



¹ Альфа Институт биомедицинских наук, Афины, Греция

² Больница им. Анри Дюнана, Афины, Греция

³ Школа медицины при Университете Тафтса, медицинский факультет, Бостон, США

Фосфомицин в лечении мультирезистентной энтеробактериальной инфекции, в том числе продуцирующей бета-лактамазы расширенного спектра: систематический обзор*

М. Фалагас^{1, 2, 3}, А. Касторис¹, А. Капаскелис^{1, 2}, Д. Карагеоргопулос¹

Адрес для переписки: Matthew Falagas, m.falagas@aibs.gr

Рост антибактериальной резистентности энтеробактерий ограничивает выбор достоверно эффективных антибиотиков. Была проведена оценка данных использования фосфомицина в качестве препарата выбора при лечении инфекционных заболеваний, вызванных представителями семейства *Enterobacteriaceae* с повышенной резистентностью к антимикробным агентам, включая производящих бета-лактамазы расширенного спектра (БРЛС). Были отобраны и проанализированы 17 исследований антибактериальной восприимчивости, включавших в себя в общей сложности 5057 клинических изолятов энтеробактерий с повышенной резистентностью к антибактериальным препаратам (4448 – БРЛС-продуцирующие). В 11 из 17 исследований было установлено, что 90% изолятов чувствительны к фосфомицину. При использовании в качестве предварительной минимальной ингибирующей концентрации показателя ≤ 64 мг/л 1604 (96,8%) из 1657 БРЛС-продуцирующих изолятов *Escherichia coli* были чувствительны к фосфомицину. Аналогично 608 (81,3%) из 748 БРЛС-продуцирующих изолятов *Klebsiella pneumoniae* были чувствительны к фосфомицину. В двух клинических исследованиях пероральное применение фосфомицина трометамола было эффективным в лечении осложненных или неосложненных инфекций нижних мочевых путей, вызванных БРЛС-продуцирующими *Escherichia coli*, в общей сложности у 75 (93,8%) из 80 наблюдаемых пациентов. Предварительные клинические данные свидетельствуют в пользу применения фосфомицина в лечении инфекций мочевых путей, вызванных подобными патогенами, тем не менее необходимо проведение дальнейших исследований.

Ключевые слова: инфекции мочевых путей, антимикробные препараты, резистентность, энтеробактерии, бета-лактамазы расширенного спектра, фосфомицин

Введение

Рост антибактериальной резистентности энтеробактерий ограничивает выбор достоверно эффективных антибиотиков [1–3]. Особое значение для общественного здравоохранения имеет распространение агентов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БРЛС), как среди негоспитальных, так и среди госпитальных штаммов энтеробактерий [4–5]. Активность данного фермента обуславливает резистентность к цефалоспорином третьего и четвертого поколений и монобактамам, а также часто связана с резистентностью к другим антибиотикам: фторхинолонам, ко-тримоксазолу, тетрациклину и аминогликозидам [6]. С возрастающей частотой среди изолятов *Enterobacteriaceae* также выявляются другие типы бета-лактамаз, такие как AmpC бета-лактамазы, сериновые карбапенемазы или металло-бета-лактамазы, которые ответственны за резистентность к цефалоспорином широкого спектра или даже карбапенемам [7]. Несмотря на это, в течение последних нескольких лет отмечено уменьшение количества используемых в клинической практике антибактериальных препаратов со значительной антибактериальной активностью против изолятов энтеробактерий, устойчивых к широко применяемым препаратам.

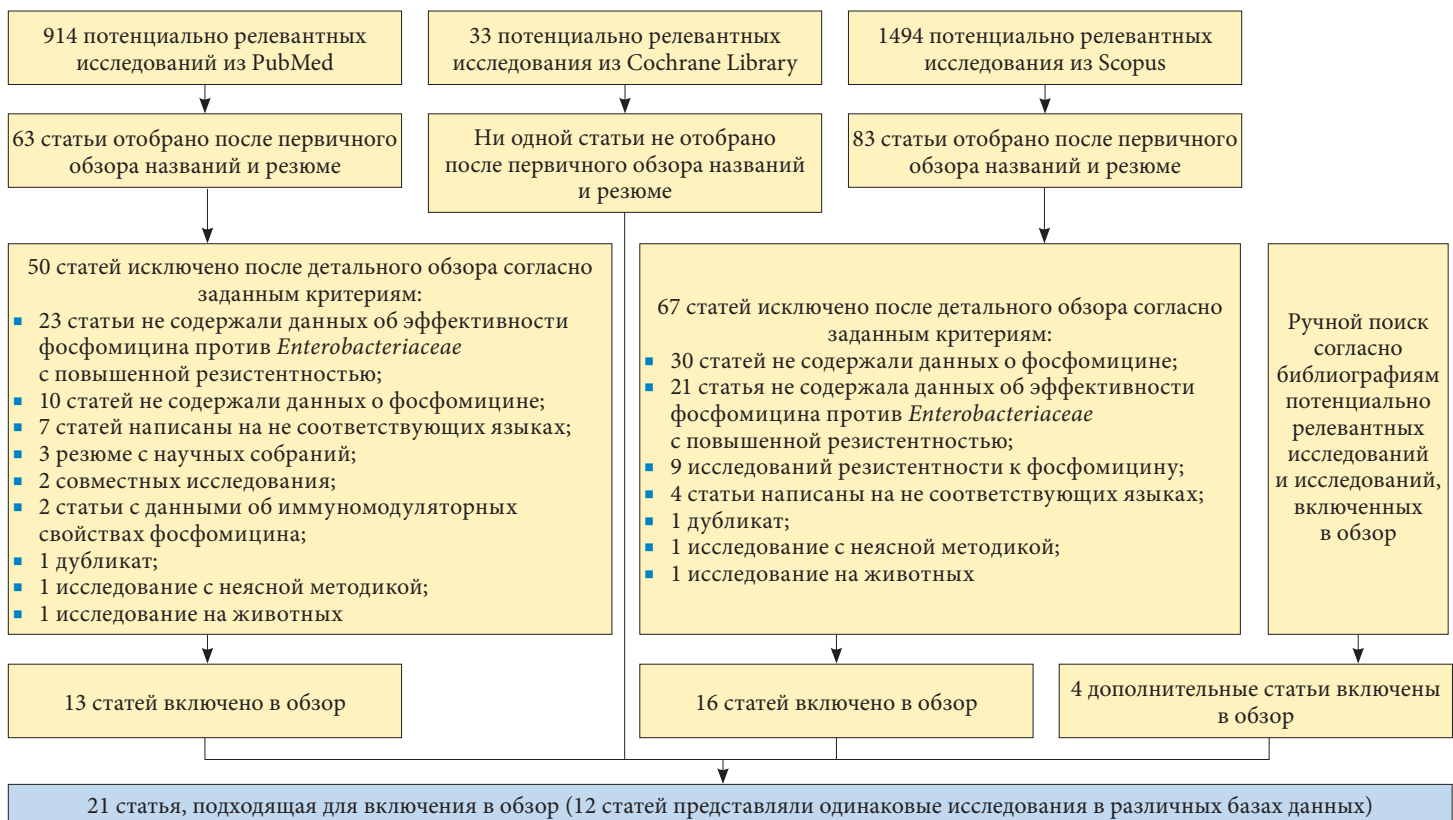


Рисунок. Схема отбора исследований и статей для включения в обзор

Тигециклин, первый представленный на рынке антибиотик класса глицилциклинов, является одним из исключений, прежде всего из-за его активности в отношении *Escherichia coli*, а также *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующих БЛРС или имеющих полирезистентный фенотип [8]. Вместе с тем пример полимиксинов демонстрирует, что более ранние препараты, не используемые в рутинной клинической практике, сохранили активность против мультирезистентных в иных случаях изолятов [9, 10].

