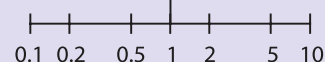
Слепой дизайн был только у исследований, в которые вошли небеременные женщины. Остальные подгруппы исследований имели открытый дизайн. Однако различий в эффективности клинического излечения между двойными слепыми и слепыми исследованиями обнаружено не было (5 РКИ, 918 пациентов, RR = 1.01, 95% CI = 0.98 - 1.05) [19, 21, 25, 28, 30] и 4 РКИ, 707 пациентов, RR = 0.99, 95% CI = 0.96 - 1.03) [24, 26, 29, 31], соответственно, p = 0.41). Также не было обнаружено различий в эффективности эрадикации

Таблица 2. Микробиологическая эрадикация микроорганизмов у небеременных женщин при лечении фосфомицином в сравнении с другими антибактериальными препаратами

Исследование или подгруппа	Фосфомицин явления (число)/всего		Сравнимый препарат явления (число)/всего		Вес %	Допустимые значения	Допустимые значения	
1.3.1 Фосфомицин vs хинолоны								
Naber 1990	135	194	92	107	4.9%	0.81 [0.72, 0.91]		
Boerema 1990	51	57	48	50	5.5%	0.93 [0.84, 1.04]		
Raynaert 1990	14	16	14	16	1.7%	1.00 [0.77, 1.30]		
De Jong 1991	31	33	26	30	3.4%	1.08 [0.92, 1.28]		
Cortes 1992	25	25	36	40	4.9%	1.10 [0.98, 1.24]		
Richaud 1995	26	29	25	28	3.1%	1.00 [0.84, 1.20]		
Bozkurt 2008	47	50	48	50	6.2%	0.98 [0.89, 1.07]		
Подитог (95% CI)	404		321		29.7%	0.98 [0.89, 1.07]		
Всего явлений:	329		289					
Гетерогенность: $\tau^2=0.01$; $\chi^2=18.29$, $df=6$ ($P=0.006$); $I^2=67\%$ Тест на общую эффективность: $Z=0.52$ ($P=0.60$)								
1.3.2 Фосфомицин vs триметоприм								
Harvard Davis 1990	17	22	12	22	0.7%	1.42 [0.91, 2.21]		
Minassian 1998	147	177	70	84	5.0%	1.00 [0.89, 1.12]		
Подитог (95% CI)	199		106		5.7%	1.12 [0.80, 1.56]		
Total events	164		82					
Гетерогенность: $\tau^2=0.04$; $\chi^2=2.43$, $df=1$ ($P=0.12$); $I^2=59\%$ Тест на общую эффективность: $Z=0.64$ ($P=0.52$)								
1.3.3 Фосфомицин vs триметоприм-сульфаметоксазол								
Naber 1990	135	194	73	99	3.8%	0.94 [0.81, 1.10]		
Crocchiolo 1990	19	19	15	17	2.6%	1.13 [0.93, 1.38]		
Подитог (95% CI)	213		116		6.5%	1.02 [0.84, 1.24]		
Всего явлений:	154		88					
Гетерогенность: $\tau^2=0.01$; $\chi^2=2.44$, $df=1$ ($P=0.12$); $I^2=59\%$ Тест на общую эффективность: $Z=0.23$ ($P=0.82$)								
1.3.4 Фосфомицин vs бета-лактамы								
Elhanan 1994	53	58	45	54	4.0%	1.10 [0.95, 1.27]		
Подитог (95% CI)	58		54		4.0%	1.10 [0.95, 1.27]		
Всего явлений:	53		45					
Гетерогенность: неприменимо Тест на общую эффективность: $Z=1.26$ ($P=0.21$)								
1.3.5 Фосфомицин vs нитрофурантоин								
Stein 1999	146	168	127	157	5.9%	1.07 [0.98, 1.18]		
Подитог (95% CI)	168		157		5.9%	1.07 [0.98, 1.18]		
Всего явлений:	146		127					
Гетерогенность: неприменимо Тест на общую эффективность: $Z=1.46$ ($P=0.14$)								
1.3.6 Фосфомицин vs другие антибиотики								
Raynaert 1990	14	16	14	16	1.7%	1.00 [0.77, 1.30]		
Boerema 1990	51	57	48	50	5.5%	0.93 [0.84, 1.04]		
Naber 1990	135	194	165	206	5.1%	0.87 [0.77, 0.97]		
Crocchiolo 1990	19	19	15	17	2.6%	1.13 [0.93, 1.38]		
Harvard Davis 1990	17	22	12	22	0.7%	1.42 [0.91, 2.21]		
De Jong 1991	31	33	26	30	3.4%	1.08 [0.92, 1.28]		
Cortes 1992	25	25	36	40	4.9%	1.10 [0.98, 1.24]		
Elhanan 1994	53	58	45	54	4.0%	1.10 [0.95, 1.27]		
Richaud 1995	26	29	25	28	3.1%	1.00 [0.84, 1.20]		
Minassian 1998	147	177	70	84	5.0%	1.00 [0.89, 1.12]		
Stein 1999	146	168	127	157	5.9%	1.07 [0.98, 1.18]		
Bozkurt 2008	47	50	48	50	6.2%	0.98 [0.89, 1.07]		
Подитог (95% CI)	848		754		48.2%	1.02 [0.97, 1.07]		
Всего явлений:	711		631					
Гетерогенность: $\tau^2=0.00$; $\chi^2=18.59$, $df=11$ ($P=0.07$); $I^2=41\%$ Тест на общую эффективность: $Z=0.64$ ($P=0.52$)								

