

И.Г. Березняков

Применение фосфомицина трометамола в современной клинической практике

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 1(81): 94-101; doi 10.15574/PP.2020.81.94

For citation: Bereznyakov IG. (2020). The use of oral fosfomycin-trometamol in modern clinical practice. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(81): 94-101. doi 10.15574/PP.2020.81.94

Цель — проанализировать применение фосфомицина трометамола (ФТ) при лечении острых неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей. Проведен анализ данных литературы относительно: спектра антибактериальной активности ФТ; иммуномодулирующих свойств препарата и его воздействия на биопленки; фармакокинетики ФТ после приема внутрь; результатов микробиологических исследований чувствительности возбудителей к ФТ при инфекциях мочевыводящих путей; безопасности множественнорезистентных штаммов бактерий к препарату; результатов клинических исследований ФТ у больных острым циститом; безопасность препарата; фосфомицина в действующих международных и национальных рекомендациях по лечению острого неосложненного цистита; ФТ на рынке Украины.

Фосфомицин трометамола является бактерицидным антибиотиком выбора при лечении острых неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей и при этом — единственным, курсовая доза которого принимается однократно. Уникальный механизм действия — нарушение синтеза наружных мембран бактериальных клеток на самом раннем этапе — обуславливает крайне редкое возникновение у патогенов ко-резистентности с антибиотиками других классов. Результаты клинических и микробиологических исследований свидетельствуют о высокой эффективности ФТ при остром неосложненном цистите, в том числе вызванном «проблемными» множественноустойчивыми штаммами. Переносимость ФТ сопоставима с таковой препаратов сравнения у небеременных женщин и превосходит — у беременных. На рынке Украины доступны Фосфомед и некоторые другие генерические препараты ФТ.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: фосфомицин трометамол, инфекции нижних мочевыводящих путей, беременность.

The use of oral fosfomycin-trometamol in modern clinical practice

I.G. Bereznyakov

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

The aim is to analyze the use of fosfomycin-trometamol (FT) in the treatment of acute lower uncomplicated urinary tract infections.

The analysis of data in literature was performed regarding: FT antibacterial activity spectrum; immunomodulatory properties of the drug and its action on biofilms; pharmacokinetics of FT after oral administration; results of microbiological tests of pathogens sensitivity to FT in urinary tract infections; sensitivity of multi-resistant strains of bacteria to the drug; results of clinical trials of FT in patients with acute cystitis; drug safety; fosfomycin in current international and national guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis; FT on the Ukrainian market.

Fosfomycin-trometamol is the bactericidal antibiotic of choice in the treatment of acute lower uncomplicated urinary tract infections and, at the same time, is the only one with the course dose to be taken once. A unique mechanism of action, with inhibition of the outer membranes synthesis of bacterial cells at an early stage, results in extremely rare occurrence of co-resistance to antibiotics of other classes in pathogens. The results of clinical and microbiological studies indicate high efficiency of FT in acute uncomplicated cystitis, including cases caused by «problematic» multi-resistant strains. FT tolerance is comparable to that of comparison drugs in non-pregnant women and is better in pregnant women. Fosfomed and some other generic FT drugs are available on the Ukrainian market. No conflict of interest were declared by the author.

Key words: fosfomycin-trometamol, lower urinary tract infections, pregnancy.

Застосування фосфоміцину трометамолу в сучасній клінічній практиці

I.G. Bereznyakov

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Мета — проаналізувати застосування фосфоміцину трометамолу (ФТ) в лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів.

Проведено аналіз даних літератури щодо: спектра антибактеріальної активності ФТ; його імуномодулюючих властивостей і дії на біоплівки; фармакокінетики ФТ після перорального застосування; результатів микробиологічних досліджень щодо чутливості збудників при інфекціях сечовивідних шляхів до ФТ; чутливості багаторезистентних штамів бактерій до препарату; результатів клінічних досліджень ФТ у хворих на гострий цистит; безпеки застосування препарату; фосфоміцину в чинних міжнародних і національних рекомендаціях щодо лікування гострого неускладненого циститу; ФТ на ринку України.

Фосфоміцин трометамолу є бактерицидним антибіотиком вибору в лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів і при цьому — єдиним, курсова доза якого застосовується однократно. Унікальний механізм дії — порушення синтезу зовнішніх мембран бактеріальних клітин на ранньому етапі — обумовлює вкрай рідкісне виникнення у патогенів ко-резистентності з антибіотиками інших класів. Результати клінічних і микробиологічних досліджень свідчать про високу ефективність ФТ при гострому неускладненому циститі, у тому числі викликаному «проблемними» багатостійкими штамми. Переносимість ФТ порівнянна з такою у препаратів порівняння у невагітних жінок і вища — у вагітних. На ринку України доступні Фосфомед і деякі інші генеричні препарати.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: фосфоміцин трометамол, інфекції нижніх сечовивідних шляхів, вагітність.