Фосфомицин, известный уже на протяжении четырех десятилетий, имеет уникальный механизм антимикробного воздействия, включающий в себя ингибирование УДФ-N-ацетилглюкозамин-эндопептидазы (MurA), фермента, который катализирует первый этап внутриклеточного синтеза клеточной стенки [11]. Фосфомицин обладает широким

спектром антибактериального воздействия, включая также грамположительные и грамотрицательные аэробные бактерии [12–15].

Методы

Отбор исследований

Произведен систематический обзор публикаций, касающихся изолятов энтеробактерий с повышенной резистентностью и чувствительностью к фосфомицину, а также клинической эффективности использования фосфомицина при инфекциях, вызванных данными патогенами. В рамках данного обзора под повышенной резистентностью подразумевалась мультирезистентность (согласно определению внутри каждого отдельного исследования), устойчивость к карбапенемам или продукция БЛРС, AmpC бета-лактамаз, сериновых карбапенемаз или металло-бета-лактамаз. Поиск производился до января 2009 г., включая библиографию избран-

ных исследований, в следующих базах данных: PubMed, Scopus, Central (Кокрановский центральный регистр контролируемых исследований).

Стратегия поиска заключалась в комбинации термина «фосфомицин» (fosfomycin, phosphomycin или phosphonomycin) с другими терминами, касающимися антибактериальной устойчивости («лекарственная резистентность», «бета-лактамазы», «бета-лактамазы расширенного спектра», «БЛРС», «СТХ-М», «AmpC», «резистентность к карбапенемам», «металло-бета-лактамазы» или «М-бета-Л»), или терминами, касающимися соответствующих бактерий («Enterobacteriaceae», «Escherichia», «Klebsiella», «Proteus», «Enterobacter», «Morganella», «Salmonella» или «Shigella»). Были исключены публикации, написанные на языках кроме английского, испанского, французского, немецкого, итальянского и греческого,

* Статья опубликована в Lancet Infect. Dis. 2010. Vol. 10. № 1. P. 43–50.

Таблица 1. Микробиологические исследования активности фосфомицина в отношении *Enterobacteriaceae* с повышенной резистентностью к антибиотикам*

Авторы и дата публикации	Страна, период исследования, метод определения чувствительности	Изоляты с повышенной резистентностью	Происхождение изолятов (количество)	Пороговое значение МИК фосфомицина	Чувствительные изоляты
V. Prakash и соавт., 2009 [19]	США. 2002–2008. Разведение в агаре	57 БЛРС-продуцирующих <i>Enterobacteriaceae</i> , в основном <i>Escherichia coli</i> (46 СТХ-М-, 11 SHV- или TEM-10-продуцирующих)	Изоляты из мочи	CLSI	42 из 46, 91,3% (СТХ-М: МИК ₅₀ 0,5 мг/л, МИК ₉₀ 64 мг/л); 11 из 11, 100% (SHV или TEM-10: МИК ₅₀ 4 мг/л; МИК ₉₀ 8 мг/л)
A. Andreu и соавт., 2008 [20]	Испания. Февраль – июнь 2006. Автоматическая микродилюция питательного бульона или диффузия дисков	105 БЛРС-продуцирующих <i>Escherichia coli</i>	Негоспитальная неосложненная или осложненная инфекция нижних мочевых путей	CLSI	103 из 105, 98%
H. Pullukcu и соавт., 2008 [21]	Турция. Январь – декабрь 2005. Диффузия дисков	344 БЛРС-продуцирующих <i>Escherichia coli</i>	Нозокомиальная (241) и внебольничная (103) инфекция мочевых путей	CLSI	231 из 241, 95,9% (нозокомиальная); 101 из 103, 98,1% (внебольничная)
M.E. Falagas и соавт., 2008 [22]	Греция. 2006–2007. Разведение агара	30 как БЛРС, так и МБЛ-продуцирующих <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Из любой локализации, изоляты собирались в стационаре третьего уровня	CLSI	30 из 30, 100% (уровень МИК 8–64 мг/л; МИК ₅₀ 16 мг/л; МИК ₉₀ 32 мг/л)
M.J. Goyanes и соавт., 2007 [23]	Испания. 2004–2006. Автоматизированная система микроразведения	1449 БЛРС- и 499 AmpC-продуцирующих <i>Enterobacteriaceae</i> ¹	Изоляты из мочи, полученные в стационаре	CLSI	1304 из 1449, 90% (БЛРС); 254 из 499, 51% (AmpC)
P.L. Ho и соавт., 2007 [24]	Гонконг. 2004–2005. Диффузия дисков	157 полирезистентных <i>Escherichia coli</i> (резистентность к ампициллину, ципрофлоксацину и ко-тримоксазолу), 89 БЛРС-продуцирующих <i>Escherichia coli</i> с СТХ-М фенотипом ²	Изоляты из мочи амбулаторных пациенток	CLSI	156 из 157, 99,4% (полирезистентная); 88 из 89, 98,9% (БЛРС) ⁴
K.S. Ko и соавт., 2007 [25]	Корея. Май – сентябрь 2005. Разведение в агаре	24 БЛРС-продуцирующих <i>Escherichia coli</i> (14 TEM- и СТХ-М-, 7 СТХ-М-, 1 SHV-, 1 TEM-, 1 SHV- и 1 СТХ-М-продуцирующая)	Изоляты из мочи (22) и крови (2) стационарных пациентов	CLSI	24 из 24, 100% (МИК ₉₀ 32 мг/л)
M. de Cueto и соавт., 2006 [18]	Испания. 1995–2001. Разведение агара	290 БЛРС-продуцирующих <i>Escherichia coli</i> , 138 БЛРС-продуцирующих <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Изоляты собирались в различных клиниках (148 от амбулаторных пациентов с внебольничной инфекцией, включая 75 женщин с неосложненной инфекцией мочевых путей)	CLSI	289 из 290, 99,7% (<i>Escherichia coli</i> : уровень МИК 0,5–128 мг/л; МИК ₅₀ 1 мг/л, МИК ₉₀ 4 мг/л); 128 из 138, 92,7% (<i>Klebsiella pneumoniae</i> : уровень МИК 0,5–512 мг/л; МИК ₅₀ 16 мг/л, МИК ₉₀ 64 мг/л)