Таблица 3. Анализ чувствительности в аспекте эрадикации микроорганизмов в двойных слепых/открытых исследованиях у небеременных женщин, получавших терапию фосфомицином по сравнению с другими антибактериальными препаратами

Исследование или подгруппа	Фосфомицин явления (число)/всего		Сравнимый препарат явления (число)/всего		Вес %	Допустимые значения	Допустимые значения
1.2.1 Двойные слепые исследования							
Harvard Davis 1990	17	22	12	22	1.2%	1.42 [0.91, 2.21]	1990
Boerema 1990	51	57	48	50	11.4%	0.93 [0.84, 1.04]	1990
Richaud 1995	26	29	25	28	5.9%	1.00 [0.84, 1.20]	1995
Stein 1999	146	168	127	157	12.5%	1.07 [0.98, 1.18]	1999
Bozkurt 2008	47	50	48	50	13.2%	0.98 [0.89, 1.07]	2008
Подитог (95% CI)	326		307		44.3%	1.01 [0.93, 1.10]	
Всего явлений:	287		260				
Гетерогенность: $\tau^2=0.00$; $\chi^2=8.20$, $df = 4$ ($P = 0.08$); $I^2=51\%$							
Тест на общую эффективность: $Z = 0.18$ ($P = 0.86$)							
1.2.2 Открытые исследования							
Naber 1990	135	194	165	206	10.4%	0.87 [0.77, 0.97]	1990
Raynaert 1990	14	16	14	16	3.2%	1.00 [0.77, 1.30]	1990
Crocchiolo 1990	19	19	15	17	5.0%	1.13 [0.93, 1.38]	1990
De Jong 1991	31	33	36	40	8.7%	1.04 [0.91, 1.19]	1991
Cortes 1992	25	25	36	40	10.0%	1.10 [0.98, 1.24]	1992
Elhanan 1994	53	58	45	54	8.1%	1.10 [0.95, 1.27]	1994
Minassian 1998	147	177	70	84	10.3%	1.00 [0.89, 1.12]	1998
Подитог (95% CI)	522		457		55.7%	1.02 [0.94, 1.11]	
Всего явлений:	424		381				
Гетерогенность: $\tau^2=0.01$; $\chi^2=13.90$, $df = 6$ ($P = 0.03$); $I^2=57\%$							
Тест на общую эффективность: $Z = 0.58$ ($P = 0.56$)							
Подитог (95% CI)	848		764		100.0%	1.01 [0.96, 1.07]	
Всего явлений:	711		641				
Гетерогенность: $\tau^2=0.00$; $\chi^2=18.13$, $df = 11$ ($P = 0.08$); $I^2=39\%$							
Тест на общую эффективность: $Z = 0.57$ ($P = 0.57$)							



возбудителя (5 РКИ, 633 пациента, RR = 1.01, 95% CI = 0.93 – 1.10 [19, 21, 23, 28, 30] и 7 РКИ, 979 пациентов, RR = 1.02, 95% CI = 0.94 – 1.11 [22, 24, 26, 27, 29, 31, 33], $p = 0.7$). Графическое отображение результатов представлено в таб. 3.

