

Новий погляд на роль фосфоміцину в епоху мультирезистентності збудників інфекцій сечової системи

М. В. Шостак, Ф. І. Костєв, Л. І. Красиліук, Ю. Ю. Петровський

Одеський національний медичний університет

Сечостатева система – це комплекс органів, які пов’язані між собою анатомічно та фізіологічно. Тому інфекційні хвороби сечових шляхів можуть зачепити сечівник, сечовий міхур та сечовід, нирки та передміхурову залозу. Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) характеризуються наявністю бактерій, вірусів, грибів або паразитів у сечовому тракті, які викликають запалення та формують клінічну картину хвороби.

Незважаючи на те, що фосфоміцин – антибіотик з давньою історією, він має унікальні властивості, завдяки яким залишається ефективним засобом антибіотикотерапії ІСШ із стабільно низькими патернами резистентності уропатогенів. Це антибактеріальний препарат із хімічною структурою, що не подібна до інших відомих антибіотиків, та розглядається як вагомий альтернатива у лікуванні інфекцій, спричинених мультирезистентними патогенами, має широкий спектр дії щодо грампозитивних і грамегативних мікроорганізмів, зокрема багатьох резистентних до антибіотиків мікроорганізмів.

Сучасні дані свідчать про здатність проникати у біоплівку уропатогенів, синергічно посилювати транспорт інших антибіотиків всередину бактеріальних клітин, а також про істотне зниження вірулентності патогенів при набутті фосфоміцин-резистентності.

Фосфоміцин має такі переваги, як висока концентрація в сечовивідних шляхах, мінімальний вплив на шлунково-кишкову флору і практична відсутність схильності до формування резистентності.

Сьогодні доведена безпека та ефективність препарату в якості засобу для антибіотикопрофілактики після операцій на нижніх сечових шляхах, трансректальної біопсії передміхурової залози та часто рецидивуючих ІСШ, при лікуванні асимптоматичній бактеріурії та ІСШ під час вагітності, лікуванні хронічного бактеріального простатиту, а також як частини антимікробних заходів при мультирезистентних бактеріальних штаммах.

Ключові слова: фосфоміцин, інфекція сечових шляхів, резистентність, уропатоген, мультирезистентні штами, цистит, простатит, антибіотикопрофілактика.

New horizons for the role of fosfomycin in the era of multi-drug resistant urinary tract infections

M. V. Shostak, F. I. Kostyev, L. I. Krasyluk, Yu. Yu. Petrovskyi

The genital-urinary system is a complex of organs which are anatomically and physiologically interconnected. Therefore, infectious diseases of the urinary tract can affect the urethra, bladder and urethra, kidneys and prostate gland.

Urinary tract infections (UTIs) are characterized by the presence of bacteria, viruses, fungi or parasites in the urinary tract, which cause inflammation and form the clinical picture of the disease.

Despite the fact that fosfomycin is an antibiotic with a long history, it has unique properties that make it an effective antibiotic therapy for UTIs with consistently low resistance patterns of uropathogens. It is an antibacterial drug with a chemical structure that is not similar to other known antibiotics and is considered a strong alternative in the treatment of infections caused by multi-resistant pathogens, has a wide spectrum of action against gram-positive and gram-negative microorganisms, including many antibiotic-resistant microorganisms.

Current data indicate the ability to penetrate biofilms of uropathogens, synergistically enhance the transport of other antibiotics inside bacterial cells, as well as a significant reduction in the virulence of pathogens when fosfomycin resistance is acquired. Fosfomycin has such advantages as a high concentration in the urinary tract, a minimal effect on the gastrointestinal flora and a practical lack of tendency to form resistance.

Today, the safety and effectiveness of the drug has been proven as a means of antibiotic prophylaxis after operations on the lower urinary tract, transrectal biopsy of the prostate gland and frequently recurrent UTIs, in the treatment of asymptomatic bacteriuria and UTIs during pregnancy, in the treatment of chronic bacterial prostatitis, as well as a part of antimicrobial measures in multiresistant bacterial strains.

Keywords: fosfomycin, urinary tract infection, resistance, uropathogen, multiresistant strains, cystitis, prostatitis, antibiotic prophylaxis.

Інфекції сечових шляхів (ІСШ) – запальний процес інфекційної природи, що локалізується в різних відділах сечовидільної системи. ІСШ належать до найбільш соціально значущих і витратних інфекційних захворювань у людини і посідають друге місце, поступаючись лише респіраторним інфекціям.

У структурі внутрішньолікарняних інфекцій частка ІСШ може досягати 40%; тільки у США понад 10 млн візитів до лікаря на рік, 2 млн відвідувань відділень невідкладної допомоги та 100 тис. госпіталізацій пов’язані з ІСШ [1, 2]. ІСШ є важливою причиною захворюваності у пацієнтів обох ста-

тей і різного віку та є джерелом важливих наслідків, а саме:

- часто рецидивного перебігу,
- ураження верхніх сечових шляхів з розвитком пієлонефриту та уросепсису,
- передчасних пологів та затримки внутрішньо-утробного розвитку в акушерській практиці,
- ускладнень після застосування терапії, зокрема коліту, спричиненого *Clostridium difficile*;
- полірезистентністю до антибіотиків [3].

Встановлено, що ІСШ сьогодні є першими серед захворювань, антибактеріальна терапія яких формує резистентні форми мікроорганізмів. Висока поширеність, стійкість до лікування і схильність до частого рецидиву ІСШ визначають факт, що у США > 15% всіх антибіотиків загальною вартістю понад 1 млрд доларів виписуються з приводу амбулаторних ІСШ [4]. Підраховано, що навіть один епізод внутрішньолікарняної бактеріурії суттєво збільшує вартість лікування хворого. ІСШ з частотою ≥ 3 епізодів на рік можуть слугувати джерелом вкрай негативної якості життя пацієнтів, зниження самооцінки, дезадаптації та навіть соціальної ізоляції [5].

Незважаючи на наявність різноманітних методів лікування та профілактики ІСШ, саме раціональна антибактеріальна терапія залишається ядром сучасної стратегії лікування ІСШ, в той час як арсенал, доступність та ефективність антибіотиків і уроантисептиків є ключовим засобом її здійснення. В реаліях постіндустріального суспільства основною проблемою ефективного антибактеріального лікування ІСШ є щорічне значне зростання резистентності уропатогенів та формування їх мультирезистентних штамів [2].

Проблема мікробної мультирезистентності в сучасних умовах

Минуло майже 50 років відтоді, як закінчився «золотий вік» винайдення антибіотиків (1945–1975), але ми все ще намагаємося визначити нові мішені для ліків і створити нові хімічні класи антибіотиків, щоб замінити ті, що застаріли через антибіотикорезистентність.

Прогресивне зростання поширеності госпітальних та позалікарняних інфекцій сечової системи, спричинених мультирезистентними уропатогенами, насамперед сімейства *Enterobacteriaceae*, на сьогодні – один із головних факторів, що лімітують ефективність антибактеріальної терапії [6, 7]. Нозокоміальні ІСШ нині є найбільшим джерелом та резервуаром госпітальних патогенів, резистентних до антибіотиків [2]. Резистентність найчастіше носить характер перехресної та міжгрупової, ферменти, які продукуються мікроорганізмами для інактивації субстанції антибіотика, все частіше мають широкий і розширений спектр, а існуючі клінічні стратегії та парадигми призначення антимікробних препаратів нерідко визначають підвищену селекцію резистентних мутантних штамів [7].

Істотне зростання кількості випадків інфекцій, спричинених резистентними грамнегативними бактеріями, за останні десятиліття визначається у всьому світі. Поширення β -лактамаз розширеного спектра (БЛРС) серед ізолятів *Enterobacteriaceae* робить найбільший внесок у формування резистентності уропатогенів як

позалікарняних, так і нозокоміальних ІСШ [6, 8]. Вироблення цих ферментів забезпечує стійкість бактерій до цефалоспоринових третього та четвертого покоління, монобактамів та ко-резистентність до інших класів антибактеріальних препаратів, зокрема фторхінолонів, котримоксазолу, тетрациклінів і аміноглікозидів [6, 8, 9].

Водночас суттєво зростає і поширеність інших типів β -лактамаз, що забезпечують резистентність уропатогенів до цефалоспоринових розширеного спектра та карбапенемів, таких як AmpC β -лактамаза, серинові карбапенемази, метало- β -лактамаз [6]. Протягом 2012–2023 рр. абсолютна більшість мікробактеріальних ізолятів *Escherichia coli* (*E.coli*) і *Klebsiella pneumoniae*, за даними Європейської мережі спостереження за антимікробною резистентністю (EARS-Net), була резистентною як мінімум до одного з протестованих антибіотиків, а багато мали комбіновану резистентність до цефалоспоринових третього покоління, фторхінолонів та аміноглікозидів [10].

На жаль, динаміка поширення антимікробної резистентності патогенних мікроорганізмів значно випереджає існуючі темпи розроблення нових антимікробних субстанцій. Незважаючи на величезні зусилля з використанням широкого спектра стратегій платформи відкриття антибіотиків, включаючи геноміку, біоінформатику, системну біологію та постгеномні підходи, у кращому випадку успіх був вкрай повільним [11].

Зокрема, за майже чверть віку XXI сторіччя в клінічну практику введено лише кілька антибактеріальних засобів з активністю щодо БЛРС-продукуючих ізолятів *Enterobacteriaceae* та уропатогенів з полірезистентним фенотипом, зокрема тигециклін [7]. Важко уявити, що останнім новим хімічним класом антибіотиків для лікування інфекцій, спричинених грамнегативними (супербактеріальними) бактеріями, були хінолони, відкриті понад 50 років тому, а для грампозитивних (лінезолід та даптоміцин) – майже 30 років тому. Стагнація розроблення і виробництва, складнощі багаторівневих контрольованих досліджень і умов реєстрації FDA (Управління та санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США, Food and Drug Administration) та ЕМА (Європейське агентство лікарських засобів, European Medicines Agency), з якими стикаються сьогодні виробники найновіших антибактеріальних субстанцій і, як результат, їхня обмежена доступність і дорожнеча, не дають надії на те, що арсенал сучасних антимікробних засобів найближчим часом зможе ефективно протистояти драматичному зростанню поширеності мультирезистентних бактеріальних уропатогенних штамів [11].