Авторы и дата публикации	Страна, период исследования, метод определения чувствительности	Изоляты с повышенной резистентностью	Происхождение изолятов (количество)	Пороговое значение МИК фосфомицина	Чувствительные изоляты
M.J. Ellington и соавт., 2006 [26] [#]	Великобритания. 2003–2004. Разведение агара	220 БЛРС-продуцирующих (CTX-M) <i>Escherichia coli</i>	Инфекция мочевых путей, изоляты собирались в референсной лаборатории (172 спорадических изолята и 48 представителей основных клонов в Великобритании)	BSAC	220 из 220, 100%
J. Epa и соавт., 2006 [27]	Испания. Январь 1999 – декабрь 2004. Автоматическая микродилуция питательного бульона	161 БЛРС-продуцирующих <i>Escherichia coli</i>	Инфекция мочевых путей, изоляты от амбулаторных (100) и стационарных (61) пациентов	CLSI	159 из 161, 99%
T. Muratani и соавт., 2006 [28]	Япония. Январь – сентябрь 2003	200 БЛРС-продуцирующих <i>Escherichia coli</i>	Инфекция мочевых путей в стационаре	–	146 из 200, 73% ⁵
J. Waiwarawoath и соавт., 2006 [29]	Таиланд. Январь – декабрь 2005. Диффузия дисков	607 БЛРС-продуцирующих <i>Escherichia coli</i> , 537 БЛРС-продуцирующих <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Изоляты из различных локализаций (собраны в течение 48 часов после госпитализации)	CLSI	573 из 607, 94,3% (<i>Escherichia coli</i> : < 48 ч: 169 из 190, 89%; > 48 ч: 404 из 417, 97%); 412 из 537, 76,7% (<i>Klebsiella pneumoniae</i> < 48 ч: 72 из 90, 80%; > 48 ч: 340 из 447, 76%)
V. Dubois и соавт., 2005 [30]	Франция. Ноябрь 1996 – декабрь 2002. Диффузия дисков	17 БЛРС-продуцирующих <i>Enterobacteriaceae</i> (5 <i>Proteus mirabilis</i> , 4 <i>Klebsiella pneumoniae</i> , 3 <i>Escherichia coli</i> , 3 <i>Providencia stuartii</i> , 2 <i>Morganella morganii</i>)	Изоляты из мочи или пролежней пациентов центров сестринского ухода	CA-SFM	2 из 5, 40% (<i>Proteus mirabilis</i>); 4 из 4, 100% (<i>Klebsiella pneumoniae</i>); 3 из 3, 100% (<i>Escherichia coli</i>); 0 из 3, 0% (<i>Providencia stuartii</i>); 0 из 2, 0% (<i>Morganella morganii</i>)
P. Tharavichitkul и соавт., 2005 [31]	Таиланд. Январь – декабрь 2003. Диффузия дисков, Etest	43 БЛРС-продуцирующих <i>Klebsiella pneumoniae</i> , 37 БЛРС-продуцирующих <i>Escherichia coli</i>	БЛРС-продуцирующие изоляты, случайно собранные среди пациентов одного стационара	CLSI	38 из 43, 88,4% (<i>Klebsiella pneumoniae</i> : уровень МИК 0,5–512 мг/л; МИК ₅₀ 12 мг/л; МИК ₉₀ 32 мг/л); 36 из 37, 97,3% (<i>Escherichia coli</i> : уровень МИК 0,5–128 мг/л; МИК ₅₀ 0,7 мг/л; МИК ₉₀ 1,8 мг/л)
N. Woodford и соавт., 2004 [32] [#]	Великобритания. Январь 2003 – март 2004. Разведение агара	57 БЛРС-продуцирующих (группа 1 CTX-M) <i>Escherichia coli</i> (45 представителей 5 основных штаммов Великобритании и 12 неосновных штаммов)	Изоляты из различных локализаций, собранные в референсной лаборатории	BSAC	45 из 45, 100% (основные штаммы: уровень МИК 0,5–2 мг/л; неосновные штаммы: уровень МИК 0,5–256 мг/л) ⁶



Авторы и дата публикации	Страна, период исследования, метод определения чувствительности	Изоляты с повышенной резистентностью	Происхождение изолятов (количество)	Пороговое значение МИК фосфомицина	Чувствительные изоляты
A. Gouby и соавт., 1994 [33]	Франция. Август 1991 – март 1993. Диффузия дисков	12 БЛРС-продуцирующих <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Штаммы, полученные при вспышках инфекций в гериатрических клиниках	–	0 из 12, 0%
C. Arpin и соавт., 1996 [34]	Франция. 1993. Диффузия дисков	73 мультирезистентных ³ <i>Enterobacter aerogenes</i> (31 БЛРС-продуцирующих, в основном SHV-4)	Изоляты от пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии (70) и от обстановки палат отделения интенсивной терапии (столы, аппараты и т.д.) (3)	CA-SFM	3 из 73, 4,1% (мультирезистентные); 2 из 31, 6,5% (БЛРС)

* Мультирезистентность, резистентность к карбапенемам или продукция БЛРС, AmpC бета-лактамаз, сериновых карбапенемаз или металло-бета-лактамаз.

[†] Изоляты в исследовании M.J. Ellington и соавт. могут совпадать с таковыми в исследовании M. Woodford и соавт. Относится к предыдущей контрольной точке 2009 г.

¹ Произведен пересчет из процентных данных в абсолютные значения.

² 47 изолятов были мультирезистентными и БЛРС-продуцирующими.

³ Мультирезистентность: резистентность к аминогликозидам и бета-лактамам (хромосомно депрессированная цефалоспориноза).

⁴ Данные по изолятам с полной и средней чувствительностью.

⁵ Данные получены из гистограммы.

⁶ Среднее геометрическое значение МИК изолятов, относящееся к неосновным штаммам, составило 1,9 мг/л.

БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра, МБЛ – металло-бета-лактамазы, СТХ-М, ТЕМ, SHV – типы бета-лактамаз.

МИК – минимальная ингибирующая концентрация, МИК₅₀ – минимальная ингибирующая концентрация, подавляющая рост не менее 50% исследованных штаммов; МИК₉₀ – минимальная ингибирующая концентрация, подавляющая рост не менее 90% исследованных штаммов.

BSAC (British Society for Antimicrobial Chemotherapy) – Британское общество по антимикробной химиотерапии, CA-SFM (Comite De L'antibiogramme De La Societe Francaise De Microbiologie) – Комитет по антибиотикам французского общества микробиологов, CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) – Институт клинических и лабораторных стандартов.

а также исследования, представленные в виде тезисов различных конференций.

Извлечение данных и обобщение
Данные о чувствительности к фосфомицину определялись согласно результатам исследований или исходя из релевантных таблиц или графиков чувствительности, в соответствии с критериями и методами в каждом исследовании. Для исследований, в которых использовалось более одного способа определения чувствительности, извлекались данные, предпочтительно полученные при использовании методов разведения агара, диффузии дисков, Etest или микро-разведения питательного бульона [16–18].

Для сопоставления данных различных исследований об антибактериальной чувствительности за пороговое значение активной

чувствительности к фосфомицину была принята восприимчивость 90% изолятов, а за слабую чувствительность – значение 50% и ниже. В качестве пороговых значений были выбраны показатели 90% и 50% минимальной ингибирующей концентрации (МИК), обычно используемые для описания антибактериальной активности препаратов против группы изолятов. Более того, предварительные суммарные данные по чувствительности к фосфомицину были рассчитаны с использованием наиболее релевантных критериев Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institut, CLSI), которые апеллируют к изолятам *Escherichia coli* из образцов мочи [16].

На рисунке показан процесс отбора исследований и статей для включения в обзор. Всего было включено 21 исследование [18–38],

из них 17 исследований касались данных антибактериальной чувствительности [18–34], а 4 – клинических данных [35–38].

