

УРОФОСФАБОЛ®

ФОСФОМИЦИН:

**спектр активности, фармакологические
свойства, опыт клинического применения,
безопасность и переносимость
парентеральной формы уникального
антибиотика**

(по материалам зарубежных и российских исследований)

ООО «АБОЛмед»

2008

Содержание:

Введение.....	Стр. 3
Часть 1.....	Стр. 4
Фармакология-результаты исследований, подтверждающих фармакологическую активность препарата	
Часть 2.....	Стр. 7
Фармакокинетика - абсорбция; распределение; метаболизм; экскреция; взаимодействие с другими лекарственными средствами	
Часть 3.....	Стр. 17
Токсикология - общая токсичность, специфическая токсичность	
Часть 4.....	Стр. 19
Обобщенный анализ результатов исследований эффективности и безопасности лекарственного средства. Обобщенные результаты отдельных исследований; сравнительный анализ результатов отдельных исследований; исследуемые популяции; сравнение результатов эффективности, полученных в различных исследованиях; сравнение результатов у отдельных групп пациентов; анализ результатов исследований рекомендуемого режима дозирования	
Часть 5.....	Стр. 27
Обобщенный анализ результатов безопасности. Методы оценки безопасности; характер и частота нежелательных явлений; клинически значимые изменения лабораторных показателей; взаимодействия с другими лекарственными средствами; развитие <Синдрома отмены>	
Список литературы.....	Стр. 35

Введение

Фосфомицин (изначально – фосфономицин), (-)-(1R,2S)-(1,2-эпоксипропил) фосфоновая кислота, как продукт жизнедеятельности культуры *Streptomyces fradiae*, обладающий антибактериальной активностью, был получен и описан в 1969 (41, 43, 100, 120, 140, 272). Позже он был выделен также и от других стрептомицет, таких, как *S.wedmrensis* и *S.viridochromogenes*, а также от *Pseudomonas viridiflava* (123, 124, 263).

Бактерицидное действие фосфомицина основано на ингибировании синтеза пептидогликанов клеточной стенки бактерий. Проникая в микробную клетку по системам транспорта D-глюкоза-6-фосфата, антибиотик ингибирует фермент уридин-дифосфо-N-ацетилглюкозамин-3-О-энолпирувилтрансферазу (MurA), который непосредственно участвует в синтезе уридин-дифосфо-N-ацетилмураминовой кислоты из уридин – N – ацетилглюкозамина (см. рис. 1).

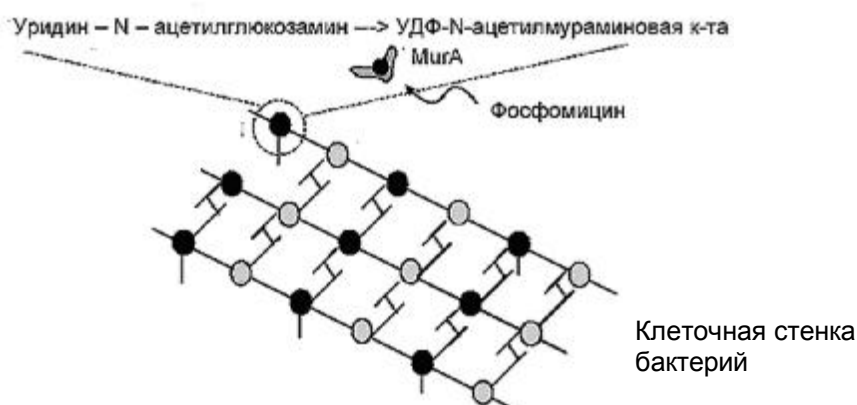


Рис. 1. Механизм действия фосфомицина (из M.Gobernado. Fosfomicin. Rew Esp Qimioterap. 2003; 16(1): 15-40, объяснение в тексте те).

Сегодня фосфомицин получают исключительно синтетическим путем. Отличительными особенностями являются простое строение молекулы и предельно низкий для антибиотика молекулярный вес и стабильность в широком интервале pH – от 4 до 11. Максимум активности проявляется при pH=6,2.

В клинической практике используются различные производные, или соли фосфомицина. Так, натриевая соль применяется исключительно парентерально, а кальциевая служит для энтерального использования. Для приема *per os* сегодня широко распространено соединение фосфомицина с органическим основанием тригидроксиметиламинометаном - фосфомицина-тротетамол.

Принципиальная формула фосфомицина представлена на рис. 2.

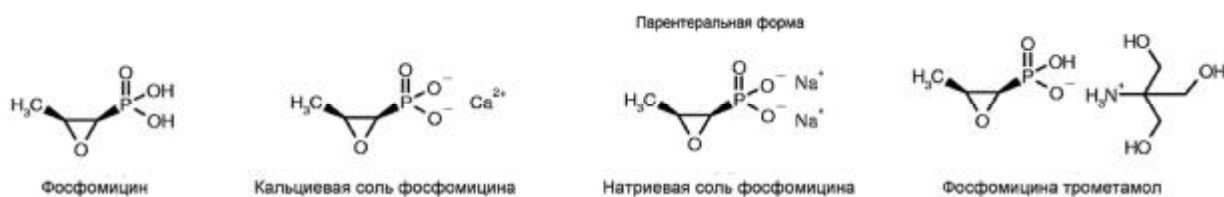


Рис. 2. Принципиальные формулы фосфомицина и его соединений.

Часть 1.

Фармакология-результаты исследований, подтверждающих фармакологическую активность препарата.

СПЕКТР АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ

Спектр действия Фосфомицин довольно широк. Он оказывает бактерицидное действие в отношении *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Acinetobacter Iwoffii*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Proteus rettgeri*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serrana marcescens* и *Pseudomonas aeruginosa* (97).

Таблица 1. Спектр активности фосфомицина.

Микроорганизмы		
Высоко чувствительные (МПК<16 мг/л)	Умеренно чувствительные (16 мг/л<МПК<64 мг/л)	Резистентные (МПК>64 мг/л)
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>Staphylococcus capitis</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus auricularis</i>	<i>Staphylococcus cohnii</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Staphylococcus warneri</i>
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
Стрептококки группы С	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Corynebacterium striatum</i>
Стрептококки группы F	<i>Stomatococcus mucilaginosus</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
Стрептококки группы G	<i>Corynebacterium</i> spp.	<i>Mycobacterium</i> spp.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Nocardia asteroides</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Nocardia farcinica</i>
<i>Bacillus anthracis</i>	<i>Enterobacter</i> spp.	<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Actinomyces</i> spp.	<i>Providencia rettgeri</i>	<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Bordetella parapertussis</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Vibrio</i> spp.	<i>Brucella melitensis</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Legionella</i> spp.
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Bartonella</i> spp.	<i>Borrelia burgdoferi</i>
<i>Serratia marcescens</i>	<i>Treponema pallidum</i>	<i>Borrelia recurrentis</i>
<i>Citrobacter</i> spp.	<i>Leptospira</i> spp.	<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Prevotella</i> spp.	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>
<i>Salmonella</i> spp.		<i>Capnocytophaga</i> spp.
<i>Shigella</i> spp.		<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Aeromonas hydrophila</i>		<i>Coxiella burnetii</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>		<i>Rickettsia</i> spp.
<i>Yersinia enterocolitica</i>		<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Peptococcus</i> spp.		<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.		<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.		
<i>Veillonella</i> spp.		

Принято считать, что значения МПК для большинства чувствительных грамположительных и грамотрицательных бактерий не превышают 16 мг/л, для

бактерий с промежуточной чувствительностью - не более 64 мг/л. Если МПК > 64 г/л, то такой микроорганизм рассматривается как устойчивый к антибиотику (13).

Грамположительные бактерии

Фосфомицин активен в отношении *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* с МПК в интервале от 2 до 32 мг/л (110, 112, 162, 231); меньшая активность наблюдается против *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus auricularis* и *Staphylococcus hominis*.

