

РОЛЬ ФОСФОМИЦИНА В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Представлен анализ основных рекомендаций по лечению неосложненного цистита. Показана и обоснована роль фосфомицина в лечении инфекций мочевыводящих путей. Приведены современные данные о резистентности уропатогенов, в том числе продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра действия. Комбинированная терапия (фосфомицин+ β -лактамы или аминогликозиды) применяется нередко для лечения инфекций, вызванных мультирезистентными микроорганизмами. Показана возможность применения фосфомицина для периоперативной профилактики ИМП при выполнении эндоурологических операций, а также трансректальной биопсии предстательной железы. Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей, неосложненный цистит, фосфомицин, резистентность уропатогенов, β -лактамазы расширенного спектра действия, комбинированное антибактериальное лечение

Первое издание Рекомендаций по лечению инфекций мочевыводящих путей (ИМП) Европейской ассоциации урологов (EAU) опубликовано в 2001 г. [1]. После завершения международного эпидемиологического исследования неосложненного цистита у женщин (ARESC) в 9 странах Европы (включая Россию) и Бразилии в 2006 г. рекомендации были изменены на основании полученных результатов. Согласно данным исследования, основным уропатогеном при неосложненном цистите у женщин стала *Escherichia coli* (74,6%), далее следовали *Enterococcus faecalis* (4,0%), *Staphylococcus saprophyticus* (3,6%), *Klebsiella pneumoniae* (3,5%) и *Proteus mirabilis* (3,5%). *E. coli* показала наибольшую чувствительность к фосфомицину (98,1%), несколько меньшую – к мециллину (95,8%), нитрофурантоину (95,2%) и ципрофлоксацину (91,8%). Низкой оказалась чувствительность этого уропатогена к ампициллину (45,1%) и ко-тримоксазолу (70,5%). К амоксиклаву (амоксициллин/клавулановая кислота; 82,1%), цефуроксиму (82,5%) и налидиксовой кислоте (82,5%) уровень чувствительности был средним. В общем спектре чувствительности уропатогенов была следующей: фосфомицин (96,4%), мециллин (95,9%), ципрофлоксацин (90,3%) и нитрофурантоин (87,0%). Во всех странах уровень чувствительности *E. coli* оказался выше 90% только к фосфомицину, мециллину и нитрофурантоину. Уровень чувствительности к препаратам существенно варьировался в разных странах, за исключением фосфомицина, мециллина и нитрофурантоина [2]. В России (ДАРМИС, 2010–2011) чувствительность штаммов *E. coli*, выделенных у пациентов с неосложненной ИМП, составила к фосфомицину 98,9%, нитрофурантоину 94,7%, фуразидину калия 96,8%, ципрофлоксацину 90,0%, левофлоксацину 90,5%, цефиксиму 93,2%, ко-тримоксазолу 77,4% [3].

Основные рекомендации по лечению неосложненного цистита (EAU, AUA, IDSA, Российские федеральные клинические рекомендации, 2017) базируются на принципах доказательной медицины и результатах проведенных исследований (табл. 1, 2) [1, 4]. Доказано, что короткие курсы антимикробной терапии являются методом выбора по многим причинам: лучшая комплаентность, меньшее количество нежелательных и коллатеральных эффектов, меньшая стоимость, в то же время равная эффективность по сравнению со стандартной терапией. Вместе с тем не все антибиотики одинаково подходят для этого режима дозирования. В настоящее время доказанной эффективностью в лечении больных с инфекцией нижних мочевыводящих путей (ИНМП) обладают несколько препаратов, среди которых многими специалистами предпочтение по-прежнему отдается фосфомицину [5–13].