Не было обнаружено различий в частоте встречаемости побочных эффектов у пациентов, получавших фосфомицин, и пациентов, принимавших другие антибиотики (13 РКИ, 2388 пациентов, RR = 1.25, 95% CI = 0.83 – 1.88) [19, 21–29, 31–33]. В 11 из 13 РКИ (всего 1428 пациентов) не было отмечено случаев отмены препарата из-за развития побочных эффектов. В оставшихся двух исследованиях пациенты принимали либо фосфомицин, либо нитрофурантоин.

Различий в частоте встречаемости побочных эффектов обнаружено не было (2 РКИ, 980 пациентов, RR = 2.01, 95% CI = 0.05 – 80.21) [21, 25].

Также не было обнаружено различий в частоте встречаемости побочных эффектов и эпизодов отмены препарата на фоне развития побочных эффектов в исследованиях, включавших небеременных женщин и мужчин (3 РКИ, 297 пациентов, RR = 0.76, 95% CI = 0.29 – 1.96 [35–37] и 3 РСТ, 297 пациентов, RR = 0.33, 95% CI = 0.03 – 3.08) [35–37].

Побочные эффекты наблюдались значительно реже в группе беременных женщин, получавших фосфомицин, по сравнению с другими антибактериальными препаратами (4 РКИ, 507 пациентов, RR = 0.35, 95% CI = 0.12 – 0.97) [38, 39, 41, 42]. Также не сообщалось об отмене препаратов из-за развития побочных эффектов [38, 39, 41]. Более подробно данная информация представлена в таб. 4.

В двух исследованиях, в которые включались дети, также не сообщалось

о развитии побочных эффектов [44, 45]. В трех исследованиях не сообщалось об эпизодах отмены препарата ввиду развития побочных эффектов [43–45].

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из главных выводов нашего мета-анализа является то, что эффективность однократного приема фосфомицина и других распространенных антибактериальных препаратов приблизительно одинакова. Этот вывод справедлив как для небеременных женщин, так и для женщин и мужчин старшей возрастной группы, страдающих циститом. Также схожая ситуация наблюдается в отношении эрадикации возбудителя цистита, причем эффективность одинакова не только у небеременных женщин, людей старшей возрастной группы, но и у

беременных женщин и детей. Фосфомицин одинаково безопасен в применении, как и другие антибактериальные препараты. Тем не менее, побочные реакции у беременных женщин отмечаются реже именно при использовании фосфомицина. Отмена препарата из-за развития побочных эффектов сообщалась только в 4-х из 27-и РКИ [21, 25, 36, 37].

Предыдущий мета-анализ и руководство по лечению цистита основывались на анализе всего 3 исследований. В одном исследовании сообщалось о том, что эрадикация возбудителя при однократном приеме фосфомицина хуже, чем 5-дневный курс лечения пипемидовой кислотой. В то время как в двух других исследованиях было показано, что разницы между однократным приемом фосфомицина и 5-дневным курсом норфлоксацина обнаружено не было. При этом в одной работе было показано, что прием фосфомицина сопровождался более частым развитием побочных эффектов [10]. В настоящий мета-анализ включено 27 исследований, которые вносят ясность в вопрос об эффективности и безопасности применения фосфомицина в лечении цистита.

Фосфомицин - это антибиотик широкого спектра действия, фармакокинетические и фармакодинамические свойства которого обуславливают его эффективность в лечении ИМП. В частности, при однократном пероральном приеме 3 г фосфомицина триметоприм, пиковая концентрация препарата (бактерицидная для большинства наиболее распространенных уропатогенов) достигается через 4 часа и сохраняется в течение 48 часов [3, 8, 9]. Кроме того, в опытах *in vitro* было показано, что в комбинации с фторхинолонами, фосфомицин обладает выраженным антимикробным действием в отношении биофильмов *P. aeruginosa*,

которые часто осложняют течение ИМП [9, 46, 47]. Фосфомицин, одиночно или в сочетании с N-ацетилцистеином, снижает жизнеспособность бактерий в sessильной фазе, а также разрушает формирующиеся биофильмы уропатогенных штаммов *E. Coli* [48].