Staphylococcus capitis, *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus warneri* и *Staphylococcus saprophyticus* резистентны к антибиотику (МПК > 128 мг/л) (94, 174).

Для стрептококков характерна высокая чувствительность к фосфомицину – МПК для *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, стрептококки групп С, F, G, *S. pneumoniae* менее 16 мг/л (110, 127); *Streptococcus agalactiae* проявляет промежуточную чувствительность (МПК от 16 до 32 мг/л) (287).

Чувствительность *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* к фосфомицину находится в довольно широком диапазоне МПК – от 4 до 128 мг/л, однако в большем числе наблюдений этот показатель колебался от 16 до 32 мг/л (112). Большинство штаммов *Corynebacterium* spp. умеренно чувствительны; исключение составляют резистентные *Corynebacterium striatum* (178, 268). *Nocardia asteroides* и *Nocardia farcinica* резистентны к фосфомицину (67). Что касается *Listeria monocytogenes*, то, по данным F Soriano, с соавт. (268), этот возбудитель умеренно чувствителен к фосфомицину, тогда как по данным более поздних работ (127), а также ряда ведущих руководств (282), *Listeria* spp. изначально устойчивы к данному антибиотику. С другой стороны, исследование N. Okada с соавт. (224) демонстрирует антимикробную активность фосфомицина на внутриклеточно расположенные формы листерий.

Грамотрицательные бактерии

H. influenzae, а также представители *Enterobacteriaceae* *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Citrobacter* spp., *P. mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella* spp. и *Shigella* spp. в подавляющем большинстве случаев чувствительны к фосфомицину; МПК₉₀ для этих бактерий составляют от 0,25 до 16 мг/л, хотя могут встречаться и устойчивые штаммы с МПК₉₀, превышающими 64 мг/л (110, 112, 127).

Для других энтеробактерий - *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter* spp., *P. rettgeri* и *Morganella morganii* - характерна скорее промежуточная чувствительность с МПК от 16 до 64 мг/л. По данным ряда исследований, *Aeromonas hydrophila*, *Campylobacter jejuni* и *Yersinia enterocolitica* чувствительны к фосфомицину (9, 108, 275); для *Vibrio* spp., *Legionella* spp., *Pasteurella* spp. и *Bartonella* spp. значения МПК₉₀ колеблются в пределах 16-64 мг/л (171, 182, 245, 284). Важнейший представитель неферментирующих бактерий – *P. aeruginosa* – проявляет умеренную чувствительность к фосфомицину. *Acinetobacter calcoaceticus* устойчив к данному антибиотику (110, 287).

Анаэробные бактерии

МПК₉₀ фосфомицина для непорообразующих анаэробов – *Veillonella* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. и *Fusobacterium* spp., составляет от 0,12 до 32 мг/л; умеренно чувствительны *Clostridium perfringens* и *Prevotella* spp. (МПК₉₀=16-64 мг/л) (284, 285); *Bacteroides fragilis* высокоустойчив к препарату - МПК₉₀ > 256 мг/л (4, 7, 91).

Фосфомицин не активен в отношении *Mycobacterium* spp., *Legionella* spp., *Borrelia* spp., также, как и важнейших атипичных возбудителей - *Coxiella burnetii*, *Rickettsia* spp., *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp. и *Ureaplasma* spp.

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К ФОСФОМИЦИНУ

Определение чувствительности микроорганизмов к фосфомицину производится на среде Мюллера-Хинтон с использованием стандартных дисков. В ранних работах, посвященных этой тематике, сообщалось о появлении в зонах задержки роста микроколоний устойчивых к фосфомицину бактерий с МПК₉₀ в 256 раз превышающих ожидаемые показатели. Этот феномен получил объяснение при дальнейшей детализации антимикробного действия антибиотика. Как было указано выше, при проникновении внутрь бактериальной клетки фосфомицин конкурирует с глюкоза-6-фосфатом в системе транспорта этого соединения. Поэтому, чтобы приблизить условия, при которых *in-vitro* осуществляется определение чувствительности, к условиям *in-vivo*, стандартные диски содержат фосфомицин и глюкоза-6-фосфат в равных концентрациях - по 50 мг/л для каждого из соединений (24, 57, 59, 61, 126, 257, 288). Зона задержки роста на среде Мюллер-Хинтон ≥ 22 мм соответствует МПК < 16 мг/л, а ≤ 18 мм соответствует МПК > 64 мг/л, что свидетельствует о резистентности выделенной культуры к антибиотику.

Для определения чувствительности к фосфомицину-триметамолу (антибиотика для перорального применения, широко используемого для лечения инфекций мочевыводящих путей) предложены диски, содержащие фосфомицин и глюкоза-6 фосфат в концентрациях 200 мг/л и 50 или 100 мг/л, соответственно. При этом, в соответствии с NCCLS (Стандарты национального комитета по клиническим лабораторным стандартам, США) резистентными считаются микроорганизмы с МПК свыше 256 мг/л (233).

Часть 2.

Фармакокинетика - абсорбция; распределение; метаболизм; экскреция; взаимодействие с другими лекарственными средствами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА

Внутримышечный путь введения

При внутримышечном пути максимальные сывороточные концентрации (C_{max}) наблюдаются через 1 час после введения и зависят от дозы: при 0,5 г – 17,1 мг/л, а при 2 г – 45,5 мг/л. При введении в режиме 1 г каждые 6 часов удается поддерживать стабильные сывороточные концентрации на уровне 8 мг/л. 90% фосфомицина в виде активной формы антибиотика выводится с мочой. Экстраренальный путь экскреции не значимый (88, 89, 147).

Внутривенный путь введения

Фармакокинетическая кривая при внутривенном введении фосфомицина в дозе 50 мг/кг представлена на рис. 3^а и 3^б.

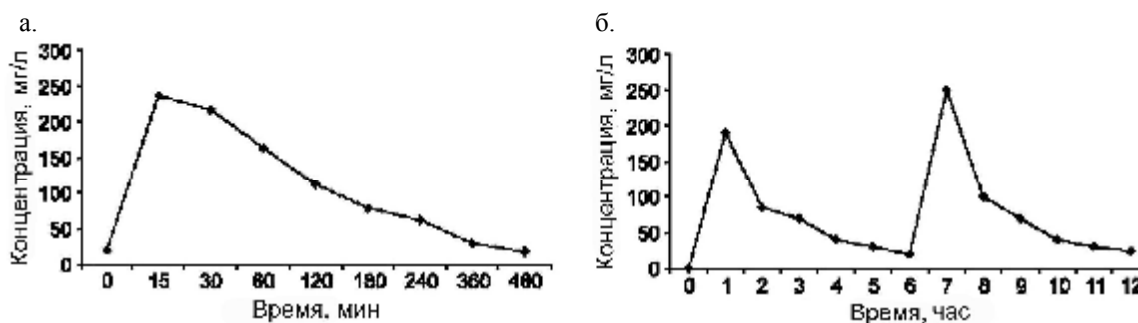


Рис 3 . Динамика сывороточных концентраций фосфомицина при однократном внутривенном введении в дозе 50 мг/кг (а) и при внутривенном введении в дозе 50 мг/кг каждые 6 часов (б) (27).

Через 15 мин после внутривенного введения 0,5 г и 1 г фосфомицина значения концентраций антибиотика в сыворотке крови 28 мг/л и 46 мг/л, соответственно; через час они снижаются вдвое. Период полувыведения составляет, в среднем, 1,5-2 часа. Фосфомицин хорошо распределяется во многих органах и тканях организма; также характерен эффект накопления препарата с каждой последующей дозой.

При медленной (в течение 30-40 мин) инфузии больших доз препарата (4 г каждые 6 часов) удается достичь сывороточных концентрации выше 250 мг/л со стабильными значениями не менее 20 мг/л в междозовые интервалы; такой режим введения, как правило, рекомендуется для лечения тяжелых инфекций, вызванных резистентными к другим антибиотикам бактериями (чаще всего, грамотрицательными аэробами).