Усе це визначає доцільність перегляду діючих стратегій антимікробної терапії. Значна кількість наукових публікацій за останні роки свідчить про зростаючий інтерес клініцистів та мікробіологів до раціонального застосування «старих» антибіотиків як ефективної альтернативи стратегії лікування захворювань, спричинених мультирезистентними уропатогенами [12–16]. Приклад поліміксинів демонструє, що «старі» препарати, які були виключені зі стандартів лікування та рутинної клінічної практики, можуть мати значну активність щодо мультирезистентних ізолятів [7, 12]. Подібна стратегія дозволяє не тільки оптимізувати оснащеність антибіотиками, а й зберегти високу ефек-

тивність нових субстанцій, уникати призначення молекулу, насамперед фторхінолонів, з відомим високим ризиком розвитку резистентності [17].

У роботі використано методи системного аналізу та семантичної оцінки наукової літератури щодо проблеми ефективності фосфоміцину в лікуванні ІСШ, а також частоти, структури, механізмів та формування бактеріальної резистентності до фосфоміцину. Пошук даних проводили з використанням електронних баз даних NIH- NCBI, PubMed [18].

Загальна характеристика фосфоміцину

Фосфоміцин (оригінальна назва фосфономіцин) – бактерицидний антибіотик природного походження, відомий протягом майже 50 років, вперше ідентифікований командою компанії пеніцилінів і антибіотиків (Compañía Española de Penicilina y Antibióticos) у 1969 р. у ферментативних бульйонах штамів *Streptomyces fradiae* [15] і має широкий спектр антибактеріальної активності, а також досить швидкий бактерицидний ефект щодо багатьох грамнегативних (передусім *Enterobacteriaceae* та *Pseudomonas aeruginosa*, проте включаючи *Acinetobacter baumannii*) і грампозитивних (таких, як *Staphylococcus aureus* та *Enterococcus faecalis*) аеробних бактерій [13]. Відтоді фосфоміцин використовують у багатьох країнах як для внутрішньовенного введення (динатрієва сіль), так і для перорального застосування (кальцієва сіль або трометамол).

На сьогодні фосфоміцин внесений як препарат першої лінії для лікування та антимікробної профілактики інфекцій нижніх сечових шляхів у настановах багатьох професійних асоціацій, зокрема Європейської та Американської асоціацій урологів. Фосфоміцин має унікальний механізм антимікробної дії за рахунок інгібіції UDP-N-ацетилглюкозамін енолпірувілтрансферази – ферменту, що каталізує ініціальний етап синтезу бактеріальної стінки [14]. Як антиметаболічний інгібітор, препарат перешкоджає формуванню N-ацетилмурамової кислоти – необхідного прекурсора пептидогліканового ланцюга клітинної стінки бактерії [15].

У клінічній практиці лікування інфекцій сполуками фосфоміцину, зокрема при внутрішньовенному введенні, відрізняється підтвердженою мікробіологічною та клінічною ефективністю. Ефективність перорального застосування сполук фосфоміцину задокументовано при інфекціях нижніх сечових шляхів. Біодоступність при вживанні у формі фосфоміцину трометамолу становить 34–65% залежно від їжі. Максимальна концентрація (С_{max}) фосфоміцину у сироватці досягається вже через 2–2,5 год, а високі концентрації у сечі утворюються протягом 4 год і залишаються високими (>128 мг/л) до 48 год після одноразового вживання 3 г препарату, період напіввиведення становить 5,7 год [12, 19].

Препарат не зв'язується з білками плазми крові. Середній обсяг розподілу становить 136 л. Фосфоміцин досить уроселективний, до 95% дози виводиться із сечею у незміненому вигляді протягом 24 год. Медіана часу досягнення пікової концентрації (Т_{max}) становить 4 год (400 мг). Пікові концентрації у тканинах досягаються пізніше, ніж у сироватці, Т_{max} для тканин становить 6 год, водночас у пацієнтів із порушеннями функції нирок при кліренсі кре-

атиніну від 20 до 40 мл/хв Т_{1/2} збільшується до 6,4 год, при кліренсі 5–10 мл/хв – до 11,5 год [7, 14, 15].

Вживання сполук фосфоміцину відрізняє хороша переносимість і мінімальна токсичність [7, 12, 14, 15]. Серед небажаних реакцій найбільш значущим є транзиторне підвищення активності трансаміназ та диспептичні явища, що відбуваються незабаром після відміни препарату та не потребують специфічної терапії. В цілому фосфоміцин є одним із найбільш безпечних антибактеріальних препаратів [12, 13, 19].

Після близько двадцяти років широкого використання фосфоміцину він був витіснений у 90-х роках минулого століття фторхінолонами, зростаюча популярність і широке представництво яких, як засобів системної терапії, поступово призвели до істотного скорочення призначень фосфоміцину в клінічній практиці. Переоцінка ролі фосфоміцину в останні десятиріччя – результат надзвичайних темпів формування резистентності уропатогенів до фторхінолонів у світі, значного зростання частоти мультирезистентної та панрезистентної флори, стагнації розроблення нових антибіотиків та послідовного зниження арсеналу ефективних засобів антибактеріальної терапії, а крім того – його унікальної здатності протистояти формуванню резистентних штамів [15–17, 19].

В останні роки використання фосфоміцину вражаюче зросло внаслідок значної кількості мультирезистентних мікроорганізмів, для яких фосфоміцин, окремо або в комбінації, є альтернативою лікування [15, 17, 19].

Незважаючи на тривалий життєвий цикл, набутої резистентності до фосфоміцину грамнегативних мікроорганізмів, особливо *E.coli*, сьогодні фіксують порівняно рідко. За цим параметром препарат близький до цефтазидиму і суттєво перевершує неантисинегніїні цефалоспориїни III покоління, інгібіторзахищені амінопеніциліни та фторхінолони [3, 17]. Природну стійкість до препарату мають деякі неферментуючі грамнегативні палички, зокрема *P.aeruginosa*, внутрішньоклітинні збудники та анаероби. В силу того, що фосфоміцин не належить до якоїсь групи антибіотиків, він не має перехресної резистентності з іншими антибактеріальними препаратами, тому до препарату часто виявляються чутливими госпітальні мультирезистентні штами, включаючи резистентний до метициліну *Staphylococcus aureus* і ванкоміцин-резистентний *Enterococcus* [19, 20].

Наукові роботи останніх років демонструють відновлення інтересу до фосфоміцину як препарату для лікування ІСШ і інших інфекцій, зокрема спричинених мультирезистентними і панрезистентними штамми грамнегативних бактерій, насамперед *Enterobacteriaceae*, у зв'язку з його активністю серед значного відсотка цих штамів [7, 17, 19, 21]. Клініко-мікробіологічні дані щодо використання препарату за наявності таких інфекцій все ще є розрізненими, а систематизація наукових даних щодо механізмів та частот бактеріальної резистентності, досліджень потенціалу формування резистентності і селекції стійких мутантних штамів – ключовий момент визначення місця і подальших перспектив фосфоміцину в клінічній практиці у світлі значного поширення БЛРС-продукуючих ізолятів [6, 16, 17, 22].

У 1996 р. FDA схвалило клінічне використання перорального фосфоміцину для лікування неускладнених

інфекцій нижніх сечових шляхів, таких, як гострий цистит. У наступні роки пероральна форма фосфоміцину також була схвалена для периопераційної профілактики трансректальної біопсії передміхурової залози, після оперативного лікування нижніх сечових шляхів, рецидивних ІСШ, гострих неускладнених ІСШ у дітей та гострого циститу під час вагітності.

У 2020 р. Європейське агентство з медицини (ЕМА) схвалило фосфоміцин для інфузій при лікуванні широкого спектра захворювань (зокрема ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів, інфекцій кісток і суглобів, бактеріального менінгіту), коли загальноприйняті препарати вважаються неефективними. Деякі європейські країни, такі як Австрія, Франція, Німеччина, Греція та Іспанія, дозволяють використовувати фосфоміцин внутрішньовенно з іншими антибіотиками, такими як β -лактамі антибіотики або фторхінолони, у важкохворих пацієнтів, які страждають від карбапенем-резистентних інфекцій, спричинених *Enterobacteriaceae* [23]. Це пов'язано з унікальним механізмом дії препарату і відсутністю таких побічних ефектів, як нефротоксичність, характерних для аміноглікозидів або колістину [14].

У 2016 р. ВООЗ включила похідні фосфонові кислоти, зокрема фосфоміцин, до категорії критично важливих антибіотиків у медицині людини, підкресливши їх високу частоту використання та як доступну терапію для лікування серйозних бактеріальних інфекцій у людей [11]. Незважаючи на високу актуальність в медицині, дані щодо профілів чутливості до фосфоміцину ще не були включені до щорічного звіту про резистентність до антимікробних препаратів ВООЗ або ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control, Європейський центр профілактики та контролю захворювань). Отже, глобальна епідеміологія профілів резистентності до фосфоміцину та ферментів, що модифікують цій антибіотик, все ще є неповною та не контролюється належним чином [24].

Фосфоміцин – достатньо вивчений антибіотик, що має обґрунтовану доказову базу застосування, включаючи значну кількість клінічних (починаючи з 1973 р.) та *in vitro* досліджень. У базі Pubmed (pubmed.gov) на сьогодні наявні 4505 результатів щодо запиту «Fosfomicin», з яких майже 300 є дослідженнями клінічної або мікробіологічної (*in vitro* та *in vivo*) ефективності в монотерапії або поєднанні з іншими засобами.

Ефективність фосфоміцину при інфекціях сечових шляхів

За час застосування в клінічній практиці проведено близько 60 контрольованих клінічних досліджень застосування пероральної форми фосфоміцину при гострому циститі, а також опубліковано результати метааналізів щодо цієї теми [3, 7, 13, 16, 17, 19, 21, 22, 25–51]. Вживання разової дози 3 г препарату порівнювали з хінолонами і фторхінолонами – норфлоксацином [27, 32, 33, 36, 37, 42], ципрофлоксацином [41, 52], офлоксацином [29], пefлоксацином [53], нітрофуранами [16, 25, 38, 44, 54], цефалоспоринами [39, 55], амінопеніцилінами [28, 48] і аміноглікозидами [26], а також триметопримом [31, 43] та поєднанням сульфаметоксазолу/триметоприму (TMP/SMX) [29, 30].

Дослідження проводили як у порівнянні з режимом при їх одноразового вживання препаратів груп порівняння, так і при їх системному застосуванні протягом 3–7 діб, при неускладнених та ускладнених ІСШ, у групах пременопаузальних жінок, у постменопаузі, серед дітей, дівчаток-підлітків, чоловіків і навіть серед хворих-реципієнтів трансплантантів органів [22, 25, 26, 56, 57]. Також існує кілька контрольованих досліджень застосування фосфоміцину у вагітних, зокрема при безсимптомній бактеріурії [44, 46–48].