Целью антибактериальной терапии неосложненной инфекции мочевых путей является устранение симптомов, эрадикация возбудителя и предотвращение рецидива и реинфекции. В настоящее время для лечения неосложненной инфекции мочевых путей применяются 3-дневный курс приема ко-тримаксозола или 5-дневный курс фторхинолонов. Однако, за последнее время возросло число работ, указывающих на рост резистентности уропатогенов к данным антибактериальным препаратам [5, 49].

Режим однократного приема антибактериального препарата обладает рядом неоспоримых преимуществ. Это наиболее удобно для пациента. Снижается стоимость лечения, а также уменьшается вероятность развития побочных эффектов по сравнению с более длительным приемом антибиотиков. С другой стороны, возникают вопросы о возможном риске недостаточной эрадикации возбудителя и, соответственно, риске рецидива заболевания или реинфекции. Однако проведенный мета-анализ показал, что однократный прием фосфомицина не уступает в эффективности более продолжительным курсам приема других антибактериальных препаратов. Также весьма вероятным представляется тот факт, что кратковременное назначение антибактериального препарата может привести к резистентности микробных агентов. Данный вопрос был затронут в 5 РКИ, включенных в наш обзор [20, 22, 28, 31, 44], которые показали отсутствие роста резистентности бактерий к фосфомицину.

Применение фосфомицина одинаково безопасно в лечении неосложненной ИМП у небеременных женщин, людей пожилого возраста, а также детей. При этом частота развития побочных эффектов соответствовала таковой у антибиотиков других групп. Необходимо отметить, что фосфомицин вызывал меньше побочных реакции при лечении цистита у беременных женщин по сравнению с другими антибиотиками. Таким образом, его можно рекомендовать как альтернативу бета-лактамазным антибиотикам, сульфаметоксазолу и фторхинолонам при лечении ИМП у беременных. Кроме того, при лечении бессимптомной бактериурии у беременных фосфомицин вызывает меньшее число побочных эффектов со стороны плода, таких как преждевременные роды и низкий вес [15, 50]. Следует сказать, что фармакокинетические свойства фосфомицина одинаковы как у небеременных женщин, так и беременных [21]. Таким образом, все вышеперечисленные данные позволяют рекомендовать фосфомицин в лечении цистита и бессимптомной бактериурии у беременных.

Фосфомицин также играет важную роль в лечении ИМП у детей, в особенности после запрета использования фторхинолонов. Кроме того, у детей с ИМП, сопровождающейся подъемом температуры, возможно применение кратковременного курса внутривенного введения фосфомицина.

Выполненный мета-анализ обладает рядом методологических ограничений, которые необходимо учитывать. Прежде всего, во включенных в обзор исследованиях зачастую сильно различаются сравниваемые антибактериальные препараты, используемые схемы назначения, а также характеристики исследуемых групп.

Таблица 4. Побочные эффекты у беременных с бессимптомной бактериурией, которых лечили фосфомицином в сравнении с другими антибиотиками

Исследование или подгруппа	Фосфомицин явления (число)/всего		Сравниваемый препарат явления (число)/всего		Вес %	Допустимые значения	Допустимые значения
Zinner, 1990	14	153	20	138	54.9%	0.63 [0.33, 1.20]	1990
Thoumsin et al, 1990	0	13	3	10	11.0%	0.11 [0.01, 1.95]	1990
Bayrak et al, 2005	1	44	2	40	15.0%	0.45 [0.04, 4.82]	2005
Estebanez et al, 2009	1	53	11	56	19.1%	0.10 [0.01, 0.72]	2009
Подитог (95% CI)	263		244		100.0%	0.35 [0.12, 0.97]	
Всего явлений:	16		36				
Гетерогенность: $\tau^2=0.40$; $\chi^2=4.47$, $df=3$ ($P=0.22$); $I^2=33\%$							
Тест на общую эффективность: $Z=2.01$ ($P=0.04$)							