Основной путь экскреции фосфомицина – почечный (90-100% от введенной дозы в течение суток), причем структура молекулы антибиотика, а, следовательно, и активность не претерпевают изменения и с мочой выводится активная форма препарата. Малая часть введенного антибиотика экскретируется с желчью, однако этот путь элиминации не имеет существенного значения.

Основные фармакокинетические характеристики фосфомицина представлены в таблице 3.

Таблица 3. Фармакокинетические параметры фосфомицина при внутривенном введении в различной дозировке (у взрослых) (101).

	Доза		
	50 мг/кг	2 г	4 г
C_{max} (мг/л)	259,3	-	-
15 мин	222-257	90-155	-
30мин	222	102	200
1 час	166	67	159
2 час	114	37	102
3 час	79,5	23	-
4 час	63	17	61
5 час	44,3	-	-
6 час	29,6	8	42
8 час	17,9	4,8	-
Объем распределения, V_d (л)	34	34	-
Площадь под фармакокинетической кривой, AUC (mg/l/h)	-	-	456
Связь с белками плазмы крови, (%)	<0,5	<0,5	<0,5
Почечный клиренс, Cl_R (литров/час), общий	100-112	100-112	100-112
Почечная экскреция (%)	80-95	80-95	80-95

У детей при медленной (в течение 60 мин) внутривенной инфузии из расчета 25 мг/кг и 50 мг/кг, через 30 мин сывороточные концентрации составляют 55,5 мг/л и 118,8 мг/л; через час - 34,2 мг/л и 89,7 мг/л, соответственно. Период полувыведения фосфомицина у детей колеблется от 45 мин до 1 часа, в зависимости от дозы. С мочой выделяется 72,8%- - 73,9% от введенной дозы; через 6 часов после медленной (в течение часа) внутривенной инфузии фосфомицина в дозах 25 мг/кг и 50 мг/кг его концентрации в моче составляют 701 мг/л и 1588 мг/л, соответственно (116, 138).

В таблице 4 представлены основные фармакокинетические показатели фосфомицина у детей.

Таблица 4 . Основные фармакокинетические показатели после медленной внутривенной инфузии фосфомицина (в течение 1 часа) у детей (101).

	Доза	
	25 мг/кг	50 мг/кг
Средние сывороточные конц. (мг/л)		
30 мин	55,3	118,8
60 мин	34,2	89,7
6 ч	2,7	6,2
Объем распределения, Vd(л)	22-34	22-34
Период полувыведения, T _{1/2} (ч)	0,87-1,04	0,69-0,98
Связывание с белками плазмы, (%)	<0,5	<0,5
Средние конц. в моче (мг/л)		
0-2 ч	5,78	6,27
4-6 ч	701	1588
Почечный клиренс, Cl _R (мл/мин)	120-135	120-135
Экскреция с мочой, (%)	72,8	73,9

Особенности фармакокинетики и дозирование фосфомицина у больных с почечной недостаточностью

У больных с почечной недостаточностью экскреция фосфомицина коррелирует с клиренсом креатинина, поэтому, как правило, характерны более высокие сывороточные концентрации с увеличением периода полувыведения препарата (T_{1/2}) (69, 102). Фосфомицин практически не связывается с белками плазмы крови (187) и не экскретируется другими, экстраренальными, механизмами, поэтому может быть легко удален из крови при гемодиализе. Исходя из этого, больные с почечной недостаточностью и находящиеся на гемодиализе нуждаются в коррекции доз и режимов введения.

Таблица 5. Дозы фосфомицина (парентеральная форма) у больных с почечной недостаточностью (а – по данным М. Gobernado, 2003 (101); б – по данным Инструкции по применению препарата *Fosfomicin* производства «Biochemie», Австрия).

а)

Клиренс креатинина, Cl _R	50-90 мл/мин	30-50 мл/мин	10-30 мл/мин	<10 мл/мин
Доза/режим	Обычный режим (2-4 г каждые 6-8 часов)	Разовая доза 2-4 г каждые 12 часов	Разовая доза 2-4 г 1 раз в день	Разовая доза 4 г 1 раз в 48 часов*
	* - NB! - Гемодиализ –дополнительно 2-4 г парентерально после каждой процедуры гемодиализа (157)			

б)

Клиренс креатинина, Cl _R	40-90 мл/мин	40-20 мл/мин	10-20 мл/мин	<10 мл/мин	Гемодиализ или ПД*
Доза (%)	Обычная доза	80-60%	60-40%	10-40%	50%

* - ПД, перитонеальный диализ

Пенетрация фосфомицина в различные ткани и органы

Обладая низким молекулярным весом и практически не связываясь с белками плазмы, фосфомицин хорошо проникает в различные органы и ткани, а также жидкие среды организма. На рис. 4 представлены концентрации фосфомицина в различных тканях в процентном соотношении с сывороточными концентрациями.

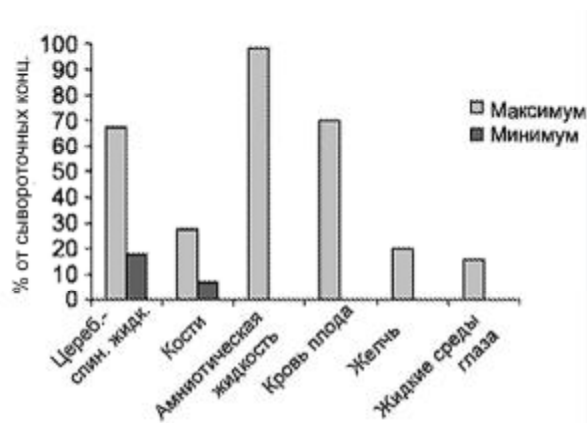


Рис. 4. Концентрации фосфомицина в различных органах и тканях человеческого организма (в процентном соотношении с сывороточными концентрациями) (58, 72, 184, 265, 266).

Описано очень важное свойство фосфомицина - внутриклеточная проникаемость в фагоциты (нейтрофилы и макрофаги), что делает возможным бактерицидное действие на внутриклеточно (в вакуолях) расположенных возбудителей.

- ЦНС

В настоящее время имеется достаточное количество клинко-экспериментальных исследований, задачей которых было изучение концентраций фосфомицина в цереброспинальной жидкости у больных с инфекциями ЦНС различной этиологии.

После внутривенного введения фосфомицин быстро проникает через гематоэнцефалический барьер и обнаруживается в спинномозговой жидкости (87). При воспалении оболочек мозга степень пенетрации через ГЭБ увеличивается. L.Drobnič с соавт. (58), изучив концентрации после инфузии 4 г фосфомицина у пациентов с бактериальным менингитом различной этиологии, установили, что в острой фазе инфекционного процесса его средние концентрации в сыворотке и цереброспинальной жидкости составляли 65,2 мг/л и 10,88 мг/л, в фазе ремиссии – 83,58 мг/л и 9,63 мг/л, и по завершении лечения – 66,45 мг/л и 4,95 мг/л, соответственно. Таким образом, фосфомицин может с успехом применяться для лечения бактериального менингита, вызванного чувствительными бактериями, такими, как *S. pneumoniae*, *Staphylococcus* spp. и энтеробактерии (*E. coli*). По данным T.Sicilia с соавт. (265), в цереброспинальной жидкости взрослых больных с бактериальным менингитом в острую фазу заболевания определялось 25,7% от сывороточных концентраций фосфомицина, тогда как для пенициллина этот показатель был равен 7,9%, а для ампициллина – 15,9%. J.Stahl с соавт. (270), используя для лечения менингита суточную дозу 200 мг/кг, вводимую внутривенно, через два часа после инфузии определяли концентрации

антибиотика в спинномозговой жидкости, равные или превышающие 31 мг/л (на второй день лечения) и 37,2 мг/л (на 5 день антибиотикотерапии).