Фосфомицин впервые был выделен в 1969 г. из *Streptomyces* spp. [9] и представляет собой двухкомпонентное соединение стабильной эпоксидной группы с фосфоновой кислотой. По механизму действия относится к ингибиторам синтеза наружной стенки бактериальной клетки, причем вмешивается на первой ступени биосинтеза пептидогликана раньше, чем β -лактамы и гликопептиды [39]. Оказывает быстрое бактерицидное действие на бактерии в фазе роста. Фосфомицин снижает адгезию бактерий к эпителиальным клеткам мочевыводящих путей [8], а также адгезию пневмококков и гемофильных палочек к эпителиальным клеткам дыхательных путей [38].

Первоначально фосфомицин был синтезирован в виде кальциевой соли [12], на смену которой пришел фосфомицин трометамол (ФТ). Абсорбция ФТ примерно в 6 раз превышает таковую фосфомицина кальциевой соли спустя 2 ч после приема внутрь и приблизительно в 3–4 раза выше на протяжении 12-часового периода после перорального приема [31]. Максимальная плазменная концентрация после однократного приема внутрь 2,0 г ФТ в 2–4 раза выше, чем после однократного приема внутрь 3,0 г фосфомицина кальциевой соли [6], что объясняется гидролизом и инактивацией последней под воздействием желудочного сока [5, 35]. Напротив, трометамол повышает рН желудка и тормозит катализируемый кислотой гидролиз фосфомицина [31].

В настоящее время в клинической практике по разным показаниям используются две соли фосфомицина: трометамол (внутри) — при инфекциях мочевыводящих путей (ИМП); динатриевая соль (парентерально) — при лечении инфекций мягких тканей и сепсиса.

Спектр антибактериальной активности

Фосфомицин активен в отношении многих видов грамположительных и грамотрицательных бактерий, но не действует на атипичные и многие анаэробные микроорганизмы (табл. 1) [15].

Иммуномодулирующие свойства и воздействие на био пленки

Фосфомицин подавляет продукцию фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов 1β и 1α и увеличивает продукцию интерлейкина 10 [24, 28]. Кроме того, фосфомицин подавляет выработку интерлейкина 2 Т-клетками [27] и лейкотриена В₄ нейтрофилами [19]. Оказывает иммуномодулирующее действие на активацию В-лимфоцитов [25], стимулирует

фагоцитоз внедрившихся патогенов нейтрофилами [33]. Бактерицидная активность нейтрофилов при лечении фосфомицином возрастает в большей степени, чем при использовании других антибиотиков [23]. Клиническое значение перечисленных свойств фосфомицина еще предстоит изучить [15].

Экспериментальные исследования свидетельствуют о способности фосфомицина проникать в недавно возникшие и зрелые био пленки, уничтожать в них возбудителей и изменять саму структуру био пленок [15].

Фармакокинетика фосфомицина трометамола после приема внутрь

Биодоступность ФТ после приема внутрь колеблется в пределах 34–58% [32], прием пищи может снижать абсорбцию препарата [31]. Период полувыведения составляет 5,7 часа [32]. Выводится почками (клубочковая фильтрация) в неизменном виде (93–99%) [4]. Максимальные концентрации в моче достигаются спустя 2 часа после приема 3,0 г внутрь [7]. Высокие концентрации в ткани мочевого пузыря и в моче (>128 мг/л) сохраняются в течение 1–2 суток, чего достаточно для устранения большинства обычных возбудителей ИМП [32].

Результаты микробиологических исследований чувствительности возбудителей ИМП к фосфомицину

Основными возбудителями внебольничных острых неосложненных циститов являются уропатогенные штаммы *Escherichia coli* (75–90%) и *Staphylococcus saprophyticus* (5–15%), остальные случаи приходятся на *Klebsiella* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus agalactiae* и *Proteus mirabilis* [30, 34, 37]. Одной из сложных проблем современной антибакте-

Таблица 1

Спектр антибактериальной активности фосфомицина

Чувствительные бактерии	Резистентные бактерии
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Morganella</i> spp.
<i>E. faecalis</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Listeria ivanovii</i>	<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>E. coli</i>	<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Proteus</i> spp.	<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
<i>Enterobacter</i> spp.	
<i>Citrobacter</i> spp.	
<i>Serratia marcescens</i>	
<i>Salmonella Typhi</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	