Антибактериальная активность фосфомицина

В таблице 1 приведены данные, полученные при обработке всех 17 микробиологических исследований, включенных в обзор, согласно паттерну резистентности к антибиотикам, авторам, источнику изолята, а также чувствительности изученных изолятов *Enterobacteriaceae* к фосфомицину. Из 17 исследований 4 включали изоляты из Испании [18, 20, 23, 27], 3 – из Франции [30, 33, 34], 2 – из Великобритании [26, 32] и 2 – из Таиланда [29, 31]. Оставшиеся 6 исследований проводились на изолятах из Греции [22], Гонконга [24], Японии [28], Кореи [25], Турции [21] и США [19]. Большинство



Таблица 2. Суммарные данные по чувствительности к фосфомицину изолятов *Enterobacteriaceae* с повышенной резистентностью к антибактериальным препаратам*

Тип (виды) изолятов	Исследования, где 90% и более изолятов чувствительны к фосфомицину	Суммарная чувствительность изолятов согласно критериям CLSI [†]
<i>Все изоляты Enterobacteriaceae</i>		
Любой тип повышенной резистентности	11 из 17 (64,7%) [18–34]	3891 из 4478 (86,9%) [18–25, 27, 29, 31]
БЛРС-продуцирующие	11 из 17 (64,7%) [18–34]	3569 из 3911 (91,3%) [18–25, 27, 29, 31]
Изоляты из мочевых путей	8 из 10 (80,0%) [19–21, 23–28, 30]	2061 из 2227 (92,5%) [19–21, 23–25, 27]
Изоляты смешанной локализации**	5 из 8 (62,5%) [18, 22, 25, 29, 31–34]	1508 из 1684 (89,5%) [18, 22, 25, 29, 31]
Изоляты от амбулаторных пациентов	3 из 3 (100,0%) [20, 21, 24]	292 из 297 (98,3%) [20, 21, 24]
Изоляты от стационарных пациентов	4 из 8 (50,0%) [21, 22, 25, 28, 29, 31, 33, 34]	1344 из 1519 (88,5%) [21, 22, 25, 29, 31]
<i>Изоляты Escherichia coli</i>		
Любой тип повышенной резистентности	11 из 12 (91,7%) [18, 20, 21, 24–32]	1672 из 1725 (96,9%) [18, 20, 21, 24, 25, 27, 29, 31]
БЛРС-продуцирующие	11 из 12 (91,7%) [18, 20, 21, 24–32]	1604 из 1657 (96,8%) [18, 20, 21, 24, 25, 27, 29, 31]
Изоляты из мочевых путей	6 из 7 (85,7%) [20, 21, 24–28]	704 из 721 (97,6%) [20, 21, 24, 25, 27]
Изоляты смешанной локализации**	5 из 6 (83,3%) [18, 25, 29–32]	900 из 936 (96,2%) [18, 25, 29, 31]
Изоляты от амбулаторных пациентов	3 из 3 (100%) [20, 21, 24]	292 из 297 (98,3%) [20, 21, 24]
Изоляты от стационарных пациентов	4 из 5 (80,0%) [21, 25, 28, 29, 31]	864 из 909 (95,0%) [21, 25, 29, 31]
<i>Изоляты Klebsiella pneumoniae</i>		
Любой тип повышенной резистентности	3 из 6 (50,0%) [18, 22, 29–31, 33]	608 из 748 (81,3%) [18, 22, 29–31, 33]
БЛРС-продуцирующие	3 из 6 (50,0%) [18, 22, 29–31, 33]	608 из 748 (81,3%) [18, 22, 29–31, 33]
Изоляты смешанной локализации**	2 из 5 (40,0%) [18, 22, 29–31, 33]	608 из 748 (81,3%) [18, 22, 29–31, 33]
Изоляты от стационарных пациентов	2 из 4 (50,0%) [22, 29, 31]	480 из 610 (78,7%) [22, 29, 31]

* Мультирезистентность, резистентность к карбапенемам или продукция БЛРС, AmpC бета-лактамаз, сериновых карбапенемаз или металло-бета-лактамаз.

[†] Критерии чувствительности к фосфомицину CLSI относительно мочевых изолятов *Escherichia coli*.

** Мочевые изоляты потенциально включены.

БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра.

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) – Институт клинических и лабораторных стандартов.

включенных исследований проводились с изолятами, полученными после 2000 г. [19–26, 28, 29, 31, 32]. В 11 из 17 рассматриваемых исследований использовались критерии, соответствующие критериям CLSI для мочевых изолятов *Escherichia coli* (чувствительность при МИК ≤ 64 мг/л [16]) [18–25, 27, 29, 31]. В 2 исследованиях использовались критерии Британского общества по антимикробной химиотерапии (British Society for Antimicrobial Chemotherapy, BSAC) для грамотрицательных штаммов, полученных у пациентов с инфекцией мочевых путей (чувствительность при МИК ≤ 128 мг/л [39]) [26, 32]; еще два исследования основывались на критериях Комитета по антибиотикам французского общества микробиологов (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie, CA-SFM) для *Enterobacteria-*

ceae (чувствительность при МИК ≤ 32 мг/л [40]) [30, 34]. В оставшихся двух исследованиях из Франции и Японии используемые пороговые показатели чувствительности для фосфомицина не указывались. В основном для определения чувствительности к фосфомицину в исследованиях, включенных в обзор, использовались методы диффузии дисков [20, 21, 24, 29–31, 33, 34] и разведения в агаре [18, 19, 22, 25, 26]. В таблице 2 представлены данные об исследованиях, включавших в себя изоляты *Enterobacteriaceae*, где чувствительность к фосфомицину составляла более 90% согласно использованному критерию. Кроме того, указаны суммарные показатели чувствительности к фосфомицину согласно критериям CLSI для мочевых изолятов *Escherichia coli* в исследованиях, где подобные данные получить

не представлялось возможным. Произведена стратификация этих данных по разным типам патогенов, паттернам резистентности и происхождению изолятов. В целом в 17 включенных в обзор исследованиях приводятся данные о чувствительности к фосфомицину 5057 изолятов *Enterobacteriaceae* с повышенной резистентностью к антибиотикам. Изоляты были в основном представлены *Escherichia coli* (2205 изолятов), *Klebsiella pneumoniae* (764 изолята) и *Enterobacter* spp. (73 изолята); в двух исследованиях тип патогена не был указан [19, 23]. В 11 из 17 исследований 90% или более изолятов *Enterobacteriaceae* с повышенной резистентностью к антибиотикам были чувствительны к фосфомицину [18–22, 24–27, 31, 32]. Напротив, лишь в двух исследованиях [33, 34] менее 50% изолятов (*Enterobacter aerogenes*



и *Klebsiella pneumoniae* соответственно) были чувствительны к фосфомицину.

Из 5057 изолятов с повышенной резистентностью к антибиотикам 4448 (88,0%) изолятов *Enterobacteriaceae* продуцировали БЛРС. В 11 из 17 исследований со специфичными и релевантными данными 90% и более из 4448 изолятов, в сумме, были чувствительны к фосфомицину [18–22, 24–27, 31, 32]. Согласно наиболее релевантным критериям CLSI, в 11 исследованиях [18, 19, 20–25, 27, 29, 31], где можно было извлечь соответствующие данные, суммарная чувствительность к фосфомицину изолятов *Enterobacteriaceae*, продуцирующих БЛРС, составила 91,3% (3569 из 3911). При разграничении изолятов, полученных от амбулаторных и стационарных пациентов, данные о чувствительности более 90% изолятов получены в 3 из 3 [20, 21, 24] и 4 из 8 исследований соответственно, тогда как показатель чувствительности в данных группах пациентов, согласно критериям CLSI, составил 98,3% (292 из 297) [20, 21, 24] и 88,5% (1344 из 1519) [21, 22, 25, 29, 31] соответственно.