Переважає кількість авторів метааналізів та контрольованих досліджень використання фосфоміцину при неускладнених ІСШ акцентують увагу на високу ефективність фосфоміцину порівняно з компараторами щодо клінічних та мікробіологічних критеріїв оцінювання при кращих або подібних показниках переносимості та профілю безпеки. Крім того, досягнуто зіставну з конкурентами або статистично вищу (практично для всіх випадків одноразового прийому препаратів-компараторів) ерадикацію збудників [19, 21, 49, 51]. Результати клінічних досліджень застосування фосфоміцину при ІСШ свідчать про його високу клініко-лабораторну ефективність; незалежно від років проведення дослідження, клінічне та лабораторне одужання досяглося у 88–96% випадків [19, 31, 49, 51].

Ще одним висновком на підставі даних всіх досліджень стала подібна або краща переносимість фосфоміцину щодо пацієнтів, які приймають препарати порівняння, більш високий профіль його безпеки, можливість застосування вагітними та в педіатричній практиці, а також безперечно більш висока зручність вживання [22].

Іншим загальновизнаним вектором застосування фосфоміцину є антибіотикопрофілактика, зокрема тривала антимікробна профілактика при рекурентних ІСШ, катетер-асоційованих ІСШ, асимптоматичній бактеріурії вагітних і дітей із МСР (міхурово-сечовідного рефлюксу), а також антибактеріальна профілактика при інвазивних дослідженнях і ендоскопічних операціях на сечових шляхах [22]. Зокрема, сучасна настанова Європейської урологічної асоціації рекомендує фосфоміцин у якості стандартизованого засобу антибіотикопрофілактики рецидивних ІСШ у дозі 3 г кожні 10 діб [58], а також як частину комплексного лікування гонококового уретриту у чоловіків (разом з азитроміцином та цефтріаксоном) і як засіб перидопераційної антимікробної профілактики перед ТУР сечового міхура [58, 59]. Проте існує все ще обмежена кількість робіт, що присвячені цьому питанню.

Високу ефективність (85–92,3%) одноразового передопераційного вживання фосфоміцину продемонстрував ретроспективний порівняльний аналіз багаторічного досвіду одноразового прийому 3 г препарату до ендоскопічних урологічних маніпуляцій з урахуванням даних культуральних досліджень сечі і бактеріологічного контролю ранової інфекції, що проведений у клініці Токійського університету та медичному коледжі Кіото і Нагоя [19, 55, 64, 65]. Виявлено, що ефект однократної антибіотикопрофілактики фосфоміцином перед ТУР сечового міхура навіть серед хворих високого ризику відповідний застосуванню ін'єкційних цефалоспоринов [59].

Інше рандомізоване клінічне дослідження, в якому вивчали застосування двох пероральних доз 3 г

фосфоміцину трометаміну, продемонструвало високу ефективність, безпеку та низьку вартість у періопераційній профілактиці ІСШ після уретероскопічного видалення конкременту [66].

Фосфоміцин достовірно знижує частоту призначень парентеральної антибіотикотерапії у веденні рекурентних інфекцій сечової системи (РІСШ) у жінок з мультирезистентними і панрезистентними уропатогенами [60], а при фармакокінетичному моніторингу ефектів тривалого інтермітуючого вживання з метою запобігання рецидиву РІСШ (у режимі 3 г перорально кожні 72 год) ефективно відтворює суттєво вищі концентрації в плазмі та сечі, ніж необхідна мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) для *E.coli* (≥ 8 мг/л у сечі) [61]. Аналогічні висновки щодо ефективного тривалого профілактичного застосування фосфоміцину зроблені під час дослідження результативності інтермітуючої антимікробної профілактики рецидивних ІСШ у вагітних з асимптоматичною бактеріурією [35, 44, 46–48], дітей з міхурово-мисковим рефлюксом [34, 62] та хворих-реципієнтів ниркових трансплантантів із симптомними ІСШ [63].

Крім того, існує достатня експериментально-клінічна база достовірно більш високої ефективності однократного вживання фосфоміцину порівняно з фторхінолонами, цефалоспоринами та триметоприм-сульфаметоксазолу для періопераційної антибіотикопрофілактики інфекційно-септичних ускладнень при трансректальній біопсії передміхурової залози [50, 52, 67].

Новою нішею використання фосфоміцину є лікування гострого та хронічного простатиту у чоловіків. Як відомо, при хронічному запаленні передміхурової залози фармакокінетика та обмежене проникнення більшості антимікробних препаратів через гемато-простатичний бар'єр (крім фторхінолонів, макролідів та, частково, тетрациклінів) перешкоджають їх ефективному накопиченню в тканині цього органа, унеможливаючи їх достатнє локальне дозування та експозицію, необхідні для дієвої ерадикації бактеріальних патогенів, які особливо несприятливе при мультирезистентних штаммах, що притаманні рецидивному перебігу хронічного простатиту [57].

Фосфоміцин має привабливі фармакологічні властивості, які сприяють його проникненню у збагачену ліпідами паренхіму передміхурової залози, включаючи низьку молекулярну масу (138,1 г/моль), великий об'єм розподілу (0,3 л/кг), низький рівень зв'язування з білками та високу розчинність у ліпідах [24]. Огляд Alex C.F. Kwan зі співавт. (2020 р.) на підставі аналізу даних використання препарату у чоловіків із запальною патологією передміхурової залози, опублікованих за 35 років (1984–2019), демонструє, що пероральна форма фосфоміцину при багаторазовому вживанні ефективно інфільтрує тканину передміхурової залози, досягає адекватних простатичних концентрацій, має активність проти багатьох резистентних грамнегативних патогенів та є безпечним і ефективним засобом досягнення клінічного та мікробіологічного одужання [56].

Пероральне вживання фосфоміцину у передміхуровій залозі досягає середньої концентрації (приблизно 6,5 мкг/г) і залишається протягом принаймні 17 год

після одноразової дози 3 г. І хоча досі не існує чіткого консенсусу щодо відповідного режиму дозування фосфоміцину при гострому простатиті, отримані дані свідчать, що вживання препарату при хронічному бактеріальному рекурентному захворюванні (категорія II НІН) кожні 2–3 доби протягом 4–6 тиж – дієва та ефективна альтернатива першої лінії для хворих без високих перспектив конвенціонального лікування [56].

Визначаючи перспективу застосування фосфоміцину в терапії ІСШ, критично важливо розглянути існуючі дані щодо частоти та механізмів формування бактеріальної антибіотикорезистентності до клінічно значущих уропатогенів.

Механізми формування резистентності до фосфоміцину

Наведено декілька механізмів формування резистентності до фосфоміцину, включаючи порушення транспорту, модифікацію цільової зони (мішені дії) та ферментативну інактивацію антибіотика.

Дослідження Suárez and Mendoza щодо резистентності фосфоміцину, опубліковане в 1991 р., продемонструвало, що у більшості бактеріальних видів стійкість викликана генами, опосередкованими плазмідами [68]. На сьогоднішній плазмідна резистентність до фосфоміцину визначена як основна причина стійкості до препарату *E.Coli* (fosA, fosA3, fosC2, fosA5, fosL1), *Enterobacter cloacae* (fosA2), *Klebsiella pneumoniae* (fosA, fosA3, fosA4, fosA5), *Staphylococcus spp.* (fosB) та *Enterococcus faecium* (fosB3) [13, 24, 70]. Іншим вивченим фактором, що визначає стійкість мікроорганізмів до фосфоміцину, є формування хромосомно-резистентних мутантів [68].

Хромосомні мутації можуть впливати на функцію мембранних транспортних систем, спричиняючи суттєве зниження внутрішньоклітинної концентрації препарату. У *E.coli* описано наявність двох різних транспортних систем засвоєння фосфоміцину: гліцерол-3-фосфатного (GlpT) транспорту та гексозо-фосфатного транспорту (UHPRT). Мутації, що впливають на експресію цих систем, формують резистентність патогенів до фосфоміцину. До такого ж результату веде пошкодження біологічних систем, що регулюють експресію цих транспортів, зниження внутрішньоклітинного рівня цАМФ як результат специфічної мутації гена *ptsI* та порушення активації *uhpT* у відповідь на специфічну стимуляцію як результат мутацій гена *uhpA* [24, 71].

Однак механізм, який привернув найбільшу увагу через його більшу епідеміологічну важливість, – це інактивація фосфоміцину, яка може бути спричинена металоферментами, що ефективно погіршують дію антибіотика, блокуючи його інгібіторну дію на бактеріальний ензим *MugA E.coli*, до цистеїн-115-залишку якого ковалентно з'єднується фосфоміцин. FosA5 і FosA6, отримані з хромосоми *K. pneumoniae*, вважаються одними з найбільш частих металоферментів, що призводять до фосфоміцин-резистентності [24].

Заміна цистеїну в цільовій зоні дії препарату на аспарат результується у стійкій резистентності до антибіотика. По порушенні структури *MugA* існують у мікроорганізмів з природною резистентністю до фосфоміцину, наприклад *Vibrio fischeri*, *Mycobacterium*

tuberculosis та *Chlamydia trachomatis*. Заміна інших амінокислот ензиму MurA *E.coli* (Asp369Asn and Leu370Ple), а також порушення його експресії можуть бути причинами формування фосфоміцин-резистентного фенотипу [71]. Резистентність до фосфоміцину в цьому випадку – результат дії ферментів, що інактивують антибіотик додаванням амінокислотних залишків або H₂ в його оксиранове кільце.

Було описано різні металоферменти, включаючи FosX і FosA, які інактивують фосфоміцин, відкриваючи епоксидне кільце шляхом включення молекули води та глутатіону відповідно. FosB, інший металофермент, інактивує фосфоміцин шляхом додавання молекули цистеїну або бацілтіолу. Описано три основні гени, що кодують ці ферменти:

- fosA кодує глутатіон-S-трансферазу,
- fosB – L-цистеїніолтрансферазу,
- fosX – епоксидгідрату.

Гени fosA і fosB містяться в бактеріальних плазмідах, fosX – хромосомальний ген *Listeria monocytogenes*. Включення fosA в плазміди та їх трансформація в *E.coli* підвищує значення МІК фосфоміцину [24, 72].