МОНУРАЛ®

ФОСФОМИЦИНА ТРОМЕТАМОЛ

Рекомендован как препарат первой линии для лечения цистита Российскими национальными рекомендациями, GL EAU, GL IDSA (США)



- Пиковая концентрация Монурала в моче в 440 раз выше уровня МПК для *E. Coli*
- Самая высокая чувствительность к *E. Coli* в России, США и странах ЕС (ARESC, ДАРМИС)
- Высокая клиническая эффективность благодаря 100% комплаенсу
- Одобрен FDA для применения у детей и беременных
- 1 доза 3 г на курс лечения при терапии острого цистита
- 1 доза 3 г каждые 10 дней, курс 3 месяца – при терапии рецидивирующего цистита



Zambon
1908

000 «Замбон Фарма»

119002, Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17
Тел. (495) 933-38-30 (32), факс 933-38-31

Большинство работ концентрировало свое внимание прежде всего на эрадикации возбудителя как на главном результате лечения. Кроме того, существенная часть работ опубликована достаточно давно - в период с 1987 по 1999 гг. Это затрудняет экстраполяция результатов данных исследований на нынешнюю клиническую практику. Тем не менее, современные исследования показывают, что фосфомицин по-прежнему обладает высоким уровнем чувствительности к подавляющему большинству уропатогенов [52], в том числе к

бактериям, продуцирующим бета-лактамазы расширенного спектра [53].

На конечный результат оказывает влияние регламент сообщения о побочных эффектах препарата. Несмотря на то, что очень сложно прийти к какому бы то ни было единому плану, общая тенденция обзора, заключающаяся в том, что побочные эффекты от приема фосфомицина достаточно редки, соответствует современным пост-маркетинговым исследованиям [54, 55]. В дополнение ко всему, большинство работ обладало открытым дизайном и,

соответственно, имело низкий уровень по шкале Jadad. Однако проведенный нами сенситивный анализ не выявил существенных различий между следами исследованиями и открытыми.

В заключение необходимо отметить, что в настоящее время, на фоне возросшего внимания к проблеме роста резистентности бактерий к антибиотикам, фосфомицин играет важную роль в лечении цистита не только у небеременных женщин, но и у беременных женщин, а также у пожилых людей и детей. ■

Ключевые слова: *фосфомицина трометамол, микробиологическая эрадикация, беременность, безопасность.*