Клиническая эффективность фосфомицина

В таблице 3 представлены данные исследований, в которых производилась оценка эффективности фосфомицина в лечении инфекционных заболеваний, вызванных *Enterobacteriaceae* с повышенной резистентностью к антибиотикам [35–38]. Два исследования посвящены пероральному применению фосфомицина триметамола при лечении инфекций нижних мочевых путей, вызванных БЛРС-продуцирующей *Escherichia coli*, у пациентов с различными факторами риска [35, 36]. В итоге лечение фосфомицином было эффективно у 75 из 80 (93,8%) пациентов, принявших участие в данных исследованиях. Однако в одном из этих исследований клиническая эффективность была менее выраженной (41 из 52; 78,8%) [36]. В последнем исследовании [35]

однократное применение фосфомицина триметамола равнялось по эффективности 5–7-дневному курсу приема ко-амоксиклава при чувствительности патогенов. Два дополнительных исследования [37, 38] показали, что использование фосфомицина было эффективно при лечении двух случаев инфекции, вызванной мультирезистентной *Salmonella* spp.

Обсуждение

Проведенный обзор позволил сделать главный вывод – фосфомицин обладает высоким уровнем антибактериальной активности против изолятов *Enterobacteriaceae*, продуцирующих БЛРС. *Escherichia coli*, вероятно, обладают самой высокой чувствительностью к фосфомицину среди *Enterobacteriaceae*, продуцирующих БЛРС. Фосфомицин в особенности высокоактивен в отношении БЛРС-продуцирующих *Escherichia coli* как внебольничного, так и внутрибольничного происхождения. Кроме того, антибактериальная активность фосфомицина, как предполагается, не зависит от места, откуда были изъяты патогены – из мочевых путей или других источников. Более того, некоторые предварительные клинические данные говорят в пользу применения фосфомицина в лечении инфекций мочевых путей, вызванных БЛРС-продуцирующими *Escherichia coli*.

Низкий уровень перекрестной резистентности к фосфомицину, отмеченный у *Enterobacteriaceae*, продуцирующих БЛРС, не наблюдается среди препаратов, которые традиционно используются в борьбе с данными патогенами [6]. Это связано с тем, что резистентность *Enterobacteriaceae* к фосфомицину не опосредована в первую очередь плазмидами, но закодирована в хромосомах [41, 42]. Однако сопередача резистентности к фосфомицину и другим антибиотикам была также обнаружена в других работах [43–45]. Более того, на эффективность фосфомицина не влияют

различные шаблоны формирования мультирезистентности ввиду уникальности его химической формулы и механизма действия [12, 46]. Помимо *Enterobacteriaceae*, продуцирующих БЛРС, рассмотренных в данном обзоре, также сообщалось о высокой активности фосфомицина по отношению к *Enterobacteriaceae*, резистентным к фторхинолонам [25, 47–49].

Проведенный обзор также позволил установить, что фосфомицин является надежным активным препаратом в лечении инфекций, вызванных *Enterobacteriaceae*, продуцирующих БЛРС, особенно *Escherichia coli*. Эти данные могут быть полезны при выборе тактики терапии внебольничных инфекций мочевых путей, ассоциированных с БЛРС, в основном *Escherichia coli* [5, 50]. Пероральный однократный прием фосфомицина триметамола является эффективным средством в лечении неосложненных инфекций мочевых путей [51]. Прочие традиционные эмпирические схемы с использованием фторхинолонов и ко-тримоксазола могут быть неэффективны против патогенов, продуцирующих БЛРС [6, 52], что приводит к неоптимальным результатам [53, 54].

Помимо фосфомицина для лечения неосложненных инфекций мочевых путей, вызванных патогенами, продуцирующими БЛРС, возможно пероральное применение нитрофурантоина, пивмециллинама и ко-амоксиклава [52, 55]. Исследования, оценивающие чувствительность *Escherichia coli*, продуцирующих БЛРС, к нитрофурантоину, приводят различные данные [19, 20, 24, 25, 27, 28, 58, 59]. Была обнаружена также резистентность изолятов *Escherichia coli* к нитрофурантоину и фторхинолонам [60]. Нитрофурантоин не является достоверно активным в отношении таких уропатогенов, как *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus mirabilis* [56, 57]. Кроме того, продукция БЛРС связана со снижением чувствительности *Klebsiella pneumoniae* к нитрофурантоину [61].



Таблица 3. Эффективность лечения фосфомицином инфекций, вызванных мультирезистентными или БЛРС-продуцирующими штаммами *Enterobacteriaceae*

Авторы и дата публикации	Страна; период; дизайн исследования	Тип инфекции	Характеристика пациентов	Сопутствующие состояния	Этиопатоген	Антибактериальная терапия	Результаты лечения
J. Rodriguez-Bano и соавт., 2008 [35]	Испания. Февраль 2002 – май 2003. Проспективное исследование	Внебольничный цистит	Амбулаторные	Различные факторы риска у всей когорты из 112 пациентов с внебольничной инфекцией	БЛРС-продуцирующая <i>Escherichia coli</i> , чувствительная к фосфомицину	Фосфомицина трометамол 3 г однократно	Излечение: 26 из 28 (93%)
J. Rodriguez-Bano и соавт., 2008 [35]	Испания. Февраль 2002 – май 2003. Проспективное исследование	Внебольничный цистит	Амбулаторные	Различные факторы риска у всей когорты из 112 пациентов с внебольничной инфекцией	БЛРС-продуцирующая <i>Escherichia coli</i> , чувствительная к фосфомицину	Амоксициллина/клавуланата калиевая соль, 625 мг 3 р/сут 5–7 дней	Излечение: 31 из 37 (84%) Для чувствительной инфекции: 26 из 28 (93%)
H. Pullukcu и соавт., 2007 [36]	Турция. Сентябрь 2004 – июль 2006. Ретроспективное исследование	Инфекция нижних мочевых путей	52 внутри- или внебольничных, средний возраст 55 лет (стандартное отклонение 18,3), 27 (52%) женщин	Нет (n = 16), дренажный катетер (n = 7), гемипарез или квадрипарез (n = 2), злокачественное образование мочевых путей (n = 4), другие злокачественные новообразования (n = 4), сахарный диабет (n = 5), трансплантированная почка (n = 5), нефролитиаз (n = 3), недавнее урологическое вмешательство (n = 6)	БЛРС-продуцирующая <i>Escherichia coli</i> , резистентная к ципрофлоксацину и ко-тримоксазолу, чувствительная к фосфомицину	Фосфомицина трометамол 3 г однократно перорально на ночь, через 1 день	Клинический успех: 49 из 52 (94,2%). Микробиологический успех через 7–9 дней после лечения: 41 из 52 (78,8%). Микробиологический рецидив через 28 дней после лечения: 0 из 28 (0%)
H. Nakaya и соавт., 2003 [37]	Япония. Сентябрь 2000. Клиническое наблюдение	Острый гастроэнтерит	Мальчик, 35 дней жизни	Нет	Мультирезистентная <i>Salmonella typhimurium</i>	Фосфомицин перорально, затем внутривенно	Клиническое и микробиологическое выздоровление
S. Kohbata и соавт., 1983 [38]	Япония. Февраль 1982. Клиническое наблюдение	Брюшной тиф	45-летний мужчина	Холецистэктомия за 27 дней до включения в исследование	Мультирезистентная <i>Salmonella typhi</i>	Фосфомицин + латамоксеф после неудачного использования цефалотина, тобрамицина, цефалексина и цефметазола	Быстрое клиническое улучшение, микробиологическое излечение

БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра.