Сравнивая концентрации фосфомицина в цереброспинальной жидкости у нейрохирургических больных после инфузии 5 г препарата, H.Friedrich с соавт. (82) нашли довольно большие различия между их значениями у пациентов без воспаления мозговых оболочек (от 6,48 до 8,98 мг/л) и с менингитом (от 20,28 до 39,8 мг/л). Подобные же данные приводят G.Boulard с соавт. (36), которые определяли стабильные концентрации у больных с менингитом на уровне 24,5-27,9 мг/л после введения фосфомицина в дозах 12 г/сутки у взрослых и 200 мг/кг/сутки у детей. По данным E.Kuhnep с соавт. (155), при воспалении мозговых оболочек пенетрация фосфомицина через ГЭБ повышается в 300 раз (в норме через ГЭБ проникает от 9,24% (при дозе 5 г) и 13,81% (при дозе 10 г) от сывороточных концентраций. Недавно были опубликованы результаты работы В. Pfausler с соавт. (234) по фармакокинетике фосфомицина у взрослых больных с вентикулитами после нейрохирургических вмешательств, получавших фосфомицина в дозе 8 г в/в 3 р/сутки. Согласно представленным данным, площади под фармакокинетическими кривыми в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости оказалась равными 929 ± 280 мг час/л и 225 ± 131 мг час/л, соответственно; такие важнейшие показатели эффективного действия антибиотиков, как $t > \text{МПК}$, были равны 98%, 92% и 61% для возбудителей с МПК_{90} 8, 16 и 32 мг/л, соответственно. Как заключают авторы, были найдены все фармакокинетические предпосылки, позволяющие рекомендовать фосфомицин в указанной дозе для лечения нейроинфекции (в частности, послеоперационного вентикулита).

- плацента

Фосфомицин проникает через гемато-плацентарный барьер. В среднем, концентрации антибиотика в крови плода после внутримышечного введения 1 г препарата составляют 16 мг/л (73). В сравнительном аспекте динамика концентраций у матери и плода после внутримышечного введения 1 г фосфомицина представлена на рис. 5.

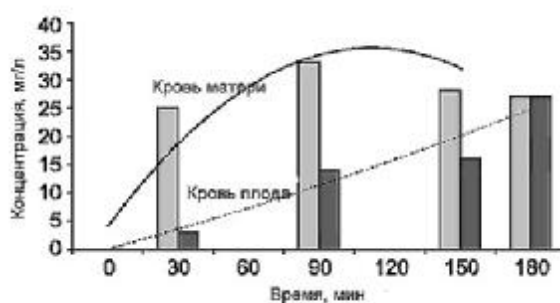


Рис. 5. Динамика сывороточных концентраций у матери и плода после в/м введения 1 г фосфомицина (72, 73).

- легкие и плевра

Отмечается достоверное различие концентраций фосфомицина в различных жидкостях и анатомических структурах респираторной системы. По данным V. Vonoga с соавт. (32), при внутривенном введении препарата в дозе 60 мг/кг/сутки, разделенной на 4 введения, концентрации антибиотика в мокроте составляли от

0,6 мг/л до 12,9 мг/л. J.Llorens с соавт. (173), используя гораздо более высокую дозу – 200 мг/кг/сутки, вводимую внутривенно, определяли концентрации (в % от сывороточных) в мокроте и плевральной жидкости от 16,5% до 23,4% и от 39% до 50%, соответственно. Интересные данные приводят E.Farago с соавт. (66): после внутривенной инфузии 2 г фосфомицина, концентрации в здоровой легочной паренхиме составляли до 52% от сывороточных, а в ткани злокачественной опухоли легкого – до 50%. Согласно работе G. Berthelot с соавт. (30), при длительной - в течение 4 часов - внутривенной инфузии 4 г фосфомицина больным с трахеостомами в трахеобронхиальном секрете определяли C_{max} 13,1 мг/л, со снижением до 7,04 мг/л через 2 часа после введения (в среднем, 13% от сывороточных концентраций). C.Lastra с соавт. (161) сообщают о довольно высоких – в среднем, 42,34 мг/л в интервале от 1 до 2 часов после внутривенной инфузии 30 мг/кг фосфомицина – концентрациях антибиотика в плевральной жидкости, что свидетельствует о его хорошей пенетрации в плевру.

- органы брюшной полости

К сожалению, клинических и экспериментальных работ по изучению концентраций фосфомицина в различных органах брюшной полости очень мало. Из того, что доступно на сегодняшний день – это исследование японских авторов, опубликованное в 1985 году. По данным T. Nakamura с соавт. (206), концентрации фосфомицина в желчи, взятой из общего желчного протока между 95 и 108 минутами после внутривенной инфузии 2 г антибиотика, составили 61,85 +/- 17,13 мкг/мл; в пузырной желчи - 80,06 +/- 92,36 мкг/мл; в гнойном перитонеальном экссудате – 58,20 +/- 13,29 мкг/мл, а в стенке аппендикса – 36,22 +/- 14,63 мкг/мл. Определив МПК₉₀ для основных выделенных патогенов - возбудителей интраабдоминальных инфекций, авторы заключают, что полученные концентрации обеспечивают эффективное бактерицидное действие антибиотика в отношении таких бактерий, как *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* (206).

- подкожножировая клетчатка

В одном из ранних исследований, проведенных C.Fernandez-Lastra с соавт. (68), были получены данные, свидетельствующие о хорошей пенетрации фосфомицина в мягкие ткани – при внутривенной инфузии антибиотика в дозе 30 мг/кг в интерстициальной жидкости соединительной ткани получены концентрации порядка 60,4 мг/л. В 1986 году опубликованы результаты работы по изучению концентраций фосфомицина у ожоговых больных: при внутривенной инфузии антибиотика в суточной дозе 50 мг/кг в сутки C_{max} в жидкости из ожоговых пузырей составляла 77 мг/л (для сравнения - C_{max} в сыворотке 166 мг/л) (152); через 8 часов после инъекции концентрации и в сыворотке, и в ожоговой жидкости выравнивались и составляли 17,9 мг/л.

Изучению распределения фосфомицина в мягких тканях посвящена работа M.Frossard с соавт. (83). Авторы не только изучили концентрации препарата в сыворотке крови, подкожножировой клетчатке и мышцах после внутривенной инфузии 4 г и 8 г антибиотика, но и на основании полученных концентраций *in-vitro* создали фармакодинамическую модель с различными возбудителями инфекций мягких тканей. Полученные результаты демонстрируют хорошую проницаемость фосфомицина в мягкие ткани – концентрации в подкожножировой клетчатке и мышцах (на основании анализа интерстициальной жидкости) составляли порядка 70% и 50% от сывороточных, соответственно (рис. 6).

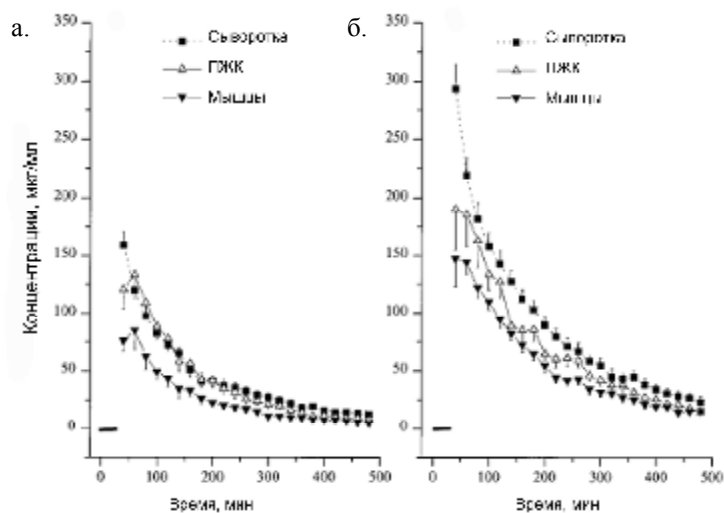


Рис. 6. Концентрации фосфомицина в сыворотке крови, подкожножировой клетчатке (ПЖК) и мышцах после внутривенной инфузии 4 г (а) и 8 г (б) препарата (83).