Фосфомицин был открыт в Испании в 1969 г.; являясь оригинальным препаратом, он по своей химической природе не похож на другие антибиотики и проявляет активность в отношении многих уропатогенов. Фосфомицин существует в двух пероральных формах –

фосфомицина трометамин (синоним трометамол), растворимая соль с улучшенной биоэквивалентностью, и фосфомицин кальций. Имеется также фосфомицин дисодиум, препарат для внутривенного введения. Фосфомицин является ингибитором синтеза клеточной стенки микроорганизмов. Биоэквивалентность препарата составляет около 40%, а период полувыведения – 4 ч. Благодаря активной почечной экскреции создается высокая концентрация фосфомицина в моче, превышающая МПК для большинства уропатогенов. Спектр активности фосфомицина включает как грамотрицательные, так и грампозитивные бактерии. Помимо *E. coli* препарат высокоактивен в отношении *S. aureus*, *Enterococcus*, а также *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*. Его уникальный механизм действия обеспечивает синергичный эффект с другими классами антибиотиков, включая β -лактамы, аминогликозиды и фторхинолоны [14].

Для лечения неосложненной ИНМП рекомендуется однократная доза фосфомицина 3 г. Фосфомицин не связывается с белками плазмы, поэтому в первый день лечения оказывается в моче, превышая в 440 раз МПК *E. coli*. Такая концентрация сохраняется в течение 80 ч. Изменения дозы при нарушении функции почек или печени не требуется. Нежелательные явления (НЯ) включают тошноту, рвоту, диарею, головную и абдоминальную боль, вагинит. При наблюдении более чем за 800 больными умеренные НЯ отмечены только в 6,1% случаев [15]. Больные должны быть предупреждены, что после однократного приема препарата симптомы регрессируют медленно в течение 2–3 дней и это не свидетельствует о его неэффективности. Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты и метоклопрамида может приводить к снижению концентрации фосфомицина в сыворотке крови и моче. Фосфомицин эффективен и безопасен при беременности [16]. В США недавно проведен и опубликован новый анализ частоты НЯ при применении фосфомицина с учетом данных the Food and Drug Administration Adverse Event (AE) Reporting System (FAERS) и последних публикаций в литературе. Отмечено отсутствие новых тревожных сигналов, связанных с безопасностью как перорального, так и парентерального более широкого применения препарата [17].

Т а б л и ц а 1					
Антибактериальная терапия острого неосложненного цистита у женщин (Рекомендации Европейской ассоциации урологов, 2017) [1]					
Антибиотики	Суточная доза	Продолжительность лечения	Комментарии	Уровень доказательности	Степень рекомендации
<i>Препараты первого выбора</i>					
Фосфомицина трометомол	3 г	1 день	Рекомендуется женщинам, но не мужчинам	I	A
Нитрофурантоин макро-кристаллический*	100 мг 2 раза в сутки	7 дней			
Пивмещиллин**	400 мг 3 раза в сутки	3–5 дней			
<i>Альтернативные препараты</i>					
Цефалоспорины (цефалроксил)	500 мг 2 раза в сутки	3 дня		Ib	B
<i>При локальной резистентности штаммов E. coli <20%</i>					
Триметоприм	200 мг два раза в сутки	5 дней	Не назначается в первом триместре беременности	Ib	B
Триметоприм-сульфаметоксазол	160/800 мг 2 раза в сутки	3 дня	Не назначается в последнем триместре беременности		
<i>Лечение у мужчин</i>					
Триметоприм-сульфаметоксазол	160/800 мг 2 раза в сутки	7 дней	Ограниченное применение мужчинами, могут быть назначены фторхинолоны с учетом данных о локальной чувствительности	4	C
* – не зарегистрирован в РФ, ** – не зарегистрирован в РФ, применяется только в Скандинавии, Нидерландах, Австрии и в Канаде.					

Сравнению эффективности 3 г фосфомицина с другими антибиотиками при неосложненном цистите были посвящены 6 рандомизированных контролируемых исследований [18, 19]. Сравнительные исследования эффективности фосфомицина в лечении неосложненной инфекции нижних МВП показали, что однократная доза препарата имеет одинаковую клиническую эффективность по сравнению с 5-дневным курсом триметоприм-сульфаметоксазола. Клиническая эффективность фосфомицина была сопоставимой с 7-дневным курсом лечения нитрофурантоином, эрадикация возбудителя составила 78 и 86% в ранние сроки, а спустя 4–6 нед после окончания терапии – 96 и 91% соответственно [19]. В опубликованных мета-анализах проведенных исследований отмечено, что фосфомицина трометамол (3 г однократно) является адекватным выбором для лечения неосложненного цистита (уровень доказательности A-I) и имеет минимальный уровень резистентности [20, 21].