Key words: *fosfomycin tromethamine, microbiological eradication, pregnancy, safety.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H et al. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol*2000;10: 509 – 15.
2. Nickel JC, Lee JC, Grantmyre JE et al. Natural history of urinary tract infection in a primary care environment in Canada. *Can J Urol*2005;12: 2728 – 37.
3. Reeves DS. Fosfomycin trometamol. *J Antimicrob Chemother*1994;34: 853 – 8.
4. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect Dis Clin North Am*2003;17: 243 – 59.
5. Gagliotti C, Buttazzi R, Sforza S et al. Resistance to fluoroquinolones and treatment failure/short-term relapse of community-acquired urinary tract infections caused by *Escherichia coli*. *J Infect* 2008;57: 179 – 84.
6. Ho PL, Wong RC, Yip K et al. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates from women: emerging multidrug resistance phenotypes. *Diagn Microbiol Infect Dis*2007;59: 439 – 45.
7. Zahar JR, Lortholary O, Martin C et al. Addressing the challenge of extended-spectrum-beta-lactamases. *Curr Opin Investig Drugs*2009;10: 172 – 80.
8. Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomycin tromethamine: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs*1997; 53: 637 – 56.
9. Roussos N, Karageorgopoulos DE, Samonis G et al. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomycin for the treatment of patients with systemic infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34: 506 – 15.
10. Warren JW, Abrutyn E, Hebel J et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis*1999;29: 745 – 58.
11. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN et al. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis* 2008;46: 1069 – 77.
12. Falagas ME, Kanellopoulou MD, Karageorgopoulos DE et al. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant Gram negative bacteria to fosfomycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*2008;27: 439 – 43.
13. Falagas ME, Kastoris AC, Karageorgopoulos DE et al. Fosfomycin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of Systematic review 1875 JAC by guest on October 6, 2012 <http://jac.oxfordjournals.org/> Downloaded from microbiological, animal and clinical studies. *Int J Antimicrob Agents*2009; 34: 111 – 20.
14. Falagas ME, Roussos N, Gkegkes ID et al. Fosfomycin for the treatment of infections caused by Gram-positive cocci with advanced antimicrobial drug resistance: a review of microbiological, animal and clinical studies. *Expert Opin Investig Drugs*2009;18: 921 – 44.
15. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*2005;40: 643 – 54.
16. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT et al. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis*1992;15(Suppl 1): S216 – 27.
17. Moher D, Jadad AR, Tugwell P. Assessing the quality of randomized controlled trials. Current issues and future directions. *Int J Technol Assess Health Care*1996;12: 195 – 208.
18. Moher D, Pham B, Jones A et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet*1998;352: 609 – 13.
19. Bozkurt O, Kara C, Akarsu S et al. Comparison efficacy of single dose fosfomycin with ciprofloxacin in the treatment of urinary tract infection in symptomatic women. *Turk Uroloji Dergisi*2008;34: 360 – 2.
20. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Isolation of fluoroquinolone-resistant rectal *Escherichia coli* after treatment of acute uncomplicated cystitis. *J Antimicrob Chemother*2005;56: 243 – 6.
21. Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther*1999;21: 1864 – 72.
22. Minasian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D et al. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 1998;10:39 – 47.
23. Richaud C. Le traitement monodose de la cystite non compliquée chez la femme propos d'un essai fosfomycine trometamol (Monuril w) versus pefloxacin. *Med Mal Infect*1995;25: 154 – 9.
24. Elhanan G, Tabenkin H, Yahalom R et al. Single-dose fosfomycin trometamol versus 5-day cephalosporin regimen for treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Antimicrob Agents Chemother*1994;38: 2612 – 4.
25. Van Pienbroek E, Hermans J, Kaptein A et al. Fosfomycin trometamol in a single dose versus seven days nitrofurantoin in the treatment of acute uncomplicated urinary tract infections in women. *Pharm World Sci*1993;15: 257 – 62.
26. Cortes R, Pascual T, Lou Arnal S et al. Single oral dose of fosfomycin trometamol versus piperidic acid and norfloxacin in treating uncomplicated low-level urinary tract infections. *Aten Primaria* 1992;10: 1007 – 12.
27. de Jong Z, Pontonnier F, Plante P. Single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) versus multiple-dose norfloxacin: results of a multicenter study in females with uncomplicated lower urinary tract infections. *Urol Int* 1991;46: 344 – 8.
28. Boerema JB, Willems FT. Fosfomycin trometamol in a single dose versus no fluoxacin for seven days in the treatment of uncomplicated urinary infections in general practice. *Infection* 1990; 18 Suppl 2: S80 – 8.