Отношения площади под фармакокинетической кривой для значений концентраций в подкожножировой клетчатке ($ПФК_{0-8\text{adipose tissue}}$) к площади под фармакокинетической кривой для сыворотки ($ПФК_{0-8\text{serum}}$) составили $0,71 \pm 0,11$, а отношения площади под фармакокинетической кривой для мышц ($ПФК_{0-8\text{ muscle}}$) к площади под фармакокинетической кривой для сыворотки ($ПФК_{0-8\text{serum}}$) составили $0,48 \pm 0,08$. Фармакодинамическое моделирование *in-vitro* на основании полученных тканевых концентраций демонстрирует высокую эффективность фосфомицина против *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae* и *Serratia marcescens* с $МПК_{90}$ 16 мг/л (см. рис. 7).

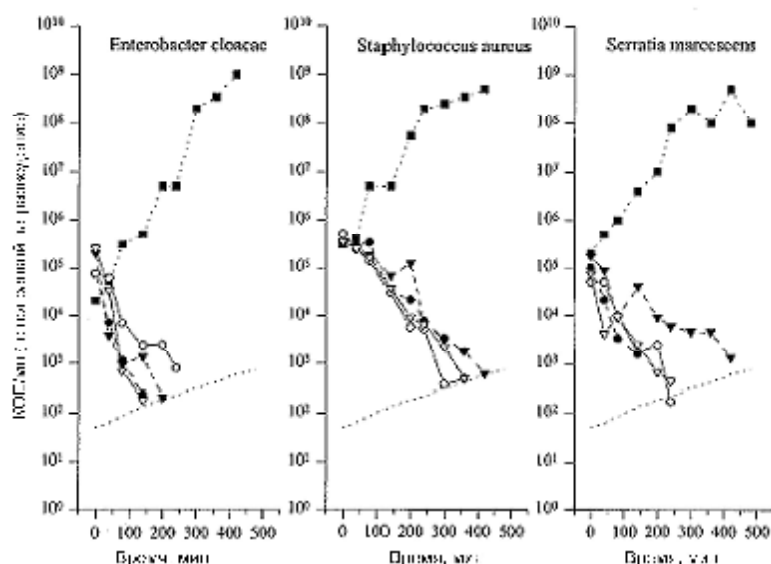


Рис. 7. Фармакодинамическая модель бактерицидного действия фосфомицина на основании полученных *in-vivo* концентраций в сыворотке крови (черные треугольники и прерывистая линия) и подкожножировой клетчатке (черные круги с прерывистой линией) после введения 4 г антибиотика и тех же параметров, но после введения 8 г антибиотика (белые треугольники – сыворотка крови, белые

круги – подкожножировая клетчатка) в отношении чувствительных патогенов (*S. aureus*, *E. cloacae* и *S. marcescens*) с МПК₉₀<16 мкг/мл (83).

Особое внимание заслуживает одна из последних работ по фармакокинетике фосфомицина, проведенная F.Legat с соавт. в 2003 году (167). По данным этого исследования, концентрации фосфомицина в подкожножировой клетчатке у больных с целлюлитом и синдромом диабетической стопы составляли 34% - 43% от сывороточных. Важность сведений, содержащихся в статье, заключаются также в том, что нарушения микроциркуляции, какие всегда имеют место у больных с синдромом диабетической стопы, практически никак не сказывались на распределении антибиотика в мягких тканях (см. рис. 8).

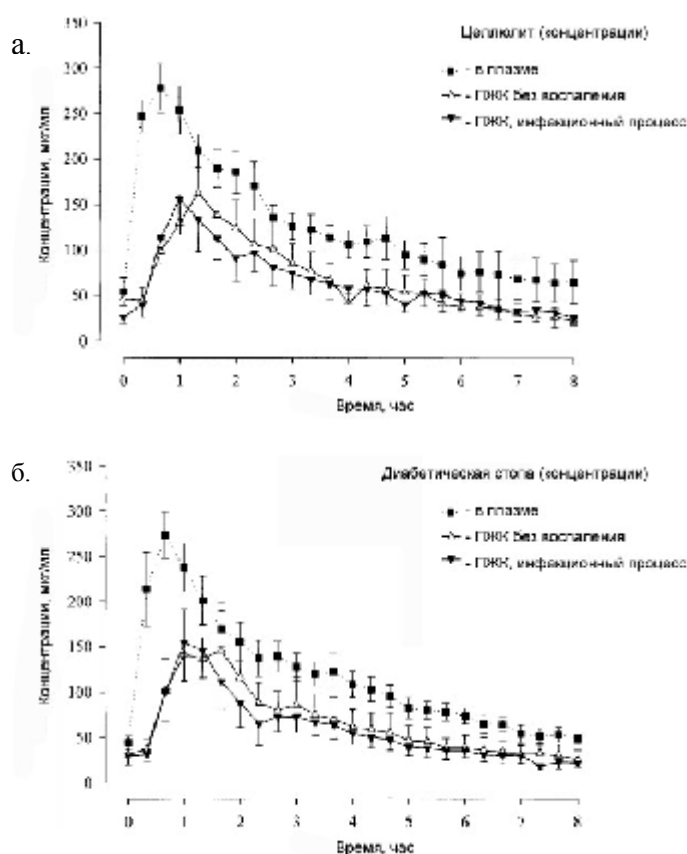


Рис. 8. Концентрации фосфомицина в сыворотке крови и подкожножировой клетчатке у больных с целлюлитом (тяжелое течение) (а) после внутривенной 30-ти минутной инфузии $68 \pm 4,9$ мг/кг препарата и синдромом диабетической стопы (б) после внутривенной 30-ти минутной инфузии $67,8 \pm 4,9$ мг/кг препарата (167).

По мнению С. Joukhadar с соавт. (144), фосфомицин – оптимальный выбор для терапии инфекции мягких тканей у тяжелых септических больных. Используя технику микродиализа, авторы исследовали тканевую пенетрацию антибиотика после однократного внутривенного введения 8 г препарата. Оказалось, что концентрации фосфомицина в интерстициальной жидкости и плазме (C_{max} в мышцах = 204 мг/л, ПФК₀₋₄ мышцы = 477 мг·час/л) значительно превышали МПК в отношении наиболее частых и проблемных возбудителей инфекции мягких тканей - *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, и сохранялись на высоком уровне в течении 4 часов после введения.

- кости

Согласно J.Sirot с соавт. (266), изучавшим пенетрацию фосфомицина в костную ткань у больных, подвергшихся эндопротезированию тазобедренного сустава, концентрации антибиотика в губчатой кости и кортикальном слое после длительной – в течение 1 часа – инфузии 4 г препарата составили: по окончании инфузии - 19,6 мг/л и 10 мг/л, а через 3 часа - 13,3 и 8,2 мг/л, соответственно. В среднем, пенетрация фосфомицина составила 13% (от сывороточных концентраций). A.Meissner с соавт. (184) определяли концентрации антибиотика у больных хроническим остеомиелитом: при суточной дозе 10 г внутривенно концентрации в костной ткани составили, в среднем, от 117,1 мг/л до 119,4 мг/л, а в подкожножировой клетчатке – от 386,4 мг/л до 451,2 мг/мл.

- ткани глаза

К антибиотикам с хорошей проницаемостью в структуры глаза относятся карбапенемы, цефалоспорины III поколения, уреидопенициллины и фосфомицин (169). По данным T.Radda с соавт. (242), через 1 час после внутривенной инфузии 8 г фосфомицина его концентрации в жидких средах глаза составляли 60 мг/л, а через 2 часа – 35 мг/л, т.е. превышали МПК₉₀ в отношении основных возбудителей эндофтальмита, чувствительных к препарату.