Пивмециллином, пероральный бета-лактама, также используется при острых неосложненных циститах, особенно в Северной Европе [62]. *In vitro* пивмециллином обладает высокой активностью в отношении распространенных патогенов, в особенности *Escherichia coli* [56, 57]. Пивмециллином, видимо, также обладает устойчивостью к гидролитическому воздействию AmpC бета-лактамаз [63]; однако доказательств актив-

ности пивмециллина против *Enterobacteriaceae*, продуцирующих БЛРС, меньше, и они не так убедительны [64]. Тем не менее есть данные о том, что лечение пивмециллином было успешным в случае с рецидивирующим пиелонефритом, вызванным БЛРС-продуцирующей *Escherichia coli*, когда прочие препараты оказались бессильны [65]. Ко-амоксиклав *in vitro* обладает умеренной активностью

против БЛРС-продуцирующих *Escherichia coli* [19, 25, 27–29, 66]. Хотя клиническая эффективность использования бета-лактамов в сочетании с ингибиторами бета-лактамаз остается до конца не ясной [52], применение ко-амоксиклава у 37 пациентов с циститом, вызванным БЛРС-продуцирующими *Enterobacteriaceae*, привело к удовлетворительным результатам (84% излечения) [35]. Несмотря на это,



эффективность ко-амоксиклава вероятно ниже в подгруппе пациентов, инфицированных патогенами, для лечения которых необходима повышенная МИК препарата. Данные *in vitro* также показывают, что комбинация цефалоспоринов третьего поколения и клавулановой кислоты может нивелировать резистентность, обусловленную БЛРС [19, 67]. Однако клиническая эффективность подобной методики до конца не известна.

Точное количество внутривенно вводимого фосфомицина (доступен в Германии, Франции, Испании, Италии и Японии), необходимого для элиминации изолятов *Enterobacteriaceae* с повышенной резистентностью, следует еще установить. В одном из обзоров [10] указано, что применение фосфомицина в лечении инфекций, не относящихся к мочевому и желудочно-кишечному тракту, связано с такими же показателями излечения. Однако уровень доказательности был недостаточно высок. В настоящем обзоре данные об использовании фосфомицина внутривенно не рассматривались подробно. Тем не менее фосфомицин проявил высокую активность против инфекций различных локализаций. В соответствии с этим внутривенное применение фосфомицина может быть резервным вариантом при лечении энтеробактериальной инфекции, когда прочие препараты малоактивны или противопоказаны.

Однако определение антибактериальной активности фосфомицина зависит от специфических критериев определения чувствительности. Строгие критерии являются более подходящими для системных инфекций, нежели для тех, что вызывают инфек-

ции нижних мочевых путей, поскольку фосфомицин достигает высоких концентраций в моче. Наиболее релевантные критерии CLSI чувствительности к фосфомицину (≤ 64 мг/л) ссылаются на специальные изоляты *Escherichia coli* [16]. Однако Европейский комитет по тестированию антимикробной чувствительности недавно принял новые контрольные показатели для чувствительности *Enterobacteriaceae* к фосфомицину, равные ≤ 32 мг/л, вне зависимости от локализации инфекции [68].

Кроме этого, использование фосфомицина в лечении системных инфекций может привести к высокому риску возникновения резистентности во время терапии. *In vitro* уровень спонтанных мутаций *Enterobacteriaceae* на фоне фосфомицина весьма высок [26, 69]. Тем не менее данные заключения никак не коррелируют с низким уровнем резистентности к фосфомицину в странах, где он используется в повседневной клинической практике [45, 70, 71]. Это может быть объяснено тем, что появление подобных мутаций влечет за собой биологические последствия, которые снижают общую способность штаммов к выживанию [69, 72].

Данный систематический обзор имеет ряд ограничений. Некоторые потенциально релевантные исследования выполнены в странах, где фосфомицин широко используется на практике, а результаты исследований были опубликованы на местных языках, что ограничивает их включение в данный обзор. Более того, отмечались существенные вариации в выборе критериев чувствительности (в том числе МИК) к фосфомицину [16, 39, 40] и методах определения чувствительности, что

затрудняло их сравнение в едином обзоре.

Метод разведения агара является более предпочтительным в определении чувствительности микроорганизмов к фосфомицину [16], тогда как метод разведения питательного бульона может привести к противоречивым результатам [71, 74]. Определение чувствительности к фосфомицину рекомендуется выполнять с добавлением в питательную среду глюкозо-6-фосфата – вещества, присутствующего в человеческих клетках, которое повышает чувствительность к фосфомицину большинства энтеробактерий *in vitro* [73]. Эта деталь не была отдельно обговорена в исследованиях, включенных в данный обзор.

Заключение

Согласно имеющимся доказательствам, фосфомицин обладает высоким уровнем активности против БЛРС-продуцирующих изолятов энтеробактерий с повышенной резистентностью к антибиотикам. Это утверждение более справедливо в отношении изолятов *Escherichia coli*, продуцирующих БЛРС. Хотя клинические данные до сих пор ограничены, фосфомицин может быть ценным препаратом в лечении внебольничных инфекций нижних мочевых путей. Это особенно важно, когда показатели резистентности к прочим пероральным антибиотикам возрастают, что делает выбор препарата для эмпирической терапии затруднительным. Рекомендованы дальнейшие исследования, посвященные использованию фосфомицина в лечении осложненных инфекций мочевых путей или направленные на поиск дополнительных показаний. 🌐

Литература

1. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens // Infect. Dis. Clin. North Am. 2003. Vol. 17. № 2. P. 243–259.
2. Falagas M.E., Polemis M., Alexiou V.G. et al. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* urinary isolates from primary care patients in Greece // Med. Sci. Monit. 2008. Vol. 14. № 2. P. CR75–79.
3. Reinert R.R., Low D.E., Rossi F. et al. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of