У деяких уропатогенів, зокрема *P.aeruginosa*, визначена АТФ-залежна резистентність до фосфоміцину [24, 74]. Передбачається, що ферментна деградація фосфоміцину в цих випадках може бути обумовлена наявністю фосфоміциніназ – специфічних ферментів, які інактивують антибіотик, що достовірно наявні у фосфоміцин-продукуючих бактерій, зокрема *Streptomyces spp.* (FosA і FosB) і *Pseudomonas syringae* (FosC) і захищають клітинний склад самих клітин-виробників фосфоміцину від його руйнівної дії: ізоформи FosA каталізують фосфориліацію фосфоміцину в інактивний монофосфат, FosB – у дифосфат, FosC за структурою та дією подібна до FosA [74]. Усі ці реакції енергозалежні і проходять виключно у присутності АТФ [24].

Частота формування фосфоміцин-резистентності

In vitro мутантні ізоляти, резистентні до фосфоміцину, формуються досить швидко. За даними серії досліджень, проведених у Франції у 1974–1975 рр., лише 7,3% ізолятів госпітальних уропатогенів не розвивають пристосувальних мутацій до фосфоміцину, тоді як понад 50% ізолятів мають частоту мутацій від 1×10^{-7} до 1×10^{-6} клітин [23,76–78]. Частота формування резистентних мутантів *P.aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* значно вище, ніж *E.coli*. Зіставлення частот формування резистентності in vitro та in vivo, використовуючи модель легеневої інфекції з *P.aeruginosa*, виявило зіставні цифри частот мутацій (близько 1×10^{-7}) [79].

Водночас клінічні дані контрольованих досліджень щодо формування резистентних до фосфоміцину мутантів, засновані на використанні фосфоміцину трометамолу при ІСШ, демонструють дуже низькі частоти резистентності уропатогенів навіть при повторних курсах терапії [76, 78, 96, 100]. Одне з перших системних клінічних досліджень широкого використання фосфоміцину в Іспанії виявило формування резистентності у 3% із 959 випадків його застосування, зокрема у 10% із 86 випадків захворювань, спричинених *P.aeruginosa*.

Саме такі частоти резистентності мікроорганізмів зберігалися стабільними протягом десятиліть вживання фосфоміцину у країнах Західної Європи [79].

Метааналіз серії досліджень, проведений у 2010 р. М. Е. Falagas зі співавт., не виявив достовірного збільшення резистентності уропатогенів у всіх включених клінічних дослідженнях із фосфоміцином, у ході яких було проведено оцінювання [49]. Дані десяти більш раних інших клінічних досліджень оцінюють збільшення резистентності уропатогенів до фосфоміцину в ході лікування при ІСШ у 0–1%, а бактеріальної флори при інфекціях іншої локалізації (гострий отит, остеомиєліт, респіраторні інфекції) – у 2,3–6,7% [79]. За наявності екстраурологічної патології формування резистентності за даними клінічних досліджень відбувалося також щодо *P.aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* і *Enterobacter spp.* із суттєвими перевагами *P.aeruginosa*.

D. E. Karageorgopoulos зі співавт., автори масштабного системного аналізу резистентності до фосфоміцину, в якому проаналізовано дані всіх опублікованих на рік видання досліджень чутливості до цього антибіотика, не виявили значних трендів формування резистентності уропатогенних штамів *E.coli* [79]. Цей факт особливо важливий, виходячи із структури етіології неускладнених ІСШ, а саме: грамнегативна флора до 96%, переважно *E.coli* (від 77% до 89% усіх ІСШ) [80, 81]. З іншого боку, регіони, які історично споживають суттєво більшу кількість фосфоміцину, закономірно мають дещо вищі патерни резистентності БЛРС-продукуючих штамів. Зокрема, іспанське лонгitudінальне дослідження, проведене з 1997 до 2009 рр., демонструє зростання БЛРС-формууючих штамів уропатогенів з 4% до 11% за 12 років, віддзеркалюючи 340% збільшення споживання фосфоміцину за цей час [100].

Результати дослідження впливу фосфоміцину на фекальну флору виявили деяку зміну співвідношення мікроорганізмів-колонізаторів на користь ізолятів *Klebsiella* і *Enterobacter* з наступною реверсією цих змін протягом 28 діб після закінчення вживання антибіотика [79]. Порівняльні дослідження вживання фосфоміцину (3 г одноразово), ципрофлоксацину (250 мг 2 рази на добу протягом 3 діб), нітрофурантоїну (100 мг 2 рази на добу протягом 7 діб), не виявили через 28–40 діб резистентних штамів фекальної *E.coli* у групах фосфоміцину та нітрофурантоїну, в той час як ципрофлоксацин-резистентні бактерії визначалися у 8% пацієнтів, які приймали ципрофлоксацин [79].

В іншому дослідженні застосування нітрофурантоїну протягом 5 діб порівняно до однократного вживання фосфоміцину трометамолу, через 28 діб приводить до статистично вищих шансів на мікробіологічну та клінічну елімінацію уропатогену [54].

Цікаво, що розвиток резистентності до фосфоміцину в бактеріальній популяції не корелює з мутаційною частотою бактеріальної популяції. Гіпермутабельні штами мають вищу ймовірність розвитку шкідливих мутацій, але не тих, які асоційовані з фосфоміцин-резистентністю. Мутації, що розвиваються, не можуть впливати на проліферацію антибіотик-резистентних штамів [79, 83].

Незважаючи на давність та широке впровадження у клінічну практику, порівняно високу частоту формування резистентності in vitro, чутливість патогенної

флори до фосфоміцину не зазнала істотних змін з початку застосування препарату. В Японії, де фосфоміцин широко застосовують для лікування системних інфекцій, двома масштабними дослідженнями продемонстровано відсутність змін чутливості ізолятів до препарату за 25 років його застосування [12]. Системний аналіз даних 12 європейських досліджень, що відображають динаміку чутливості до препарату серед різних патогенів, незважаючи на широке пероральне та парентеральне застосування фосфоміцину в країнах-учасниках досліджень (Іспанія, Італія, Франція), не зазначив суттєвої різниці чутливості до фосфоміцину серед усіх патогенних мікроорганізмів, що оцінювались, з початку до кінця спостережень, починаючи з дебюту препарату у 1977 р. У жодному із зазначених досліджень, які охоплюють весь період застосування препарату, чутливість *E.coli* до препарату не зменшувалася більш ніж на 2,2% [79].

Частина дослідників вказує на взаємозв'язок низької резистентності до препарату зі значним зниженням його споживання на початку 2000 р. через зростаючу популярність фторхінолонів і нітрофуранів. З іншого боку, масштабні дослідження резистентності до препарату в Іспанії у 1973–1975 рр. не підтвердили формування стійкості уропатогенів залежно від споживання препарату в рамках однієї установи або країни [77, 79].

Масштабне дослідження рівня чутливості уропатогенів до фосфоміцину, нещодавно проведене в Йоханесбурзі серед 8906 ізолятів уропатогенів, отримало показники загальної чутливості до препарату 95,7% серед 4700 ізолятів *Enterobacteriaceae* (95% довірчий інтервал (ДІ): 95,1–96,2) та 98,6% серед грам-позитивних мікроорганізмів. У ході дослідження виявлено 37,9% мультирезистентних *Enterobacteriaceae* (MDRE). Важливо, що фосфоміцин виявив активність проти 94,4% продуцентів β -лактамаз розширеного спектра (ESBL) і 90,7% резистентних до карбапенему *Enterobacteriaceae* (CRE).

Серед протестованих уропатогенів, жоден із резистентних до метициліну *Staphylococcus aureus* і ванкомицин-резистентних ізолятів *Enterococcus* не були стійкими до фосфоміцину. Загальна чутливість *in vitro* була значно вищою для фосфоміцину ($p=0,0001$) порівняно з амоксициліном/клавулоном, цефалексином, цефуроксимом, ципрофлоксацином, триметопримом/сульфаметоксазолом та нітрофурантоїном [20].

Щодо *P.aeruginosa*, лише одне з досліджень продемонструвало зниження чутливості на 4% за 5 років, тоді як абсолютна більшість навпаки свідчить про деяке підвищення чутливості до препарату з часом [79]. Настанов останніх років включають фосфоміцин у список препаратів, рекомендованих для лікування інфекцій, спричинених *P.aeruginosa*, зокрема настанова Іспанського товариства хіміотерапії (Sociedad Española de Quimioterapia, SEQ) вважає фосфоміцин варіантом комбінованої цільової терапії проти штамів, стійких до інших антибіотиків, у дозах від 16 до 24 г/добу [85], а огляд Bassetti et al. визначає фосфоміцин у поєднанні із потенційно активним бета-лактамом в якості емпіричної терапії серед пацієнтів із високою підозрою на інфекцію, що спричинена *P.aeruginosa* [86].

Біологічна ціна фосфоміцин-резистентності

Існуюча дискореляція лабораторної резистентності уропатогенів до фосфоміцину та відповідних клінічних результатів, а також суттєві відмінності інтерпретації значно вищої чутливості до фосфоміцину у клінічних дослідженнях, на сьогодні інтерпретується як біологічна ціна мутаційної резистентності до фосфоміцину, яку платять бактерії для виживання [72, 88, 95].

Сучасні дослідження біологічної ціни резистентності патогенів *Enterobacteriaceae* виявили цікаву закономірність: мутантні резистентні ізоляти мають істотно нижчу швидкість росту, ніж їхні фосфоміцин-чутливі батьківські штами [88]. Таку закономірність неодноразово описували щодо *E.coli*, *K.pneumoniae* та *Proteus mirabilis* [88, 89]. Іншими проявами є знижена здатність до адгезії фосфоміцин-резистентних уропатогенів на поверхні уротелія сечового тракту. Експериментальні та клінічні дослідження для підтвердження таких даних підтвердили початкові результати: фосфоміцин-резистентні штами в експерименті *in vivo* були суттєво менш вірулентними, ніж їхні фосфоміцин-чутливі батьки, а клінічне багатоцентрове рандомізоване дослідження тривалої антибіотикопрофілактики фосфоміцином порівняно з доксицикліном у колоректальній хірургічній практиці продемонструвало, що хоча і відбувається деяке зростання резистентності фекальних культур (з 9% до 17%), проте в кінцевому підсумку зниження числа резистентних штамів в післяопераційній рані практично не змінюється внаслідок значного зниження їхньої вірулентності та здатності спричинювати інфікування [79].

Підсумовуючи отримані дані, можна зробити висновки, що придбання фосфоміцин-резистентності уропатогенами *Enterobacteriaceae* істотно впливає на їхню вірулентність щодо органів сечової системи, оскільки швидкість росту і здатність до адгезії на уротелії – ключові моменти, що забезпечують їхню персистенцію в сечовому тракті [72, 79, 88].