Исследования J.Adenis с соавт. (1, 2) также демонстрируют достаточные для проявления бактерицидного эффекта концентрации антибиотика в жидких средах глаза (от 14 до 18,8 мг/л) и стекловидном теле (от 8 до 12,5 мг/л) в течение 1-6 часов после введения 4 г препарата. Аналогичные данные приводят F.Forestier с соавт. (77) (клинические исследования на 21 больном, оперированном по поводу катаракты).

- эндокард и клапаны сердца

По данным S.Hirt с соавт (125), изучавшим концентрации фосфомицина у больных, подвергавшимся операциям на открытом сердце, при внутривенной инфузии антибиотика продолжительностью 30 мин в клапанах сердца фиксировались концентрации от 27,1 до 76,9 мг/л (митральный клапан) и от 39,6 до 69,4 мг/л (аортальный клапан). На основании полученных данных авторы приходят к выводу о целесообразности использования фосфомицина для периоперационной профилактики инфекционного эндокардита при кардиохирургических вмешательствах у больных с аллергией на бета-лактамы.

- внутриклеточная проницаемость фосфомицина

Рядом клинико-экспериментальных работ достоверно установлено очень важное свойство фосфомицина проникать и накапливаться внутри полиморфоядерных нейтрофилов, то есть наиболее важного клеточного звена неспецифического антиинфекционного иммунитета (128, 289). При этом значения отношений внеклеточных и внутриклеточных концентраций препарата составляют от 1,83 (через 15 мин экспозиции) и 2,18 (через 30 мин экспозиции). Фосфомицин не оказывает влияния на функции клетки (нет токсического эффекта), напротив, экспериментально доказано бактерицидное его действие на внутриклеточно

расположенных возбудителей, в частности, *S. aureus*, *Salmonella enterica* и *Listeria monocytogenes* (128, 224, 289).

Часть 3.

Токсикология - общая токсичность, специфическая токсичность

Острая токсичность

Исследования токсичности фосфомицина проводились на мышах, крысах и кроликах. У крыс LD₅₀ составила более 5000 мг/кг, у мышей – 7300 мг/кг (DrugBank, Fosfomicin (APRD00987), 2005.). Согласно данным компании-изготовителя пероральной формы (Product information. Monurol. Forest Laboratories, 2001.), дозы фосфомицина треметамола до 5 г/кг/сутки хорошо переносились мышами и крысами в остром опыте; отмечались неспецифические нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Основными проявлениями острой токсичности являлись диарея и анорексия при пероральном приеме, электролитный дисбаланс и (гипернатриемия), нарушения нервно-мышечной проводимости и функции миокарда при парентеральном введении. Приведенные дозы превышают терапевтические для людей в 50-125 раз.

Цитопротективное действие

Ряд антибиотиков, таких, как аминогликозиды, амфотерицин В, полимиксин, ванкомицин, тейкопланин нуждаются в тщательном подборе дозы и строгом следовании определенной длительности приема, поскольку как передозировка, так и продление курса сопряжены с развитием токсического поражения почек и внутреннего уха. Ото- и нефротоксические эффекты присущи также противоопухолевым препаратам, например, циклосерину и цисплатину - достаточно сказать, что поражение почек, выражающееся в тубулярном некрозе, приводящем к ацидозу и электролитным нарушениям, развивается почти у трети больных, получающих терапию цисплатином.

Ото- и нефропротективный эффект фосфомицина при одновременном его назначении с аминогликозидами (дибекацином и гентамицином) нашел экспериментальное подтверждение в 80-х годах прошлого века. Сразу несколько работ, посвященной этой проблеме, открыли гистохимические механизмы защитного действия фосфомицина на почечные канальца. Основные из них – это стабилизация мембран лизосом тубулярного эпителия и снижение внутриклеточных концентраций аминогликозидов (134, 135, 201, 221). Отопротективный эффект также связан со снижением концентраций и предотвращением аккумуляции аминогликозидов во внутреннем ухе (222). Позже появились работы, демонстрирующие нефропротективное действие фосфомицина при одновременном приеме амфотерицина В (также предупреждение токсического повреждения тубулярного эпителия), ванкомицина, тобрамицина и тейкопланина (154).

Эффект, заключающийся в предупреждении тубулярного некроза при одновременном введении цисплатина (от 1 до 10 мг / кг / в день) и фосфомицина (300 мг / кг / в день), впервые описали I. Ohtani с соавт. (223). Позже аналогичные исследования с циклосерином были проведены K. Sack с соавт. (255). Гистохимические механизмы защитного действия фосфомицина на тубулярный эпителий при назначении цисплатина и циклосерина были описаны M. Suzuki с соавт. (277) и N. Nakamura с соавт. (208); в последней работе также можно найти объяснения нефропротективному эффекту имипенема. По данным работы V. Schweitzer с соавт. (261), функциональные и гистохимические исследования

подтверждают, что одновременное назначение цисплатина и фосфомицина предупреждают интерстициальный нефрит, тубулярный некроз, а также поражение рецепторного аппарата (реснитчатых клеток) кортиевого органа и снижение слуха. И что очень важно, протективный эффект фосфомицина никак не сказывается на противоопухолевом действии цисплатина, что было доказано работами J.A Jordan с соавт. (143) и S.Inouye с соавт. (279).

Влияние на половую и репродуктивную функции

Исследования на животных (крысы мужского и женского пола) не выявили влияние фосфомицина на фертильность или репродуктивную функцию.

Тератогенность, влияние на пери- и постнатальный периоды

Тератогенный эффект антибиотика отсутствовал при введении в дозах свыше 1000 мг/кг/сутки. У кроликов отмечали фетотоксичность при длительном введении в суточной дозе более 1 г. Однако эти явления расценивались как проявления токсического эффекта препарата на беременную самку (изменение кишечного биоценоза); следует также учитывать большую восприимчивость кроликов к химиопрепаратам, чем других животных.

Имеются результаты клинических исследований применения фосфомицина (натриевой, кальциевой солей и фосфомицина трометамола) **у беременных женщин** во все триместры беременности. После в/м и перорального введений в терапевтических дозах (1-4 г фосфомицина натриевой соли парентерально, 3 г фосфомицина трометамола перорально) препарат проникает через плаценту, однако клинические и лабораторные обследования плода в течение беременности, у новорожденных, а также динамичное наблюдения за детьми в первые три года жизни не выявили фетотоксического и тератогенного эффектов антибиотика (53, 72, 73, 244, 283, 306).

Мутагенность

Стандартные тесты на мутагенность фармацевтических препаратов, проведенные в до- и постмаркетинговый периоды, указывали на отсутствие мутагенного потенциала у фосфомицина.

Канцерогенность

В ходе хронических опытах *in-vivo* на животных доказано отсутствие канцерогенных свойств фосфомина.

Часть 4.

Обобщенный анализ результатов исследований эффективности и безопасности лекарственного средства. Обобщенные результаты отдельных исследований; сравнительный анализ результатов отдельных исследований; исследуемые популяции; сравнение результатов эффективности, полученных в различных исследованиях; сравнение результатов у отдельных групп пациентов; анализ результатов исследований рекомендуемого режима дозирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

За полвека клинического использования фосфомицина накоплен достаточно большой клинический материал, позволяющий судить об эффективности данного антибиотика при инфекционных процессах самых различных локализаций и этиологии. Сегодня имеются данные о клинической эффективности натриевой соли фосфомицина (далее – фосфомицина) для лечения инфекций дыхательных путей, мочевыводящих путей, в том числе нозокомиальных и хронических, бактериального менингита и осложнений после нейрохирургических вмешательств, инфекций костей и суставов, бактериального эндокардита, бактериемий различной этиологии, катетер-ассоциированных инфекций, инфекций в акушерстве и гинекологии, инфекционного гастроэнтерocolита, брюшного тифа.