- TEST and the in vitro activity of tigecycline // *J. Antimicrob. Chemother.* 2007. Vol. 60. № 5. P. 1018–1029.
4. Zahar J.R., Lortholary O., Martin C. et al. Addressing the challenge of extended-spectrum beta-lactamases // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2009. Vol. 10. № 2. P. 172–180.
 5. Pitout J.D., Laupland K.B. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern // *Lancet Infect. Dis.* 2008. Vol. 8. № 3. P. 159–166.
 6. Paterson D.L., Bonomo R.A. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update // *Clin. Microbiol. Rev.* 2005. Vol. 18. № 4. P. 657–686.
 7. Livermore D.M., Woodford N. The β -lactamase threat in Enterobacteriaceae, Pseudomonas and Acinetobacter // *Trends Microbiol.* 2006. Vol. 14. № 9. P. 413–420.
 8. Kelesidis T., Karageorgopoulos D.E., Kelesidis I. et al. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies // *J. Antimicrob. Chemother.* 2008. Vol. 62. № 5. P. 895–904.
 9. Karageorgopoulos D.E., Falagas M.E. Current control and treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections // *Lancet Infect. Dis.* 2008. Vol. 8. № 12. P. 751–762.
 10. Falagas M.E., Giannopoulou K.P., Kokolakis G.N. et al. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections // *Clin. Infect. Dis.* 2008. Vol. 46. № 7. P. 1069–1077.
 11. Eschenburg S., Priestman M., Schönbrunn E. Evidence that the fosfomycin target Cys115 in UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase (MurA) is essential for product release // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. № 5. P. 3757–3763.
 12. Patel S.S., Balfour J.A., Bryson H.M. 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. Vol. 53. № 4. P. 637–656.
 13. Reeves D.S. Fosfomycin trometamol // *J. Antimicrob. Chemother.* 1994. Vol. 34. № 6. P. 853–858.
 14. Falagas M.E., Rousos N., Gkegkes I.D. 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. Vol. 18. № 7. P. 921–944.
 15. Falagas M.E., Kastoris A.C., Karageorgopoulos D.E. et al. Fosfomycin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2009. Vol. 34. № 2. P. 111–120.
 16. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 18th informational supplement. CLSI Document M100-S18. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
 17. Lopez-Cerero L., de Cueto M., Diaz-Guerrero M.A. et al. Evaluation of the Etest method for fosfomycin susceptibility of ESBL-producing Klebsiella pneumoniae // *J. Antimicrob. Chemother.* 2007. Vol. 59. № 4. P. 810–812.
 18. de Cueto M., Lopez L., Hernandez J.R. et al. In vitro activity of fosfomycin against extended-spectrum- β -lactamase producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: comparison of susceptibility testing procedures // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006. Vol. 50. № 1. P. 368–370.
 19. Prakash V., Lewis J.S. 2nd, Herrera M.L. et al. Oral and parenteral therapeutic options for outpatient urinary infections caused by Enterobacteriaceae producing CTX-M extended-spectrum β -lactamases // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009. Vol. 53. № 3. P. 1278–1280.
 20. Andreu A., Planells I. Etiology of community-acquired lower urinary infections and antimicrobial resistance of Escherichia coli: a national surveillance study // *Med. Clin. (Barc.)* 2008. Vol. 130. № 13. P. 481–486.
 21. Pullukcu H., Aydemir S., Isikgoz Tafibakan M. et al. Susceptibility of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli urine isolates to fosfomycin, ciprofloxacin, amikacin and trimethoprim-sulfamethoxazole // *Turkish J. Med. Sci.* 2008. Vol. 38. № 2. P. 175–180.
 22. Falagas M.E., Kanellopoulou M.D., Karageorgopoulos D.E. et al. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant gram-negative bacteria to fosfomycin // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2008. Vol. 27. № 6. P. 439–443.
 23. Goyanes M.J., Cercenado E., Insa R. et al. High rates of antimicrobial co-resistance among Enterobacteriaceae: comparative analysis between clinical isolates resistant and susceptible to third-generation cephalosporins // *Rev. Esp. Quimioter.* 2007. Vol. 20. № 2. P. 216–221.
 24. Ho P.L., Wong R.C., Yip K.S. et al. Antimicrobial resistance in Escherichia coli outpatient urinary isolates from women: emerging multidrug resistance phenotypes // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2007. Vol. 59. № 4. P. 439–445.
 25. Ko K.S., Suh J.Y., Peck K.R. et al. In vitro activity of fosfomycin against ciprofloxacin-resistant or extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli isolated from urine and blood // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2007. Vol. 58. № 1. P. 111–115.
 26. Ellington M.J., Livermore D.M., Pitt T.L. et al. Mutators among CTX-M β -lactamase-producing Escherichia coli and risk for the emergence of fosfomycin resistance // *J. Antimicrob. Chemother.* 2006. Vol. 58. № 4. P. 848–852.
 27. Ena J., Arjona F., Martinez-Peinado C. et al. Epidemiology of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli // *Urology.* 2006. Vol. 68. № 6. P. 1169–1174.
 28. Muratani T., Matsumoto T. Urinary tract infection caused by fluoroquinolone- and cephem-resistant Enterobacteriaceae // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2006. Vol. 28. Suppl. 1. P. S10–13.
 29. Waiwarawooth J., Jutiworakul K., Joraka W. The prevalence and susceptibility patterns of ESBL-producing Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli in Chonburi Hospital // *J. Infect. Dis. Antimicrob. Agents.* 2006. Vol. 23. № 2. P. 57–65.
 30. Dubois V., Arpin C., Noury P. et al. Prolonged outbreak of infection due to TEM-21-producing strains of Pseudomonas aeruginosa and Enterobacteria in a nursing home // *J. Clin. Microbiol.* 2005. Vol. 43. № 8. P. 4129–4138.
 31. Tharavichitkul P., Khantawa B., Bousoung V. et al. Activity of Fosfomycin against extended-spectrum β -lactamase-producing Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli in

Урология



- Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital // *J. Infect. Dis. Antimicrob. Agents*. 2005. Vol. 22. № 2. P. 121–126.
32. Woodford N., Ward M.E., Kaufmann M.E. et al. Community and hospital spread of *Escherichia coli* producing CTX-M extended-spectrum β -lactamases in the UK // *J. Antimicrob. Chemother.* 2004. Vol. 54. № 4. P. 735–743.
33. Gouby A., Neuwirth C., Bourg G. et al. Epidemiological study by pulsed-field gel electrophoresis of an outbreak of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a geriatric hospital // *J. Clin. Microbiol.* 1994. Vol. 32. № 2. P. 301–305.
34. Arpin C., Coze C., Rogues A.M. et al. Epidemiological study of an outbreak due to multidrug-resistant *Enterobacter aerogenes* in a medical intensive care unit // *J. Clin. Microbiol.* 1996. Vol. 34. № 9. P. 2163–2169.
35. Rodríguez-Baño J., Alcalá J.C., Cisneros J.M. et al. Community infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168. № 17. P. 1897–1902.
36. Pullukcu H., Tasbakan M., Sipahi O.R. et al. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections // *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2007. Vol. 29. № 1. P. 62–65.
37. Nakaya H., Yasuhara A., Yoshimura K. et al. Life-threatening infantile diarrhea from fluoroquinolone-resistant *Salmonella enterica typhimurium* with mutations in both *gyrA* and *parC* // *Emerg. Infect. Dis.* 2003. Vol. 9. № 2. P. 255–257.
38. Kohbata S., Takahashi M., Yabuuchi E. Lactose-fermenting, multiple drug-resistant *Salmonella typhi* strains isolated from a patient with postoperative typhoid fever // *J. Clin. Microbiol.* 1983. Vol. 18. № 4. P. 920–925.
39. Methods for antimicrobial susceptibility testing. Birmingham: British Society for Antimicrobial Chemotherapy, 2008. // www.bsac.org.uk
40. Recommendations 2008. Paris: Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie, 2008. // www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/file/CASFM/casfm_2008.pdf
41. Arca P., Reguera G., Hardisson C. Plasmid-encoded fosfomycin resistance in bacteria isolated from the urinary tract in a multicentre survey // *J. Antimicrob. Chemother.* 1997. Vol. 40. № 3. P. 393–399.
42. Suárez J.E., Mendoza M.C. Plasmid-encoded fosfomycin resistance // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991. Vol. 35. № 5. P. 791–795.
43. Baquero F., López-Brea M., Valls A. et al. Fosfomycin and plasmidic resistance // *Chemotherapy*. 1977. Vol. 23. Suppl. 1. P. 133–140.
44. Perea E.J., Daza R.M., Mendaza M.P. Genetic localization of the resistance to fosfomycin // *Chemotherapy*. 1977. Vol. 23. Suppl. 1. P. 127–132.
45. Shimizu M., Shigeobu F., Miyakozawa I. et al. Novel fosfomycin resistance of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates recovered in Japan in 1996 // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000. Vol. 44. № 7. P. 2007–2008.
46. Arca P., Rico M., Brana A.F. et al. Formation of an adduct between fosfomycin and glutathione: a new mechanism of antibiotic resistance in bacteria // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1988. Vol. 32. № 10. P. 1552–1556.
47. Lorente Garin J.A., Placer Santos J., Salvadó Costa M. et al. Antibiotic resistance transformation in community-acquired urinary infections // *Rev. Clin. Esp.* 2005. Vol. 205. № 6. P. 259–264.
48. Nabeth P., Perrier-Gros-Claude J.D., Juergens-Behr A. et al. In vitro susceptibility of quinolone-resistant *Enterobacteriaceae* uropathogens to fosfomycin trometamol, in Dakar, Senegal // *Scand. J. Infect. Dis.* 2005. Vol. 37. № 6–7. P. 497–499.
49. Arreguin V., Cebada M., Simon J.I. et al. Microbiology of urinary tract infections in ambulatory patients: therapeutic options in times of high antibiotic resistance // *Rev. Invest. Clin.* 2007. Vol. 59. № 4. P. 239–245.
50. Rodríguez-Baño J., Navarro M.D. Extended-spectrum beta-lactamases in ambulatory care: a clinical perspective // *Clin. Microbiol. Infect.* 2008. Vol. 14. Suppl. 1. P. 104–110.
51. Grabe M., Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E. et al. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. European Association of Urology, 2008. // www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/The%20Management%20of%20Male%20Urinary%20and%20Genital%20Tract%20Infections.pdf
52. Falagas M.E., Karageorgopoulos D.E. Extended-spectrum β -lactamase-producing organisms // *J. Hosp. Infect.* 2009. Vol. 73. № 4. P. 345–354.
53. 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. Vol. 57. № 3. P. 179–184.
54. Miller L.G., Tang A.W. Treatment of uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance // *Mayo Clin. Proc.* 2004. Vol. 79. № 8. P. 1048–1053.
55. Garau J. Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum beta-lactamases: fosfomycin, nitrofurantoin and tigecycline // *Clin. Microbiol. Infect.* 2008. Vol. 14. Suppl. 1. P. 198–202.
56. Gales A.C., Sader H.S., Jones R.N. Urinary tract infection trends in Latin American hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997–2000) // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2002. Vol. 44. № 3. P. 289–299.
57. Schito G.C., Naber K.G., Botto H. et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections // *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2009. Vol. 34. № 5. P. 407–413.
58. Coque T.M., Novais A., Carattoli A. et al. Dissemination of clonally related *Escherichia coli* strains expressing extended-spectrum β -lactamase CTX-M-15 // *Emerg. Infect. Dis.* 2008. Vol. 14. № 2. P. 195–200.
59. Puerto A.S., Fernandez J.G., del Castillo J. de D. et al. In vitro activity of β -lactam and non- β -lactam antibiotics in extended-spectrum β -lactamase-producing clinical isolates of *Escherichia coli* // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2006. Vol. 54. № 2. P. 135–139.