Резистентность к фосфомицину наблюдается редко и обусловлена нарушением транспорта препарата в бактериальную клетку или энзиматической модификацией препарата. Уровень резистентности *E. coli* к фосфомицину в мире на протяжении многих лет не превышает 1–4%. При лечении острого неосложненного цистита, вызванного в 73% случаев *E. coli*, ее резистентность к ко-тримоксазолу, офлоксацину, цефиксиму, нитрофурантоину, была равна соответственно 25,5%; 17; 5,6 и 2,2%. В то же время по данным 12 амбулаторных лабораторий, резистентность *E. coli* к фосфомицину не превышала 1,2% [22]. В ходе национального исследования CANWARD, проведенного в Канаде с 2010 по 2013 г., из мочи пациентов было выделено 868 штаммов *E. coli*. Согласно лабораторному стандарту CLSI, концентрации фосфомицина, ингибирующие рост 50 и 90% микроорганизмов, составили ≤ 1 и 4 $\mu\text{g/ml}$; 99,4% микроорганизмов были чувствительными к антибиотику [23].

Т а б л и ц а 2		
Антимикробная терапия при остром неосложненном цистите (Российские федеральные клинические рекомендации, 2017) [4]		
Антибиотик	Суточная доза	Продолжительность лечения
<i>Терапия выбора</i>		
Фосфомицина трометамол	3 г	Однократно
Фуразидина калиевая соль с магния карбонатом основным	50–100 мг 3 раза в сутки	5 – 7 дней
Нитрофурантоин	100 мг 3–4 раза в сутки	5 дней
<i>Альтернативная терапия</i>		
Офлоксацин	200 мг 2 раза в сутки	3 дня
Ципрофлоксацин	500 мг 2 раза в сутки	3 дня
Левифлоксацин	500 мг 1 раз в сутки	3 дня
Цефтибутен	400 мг 1 раз в сутки	5 дней
Цефиксим	400 мг 1 раз в сутки	5 дней

Фосфомицин появился в клинической практике в период, когда микроорганизмы еще не вырабатывали β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС) или карбапенемазы. Десятилетия спустя стало обычным выделение штаммов с множественной резистентностью (MDR) или даже панрезистентных микроорганизмов (PDR), что ограничивает возможности лечения ряда тяжелых пациентов. Многие микроорганизмы, резистентные к другим антибиотикам, в том числе продуцирующим БЛРС *E. coli*, сохраняют чувствительность к фосфомицину [24–26]. Бактерицидное действие препарата проявляется на более раннем этапе синтеза микробной клеточной стенки по сравнению с β -лактамами антибиотиками. В связи с этим сегодня не только сохраняется широкое применение пероральной формы фосфомицина, но и вырос интерес к его парентеральному введению. Фосфомицин создает высокую концентрацию в моче и тканях, проникает в биопленки. *In vitro* препарат проявляет высокую активность в отношении БЛРС- и

карбапенемазпродуцирующих Enterobacteriaceae; чувствительность к *P. aeruginosa* с множественной устойчивостью зависит от локальных условий.

S. Giancola и соавт. [27] провели ретроспективный анализ эффективности лечения ИМП ≥ 1 дозы фосфомицина с 2009 по 2015 г. Из 57 пациентов у 44 (77,2%) имела место осложненная ИМП, в 36 (63,2%) случаях выделены MDR-уропатогены, а у 23 (40,4%) пациентов имела место осложненная ИМП, обусловленная MDR-уропатогенами: *E. coli* (n=28), *Enterococcus* spp. (n=22) и *P. aeruginosa* (n=8). Из 31 изолята 30 (96,8%) были чувствительными (зона подавления ≥ 16 мм) к фосфомицину, у 15 из 20 (75%) пациентов при повторном бактериологическом исследовании отмечено микробиологическое излечение. Результаты этого ретроспективного исследования показали возможность эффективной альтернативной терапии осложненной ИМП фосфомицином per os.