По данным A.Rodriguez с соавт. (250), представившим обобщенные данные клинических контролируемых исследований по использованию фосфомицина при самой различной патологии (всего 959 больных), проведенных до 1977 года, клиническая и бактериологическая эффективность препарата была отмечена в 96% случаях инфекций, вызванных *S. aureus*, в 95 % случаев – вызванных *Streptococcus* spp., 90 % - *N. gonorrhoeae*, 94 % - *E.coli*, 90 % - *S. marcescens*, 78 % - *S. typhi*, 76 % - *Proteus* spp., 72 % - *Klebsiella* spp., 72 % - *Enterobacter* spp. и 66 % - *P. aeruginosa*.

Инфекции ЦНС

Особый интерес представляет использование фосфомицина у больных с бактериальным менингитом, вызванным штаммами *S. pneumoniae*, устойчивыми к пенициллину. В одном из первых исследований, проведенном Т. Sicilia с соавт. (265), сообщается об успешном лечении пневмококкового менингита у 12 больных в возрасте от 12 мес. до 59 лет. Антибиотик (в некоторых случаях – его комбинация с ампициллином) вводился внутривенно в дозах 250-750 мг/кг/сутки (у детей) и 16 г/сутки (у взрослых). Во всех случаях достигнуто клиническое выздоровление с эрадикацией возбудителей. Проведя анализ лечения инфекций ЦНС у детей, J.Guggenbichler (115) указывает на целесообразность использования фосфомицина как для монотерапии, так и комбинированной терапии (с рифампицином) бактериального менингита, считая, что неоспоримыми достоинствами антибиотика являются хорошая проникаемость через гематоэнцефалический барьер, активность в отношении грамотрицательных бактерий (что немаловажно, поскольку энтеробактерии – одни из важнейших возбудителей менингита у новорожденных), а также пневмококков, резистентных к пенициллину.

R. Cohen с соавт. (44) также подтверждают, что фосфомицин и его комбинации с рифампицином или другими бета-лактамами – эффективные и безопасные схемы лечения бактериального менингита у детей и, в принципе, могут быть препаратами выбора при заболеваниях, вызванными устойчивыми к пенициллину и другим антибиотикам патогенами.

Еще одна точка приложения фосфомицина – лечение послеоперационных осложнений в нейрохирургии, нозокомиальных менингитов и вентикулитов. В одной из ранних работ на эту тему, J.Stahl с соавт. (269) сообщают об успешном лечении 16 нейрохирургических больных с послеоперационными менингитами, вызванными *S. epidermidis*, *S. aureus*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. marcescens* и *A. hydrophila*, комбинацией фосфомицина с цефтриаксоном. T.May с соавт. (183) в лечении больных с посттравматическим или послеоперационным менингитами (10 взрослых и 3 детей) использовали цефтриаксон (40 мг/кг/сутки) и фосфомицин (200 мг/кг/сутки); купирование острых явлений и эрадикация возбудителей из цереброспинальной жидкости были достигнуты у всех больных.

По данным D.De Bels (52), с 1980 года во Франции для терапии нозокомиального менингита и вентикулита широко применяется комбинация фосфомицина с цефотаксимом. Ввиду роста антибиотикорезистентности среди основных возбудителей, все же более обосновано для лечения осложнений после шунтирующих операций с оставление эндопротезов использовать высокие дозы ванкомицина.

Клинические данные, приведенные G. Boulard с соавт. (36), указывают на успешную терапию послеоперационных вентикулитов, вызванных полирезистентными *S. epidermidis*, комбинацией фосфомицина с аминогликозидами. Согласно G.Menardi (185), хорошие результаты в лечении вентикулита после шунтирующих операций, вызванного стафилококками, достигнуты сочетанием оксациллина и фосфомицина. Только с использованием фосфомицина удалось добиться хорошего клинического эффекта в лечении тяжелого вентикулита, вызванного *B. cereus*, у ребенка 18 мес. (28).

Одно из последних исследований, опубликованное в The Journal of Antimicrobial Chemotherapy в 2004 году, подводит не только клиническое, но фармакокинетическое обоснование в использовании высоких доз фосфомицина (8 г в/в 3 раза в сутки в течение 5-7 дней) для лечения послеоперационных вентикулитов и менингитов (234).

Лечение инфекций верхних дыхательных путей

Ряд исследований демонстрируют преимущество фосфомицина перед другими антибиотиками при таких заболеваниях, как хронический средний отит, сопровождающийся гноетечением, и инфекционных осложнениях после тимпанопластики, вызванных полирезистентными *Proteus spp.*, *P. aeruginosa* и *S. aureus*. Сообщается о клинической и бактериологической эффективности свыше 87,5 % (267, 271).

Лечение инфекций дыхательных путей

Согласно результатам целой серии исследований, фосфомицин с успехом использовали при таких заболеваниях, как хронические бронхиты в фазе обострения, внебольничные и внутрибольничные пневмонии (в том числе осложненные плевритом), в виде монотерапии или в комбинации с другими

антибиотиками, чаще всего бета-лактамами, в дозировке от 4 до 15 г/сутки, с продолжительностью антибиотикотерапии от 6 дней до 2 недель. При этом, клиническая и бактериологическая эффективность колебалась от 55,6% до 92% и 72% и 87,8%, соответственно (32, 17, 131, 186, 187).

R. Bacardi с соавт. (17), в лечении тяжелых и осложненных пневмоний, вызванных *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. и *S. pneumoniae*, использовали следующий оригинальный режим: 3 г фосфомицина в/и и 3 г – per os. В результате, клиническое выздоровление наблюдалось в 76% случаев. При бактериологическом исследовании резистентным к препарату оказался только один штамм *P. aeruginosa*.

Как следует из работы других авторов, среди 40 больных с различной по характеру и степени тяжести инфекцией нижних дыхательных путей, леченных только фосфомицином в дозе 60 мг/кг/сутки, вводимых в три внутривенных инфузии в течение 6 - 11 дней, клиническая и бактериологическая эффективность была достигнута, соответственно, в 75% и 62,5% случаях. (32) Параллельно изучены концентрации фосфомицина в мокроте, составлявшие от 0,6 до 12,9 мкг/мл.

Из недавних исследований заслуживают внимание клинические данные, представленные А. Mirakhur с соавт. (191), которые использовали фосфомицин в лечении легочных осложнений, вызванных *P.aeruginosa*, у больных с муковисцидозом. Во всех случаях отмечен положительный ответ на антибактериальную терапию.

J.Llorens с соавт. (173) оценили клиническую эффективность фосфомицина в лечении пневмоний у детей в возрасте от 11 мес. до 12 лет. В среднем, доза препарата, вводимого внутримышечно или внутривенно, составила 200 мг/кг в день. Клинически выздоровление наблюдалось в 87,5 % случаев, однако зафиксированы нежелательные реакции в виде болей в месте внутримышечной инъекции.

P. Lagier с соавт. (158) сообщают об успешном лечении инфекций различных локализаций, в том числе нижних дыхательных путей, в педиатрическом отделении реанимации и интенсивной терапии.

Интраабдоминальные инфекции и инфекции в акушерстве и гинекологии

Данные клинических исследований по терапии фосфомицином интраабдоминальных инфекций крайне ограничены. Работы, основанные на описании единичных случаев демонстрируют эффективность препарата, однако не позволяют полностью оценить потенциал этого антибиотика (158, 204). В частности, G. Klaus с соавт. (149) сообщают об эффективном внутриперитонеальном введении фосфомицина в комбинациях с ванкомицином или цефотаксимом для лечения перитонита у 9 детей, находящихся на перитонеальном диализе. Т. Nakamura с соавт. (206), оценив результат лечения тяжелой интраабдоминальной инфекции у 6 больных (из них 4 – с местным и диффузным перитонитами) с использованием фосфомицина в режиме 2 г в/в 2 раза в сутки в течение 6-10 дней, во всех случаях добились положительного клинического эффекта. А. Gallardo с соавт. (86) использовали различные формы фосфомицина для лечения глубоких послеоперационных инфекций мягких тканей (от 2 до 6 г в сутки per os), вызванных *S.aureus* и *E.coli*, а также интраабдоминальных инфекций (4 г/сутки внутримышечно); сообщается о клинической эффективности в 98% случаев.