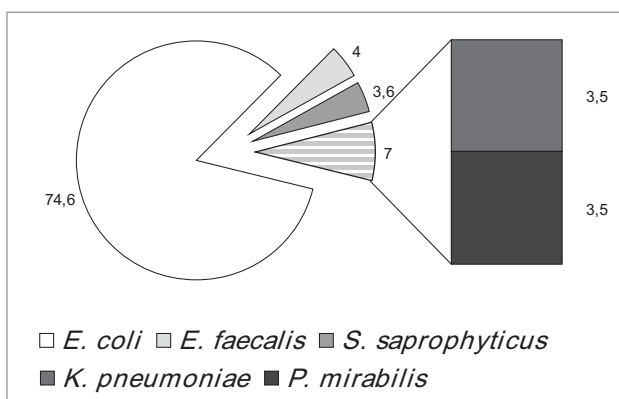


Рис. 1. Этиология цистита, по данным исследования ARESC (%)

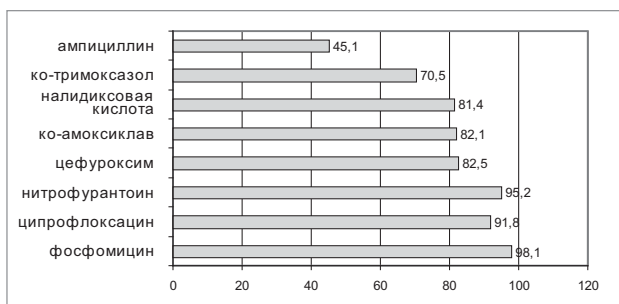


Рис. 2. Исследование ARESC: чувствительность *E. coli* к антибиотикам (%)

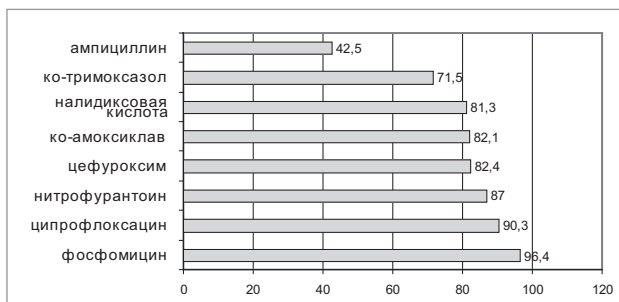


Рис. 3. Чувствительность всего спектра возбудителей цистита к антибиотикам, по данным исследования ARESC (%)

риальной терапии является появление и повсеместное распространение резистентности возбудителей к традиционно используемым антибиотикам. Возобновление интереса к фосфомицину объясняется не только его высокой активностью в отношении уропатогенов, но и сохраняющейся высокой чувствительностью к нему этих микроорганизмов, включая множественноустойчивые штаммы.

Так, в исследование ARESC, которое проводилось в 9 странах Европы и в Бразилии, были включены 4400 женщин в возрасте 18–65 лет с циститом. Культуральное исследование мочи оказалось позитивным у 3181 (74,6%) пациентки. Распространенность возбудителей цистита представлена на рисунке 1. Самая высокая чувствительность к антибиотикам как среди *E. coli*, так и всего спектра возбудителей цистита

установлена по отношению к фосфомицину (рис. 2 и 3) [29].

В другом исследовании, проведенном в Канаде в 2010–2013 гг. и включавшем 868 штаммов *E. coli*, выделенных у взрослых больных с внебольничными ИМП, микроорганизмы также сохраняли самую высокую чувствительность к фосфомицину (99,4%), за которым следовали нитрофурантоин (96,1%), амоксициллин/клавуланат (81,3%), ципрофлоксацин (77,4%) и ко-тримоксазол (74,7%) [22]. При этом 100% штаммов *E. coli*, вырабатывавших β-лактамазы расширенного спектра действия, хромосомные β-лактамазы класса AmpC и 100% MDR-штаммов (т.е. множественнорезистентных — обладающих устойчивостью к ≥3 классам потенциально активных антибиотиков) сохраняли чувствительность к фосфомицину. Аналогичные показатели у нитрофурантоина равнялись соответственно 83,3%, 100% и 60%, у ципрофлоксацина — 9,5%, 75% и 0% [22, 39].

Чувствительность к фосфомицину множественнорезистентных штаммов бактерий

Продуценты β-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) обладают способностью гидролизировать цефалоспорины I–IV поколений и отличаются невысокой чувствительностью к антибиотикам многих других классов. Чаще всего БЛРС вырабатывают энтеробактерии — *Klebsiella spp.*, *E. coli* и *Proteus spp.* Согласно данным метаанализа 17 рандомизированных клинических исследований (РКИ), 91,3% энтеробактерий — продуцентов БЛРС сохраняли чувствительность к фосфомицину (всего протестировано 3911 изолятов, величина минимальной подавляющей концентрации (МПК) фосфомицина <64 мг/л, согласно критериям Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI, США), свидетельствовала о чувствительности микроорганизма к фосфомицину) [13]. Если протестированные штаммы были получены от амбулаторных пациентов, чувствительность к фосфомицину возрастала до 98,3%, если от госпитализированных — то 88,5% [13].