29. Crocchiolo P. Single-dose fosfomycin trometamol versus multiple-dose cotrimoxazole in the treatment of lower urinary tract infections in general practice. *Multicenter Group of General Practitioners. Chemotherapy*1990;36(Suppl 1): 37 – 40.
30. Harvard Davis R, O'Dowd TC, Holmes W et al. A comparative double-blind randomised study of single dose fosfomycin trometamol with trimethoprim in the treatment of urinary tract infections in general practice. *Chemotherapy*1990;36(Suppl 1): 34 – 6.
31. Naber KG, Thyroff-Friesinger U. Fosfomycin trometamol versus ofloxacin/co-trimoxazole as single dose therapy of acute uncomplicated urinary tract infection in females: a multicentre study. *Infection*1990;18(Suppl 2): S70 – 6.
32. Neu HC. Fosfomycin trometamol versus amoxicillin—single-dose multicenter study of urinary tract infections. *Chemotherapy*1990;36 Suppl 1: 19 – 23.
33. Reynaert J, Van Eyck D, Vandepitte J. Single dose fosfomycin trometamol versus multiple dose norfloxacin over three days for uncomplicated UTI in general practice. *Infection* 1990; 18 Suppl 2: S77 – 9.
34. Selvaggi FP, Dittono P, Traficante A et al. Fosfomycin trometamol (Monuril) versus norfloxacin in single dose for adult female uncomplicated UTIs: multicenter randomized, double-blind study. *Chemotherapy*1990;36(Suppl 1): 31 – 3.
35. Caramalli S, Amprimo MC, Cavalli G et al. Effect and pharmacokinetics of netilmicin given as bolus intramuscular administration: an open comparative trial versus amikacin and fosfomycin in elderly patients affected by urinary tract infections. *Int J Clin Pharmacol Res* 1991;11: 55 – 65.
36. Cooper J, Raeburn A, Brumfit W et al. Single dose and conventional treatment for acute bacterial and non-bacterial dysuria and frequency in general practice. *Infection*1990;18: 65 – 9.
37. Ferraro G, Ambrosi G, Bucci L et al. Fosfomycin trometamol versus norfloxacin in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infections of the elderly. *Chemotherapy*1990;36 Suppl 1: 46 – 9.
38. Estebanez A, Pascual R, Gil V et al. Fosfomycin in a single dose versus a 7-day course of amoxicillin-clavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*2009;28: 1457 – 64.
39. Bayrak O, Cimentep E, Inegol I et al. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007;18: 525 – 9.
40. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 279 – 82.
41. Zinner S. Fosfomycin trometamol versus piperidic acid in the treatment of bacteriuria in pregnancy. *Chemotherapy*1990;36(Suppl 1): 50 – 2.
42. Thomsin H, Aghayan M, Lambotte R. Single dose fosfomycin trometamol versus multiple dose nitrofurantoin in pregnant women with bacteriuria: preliminary results. *Infection* 1990; 18 Suppl 2: S94 – 7.
43. Principi N, Corda R, Bassetti D et al. Fosfomycin trometamol versus netilmicin in children's lower urinary tract infections. *Chemotherapy* 1990;36(Suppl 1): 41 – 5.
44. Careddu P, Borzani M, Scotti L et al. Treatment of lower urinary tract infections in children: single dose fosfomycin trometamol versus piperidic acid. *Chimioterapia*1987;6: 290 – 4.
45. Varese LA. Trometamol salt of fosfomycin versus netilmicin: randomized multicenter study in children's lower urinary tract infections. *Eur Urol*1987;13(Suppl 1): 119 – 21.
46. Kumon H, Ono N, Iida M et al. Combination effect of fosfomycin and ofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* growing in a biofilm. *Antimicrob Agents Chemother*1995;39: 1038 – 44. Systematic review 1876 by guest on October 6, 2012 <http://jac.oxfordjournals.org/> Downloaded from
47. Mikuniya T, Kato Y, Ida T et al. Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms with a combination of fluoroquinolones and fosfomycin in a rat urinary tract infection model. *J Infect Chemother* 2007;13: 285 – 90.
48. Marchese A, Bozzolascio M, Gualco L et al. Effect of fosfomycin alone and in combination with N-acetylcysteine on *E. coli* biofilms. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22 Suppl 2: 95 – 100.
49. Borsari AG, Bucher B, Brazzola P et al. Susceptibility of *Escherichia coli* strains isolated from outpatient children with community-acquired urinary tract infection in southern Switzerland. *Clin Ther*2008;30: 2090 – 5.
50. Romero R, Oyarzun E, Mazon M et al. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol*1989;73: 576 – 82.
51. Dore-Bergeron MJ, Gauthier M, Chevalier I et al. Urinary tract infections in 1- to 3-month-old infants: ambulatory treatment with intravenous antibiotics. *Pediatrics*2009;124: 16 – 22.
52. Maraki S, Samonis G, Rafailidis P et al. Susceptibility of urinary tract bacteria to fosfomycin. *Antimicrob Agents Chemother*2009;53: 4508 – 10.
53. Falagas M, Kastoris A, Kapaskelis A et al. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*2010;10(Suppl 1): 43 – 50.
54. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/050717s005lbl.pdf.
55. Mayama T, Yokota M, Shimatani I et al. Analysis of oral fosfomycin calcium (Fosmicin) side-effects after marketing. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*1993;31: 77 – 82.