60. Karlowsky J.A., Thornsberry C., Jones M.E. et al. Susceptibility of antimicrobial-resistant urinary Escherichia coli isolates to fluoroquinolones and nitrofurantoin // Clin. Infect. Dis. 2003. Vol. 36. № 2. P. 183–187.
61. Procop G.W., Tuohy M.J., Wilson D.A. et al. Cross-class resistance to non- β -lactam antimicrobials in extended-spectrum β -lactamase-producing Klebsiella pneumoniae // Am. J. Clin. Pathol. 2003. Vol. 120. № 2. P. 265–267.
62. Graninger W. Pivmecillinam-therapy of choice for lower urinary tract infection // Int. J. Antimicrob. Agents. 2003. Vol. 22. Suppl. 2. P. 73–78.
63. Brenwald N.P., Andrews J., Fraise A.P. Activity of mecillinam against AmpC β -lactamase-producing Escherichia coli // J. Antimicrob. Chemother. 2006. Vol. 58. № 1. P. 223–224.
64. Thomas K., Weinbren M.J., Warner M. et al. Activity of mecillinam against ESBL producers in vitro // J. Antimicrob. Chemother. 2006. Vol. 57. № 2. P. 367–368.
65. Nicolle L.E., Mulvey M.R. Successful treatment of CTX-M ESBL producing Escherichia coli relapsing pyelonephritis with long term pivmecillinam // Scand. J. Infect. Dis. 2007. Vol. 39. № 8. P. 748–749.
66. Ben-Ami R., Rodríguez-Baño J., Arslan H. et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum betalactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients // Clin. Infect. Dis. 2009. Vol. 49. № 5. P. 682–690.
67. Livermore D.M., Hope R., Mushtaq S. et al. Orthodox and unorthodox clavulanate combinations against extended-spectrum beta-lactamase producers // Clin. Microbiol. Infect. 2008. Vol. 14. Suppl. 1. P. 189–193.
68. EUCAST. Clinical breakpoints // www.eucast.org/clinical_breakpoints/
69. Nilsson A.I., Berg O.G., Aspevall O. et al. Biological costs and mechanisms of fosfomicin resistance in Escherichia coli // Antimicrob. Agents Chemother. 2003. Vol. 47. № 9. P. 2850–2858.
70. Hara T., Araake M., Watabe H. Antibacterial activities of fosfomicin against several fresh clinical isolates: comparison of the test methods for antibacterial activity // Jpn. J. Antibiot. 2002. Vol. 55. № 6. P. 844–854.
71. Knottnerus B.J., Nys S., Ter Riet G. et al. Fosfomicin tromethamine as second agent for the treatment of acute, uncomplicated urinary tract infections in adult female patients in The Netherlands? // J. Antimicrob. Chemother. 2008. Vol. 62. № 2. P. 356–359.
72. Alós J.I., Garcia-Peña P., Tamayo J. Biological cost associated with fosfomicin resistance in Escherichia coli isolates from urinary tract infections // Rev. Esp. Quimioter. 2007. Vol. 20. № 2. P. 211–215.
73. Barry A.L., Fuchs P.C. In vitro susceptibility testing procedures for fosfomicin tromethamine // Antimicrob. Agents Chemother. 1991. Vol. 35. № 6. P. 1235–1238.
74. Fuchs P.C., Barry A.L., Brown S.D. Susceptibility testing quality control studies with fosfomicin tromethamine // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1997. Vol. 16. № 7. P. 538–540.

Fosfomicin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum β -lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review

M. Falagas^{1,2,3}, A. Kastoris¹, A. Kapaskelis^{1,2}, D. Karageorgopoulos¹

¹ Alfa Institute of Biomedical Sciences, Athens, Greece

² Department of Medicine, Henry Dunant Hospital, Athens, Greece

³ Department of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, USA

Contact person: Matthew Falagas, m.falagas@aibs.gr

Rising rates of resistance to antimicrobial drugs among Enterobacteriaceae limit the choice of reliably active forms of these drugs. We evaluated the evidence on fosfomicin as a treatment option for infections caused by members of the family Enterobacteriaceae with advanced resistance to antimicrobial drugs, including producers of extended-spectrum β -lactamase (ESBL). We systematically reviewed studies evaluating the antimicrobial activity, or the clinical effectiveness of fosfomicin. 17 antimicrobial-susceptibility studies were found and included in our Review, accounting for 5057 clinical isolates of Enterobacteriaceae with advanced resistance to antimicrobial drugs (4448 were producers of ESBL); 11 of the 17 studies reported that at least 90% of the isolates were susceptible to fosfomicin. Using a provisional minimum inhibitory concentration susceptibility breakpoint of 64 mg/L or less, 1604 (96,8%) of 1657 Escherichia coli isolates producing ESBL were susceptible to fosfomicin. Similarly, 608 (81,3%) of 748 Klebsiella pneumoniae isolates producing ESBL were susceptible to fosfomicin. In two clinical studies, oral treatment with fosfomicin-trometamol was clinically effective against complicated or uncomplicated lower urinary tract infections caused by ESBL-producing Escherichia coli in, cumulatively, 75 (93,8%) of the 80 patients evaluated. Initial clinical data support the use of fosfomicin for the treatment of urinary tract infections caused by these pathogens, although further research is needed.

Key words: urinary tract infections, antimicrobial drugs, resistance, Enterobacteriaceae, extended-spectrum beta-lactamase, fosfomicin

уролология