Відображаючи причину біологічної ціни мутаційної антибіотикорезистентності до фосфоміцину, можна говорити про підтверджену втрату резистентними уропатогенами важливих клітинних функцій – зниження поглинання гліцерол-3-фосфату, необхідного метаболіту гліколізу і фосфоліпідного біосинтезу *E.coli* як результат мутацій *glpT*, а також порушення транспорту багатьох вуглеводів внаслідок мутацій *ptsI*. [72]. Мутації генів *ptsI* і *суаA*, пов'язаних із фосфоміцин-резистентністю, знижують рівень цАМФ у клітині з відповідним зниженням активності та здатності адгезії до епітелію.

Крім *E.coli*, такий самий механізм впливу резистентності на вірулентність продемонстрований у *Shigella flexneri* та *Salmonella typhimurium*. Щодо *P.aeruginosa*, на сьогодні доведеним є лише один *GlpT*-шлях мутацій, пов'язаних з фосфоміцин-резистентністю [83]. Більшість шляхів формування фосфоміцин-резистентності є енерговитратними, виснажують бактеріальну клітину та знижують енергетичний ресурс для інших її функцій. Крім того, зазначено, що придбання патогенними ізолятами найбільш вивченого типу мутацій, пов'язаних із зміною структури білка-мішені комплементарного зв'язування фосфоміцину, *MugA*,

є причиною неповноцінного синтезу бактеріальної клітинної стінки і призводить до морфологічних та функціональних змін, позаяк білок MupA є абсолютно необхідним для багатьох клітинних функцій *E.coli* [79].

Антимікробна активність фосфоміцину у біоплівках

Фосфоміцин продемонстрував високу швидкість проникнення в зрілі біоплівки *P.aeruginosa* [75, 87]. Цікавий факт щодо резистентних форм *P.aeruginosa* полягає в тому, що придбання патогенним штамом будь-якого з двох механізмів резистентності до фосфоміцину (суперекспресія *fosA* або мутація в *glpT*) істотно знижує кількість стійких клітин-персистерів (субпопуляцій), які є важливою ланкою формування бактеріальних біоплівок [75]. Саме ці персистери *P.aeruginosa*, набуваючи одного з механізмів резистентності до фосфоміцину, втрачають резистентність до фторхінолонів, зокрема офлоксацину [73].

Існує декілька досліджень *in vitro* та досліджень на тваринах, які продемонстрували, що фосфоміцин у поєднанні з різними антибіотиками здатний знищувати або зменшувати біоплівки грамположитивних і грамнегативних бактерій. Вивчено, що анаеробне середовище, присутнє всередині біоплівок, сприяє експресії транспортера фосфоміцину *GlpT*, тому істотно більша кількість антибіотика здатна проникати всередину бактерії [72, 91]. Прикладом є опубліковані дослідження ефективного інгібування біоплівок метицилін-резистентного *Staphylococcus aureus*, при застосуванні фосфоміцину у комбінації з ванкоміцином, рифампіцином, лінезолідом, міноцикліном, ванкоміцином або тейкопланіном, мультирезистентних *Enterococcus faecalis* у монотерапії та в комбінації з гентаміцином, *P.aeruginosa* у поєднанні з тобраміцином, синергічно посилюючи проникнення цього антибіотика всередину [72, 91].

Подібні дані можуть стати новою віхою у формуванні теоретичних основ принципової стратегії лікування інфекцій, пов'язаних з бактеріальними біоплівками – мікробними співтовариствами, що відрізняються на порядок (до 1000 разів) вищою антибіотико-резистентністю щодо вільно плаваючих планктонних бактеріальних клітин [90, 91]. Висока щільність міжклітинних взаємовідносин і плазмідного обміну в мікробному співтоваристві біоплівки та відомі екологічні закономірності виникнення та розвитку біоплівок, поряд із сучасними поглядами на їх роль у катетер-асоційованих інфекціях, надають таким науковим даним пріоритетне і надзвичайно важливе значення [91].

Фактори, що впливають на антибіотикорезистентність

Придбання уропатогенами фосфоміцин-резистентності несе високу біологічну ціну, тому у багатьох ситуаціях для її компенсації та збереження вірулентності мікроорганізми потребують додаткових мутацій. С точки зору мікробіології та генетики, одночасне формування одразу кількох мутацій в одному штамі (для паралельного придбання механізмів антибіотикорезистентності та компенсації їхньої біологічної ціни зниження вірулентності) досить малоімовірно та безпосередньо інгібує зростання та активність клітин [92].

Селекція штамів із симультанною резистентністю та вірулентністю за наявності фосфоміцину статистично можлива лише в умовах низьких концентрацій антибіотика та недостатньої тривалості його експозиції. Існують доказові дані зворотної залежності частоти формування резистентних ізолятів від концентрації препарату *in vitro* [93]. Цікаво, що при концентрації фосфоміцину 2000 mg/l резистентних штамів не було взагалі, тоді як при 250 mg/l мутанти резистентні були визначені у всіх штаммах *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, більшості штамів *Proteus spp.* та жодному із штамів *E.coli*. [93]. Також, на моделях циститу та *in vivo* показана безпосередня кореляція концентрації та експозиції препарату з чутливістю уропатогенів [79, 87].

Ймовірність розвитку резистентності при інфекційному процесі у багатофакторній комплексній біологічній системі залежить від швидкості ерадикації інфекційного агента, фармакокінетики та фармакодинаміки препарату щодо специфічних ділянок, типу інфекції, стану захисних систем та ефективності імунної відповіді хазяїна [24, 94]. Рівень резистентності до антибіотика, що проявляється клітинами-мутантами зі свого боку є важливим компонентом результату терапії фосфоміцином. Біологічна ціна набуття резистентності – результат задіяних специфічних біологічних систем, генетичного фону та умов середовища, може бути видо- та штамоспецифічною і залежить від характеру перебігу інфекції [24, 95].

На сьогодні залишається неоціненою клінічна значущість біологічної ціни придбання фосфоміцин-резистентності щодо результату лікування препаратом, так само як і ймовірність розвитку компенсаторних мутацій під час лікування [24, 79].

Відомо, що уразливість мікроорганізму до різних концентрацій антибіотика може формувати різні типи мутацій, що реалізуються в різних рівнях резистентності [92]. Рівень концентрації, для виникнення резистентності до якого бактеріям доведеться набувати дві різні мутації, називається концентрацією, що пригнічує мутації (КПМ). Саме експозиція бактерій у концентраціях антибіотика, близьких до МК, є фактором, який індукує так звану SOS-відповідь, що стимулює мутагенез клітин в оточенні [99].

Загалом поява резистентних мутантів можлива тільки у вузькому діапазоні концентрацій з рівня пригнічення росту мікроорганізмів (приблизно відповідає МК) до КПМ. Інакше кажучи, вживання субефективних, низьких доз препарату і недостатня експозиція – надійні корні ефективних мутаційних змін, що спричинюють антибіотикорезистентність [87].

Частота розвитку мутаційної резистентності до фосфоміцину знаходиться у безпосередній залежності від рН середовища. Показано зниження ризику мутаційної резистентності при підкисленні середовища, особливо при зниженні рН менше 6.0 [79]. Відомо, що кисле середовище негативно впливає на здатність уропатогенних штамів *Enterobacteriaceae* до проліферації, що призводить до підвищення енерговитратності процесів внутрішньоклітинного транспорту та обмежує адгезійні властивості *E.coli* по відношенню до епітеліальних клітин. Очевидно, що застосування фосфоміцину в середовищі з низькою

pH здатне підвищити ефективність тривалих курсів вживання антибіотика, зокрема при тривалій антибактеріальній профілактиці рецидивуючих ІСШ.

Сучасний ренесанс поєданого застосування фосфоміцину з іншими антибактеріальними агентами несе можливість зниження частоти спонтанних мутацій та покращання результатів лікування [89]. Вибір другого антибіотика повинен ґрунтуватися на антимікробній активності щодо штаму збудника, а також потенційної синергії та специфічних даних про попередження розвитку резистентності [79]. Найбільш вивченим у лікуванні грамнегативної флори є синергізм карбапенемів, колістину, тигецикліну та аміноглікозидів у комбінації з фосфоміцином [97, 98]. Водночас аміноглікозиди і тигециклін видоспецифічно проявляють аналогічну активність у перешкодженні розвитку резистентності до фосфоміцину [79, 87, 97, 98].

ВИСНОВКИ

Незважаючи на те, що фосфоміцин є давнім антимікробним препаратом з 50-річною історією, він має унікальні властивості, завдяки яким протягом останніх 20 років його розглядають як додатковий ресурс у лікуванні інфекцій, спричинених мультирезистентними патогенами. Незважаючи на довгий «життєвий шлях», препарат залишається ефективним засобом антибіотикотерапії ІСШ із стабільно низькими патернами резистентності уропатогенів, насамперед *Enterobacteriaceae*, і є засобом вибору для емпіричної терапії гострого циститу у жінок з вищою ефективністю, ніж основні конкуренти, та суттєво вищою зручністю застосування. Спостереження за резистентністю до фосфоміцину патогенних ізолятів у клінічних дослідженнях за останні п'ять десятиліть застосування

препарату демонструють стабільно низькі значення показників резистентності у клінічній практиці, навіть у країнах з традиційно високим та тривалим споживанням препарату.

Мутаційне набуття уропатогенами фосфоміцин-резистентності призводить до суттєвого зниження їхньої вірулентності, адгезивності, клітинної активності та проліферації. Унікальними властивостями фосфоміцину внаслідок специфічного залучення транспортних систем бактерій є здатність проникати у біоплівку уропатогенів та синергічно посилювати транспорт інших антибіотиків всередину бактеріальних клітин.

Дослідження останнього часу дають можливість розширити показання для призначення фосфоміцину в якості засобу для антибіотикопрофілактики при частоті рецидивуючих ІСШ, при трансректальній біопсії передміхурової залози, після оперативного лікування нижніх сечових шляхів, гострих неускладнених ІСШ у дітей, циститу та асимптоматичній бактеріурії під час вагітності, при лікуванні хронічного бактеріального простатиту, а також як частини антимікробних заходів при мультирезистентних бактеріальних штаммах.