В другом исследовании, проведенном в Греции в 2007–2009 гг., изучена чувствительность к фосфомицину 152 множественноустойчивых (MDR) изолятов представителей семейства *Enterobacteriaceae* (45% из них выделены от больных с ИМП). Результаты исследования представлены на рисунке 4. При этом 85 (55,9%) MDR изолятов (75 *K. pneumoniae*,

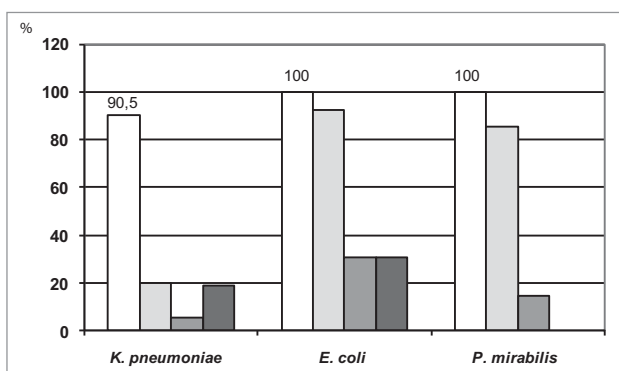


Рис. 4. Чувствительность MDR изолятов *Enterobacteriaceae* к антибиотикам

6 *P. mirabilis*, 3 *E. coli* и 1 *E. cloacae*) идентифицированы как XDR, т.е. обладающие обширной устойчивостью ко всем, кроме 1–2 классов антибиотиков (без учета фосфомицина). Подавляющее большинство из них сохраняли чувствительность к фосфомицину (91,8%), в то время как чувствительность к имипенему составляла лишь 14,1%, к гентамицину — 3,5%, а к ципрофлоксацину — 2,4% [14].

Несмотря на возрастание использования фосфомицина во многих странах в последние годы, чувствительность к нему возбудителей ИМП, включая продуцентов БЛРС и других «проблемных» микроорганизмов, остается, за редкими исключениями, высокой [2, 15, 17]. В Европе сравнительно высокая распространенность резистентности к фосфомицину отмечается лишь в Испании и Турции, в то время как во многих странах Западной и Северной Европы, Российской Федерации и Казахстане она не превышает 5% [2].

Некоторое представление о чувствительности возбудителей к фосфомицину в Украине могут дать результаты исследования АУРА, которые докладывались на II Международном конгрессе «Рациональное использование антибиотиков в современном мире. Antibiotic resistance STOP!» (г. Киев, 15–16.11.2019). Исследование проводилось в соответствии с европейской инициативой CAESAR — надзором за антимикробной резистентностью в Центральной Азии и Восточной Европе — в центрах, расположенных во всех регионах Украины. Для исследования отбирали патологическое содержимое ран при инфекциях кожи и мягких тканей, интраабдоминальных инфекциях, инфекциях костей и суставов. Всего за 6 месяцев (декабрь 2018 г. — май 2019 г.) выделено 800 штаммов различных микроорганизмов,

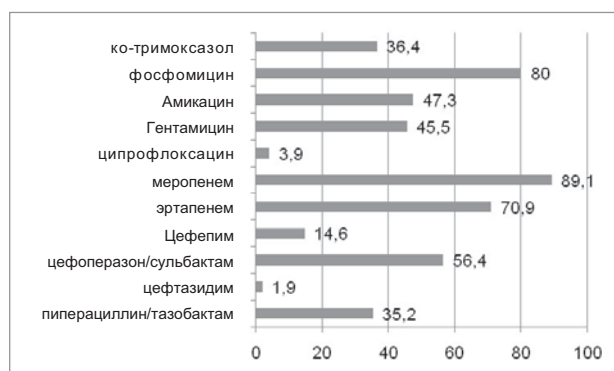


Рис. 5. Чувствительность к антибиотикам всех штаммов энтеробактерий — продуцентов БЛРС, по данным исследования АУРА (*E. coli* + *Klebsiella spp.* + *Proteus spp.* + *Enterobacter cloacae* + *Morganella morganii*, n=55)

43% которых приходились на долю грамотрицательных бактерий. Продукция БЛРС установлена у 55 штаммов. Чувствительность к фосфомицину у продуцентов БЛРС составила 80% и уступала таковой только к меропенему (рис. 5).

В целом, в исследовании АУРА чувствительными к фосфомицину оказались 93,6% *E. coli*, 80% *Klebsiella spp.* и 69,2% *Proteus spp.*

Результаты клинических исследований фосфомицина триметамола у больных острым циститом

Первый обширный метаанализ результатов сравнительных исследований эффективности фосфомицина и других антибиотиков у больных острым циститом опубликован в 2010 г. [16]. В этот метаанализ вошли 27 РКИ, в том числе 8 двойных слепых. Большинство из них проведены у небеременных женщин (16 РКИ), 3 РКИ — у мужчин и небеременных женщин старшей возрастной группы, 5 РКИ — у беременных, 3 РКИ — у детей. В исследованиях у небеременных женщин ФТ сравнивали с хинолонами, в том числе фторированными, триметопримом (в комбинации с сульфаметоксазолом или без него), β-лактамами, нитрофурантоином. Клиническая и микробиологическая эффективность ФТ как у небеременных женщин (рис. 6, 7), так и у разных категорий больных (микробиологическая эффективность, рис. 8) оказались сопоставимыми [16].