В одном из крупных госпиталей Великобритании с 2013 по 2015 г. 75 пациентам проведено лечение фосфомицином 151 эпизода ИМП, а также в лаборатории проанализирована чувствительность к препарату более 18 тыс. изолятов *E. coli* и *Klebsiella* spp. В большинстве случаев выделена *E. coli* (69%), 59% штаммов были продуцентами БЛРС. Уровень резистентности к фосфомицину *E. coli* составил 1%, а *Klebsiella* spp. – 19% ($p < 0.0001$). Рекомендованная однократная доза фосфомицина была назначена 53/75 (71%) пациентам, в остальных случаях проведено два и более курсов лечения. Пять пациентов получали пролонгированное лечение фосфомицином (от 15 до 81 дозы), при этом серьезных НЯ не отмечено [28].

В исследовании [29] при лечении 178 амбулаторных пациентов с ИМП, вызванной БЛРС-продуцирующими уropатогенами, проведено сравнение эффективности фосфомицина и эртапенема. В 149 (83,7%) случаях выделена *E. coli*, в 26 (14,6%) – *Klebsiella* spp. и у 3 (1,7%) пациентов – другие уropатогены. Фосфомицин 3 г per os получали 89 пациентов каждые 72 ч (62%) или каждые 48 ч (23%). Другой группе из 89 пациентов проведена терапия эртапенемом в дозе 1 г в сутки внутривенно. Повторное обращение в течение 30 дней потребовалось 14,6% пациентов группы фосфомицина и 13,5% – эртапенема. По клинической эффективности фосфомицин не превосходит эртапенем в лечении ИМП, вызванной БЛРС-продуцирующими уropатогенами, но может рассматриваться как подходящий препарат для ступенчатой терапии.

B. Grabein и соавт. [30] проанализировали 128 опубликованных исследований эффективности внутривенного применения фосфомицина 5527 пациентами. Фосфомицин назначается преимущественно для лечения сепсиса/бактериемии, ИМП, инфекций респираторного тракта, костной и центральной нервной систем. В сравнительных исследованиях не выявлено различий в клинической и микробиологической эффективности между фосфомицином и другими антибиотиками. При монотерапии фосфомицином уровень резистентности к нему микроорганизмов составляет не более 3,4%. Фосфомицин показал благоприятный профиль безопасности с умеренно выраженными НЯ, не требовавшими прекращения лечения. Комбинированная терапия (фосфомицин+ β -лактамы или аминогликозиды) нередко применяется для лечения инфекций, вызванных MDR-микроорганизмами. Авторы считают, что фосфомицин может играть жизненно важную роль в обеспечении антимикробными препаратами, что обусловлено длительной историей его эффективности и безопасного применения.

Опубликованы результаты успешного комбинированного лечения фосфомицином с карбапенемами заболеваний, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, а также сепсиса, обусловленного *Morganella morganii*, продуцирующей New Delhi metallo- β -lactamase (blaNDM-1) и qnrD [31, 32]. В случаях сепсиса, вызванного карбапенемрезистентными *Klebsiella pneumoniae*, добавление к комбинированной терапии фосфомицина существенно увеличивало выживаемость тяжелых пациентов [33].