Існуючі дані свідчать, що комбінована антибактеріальна терапія фосфоміцину з аміноглікозидами, тигецикліном, карбапенемами при екстенсивної та панрезистентності уропатогенів доцільна навіть при негативних культуральних патернах чутливості уропатогенів до останніх. З іншого боку, емпірична монотерапія препаратом при *P.aeruginosa*-асоційованих ІСШ без даних антибіотикограми не є доцільною. Засоби (зокрема аліментарні), що підкислюють pH сечі, здатні істотно знижувати резистентність уропатогенів та підвищувати ефективність лікування фосфоміцином.

Відомості про авторів

Шостак Максим Володимирович – канд. мед. наук, доц., кафедра загальної, військової та дитячої хірургії з курсом урології, Одеський національний медичний університет; тел.: (093) 755-57-77. E-mail: Max.shostak@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0942-6393

Костев Федір Іванович – д-р мед. наук, проф., завідувач, курс урології, кафедра загальної, військової та дитячої хірургії з курсом урології, Одеський національний медичний університет; тел.: (067) 482-23-11. E-mail: prof.kostev@gmail.com

ORCID: 0009-0004-9953-1422

Красилюк Леонід Іванович – канд. мед. наук, доц., кафедра загальної, військової та дитячої хірургії з курсом урології, Одеський національний медичний університет; тел.: (067) 557-33-70. E-mail: krasilyuk@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6846-0394

Петровський Юрій Юрійович – канд. мед. наук, доц., кафедра симуляційних медичних технологій, Одеський національний медичний університет; тел.: (067) 763-89-80. E-mail: yuriy.petrovskiy@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0924-7611

Information about the authors

Shostak Maksym V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of General, Military and Pediatric Surgery With a Course of Urology, Odesa National Medical University; tel.: (093) 755-57-77. E-mail: Max.shostak@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0942-6393

Kostev Fedir I. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Urology Course, Department of General, Military and Pediatric Surgery With a Course of Urology, Odesa National Medical University; tel.: (067) 482-23-11. E-mail: prof.kostev@gmail.com

ORCID: 0009-0004-9953-1422

Krasilyuk Leonid I. – MD, PhD, Associate Professor, Department of the Chair of General, Military and Pediatric Surgery With a Course of Urology, Odesa National Medical University; tel.: (067) 557-33-70. E-mail: krasilyuk@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6846-0394

Petrovskiy Yuriy Yu. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Simulation Medical Technologies, Odesa National Medical University; tel.: (067) 763-89-80. E-mail: yuriy.petrovskiy@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0924-7611

ПОСИЛАННЯ

1. Zagaglia C, Ammendola MG, Maurizi L, Nicoletti M, Longhi C. Urinary Tract Infections Caused by Uropathogenic *Escherichia coli* Strains-New Strategies for an Old Pathogen. *Microorganisms*. 2022;10(7):1425. doi: 10.3390/microorganisms10071425.
2. Bruxvoort KJ, Bider-Canfield Z, Casey JA, Qian L, Pressman A, Liang AS, et al. Outpatient Urinary Tract Infections in an Era of Virtual Healthcare: Trends From 2008 to 2017. *Clin Infect Dis*. 2020;71(1):100-08. doi: 10.1093/cid/ciz764.
3. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):269-84. doi: 10.1038/nrmicro3432.
4. Turner RM, Wu B, Lawrence K, Hackett J, Karve S, Tunceli O. Assessment of Outpatient and Inpatient Antibiotic Treatment Patterns and Health Care Costs of Patients with Complicated Urinary Tract Infections. *Clin Ther*. 2015;37(9):2037-47. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.06.013.
5. Naber KG, Tirán-Saucedo J, Wagenlehner FME, RECAP group. Psychosocial burden of recurrent uncomplicated urinary tract infections. *GMS Infect Dis*. 2022;10:01. doi: 10.3205/id000078.
6. Zahar JR, Lortholary O, Martin C, Potel G, Plesiat P, Nordmann P. Addressing the challenge of extended-spectrum beta-lactamases. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009;10(2):172-80.
7. Cassir N, Rolain JM, Brouqui P. A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival of old antibiotics. *Front Microbiol*. 2014;5:551. doi: 10.3389/fmicb.2014.00551.
8. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(3):159-66. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70041-0.
9. Diene SM, Merhej V, Henry M, El Filali A, Roux V, Robert C, et al. The rhizome of the multidrug-resistant *Enterobacter aerogenes* genome reveals how new «killer bugs» are created because of a sympatric lifestyle. *Mol Biol Evol*. 2013;30(2):369-83. doi: 10.1093/molbev/mss236.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net). Annual Epidemiological Report 2022. Stockholm; 2023. 46 p.
11. Hoffman PS. Antibacterial Discovery: 21st Century Challenges. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(5):213. doi: 10.3390/antibiotics9050213.
12. Popovic M, Steinort D, Pillai S, Joukhadar C. Fosfomicin: an old, new friend? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(2):127-42. doi: 10.1007/s10096-009-0833-2.
13. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomicin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(1):43-50. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70325-1.
14. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomicin. *Int J Infect Dis*. 2011;15(11):e732-9. doi: 10.1016/j.ijid.2011.07.007.
15. Candel FJ, Cantón R. Current approach to fosfomicin: From bench to bedside. *Enferm Infect Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2019;37(1):1-3. doi: 10.1016/j.eimc.2018.10.002.
16. Gardiner BJ, Stewardson AJ, Abbott IJ, Peleg AY. Nitrofurantoin and fosfomicin for resistant urinary tract infections: old drugs for emerging problems. *Aust Prescr*. 2019;42(1):14-9. doi: 10.18773/austprescr.2019.002.
17. Ruiz Ramos J, Salavert Lletí M. Fosfomicin in infections caused by multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32(1):45-54.
18. Gibney G, Baxevanis AD. Searching NCBi databases using Entrez. *Curr Protoc Bioinformatics*. 2011;(1):1.3.1-1.3.25. doi: 10.1002/0471250953.bi0103s34.
19. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomicin. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(2):321-47. doi: 10.1128/CMR.00068-15.
20. Mothibi LM, Bosman NN, Nana T. Fosfomicin susceptibility of uropathogens at Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital. *S Afr J Infect Dis*. 2020;35(1):173. doi: 10.4102/sajid.v35i1.173.
21. Falagas ME, Kastoris AC, Karageorgopoulos DE, Rafailidis PI. Fosfomicin 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;34(2):111-20. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.03.009.
22. Shostak MV, Kostev FI, Savchuk RV. The renaissance of fosfomicin in the treatment of urinary tract infections amid the widespread increase in uropathogen resistance: a systemic analysis. *Men Health*. 2015;52(1):83-92.
23. Bert F, Lambert-Zechovsky N. Antibiotic resistance patterns in *Pseudomonas aeruginosa*: an 8-year surveillance study in a French hospital. *Int J Antimicrob Agents*. 1997;9(2):107-12. doi: 10.1016/s0924-8579(97)00033-2.
24. Mattioni MV, Hrabak J, Bitar I. Fosfomicin resistance mechanisms in Enterobacteriales: an increasing threat. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1178547. doi: 10.3389/fcimb.2023.1178547.
25. Datta R, Juthani-Mehta M. Nitrofurantoin vs Fosfomicin: Rendering a Verdict in a Trial of Acute Uncomplicated Cystitis. *JAMA*. 2018;319(17):1771-2. doi: 10.1001/jama.2018.4654.
26. Caramalli S, Amprimo MC, Cavalli G, Mantelli M, Pollastrelli E, Raiteri F, et al. Effect and pharmacokinetics of netilmicin given as bolus intramuscular administration: an open comparative trial versus amikacin and fosfomicin in elderly patients affected by urinary tract infections. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1991;11(2):55-65.
27. Reynaert J, Van Eyck D, Vandepitte J. Single dose fosfomicin trometamol versus multiple dose norfloxacin over three days for uncomplicated UTI in general practice. *Infection*. 1990;18(2):77-9. doi: 10.1007/BF01643432.
28. Neu HC. Fosfomicin trometamol versus amoxycillin--single-dose multicenter study of urinary tract infections. *Chemother*. 1990;36(1):19-23.
29. Naber KG, Thyroff-Friesinger U. Fosfomicin trometamol versus ofloxacin/co-trimoxazole as single dose therapy of acute uncomplicated urinary tract infection in females: a multicentre study. *Infection*. 1990;18(2):S70-6. doi: 10.1007/BF01643431.
30. Crocchiolo P. Single-dose fosfomicin trometamol versus multiple-dose cotrimoxazole in the treatment of lower urinary tract infections in general practice. Multicenter Group of General Practitioners. *Chemotherapy*. 1990;36(1):37-40. doi: 10.1159/000238815.
31. Harvard DR, O'Dowd TC, Holmes W, Smail J, Slack RC. A comparative double-blind randomised study of single dose fosfomicin trometamol with trimethoprim in the treatment of urinary tract infections in general practice. *Chemotherapy*. 1990;36(1):34-6. doi: 10.1159/000238814.
32. Boerema JB, Willems FT. Fosfomicin trometamol in a single dose versus norfloxacin for seven days in the treatment of uncomplicated urinary infections in general practice. *Infection*. 1990;18(2):S80-8. doi: 10.1007/BF01643433.
33. de Jong Z, Pontonnier F, Plante P. Single-dose fosfomicin trometamol (Monuril) versus multiple-dose norfloxacin: results of a multicenter study in females with uncomplicated lower urinary tract infections. *Urol Int*. 1991;46(4):344-8. doi: 10.1159/000282164.
34. Careddu P, Borzani M, Scotti L, Varotto F, Garlaschi L, Fontana P. Treatment of lower urinary tract infections in children: single dose fosfomicin trometamol versus piperimicid acid. *Chemioterapia*. 1987;6(4):290-4.
35. De Cecco L, Ragni N. Urinary tract infections in pregnancy: Monuril single-dose treatment versus traditional therapy. *Eur Urol*. 1987;13(1):108-13. doi: 10.1159/000472874.
36. Selvaggi FP, Dittono P, Traficante A, Battaglia M, Di Lorenzo V. Fosfomicin trometamol (Monuril) versus norfloxacin in single dose for adult female uncomplicated UTIs. Multicenter randomized, double-blind study. *Chemotherapy*. 1990;36(1):31-3. doi: 10.1159/000238813.
37. Cortés R, Pascual T, Lou Arnal S, Orozco F, Sunyer L. Single oral dose of phosphomycin trometamol versus piperimicid acid and norfloxacin in treating uncomplicated low-level urinary tract infections. *Aten Primaria*. 1992;10(9):1007-12.
38. Van Pienbroek E, Hermans J, Kaptein AA, Mulder JD. Fosfomicin trometamol in a single dose versus seven days nitrofurantoin in the treatment of acute uncomplicated urinary tract infections in women. *Pharm World Sci*. 1993;15(6):257-62. doi: 10.1007/BF01871127.
39. Elhanan G, Tabenkin H, Yahalom R, Raz R. Single-dose fosfomicin trometamol versus 5-day cephalixin regimen for treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38(11):2612-4. doi: 10.1128/AAC.38.11.2612.
40. Lecomte F, Allaert FA. Le traitement monodose de la cystite par fosfomicine trométamol (Monuril®): analyse de 15 essais comparatifs portant sur 2048 malades. *Médecine Mal Infect*. 1996;26(3):338-43.
41. Bozkurt O, Kara C A.S. Comparison efficacy of single dose fosfomicin with ciprofloxacin in the treatment of urinary tract infection in symptomatic women. *Turk Urol Derg*. 2008;34:360-2.
42. Stein GE. Single-dose treatment of acute cystitis with fosfomicin trometamol. *Ann Pharmacother*. 1998;32(2):215-9. doi: 10.1345/aph.17227.
43. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD. A comparison between single-dose fosfomicin 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. doi: 10.1016/s0924-8579(98)00021-1.
44. Thomsin H, Aghayan M, Lambotte R. Single dose fosfomicin trometamol versus multiple dose nitrofurantoin in pregnant women with bacteriuria: preliminary results. *Infection*. 1990;18(2):94-7. doi: 10.1007/BF01643435.
45. Sojo-Dorado J, López-Hernández I, Rosso-Fernandez C, Morales IM, Palacios-Baena ZR, Hernández-Torres A, et al. Effectiveness of Fosfomicin for the Treatment of Multidrug-Resistant *Escherichia coli* Bacteremic Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2137277. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.37277.

46. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy Int J Antimicrob Agents. 2001;17:279-82.
47. Bayrak O, Cimentepe E, Inegöl I, Atmaca AF, Duvan CI, Koç A, et al. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2007;18(5):525-9. doi: 10.1007/s00192-006-0190-y.
48. Estebanez A, Pascual R, Gil V, Ortiz F, Santibáñez M, Pérez BC. Fosfomycin in a single dose versus a 7-day course of amoxicillin-clavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009;28(12):1457-64. doi: 10.1007/s10096-009-0805-6.
49. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togiias AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, et al. 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/dkp237.
50. Roberts MJ, Scott S, Harris PN, Naber K, Wagenlehner FME, Doi SAR. Comparison of fosfomycin against fluoroquinolones for transrectal prostate biopsy prophylaxis: an individual patient-data meta-analysis. World J Urol. 2018;36(3):323-30. doi: 10.1007/s00345-017-2163-9.
51. Cai T, Tamani I, Tascini C, Köves B, Bonkat G, Gacci M, et al. Fosfomycin Trometamol versus Comparator Antibiotics for the Treatment of Acute Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol. 2020;203(3):570-8. doi: 10.1097/JU.0000000000000620.
52. Noreikaite J, Jones P, Fitzpatrick J, Amitharaj R, Pietropaolo A, Vasdev N, et al. Fosfomycin vs. quinolone-based antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2018;21(2):153-60. doi: 10.1038/s41391-018-0032-2.
53. Richaud C. Le traitement monodose de la cystite non compliquée chez la femme à propos d'un essai fosfomycine trométamol (Monuril®) versus péfloxacine. Médecine Mal Infect. 1995;25(2):154-9.
54. Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, Babich T, Brossier C, Eliakim-Raz N, et al. 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. 2018;319(17):1781-9. doi: 10.1001/jama.2018.3627.
55. Etani T, Asaoka M, Kondo S, Wachino C, Tomiyama N, Hattori T, et al. Efficacy of fosfomycin in preventing infection after endoscopic combined intrarenal surgery in periods of limited supply of first- and second-generation cephalosporins. Int J Urol. 2022;29(9):977-82. doi: 10.1111/iju.14896.
56. Kwan ACF, Beahm NP. Fosfomycin for bacterial prostatitis: a review. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(4):106106. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106106.
57. Gian J, Cunha BA. Raoultella planticola chronic bacterial prostatitis with prostatic calcifications: successful treatment with prolonged fosfomycin therapy. Int J Antimicrob Agents. 2016;47(5):414. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.02.009.
58. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress. 2023. 84 p.
59. Yang J, Zhang P, Zhou H, Feng S, Zhang X. Prospective, randomized controlled study of the preventive effect of fosfomycin tromethamine on post-transurethral resection of bladder tumor urinary tract infection. Int J Urol. 2018;25(10):894-5. doi: 10.1111/iju.13719.
60. Carroll TF, Christie AL, Prokesch BC, Zimmern PE. Fosfomycin Prevents Intravenous Antibiotic Therapy in Women With Recurrent Urinary Tract Infections: A Retrospective Review. Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2022;28(2):109-14. doi: 10.1097/SPV.0000000000001083.
61. Kuiper SG, Dijkmans AC, Wilms EB, Kamerling IMC, Burggraaf J, Stevens J, et al. Pharmacokinetics of fosfomycin in patients with prophylactic treatment for recurrent Escherichia coli urinary tract infection. J Antimicrob Chemother. 2020;75(11):3278-85. doi: 10.1093/jac/dkaa294.
62. Wu T-H. Treatment of recurrent complicated urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux. J Microbiol Immunol Infect. 2016;49(5):717-22.
63. Ten Doesschate T, van Werkhoven H, Meijvis S, Stalenhof J, van Zuilen A, de Vries A, et al. Fosfomycin-trometamol for Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Recipients. Transplantation. 2019;103(6):1272-6. doi: 10.1097/TP.0000000000002427.
64. Yamamoto S, Mitsui Y, Ueda Y, Suzuki T, Higuchi Y, Qiu J, et al. Assessment of single-dose regimen for antimicrobial prophylaxis to prevent perioperative infection in urologic surgery. Hinyokika Kyo. 2008;54(9):587-91.
65. Hamasuna R, Betsunoh H, Sueyoshi T, Yakushiji K, Tsukino H, Nagano M, et al. Bacteria of preoperative urinary tract infections contaminate the surgical fields and develop surgical site infections in urological operations. Int J Urol. 2004;11(11):941-7. doi: 10.1111/j.1442-2042.2004.00941.x.
66. Qiao LD, Chen S, Lin YH, Li JX, Hu WG, Hou JP, et al. Evaluation of perioperative prophylaxis with fosfomycin tromethamine in ureteroscopic stone removal: an investigator-driven prospective, multicenter, randomized, controlled study. Int J Urol Nephrol. 2018;50(3):427-32. doi: 10.1007/s11255-017-1776-7.
67. Gu HM, Gu JS, Chung HS, Jung SI, Kwon D, Kim MH, et al. Fosfomycin for Antibiotic Prophylaxis in Men Undergoing a Transrectal Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicina (Kaunas). 2023;59(5):911. doi: 10.3390/medicina59050911.
68. Suárez JE, Mendoza MC. Plasmid-encoded fosfomycin resistance. Antimicrob Agents Chemother. 1991;35(5):791-5. doi: 10.1128/AAC.35.5.791.
69. Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett DM, et al. mu-opioid receptor-mediated antinociceptive responses differ in men and women. J Neurosci. 2002;22(12):5100-7. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-12-05100.2002.
70. Lee YC, Chen PY, Wang JT, Chang SC. Prevalence of fosfomycin resistance and gene mutations in clinical isolates of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob Resist Infect Control. 2020;9(1):135. doi: 10.1186/s13756-020-00790-x.
71. Takahata S, Ida T, Hiraishi T, Sakakibara S, Maebashi K, Terada S, et al. Molecular mechanisms of fosfomycin resistance in clinical isolates of Escherichia coli. Int J Antimicrob Agents. 2010;35(4):333-7. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.11.011.
72. Diez-Aguilar M, Cantón R. New microbiological aspects of fosfomycin. Rev Esp Quimioter. 2019;32(1):8-18.
73. De Groot VN, Fauvar M, Kint CI, Verstraeten N, Jans A, Cornelis P, et al. Pseudomonas aeruginosa fosfomycin resistance mechanisms affect non-inherited fluoroquinolone tolerance. J Med Microbiol. 2011;60(3):329-36. doi: 10.1099/jmm.0.019703-0.
74. García P, Arca P, Evaristo SJ. Product of fosC, a gene from Pseudomonas syringae, mediates fosfomycin resistance by using ATP as cosubstrate. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39(7):1569-73. doi: 10.1128/AAC.39.7.1569.
75. Kumon H, Ono N, Iida M, Nickel JC. Combination effect of fosfomycin and ofloxacin against Pseudomonas aeruginosa growing in a biofilm. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39(5):1038-44. doi: 10.1128/AAC.39.5.1038.
76. Gobernado M. Fosfomycin. Rev Esp Quimioter. 2003;16(1):15-40.
77. Dámaso D, Moreno-López M, Martínez-Beltrán J. Evolution of sensitivity to fosfomycin in bacteria isolated in 1973, 1974 and 1975 in the Servicio de Microbiología y Epidemiología de la 'Clínica Puerta de Hierro', Madrid. Chemotherapy. 1977;(1):104-11. doi: 10.1159/000222035.
78. Philippon A, Arlet G, Lagrange P. Escherichia coli: fréquence de résistance et évolution à divers antibiotiques urinaires dont la fosfomycine en milieu hospitalier (11 816 souches, 1991-1995). Médecine Mal Infect. 1996;26(5):539-41.
79. Karageorgopoulos DE. Fosfomycin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. J Antimicrob Chemother. 2012;67(2):255-68.
80. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. Infect Dis Clin North Am. 2014;28(1):1-13. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.003.
81. Gagliotti C, Balode A, Baquero F, Degener J, Grundmann H, Gür D, et al. Escherichia coli and Staphylococcus aureus: bad news and good news from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, formerly EARSS), 2002 to 2009. Euro Surveill. 2011;16(11):19819. doi: 10.2807/ese.16.11.19819-en.
82. Oteo J, Orden B, Bautista V, Cuevas O, Arroyo M, Martínez-Ruiz R, et al. CTX-M-15-producing urinary Escherichia coli O25b-ST131-phylogroup B2 has acquired resistance to fosfomycin. J Antimicrob Chemother. 2009;64(4):712-7. doi: 10.1093/jac/dkp288.
83. Castañeda-García A, Rodríguez-Rojas A, Guelfo JR, Blázquez J. The glycerol-3-phosphate permease GlpT is the only fosfomycin transporter in Pseudomonas aeruginosa. J Bacteriol. 2009;191(22):6968-74. doi: 10.1128/JB.00748-09.
84. Raz R. Fosfomycin: an old--new antibiotic. Clin Microbiol Infect. 2012;18(1):4-7. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03636.x.
85. Mensa J, Barberán J, Soriano A, Linares P, Marco F, Cantón R, et al. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by Pseudomonas aeruginosa: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. Rev Esp Quimioter. 2018;31(1):78-100.
86. Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B. How to manage Pseudomonas aeruginosa infections. Drugs Context. 2018;7:212527. doi: 10.7573/dic.212527.
87. Shi J. Efficacy of combined vancomycin and fosfomycin against methicillin-resistant Staphylococcus aureus in biofilms in vivo. PLoS One. 2014;9(12):e113133.
88. Andersson DI, Hughes D. Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? Nat Rev Microbiol. 2010;8(4):260-71. doi: 10.1038/nrmicro2319.
89. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis. 2011;17(10):1791-8. doi: 10.3201/eid1710.110655.
90. Harmsen M, Yang L, Pamp SJ, Tolker-Nielsen T. An update on Pseudomonas aeruginosa biofilm formation, tolerance, and dispersal. FEMS Immunol Med Microbiol. 2010;59(3):253-68. doi: 10.1111/j.1574-695X.2010.00690.x.
91. Høiby N, Bjarnsholt T, Givskov M, Molin S, Ciofu O. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. Int J Antimi-

croB Agents. 2010;35(4):322-32. doi: 10.1016/j.jantimicag.2009.12.011.