Клиническая эффективность ФТ при ИМП, вызванных *E. coli*, продуцирующими БЛРС, в исследованиях прошлого десятилетия оставалась высокой и составляла 93–94,2% [13]. Следует добавить, что возможности лечения другими антибиотиками больных с ИМП, вызванными продуцентами БЛРС, весьма ограничены. Так, фторхинолоны и ко-тримок-

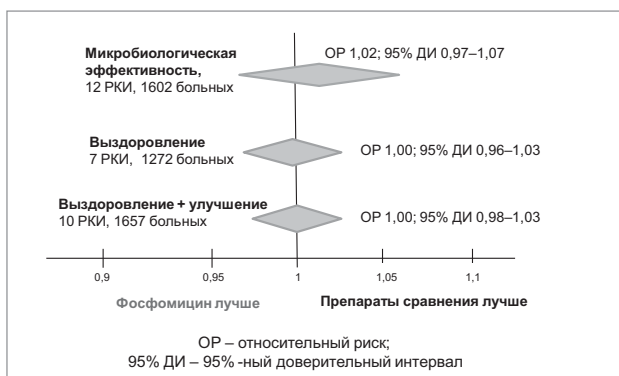


Рис. 6. Сравнение эффективности фосфомицина и других антибиотиков при лечении цистита у небеременных женщин: результаты метаанализа

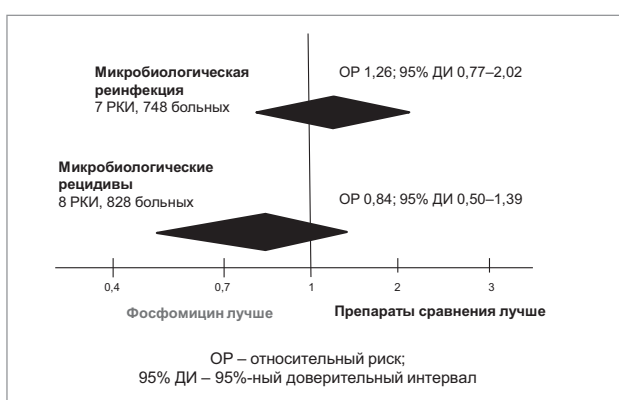


Рис. 7. Сравнение эффективности фосфомицина и других антибиотиков при лечении цистита у небеременных женщин: влияние на микробиологические реинфекции/рецидивы

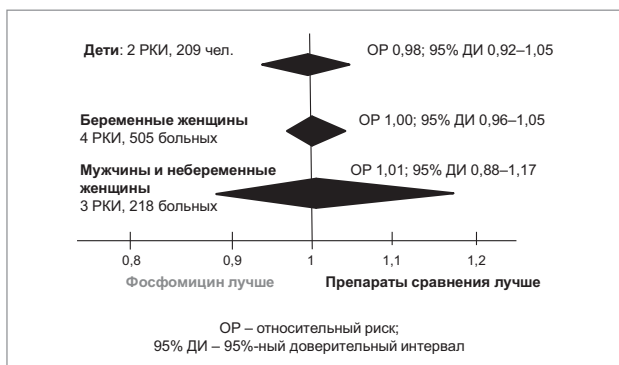


Рис. 8. Микробиологическая эффективность фосфомицина по сравнению с другими антибиотиками при лечении цистита у разных категорий больных

сазол часто не активны в отношении продуцентов БЛРС, что приводит к субоптимальным исходам. Клиническая эффективность амоксициллина/клавуланата не известна, а у нитрофурантоина описана ко-резистентность с фторхинолонами. Продукция БЛРС приводит к снижению чувствительности *Klebsiella pneumoniae* к нитрофурантоину, а чувствительность *E. coli* к нему не предсказуема [15].

Представленные данные не совпадают

с позицией FDA (Комиссия по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США), согласно которой лечение одной дозой ФТ может ассоциироваться с меньшей эффективностью, чем другие краткие курсы антибактериальной терапии [18]. Однако в рандомизированных и когортных исследованиях нынешнего десятилетия подтверждена сопоставимая эффективность и безопасность ФТ при острых циститах, хотя при рецидивирующих ИМП или ИМП, вызванных MDR-бактериями, монотерапия ФТ может оказаться недостаточной [15].