В связи с ростом резистентности уропатогенов к антибиотикам, особенно к фторхинолонам, рядом экспертов высказывается обоснованное мнение о возможности применения фосфомицина для периоперативной профилактики ИМП при выполнении эндоурологических операций [34], а также трансректальной биопсии предстательной железы (ТРБП) [35, 36]. В мультицентровом европейском исследовании, в котором приняли участие 1109 пациентов, при выполнении ТРБП в 632 случаях для профилактики инфекционных осложнений было назначено 2 дозы фосфомицина 3 г с интервалом 24 ч, в остальных случаях стандартно применялся цiproфлоксацин 1000 мг в сутки в течение 5 дней [35]. Эффективность фосфомицина оказалась выше, а частота НЯ ниже, чем в группе пациентов, получавших стандартную профилактику. Хорошая фармакокинетика фосфомицина в ткани предстательной железы и высокая чувствительность к нему микроорганизмов с множественной устойчивостью позволяют в ряде случаев применять фосфомицин для лечения пациентов, страдающих хроническим простатитом [37–39]. Исследований эффективности фосфомицина в лечении осложненной ИМП недостаточно, а в условиях растущей резистентности микроорганизмов к антибиотикам они необходимы. В заключение необходимо подчеркнуть, что в условиях все более часто диагностируемой резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам необходимо их осторожное и взвешенное применение с учетом возможных факторов риска развития резистентности. Клинические рекомендации должны способствовать более адекватному назначению антибиотиков больным ИМП. Предпочтение следует отдавать антибиотикам с меньшим потенциальным риском увеличения уровня резистентности. Фторхинолоны и антибиотики широкого спектра действия должны быть резервированы для терапии второй линии. Необходимо минимизировать профилактическое применение антибиотиков при рецидивирующей ИМП, пытаться устранить имеющиеся у больных факторы риска развития рецидивов и продолжить поиск альтернативных методов лечения и профилактики ИМП. Следует также отметить, что патентная защита оригинального фосфомицина трометамола истекла и уже в прошлом году на российском рынке появилось несколько дженерических фосфомицинов для перорального применения при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей. Следует принять во внимание, что стоимость таких препаратов существенно ниже оригинального фосфомицина, при этом качество, а, следовательно, и безопасность, и эффективность лечения в значительной степени зависят от компании производителя. Поэтому стоит более внимательно присмотреться к вновь появившимся и ожидаемым европейским дженерикам фосфомицина, особенно немецкого происхождения. Так Фосфомицин Эспарма производства немецкой компании «Эспарма ГмбХ» уже более 3 лет продается в Германии, где прекрасно зарекомендовал себя среди врачей и пациентов и с каждым месяцем спрос на него увеличивается. В странах Западной Европы и в США на сегодняшний день больше половины всех выписываемых лекарств – это дженерики. Данная тенденция отмечается и на российском рынке.

Литература

1. *European Association of Urology Guidelines on Urological Infections.* www.uroweb.org
2. Naber K.G., Schito G., Botto H., Palou J., Mazzei T. *Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy.* *Eur Urol.* 2008;54(5):1164–1175.
3. Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V., Eidel'shtein M.V., Shevelev A.N., Grinev A.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S., «DARMIS» research group. *Current status of antibiotic resistance of pathogens of community-acquired urinary tract infections in Russia: Results of the «DARMIS» study (2010–2011).* *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.*

2012;14(4):280–302. Russian (Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Шевелев А.Н., Гринев А.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С., исследовательская группа «ДАРМИС». Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012;14(4):280–302).

4. Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. Federal clinical guidelines. М., 2017. Russian (Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М., 2017).

5. Loran O.B., Petrov S.B., Sinyakova L.A., Perepanova T.S., Vinarov A.Z., Kosova I.V. The effectiveness of using fosfomycin trometamol (Monural 3 g) in the treatment of patients with chronic recurrent cystitis. *Effektivnaya farmakoterapiya v urologii*. 2008;4:14–16. Russian (Лоран О.Б., Петров С.Б., Синякова Л.А., Перепанова Т.С., Винаров А.З., Косова И.В. Эффективность применения фосфомицина трометамола (Монурала 3 г) в лечении больных хроническим рецидивирующим циститом. Эффективная фармакотерапия в урологии. 2008;4:14–16).

6. Kolontarev K.B., Zaitsev A.V., Pushkar D.Yu. Comparative analysis of antibacterial therapy for acute cystitis. *Urologiia*. 2013;3:112–122. Russian (Колонтарев К.Б., Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю. Сравнительный анализ антибактериальной терапии острого цистита. Урология. 2013;3:112–122).

7. Zaitsev A.V., Kolontarev K.B. Uncomplicated cystitis in women. The resolved problem or necessity of optimization of medical tactics. *Effektivnaya farmakoterapiya v akusherstve i ginekologii*. 2009;7. Russian (Зайцев А.В., Колонтарев К.Б. Неосложненный цистит у женщин. Решенная проблема или необходимость оптимизации лечебной тактики. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2009;7).