92. Maisnier-Patin S, Andersson DI. Adaptation to the deleterious effects of antimicrobial drug resistance mutations by compensatory evolution. Res Microbiol. 2004;155:360-9.

93. Ferrara AM, Migliori GB, Piccioni PD, Grassi FA, Colombo ML, Grassi GG. Influence of Experimental Conditions on in vitro Activity of Fosfomycin Trometamol and Emergence of Resistant Variants. New Trends in Urinary Tract Infections. S. Karger AG. 1988:269-83. doi: 10.1159/000414984.

94. Austin DJ, Anderson RM. Studies of antibiotic resistance within the patient,

hospitals and the community using simple mathematical models. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1999;354(1384):721-38. doi: 10.1098/rstb.1999.0425.

95. Björkman J, Nagaev I, Berg OG, Hughes D, Andersson DI. Effects of environment on compensatory mutations to ameliorate costs of antibiotic resistance. Science. 2000;287(5457):1479-82. doi: 10.1126/science.287.5457.1479.

96. Lorente Garín JA, Placer Santos J, Salvadó Costa M, Segura Alvarez C, Gelabert-Mas A. Antibiotic resistance transformation in community-acquired urinary infections. Rev Clin Esp. 2005;205(6):259-64.

97. Samonis G, Maraki S, Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Falagas ME. Synergy of fosfomycin with carbapenems, colistin, netilmicin, and tigeocycline against multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, and Pseudomonas aeruginosa clinical isolates. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31(5):695-701. doi: 10.1007/s10096-011-1360-5.

98. Okazaki M, Suzuki K, Asano N, Araki K, Shukuya N, Egami T, et al. Effectiveness of fosfomycin combined with other antimicrobial agents against multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa isolates using the efficacy time index assay.

J Infect Chemother. 2002;8(1):37-42. doi: 10.1007/s101560200004.

99. Crane JK, Alvarado CL, Sutton MD. Role of the SOS Response in the Generation of Antibiotic Resistance In Vivo. Antimicrob Agents Chemother. 2021;65(7):e0001321. doi: 10.1128/AAC.00013-21.

100. Oteo J, Bautista V, Lara N, Cuevas O, Arroyo M, Fernández S, et al. Parallel increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Escherichia coli. J Antimicrob Chemother. 2010;65(11):2459-63. doi: 10.1093/jac/dkq346.

Стаття надійшла до редакції 13.11.2023. – Дата першого рішення 21.11.2023. – Стаття подана до друку 26.12.2023

ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Редакція приймає на розгляд статті за умови, що:

- це перша публікація
- стаття не передавалася для публікації в інші редакції
- оформлення виконано відповідно до вимог щодо оформлення наукових статей нашого видання.

Під час подання статті до журналу автори повинні підтвердити її відповідність усім встановленим вимогам, зазначеним нижче. У разі виявлення невідповідності поданої роботи до пунктів цих вимог редакція повертатиме авторам матеріали на доопрацювання.

Стаття подається до редакції українською та англійською мовами як файл у форматі Microsoft Word .docx, доданий до електронного листа. Стаття англійською мовою публікується без перекладу на українську мову. Рукопис має бути набраний у Microsoft Word, формат листа А4, шрифт Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал 1,5.

Стаття повинна супроводжуватися листом-заголовою у довільній формі з підписами автора/авторів.

Стаття складається з наступних елементів: титул, основний текст, резюме українською, англійською мовами з ключовими словами, список літератури, відомості про автора/авторів.

Титул

- УДК (Універсальна десятина класифікація)
- ПІБ автора
- Назва статті

- заголовки наукових статей повинні бути інформативними, передавати основний зміст статті (не більше 150 символів),
- у назвах статей можна використовувати тільки загальноприйняті скорочення,
- у перекладі назв статей англійською мовою не повинно бути транслітерації, крім неперекладних назв власних імен, приладів та інших об'єктів, що мають власні назви; також не використовується неперекладний сленг.
- Місце роботи автора/авторів.

Основний текст

- Основний текст статті та матеріали до нього за структурою та змістом мають відповідати певному виду наукової публікації (оригінальна стаття, оглядова стаття, опис клінічних випадків, матеріали наукових медичних форумів).
- У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятих в науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Аббревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані при першому згадуванні.
- Ілюстрації (таблиці, рисунки) повинні розташовуватися після першого згадування у тексті.
- У тексті слід вказувати бібліографічні посилання у вигляді цифри у квадратних дужках, що відповідає номеру у списку цитованої літератури.

Додатки до основного тексту

До статті повинні бути додані всі використувані в роботі таблиці, ілюстрації, список літератури. Ілюстрації мають бути подані у формі фотографії,

слайду, рентгенограми, електронного файлу та підготовлені на високому якісному рівні.

- Ілюстрації мають відповідати основному змісту статті.
- Ілюстрація повинна бути максимально вільна від написів, які слід перенести у підпис до неї.
- Підписи до ілюстрацій подаються на окремому аркуші у кінці статті.
- Кожна ілюстрація повинна мати загальну назву.
- Оригінальні ілюстрації слід передавати в окремому конверті із зазначенням назви статті та ПІБ автора.
- У статті слід зазначити місце, де, на думку автора, бажано було б помістити ілюстрацію.
- Ілюстрація, подана в електронному вигляді, повинна мати роздільну здатність не менше 300 dpi (масштаб 1:1).

Таблиці повинні мати заголовок і порядковий номер. На всі таблиці повинні бути посилання в основному тексті. Іх слід пронумерувати послідовно у тому порядку, в якому вони зустрічаються в основному тексті.

- Розміщувати таблиці слід в основному тексті статті одразу після абзацу, де вони згадуються.
- Посилання на таблицю робиться за допомогою арабських цифр.
- Таблиці не повинні дублювати зміст тексту.
- Автори повинні переконатися, що дані у таблицях відповідають тим, які зазначені у відповідних місцях у тексті.
- Підсумкові суми необхідно складати коректно, а відсотки – правильно розраховувати.
- Назви стовпців і рядків повинні відповідати їхньому змісту, текст подається без скорочень.
- Примітки до таблиці розміщуються під таблицею.

Резюме

До статті додаються резюме українською та англійською мовами. Резюме на всіх мовах обов'язково містять назву статті (малими літерами, починаючи з великої), автора/авторів (ініціали та прізвище), назви організації (повні, без аббревіатур), місто, країна, ключові слова. Обсяг резюме має становити не менше ніж 1800 знаків.

Текст резюме є самостійним і повноцінним джерелом інформації з коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації, що висвітлює зміст статті. Посилання на джерела літератури, рисунки і таблиці у резюме недопустимі.

- Резюме для оригінальних статей повинні бути структурованими з наступними підзаголовками: мета дослідження, матеріали та методи, результати, заключення та ключові слова.
- Структурування резюме оглядових статей не вимагається.
- Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, заключення, ключові слова.

Список літератури

Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою – воно наводиться транслітерацією.

- Оформлення списку літератури здійснюється відповідно до стилю Vancouver (Банкуверський) англійською мовою.
- Посилання в тексті наводяться у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела у списку літератури в порядку згадування у тексті статті.
- У списку літератури – включаються тільки рецензовані джерела (статті з наукових журналів і монографії), що використовуються в тексті статті. Якщо необхідно посилатися на статтю у засобі масової інформації, на текст з онлайн-ресурсу, слід помістити інформацію про джерело у посиланні.
- Посилання на прийняті до публікації, але ще не опубліковані статті, повинні бути позначені словами «у друку»; автори повинні отримати письмовий дозвіл для посилання на такі документи і підтвердження того, що вони прийняті до друку. Інформація з неопублікованих джерел повинна бути відзначена словами «неопубліковані дані / документи», автори також повинні отримати письмове підтвердження на використання таких матеріалів.

Рекомендовано навести не менше: 25 літературних джерел в дослідницьких роботах, 40–50 – в теоретичних роботах/оглядах літератури. Автори несуть відповідальність за точність посилань.

Відомості про авторів

Відомості про авторів наводяться у кінці рукопису і містять інформацію про авторів українською та англійською мовами:

- Прізвища, імена, по-батькові (повністю).
- Науковий ступінь, вчене звання, посада в установі/установах (якщо автор працює у декількох організаціях, зазначаються дані за всіма організаціями).
- Робоча адреса з поштовим індексом, службовий номер телефону (за бажанням – особистий).
- Адреса електронної пошти всіх авторів.
- Ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>).

Скорочення не допускаються.

На останній сторінці статті повинні бути підписи авторів та зазначено внесок кожного автора у підготовку рукопису.

Стаття, схвалена редакційною колегією, може бути опублікована у термін до трьох місяців, включаючи період рецензування.

Статті просимо надсилати за адресою:

03039, м. Київ, а/с № 4, Редакція журналу «Здоров'я чоловіка»
e-mail: alexandra@professional-event.com Тел.: (044) 257-27-27
або головному редактору проф. Горпинченко І.І., e-mail: sexology@sexology.com.ua