В недавнем многоцентровом РКИ сравнили эффективность нитрофурантоина и ФТ у 513 небеременных женщин 18 лет и старше (средний возраст — 44 года) при неосложненных инфекциях нижних мочевых путей. Первичной конечной точкой исследования была клиническая эффективность спустя 28 дней, под которой понимали исчезновение всех жалоб и симптомов ИМП без необходимости в изменении антибактериальной терапии вследствие ее неэффективности. Клиническая (70%) и микробиологическая (74%) эффективность нитрофурантоина превосходила таковые ФТ (соответственно 58% и 63%, в обоих случаях $p < 0,05$) [20]. Однако к данному исследованию можно предъявить много претензий. Во-первых, по дизайну это открытое РКИ, т.е. и врач, и больная знали, какой именно препарат она принимает. При этом нитрофурантоин (макрокристаллы) назначался внутрь по 0,1 г 3 раза в сутки сроком на 5 дней, а ФТ — по 3,0 г внутрь однократно. По сути, сравнивалась пятидневная терапия *одним* антибиотиком с лечением одной дозой *другим* антибиотиком — ведь плацебо как нитрофурантоина, так и ФТ отсутствовали, что авторы исследования объяснили отсутствием денег. Может, в таком случае вовсе не следовало проводить исследование? Во-вторых, нитрофурантоин (макрокристаллы) дозировался 3 раза в сутки, в то время как такая дозировка не лицензирована ни в одной стране, в которых проводилось исследование (Швейцария, Польша, Израиль), а стандартная дозировка предполагает прием препарата 2 раза в сутки [11]. В-третьих, медиана длительности симптомов ИМП в группе лечения фосфомицином (3-е сутки) была меньше, чем в группе лечения нитрофурантоином (4-е сутки), хотя различия не достигли статистической значимости ($p > 0,1$). Исходя из принятого в исследова-

Таблица 2

Нежелательные лекарственные явления при однократном пероральном приеме 3,0 г фосфомицина трометамола (%)

Побочный эффект	Частота
Диарея	4–10
Вагинит	5,8
Тошнота	2–5
Головная боль	2
Боль в эпигастрии / животе	1,3–2
Диспепсия	1–2
Головокружение	1,2
Астения	1
Вялость	0,2
Несильная боль в спине	0,2

нии определения клинической эффективности, непонятно, каким образом она оказалась выше в группе лечения нитрофурантоином. Наконец, существенная доля больных, включенных в исследование, была старше 60 лет, а у женщин старческого возраста симптомы со стороны мочеполовой системы не обязательно свидетельствуют о наличии цистита [26].

В завершение: в недавнем метаанализе 19 РКИ (2 из которых — двойные слепые) сравнивали клиническую и микробиологическую эффективность пероральной терапии неосложненных ИМП одной дозой фосфомицина трометамола 3,0 г с лечением альтернативными антибиотиками. В обоих случаях эффективность оказалась сопоставимой [3].

Безопасность фосфомицина

Большинство побочных эффектов при однократном использовании ФТ внутрь в дозе 3,0 г были нетяжелыми и преходящими. Наиболее частые из них представлены в таблице 2.

У небеременных женщин с острыми циститами переносимость ФТ по сравнению с другими антибиотиками не различалась, в то время как у беременных женщин она была даже лучше (рис. 9).

Фосфомицин в действующих международных и национальных рекомендациях по лечению острого неосложненного цистита

В действующих рекомендациях Европейского общества урологов ФТ рассматривается в качестве препарата выбора при лечении острого неосложненного цистита [11]. Такой же позиции придерживаются эксперты в Испании [10], Южной Корее [21] и, невзирая на некоторые оговорки, в США [18]. Только в рекомендациях Британского института здоровья и клинического мастерства (NICE) ФТ относится к категории альтернативных

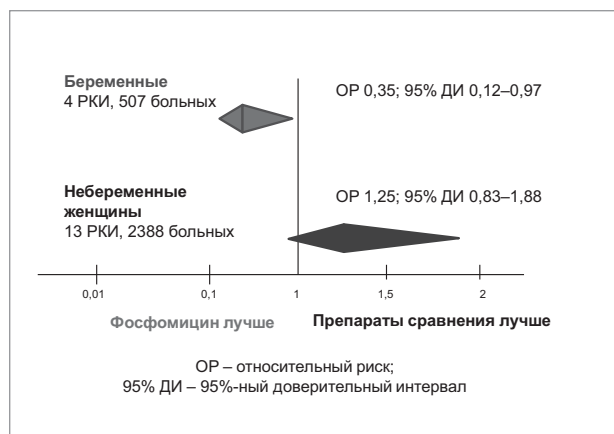


Рис. 9. Переносимость фосфомицина и других антибиотиков при лечении цистита у женщин

средств, которые назначаются при невозможности использовать препараты выбора или отсутствии эффекта от их применения на протяжении 48 часов [36].