8. Pushkar D.Yu., Zaitsev A.V., Kasyan G.R., Tsybulya O.A. Review of drugs for the treatment of uncomplicated cystitis in women. *Medsitsinskii sovet*. 2010;7–8:60–66. Russian (Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Касян Г.Р., Цыбуля О.А. Обзор препаратов для лечения неосложненного цистита у женщин. Медицинский совет. 2010;7–8:60–66).

9. Zaitsev A.V., Tupikina N.V. Recurrent urinary tract infection is an interdisciplinary problem. *Medsitsinskii sovet*. 2014;19 (Urologiya):36–44. Russian (Зайцев А.В., Тупикина Н.В. Рецидивирующая инфекция мочевых путей – междисциплинарная проблема. Медицинский совет. 2014;19 (Урология):36–44).

10. Naber K.G., Alidzhanov Zh.F. Are there alternatives to antimicrobial therapy and prophylaxis of uncomplicated urinary tract infections? *Urologiia*. 2014 6:5–13. Russian (Naber K.G., Алиджанов Ж.Ф. Существуют ли альтернативные методы антибактериальной терапии и профилактики неосложненных инфекций мочевыводящих путей? Урология. 2014 6:5–13).

11. Ibishev Kh.S. Some aspects of the treatment of persistent lower urinary tract infections in women. *Urologiia*. 2014;5:30–34. Russian (Ибишев Х.С. Некоторые аспекты лечения персистирующей инфекции нижних мочевыводящих путей у женщин. Урология. 2014;5:30–34).

12. Kul'chavenya E.V., Cherednichenko A.G., Neimark A.I., Shevchenko S.Yu. The incidence of hospital uropathogens and the dynamics of their sensitivity. 2015;2:13–16. Russian (Кульчавеня Е.В., Чередниченко А.Г., Неймарк А.И., Шевченко С.Ю. Частота встречаемости госпитальных уропатогенов и динамика их чувствительности. 2015;2:13–16).

13. Neimark A.I., Razdorskaya M.V., Neimark B.A. Complex treatment of chronic cystitis in women. *Urologiia*. 2016;4:24–28 Russian (Неймарк А.И., Раздорская М.В., Неймарк Б.А. Комплексное лечение хронического цистита у женщин. *Урология*. 2016;4:24–28).
14. Michalopoulos A.S., Livaditis I.G., Gougoutas V. The revival of fosfomycin. *Int J Infect Dis* 2011;15(11):e732–739.
15. Naber K.G. Fosfomycin trometamol in treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in adult women – an overview. *Infection* 1992;20(Suppl 4):S310–312.
16. Rodrigo Batista Souza, Daisson José Trevisola, Fabiana Schuelter-Trevisol. Bacterial sensitivity to fosfomycin in pregnant women with urinary infection. *Braz J Infect Dis*. 2015;19(3):319–23. Doi: 10.1016/j.bjid.2014.12.009.
17. Iarikov D., Wassel R., Farley J., Nambiar S. Adverse Events Associated with Fosfomycin Use: Review of the Literature and Analyses of the FDA Adverse Event Reporting System Database. *Infect Dis Ther*. 2015;4(4):433–58. Doi: 10.1007/s40121-015-0092-8.
18. Minassian M.A., Lewis D.A., 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(1):39–47.
19. Stein G.E. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther*. 1999;21(11):1864–1872.
20. Falagas M.E., Vouloumanou E.K., Toggas A.G., Karadima M., Kapaskelis A.M., Rafailidis P.I., Athanasiou S. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(9):1862–77. Doi: 10.1093/jac/dkq237.
21. 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.
22. Malmartel A., Ghasarossian C. Epidemiology of urinary tract infections, bacterial species and resistances in primary care in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(3):447–51. Doi:10.1007/s10096-015-2560-1.
23. McIsaac W.J., Moineddin R., Meaney C., Mazzulli T. Antibiotic-resistant *Escherichia coli* in women with acute cystitis in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2013;24(3):143–149.
24. Sun F., Chen S., Qiu X., Sun Y., Feng W., Chen J., Xia P. Antibacterial activity of fosfomycin against uropathogens. *Chemotherapy*. 2014;60:157–161.
25. Neuner E.A., Sekeres J., Hall G.S., van Duin D. Experience with fosfomycin for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:5744–5748.
26. Sastry S., Clarke L.G., Alrowais H., Querry A.M., Shutt K.A., Doi Y. Clinical Appraisal of Fosfomycin in the Era of Antimicrobial Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(12):7355–7361. Doi: 10.1128/AAC.01071-15.
27. Giancola S.E., Mahoney M.V., Hogan M.D., Raux B.R., McCoy C., Hirsch E.B. Assessment of Fosfomycin for Complicated or Multidrug-Resistant Urinary Tract Infections: Patient Characteristics and Outcomes. *Chemotherapy* 2017;62:100–104. Doi: 10.1159/00.
28. Matthews P.C., Barrett L.K., Warren S., Stoesser N., Snelling M., Scarborough M., Jones N. Oral fosfomycin for treatment of urinary tract infection: a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2016;16:556.
29. Veve M.P., Wagner J.L., Kenney R.M., Grunwald J.L., Davis S.L. Comparison of fosfomycin to ertapenem for outpatient or step-down therapy of extended-spectrum β -lactamase urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48(1):56–60. Doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.04.014. Epub 2016 May 12.