Фосфомицин трометамола на рынке Украины

На рынке Украины представлено несколько генерических препаратов ФТ. Например, инструкция к применению Фосфомеда, производства компании World Medicine, соответствует таковой у оригинального фосфомицина трометамола. Эффективность и безопасность Фосфомеда подтверждена в ряде исследований, выполненных непосредственно в нашей стране, в том числе при лечении неосложненного и посткоитального цистита [1]. В упомянутом исследовании позитивную динамику отмечали у всех больных уже через 2 часа после приема Фосфомеда, а клиническое излечение от цистита — спустя 12 часов после однократного приема препарата. При этом не зарегистрировано никаких побочных эффектов [1].

Выводы

Фосфомицин трометамола является бактерицидным антибиотиком выбора при лечении острых неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей и при этом — единственным, курсовая доза которого принимается однократно. Уникальный механизм действия — нарушение синтеза наружных мембран бактериальных клеток на самом раннем этапе — обуславливает крайне редкое возникновение у патогенов ко-резистентности с антибиотиками других классов. Результаты клинических и микробиологических исследований свидетельствуют о высокой эффективности ФТ при остром неосложненном цистите, в том числе вызванном «про-

блемними» множинноустойчивими штаммами. Переносимість ФТ сопоставима с такою препаратів порівняння у небеременних жінок і перевищує — у вагітних. На

ринку України доступні Фосфомед і деякі інші генеричні препарати ФТ.

Автор заявляє про відсутність конфліктів інтересів.

References/Література

- Bardova KO. (2020). Deaki aspekty zastosuvannya fosfomitsynu v likuvanni postkoitalnogo tsystytu v praktitsi dermatoveneroloha. *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. 1 (76): 93–98. [Бардова КО. (2020). Деякі аспекти застосування фосфоміцину в лікуванні посткоітального циститу в практиці дерматовенеролога. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 1 (76): 93–98].
- Aghamali M, Sedighi M, Zahedi bialvaei A et al. (2019). Fosfomycin: mechanisms and the increasing prevalence of resistance. *J Med Microbiol*. 68: 11–25.
- Alfaresi M, Hassan K, Alnjadat RMH. (2019). Single-dose fosfomycin trometamol versus other antimicrobial regimens for treatment of uncomplicated lower urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *Open Microbiol J*. 13: 193–199.
- Bergan T, Thorsteinsson SB, Albini E. (1993). Pharmacokinetic profile of fosfomycin trometamol. *Chemotherapy*. 39: 297–301.
- Bergan T. (1990). Degree of absorption, pharmacokinetics of fosfomycin trometamol and duration of urinary antibacterial activity. *Infection*. 18 (2): S65–S69.
- Borsa F, Leroy A, Fillastre JP et al. (1988). Comparative pharmacokinetics of trometamine fosfomycin and calcium fosfomycin in young and elderly adults. *Antimicrob. Agents Chemother*. 32: 938–941.
- Candel FJ, David MM, Lopez JB. (2019). New perspectives for reassessing fosfomycin: applicability in current clinical practice. *Rev Esp Quimioter*. 32 (1): 01–07.
- Carlone NA, Borsotto M, Cuffini AM et al. (1987). Effect of fosfomycin trometamol on bacterial adhesion in comparison with other chemotherapeutic agents. *Eur. Urol*. 13 (1): S86–S91.
- Christensen BG, Leanza WJ, Beattie TR et al. (1969). Phosphonomycin: structure and synthesis. *Science*. 166: 123–125.
- De Cueto M, Aliaga L, Alys JI et al. (2017). Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 35 (5): 314–320.
- EAU Guidelines. (2018). Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen. ISBN 978–94–92671–01–1. Eschenburg S, Priestman M, Schonbrunn E. (2005). Evidence that the fosfomycin target Cys115 in UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase (MurA) is essential for product release. *J Biol. Chem*. 280: 3757–3763.
- Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM et al. (2010). Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 10: 43–50.
- Falagas ME, Maraki S, Karageorgopoulos DE et al. (2010). Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) Enterobacteriaceae isolates to fosfomycin. *Int. J Antimicrob. Agents*. 35: 240–243.
- Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G et al. (2016). Fosfomycin. *Clin. Microbiol. Rev*. 29: 321–347.
- Falagas ME, Vouloumanou EK, Trogias AG et al. (2010). Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 65: 1862–1877.
- Gopichand P, Agarwal G, Natarajan M et al. (2019). In vitro effect of fosfomycin on multi-drug-resistant gram-negative bacteria causing urinary tract infections. *Infect. Drug Resist*. 12: 2005–2013.
- Gupta K, Hooton TM, Naber KG et al. (2011). International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 52: e103–120.
- Honda J, Okubo Y, Kusaba M et al. (1998). Fosfomycin (FOM: 1 R-2S-epoxypropylphosphonic acid) suppress the production of IL-8 from monocytes via the suppression of neutrophil function. *Immunopharmacology*. 39: 149–155.
- Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A et al. (2018). Effect of 5-day nitrofurantoin vs single-dose fosfomycin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women. A randomized clinical trial. *JAMA*. 319 (17): 1781–1789. Kang C-I, Kim J, Park DW et al. (2018). Clinical practice guidelines for the antibiotic treatment of community-acquired urinary tract infections. *Infect Chemother*. 50 (1): 67–100.
- Karlowitsky JA, Denisuk AJ, Lagace-Wiens PRS et al. (2014). 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 Chemotherapy*. 58 (2): 1252–1256.
- Krause R, Patruta S, Daxbock F et al. (2001). The effect of fosfomycin on neutrophil function. *J Antimicrob. Chemother*. 47: 141–146.
- Matsumoto T, Tateda K, Miyazaki S et al. (1999). Fosfomycin alters lipopolysaccharide-induced inflammatory cytokine production in mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 43: 697–698.
- Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. (2011). The revival of fosfomycin. *Int J Infect Dis*. 15: e732–739.
- Mody L, Juthani-Mehta M. (2014). Urinary tract infections in older women: a clinical review. *JAMA*. 311 (8): 844–854. Morikawa K, Oseko F, Morikawa S et al. (1993). Immunosuppressive activity of fosfomycin on human T-lymphocyte function in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother*. 37: 2684–2687.
- Morikawa K, Watabe H, Araake M et al. (1996). Modulatory effect of antibiotics on cytokine production by human monocytes in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 40: 1366–1370.
- Naber KG, Schito G, Botto H et al. (2008). Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol*. 54: 1164–1175.
- Nicolle L, Anderson PAM, Conly J et al. (2006). Uncomplicated urinary tract infection in women. Current practice and the effect of antibiotic resistance on empiric treatment. *Can Fam Physician*. 52: 612–618.
- Paladin Labs. 2007. Monurol package insert. Paladin Labs, Quebec, Canada.
- Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. (1997). Fosfomycin trometamol. 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*. 53: 637–656.
- Perez Fernandez P, Herrera I, Martinez P et al. (1995). Enhancement of the susceptibility of *Staphylococcus aureus* to phagocytosis after treat-

- ment with fosfomycin compared with other antimicrobial agents. *Chemotherapy*. 41: 45–49.
34. Pezzlo MA. (2014). Laboratory diagnosis of urinary tract infections: guidelines, challenges, and innovations. *Clin Microbiol Newsletter*. 36 (12): 87–93.
35. Roussos N, Karageorgopoulos DE, Samonis G et al. (2009). Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomycin for the treatment of patients with systemic infections. *Int J Antimicrob. Agents*. 34: 506–515.
36. Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing. (2018). NICE guideline NG 109. URL: www.nice.org.uk/guidance/ng109 Wang A, Nizran P, Malone MA et al. (2013). Urinary tract infections. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 40 (3): 687–706.
38. Yokota S, Okabayashi T, Yoto Y et al. (2010). Fosfomycin suppresses RS-virus-induced *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* adhesion to respiratory epithelial cells via the platelet-activating factor receptor. *FEMS Microbiol. Lett*. 310: 84–90.
39. Zhanel GG, Walkty AJ, Karlowsky JA. (2016). Fosfomycin: a first-line oral therapy for acute uncomplicated cystitis. *Can. J Infect. Dis. Med. Microbiol*. 2016, Article ID 2082693.

Відомості про авторів:

Березняков Ігор Геннадійович — д.мед.н., проф., зав. каф. терапії ХМАПО, президент ГО «Українська асоціація за доцільне використання антибіотиків».
Адреса: м. Харків, пр. Олександрівський, 122; тел.: (057)725-09-40.
Стаття надійшла до редакції 04.01.2020 р.; прийнята до друку 18.03.2020 р.

24th Annual Congress on Pediatrics & Neonatology

June 08-09, 2020 **Webinar**
Covid-19: Risk assessment and novel management in Pediatrics

It is a great pleasure and an honor to extend to you a warm invitation to attend the 24th Annual Congress on Pediatrics & Neonatology, to be held June 8–9, 2020 in Bangkok, Thailand. We sincerely welcome all the eminent researchers, students, Pediatricians, Scholars, Surgeons and delegates to take part in this upcoming conference to witness invaluable scientific discussions and contribute to the future revolutions in the field of Pediatrics. World Pediatrics Congress will be sorted out around the theme «Accelerating Innovations & Advances in Neonatal and Pediatric Nursing».

Pediatrics is the branch of medicine concerned with the development, medical care, and diseases of babies, children and adolescents from birth up to the age of 18. The aims of the study of Pediatrics is to reduce infant and child rate deaths, command the spread of infectious disease, promote active lifestyles for a long disease-free life and help simplify the problems of children and adolescents with chronic conditions.

More information: <https://world.pediatricsconferences.com/>