30. Grabein B., Graninger W., Rodríguez Bañno J., Dinh A., Liesenfeld D.B. Intravenous fosfomycin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clinical Microbiology and Infection*. 2017;23(363):e372.
31. Asuphon O., Montakantikul P., Houngsaitong J., Kiratisin P., Sonthisombat P. Optimizing intravenous fosfomycin dosing in combination with carbapenems for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in critically ill patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamics (PK/PD) simulation. *Int J Infect Dis*. 2016;50:23–29.
32. Seija V., Medina Presentado J.C., Bado I. et al. Sepsis caused by New Delhi metallo- β -lactamase (blaNDM-1) and qnrD-producing *Morganella morganii*, treated successfully with fosfomycin and meropenem: case report and literature review. *Int J Infect Dis*. 2015;30:20–26.
33. Liao Y., Hu G.H., Xu Y.F., Che J.P., Luo M., Zhang H.M., Peng B., Yao X.D., Zheng J.H., Liu M. Retrospective analysis of fosfomycin combinational therapy for sepsis caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Exp Ther Med*. 2017;13(3):1003–1010.
34. Wagenlehner F.M., Thomas P.M., Naber K.G. Fosfomycin trometamol (3,000 mg) in perioperative antibiotic prophylaxis of healthcare-associated infections after endourological interventions: a narrative review. *Urol Int*. 2014;92(2):125–30. Doi: 10.1159/000355103. Epub 2013 Sep 13.
35. Cai T., Gallelli L., Cocci A. et al. Antimicrobial prophylaxis for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: fosfomycin trometamol, an attractive alternative. *World J Urol*. 2017;35(2):221–228. Doi: 10.1007/s00345-016-1867-6. Epub 2016 May 31.
36. Fahmy A.M., Kotb A., Youssif T.A., Abdeldiam H., Algebaly O., Elabbady A. Fosfomycin antimicrobial prophylaxis for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: A prospective randomised study. *Arab J Urol*. 2016;14(3):228–33. Doi: 10.1016/j.aju.2016.05.003. eCollection 2016 Sep.
37. Gardiner B.J., Mahony A.A., Ellis A.G., Lawrentschuk N., Bolton D.M., Zeglinski P.T., Frauman A.G., Grayson M.L. Is fosfomycin a potential treatment alternative for multidrug-resistant gram-negative prostatitis? *Clin Infect Dis*. 2014;58(4):e101–05. Doi: 10.1093/cid/cit704. Epub 2013 Oct 28.
38. 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):427–29. Doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.12.019.
39. Los-Arcos I., Pigrau C., Rodríguez-Pardo D., Fernández-Hidalgo N., Andreu A., Larrosa N., Almirante B. Long-Term Fosfomycin-Tromethamine Oral Therapy for Difficult-To-Treat Chronic Bacterial Prostatitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016;60(3):1854–1858.