Все же большее число клинико-экспериментальных работ посвящено использованию фосфомицина для периоперационной профилактики гнойно-септических осложнений в абдоминальной хирургии. Учитывая «пробел» в спектре активности, в колоректальной хирургии фосфомицин комбинировали с метронидазолом.

Одна из ранних экспериментальных работ, проведенная С. Nord с соавт. (218) демонстрирует эффективность указанной комбинации для предотвращения и лечения перитонита у крыс.

Клиническое исследование, охватившее 381 больного, которым по экстренным показаниям производились различные интраабдоминальные вмешательства, заведомо относящиеся к контаминированным (от аппендэктомии до операций при кишечной непроходимости и холецистэктомий), антибиотикопрофилактика комбинацией фосфомицина с гентамицином продемонстрировала достоверно большую эффективность (частота послеоперационных инфекционных осложнений (ЧПИИ) всего 1,6%) в сравнении с комбинацией гентамицин + метронидазол (ЧПИИ составила 7,8%) (10). По данным L.Andaker с соавт. (11), комбинация фосфомицин + метронидазол оказалась столь же эффективна, как и метронидазол + доксициклин в профилактике послеоперационных инфекций в колопроктологии (в исследование было включено 517 больных). В.Olsson-Liljehquist с соавт. (227), на основании 488 клинических наблюдений, доказали преимущество фосфомицина с метронидазолом для рутинной профилактики в колопроктологии.

Оценив эффективность профилактического предоперационного внутривенного введения 8 г фосфомицина и 1 г метронидазола, М.Nohr с соавт. (217) указывают на сходный результат, полученный после использования предложенного режима в electiveной колопроктологии (10% инфекционных осложнений) по сравнению со стандартным, включающим предоперационный пероральный прием бацитрацина, неомицина и метронидазола (для декомтаминации ЖКТ) и внутривенную инъекцию 1 г ампициллина вместе в вводимом наркозом (13% осложнений).

По данным двух ранних исследований, проведенных М.Gobernado с соавт. (104) и А.Ruiz-Garcia с соавт. (254), фосфомицин (режим введения - 1 г в/м каждые 6 часов) в виде монотерапии или в комбинации с другими, чаще всего, антианаэробными, антибиотиками демонстрировал хорошую клиническую эффективность (около 80%) при раневых инфекциях и инфекциях мочевыводящих путей в акушерстве и гинекологии, а также при эндометритах и пельвиоперитонитах.

Инфекции мочевыводящих путей (МВП)

Накоплен достаточно большой опыт по лечению фосфомицином инфекций мочевыводящих путей. В этой области наибольшее применение нашли формы антибиотика для перорального приема. Доказаны эффективность, безопасность и исключительно хорошая переносимость препарата у детей, беременных женщин, пожилых, больных с острыми и хроническими заболеваниями МВП, осложненными почечной недостаточностью. Фосфомицин высокоактивен в отношении важнейших уропатогенов: *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. saprophyticus*, *E. faecalis*, *S. marcescens*, в том числе штаммов, устойчивых к другим антибиотикам. Помимо этого, препарат обладает уникальным свойством блокировать адгезию бактерий к уроэпителию. Парентеральные формы сегодня используются, в основном, для терапии

осложненных острых и хронических инфекций МВП, а также при невозможности перорального приема. Пациентам с рецидивирующими пиелонефритами на фоне гидронефроза, уrolитиаза, послеоперационными инфекционными осложнениями со стороны МВП, при безуспешности предшествующей терапии, а также у неврологических больных с восходящей инфекцией МВП рекомендуется внутримышечное или внутривенное введение фосфомицина в дозах от 4 до 15 г в день; сообщается о высокой - от 71,4% до 83% - клинической и бактериологической эффективности (5, 22, 103, 129, 160, 177, 214, 232, 293).

Вероятно, о безопасности использования фосфомицина во всех возрастных группах, включая детей до года и беременных, можно судить по огромному опыту использования фосфомицина трометамола и кальциевой соли фосфомицина, который накоплен за последние 20 лет. Эти препараты очень эффективны в лечении острых циститов, неосложненных пиелонефритов и бактериурии – клинический и бактериологический успех терапии достигался в 76,6 – 99% случаев (15, 99, 141, 142, 202, 205, 228, 244, 250, 274). К тому же, уровень резистентности к фосфомицину существенно не изменился по сравнению с такими антибиотиками, как аминогликозиды, ко-тримоксазол, нитрофураны и норфлоксацин (53, 142, 238).

Инфекции кожи и мягких тканей

Во многом благодаря уникальным фармакокинетике и спектру активности, потенциал фосфомицина в лечении инфекций кожи и мягких тканей чрезвычайно высок. По данным клинико-экспериментальной работы F. Legatt с соавт. (167), нарушения микроциркуляции, которые всегда имеют место у больных с диабетической стопой и целлюлитом (166), практически никак не сказывались на пенетрации фосфомицина в мягкие ткани. После введения в дозе от 60 до 70 мг/кг тканевые концентрации значительно превышали МПК₉₀ для бактерий с высокой и умеренной чувствительностью к фосфомицину.

По мнению С. Joukhadar с соавт. (144), фосфомицин – оптимальный выбор для терапии инфекций мягких тканей у тяжелых септических больных. Используя технику микродиализа, авторы исследовали тканевую пенетрацию антибиотика после однократного внутривенного введения 8 г препарата. Были определены средние концентрации антибиотика в интерстициальной жидкости и плазме, которые превышали 70 мг/л и сохранялись на высоком уровне в течении 4 часов после введения (для сравнения - МПК₉₀ чувствительных и умеренно-резистентных возбудителей инфекций мягких тканей - *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* от 2 до 64 мг/л).

М. Francois с соавт. (81) сообщают об успешном консервативном лечении детей в возрасте от 2,5 мес. до 13,5 лет с гнойным лимфаденитом, вызванным *S. aureus*, комбинацией цефтаксима с фосфомицином, вводимых внутривенно. Сочетание этих же антибиотиков рекомендуют Р. Aidan с соавт. (3) для консервативного лечения орбитального целлюлита в педиатрической практике. Y. Aujaud с соавт. (16) считают, что одним из показаний для назначения фосфомицина в педиатрии являются инфекции, вызванные полирезистентными стафилококками; рекомендуемые дозировки – 100-200 мг/кг/сутки внутривенно, на 3 введения.

Инфекции костей и суставов

Одно из ранних исследований, подтверждающих эффективность фосфомицина в лечении остеомиелита, проведено J.E. Fernandez-Valencia с соавт. (70), которые

парентерально, в течение 3 недель, вводили фосфомицин в дозе 4-8 г/в сутки. В результате, из 37 пациентов, 23 из которых производились оперативные вмешательства (секвестрэктомии и фистулэктомии), а у 14 тактика была консервативной, клинический успех достигнут у 29 (78%).

По данным V.Hernandez-Casado (122), у 99 больных с различными формами хронического остеомиелита, которые получали фосфомицин, достигнут хороший клинический результат и не развилось ни одного гнойно-септического осложнения. Все больные получали фосфомицин, в режиме 8-16 г /в сутки внутривенно первые 2-4 дня, затем 2-8 г/в сутки внутримышечно следующие 4-6 дней и, наконец, переходили на прием пероральной формы (2-4 г/в сутки), продолжавшийся еще от 2 до 6 дней. В последующем, в фазе ремиссии, у 60 пациентов были выполнены различные хирургические вмешательства, у 39 ограничили только консервативной терапией.

A.Meißner с соавт. (184), на основании изучения концентраций фосфомицина в костной ткани и данных клинической эффективности, обосновали целесообразность его использования в лечении посттравматического остеомиелита. При длительной терапии достигнут хороший клинический результат у 44 из 60 больных; средние концентрации в кости при суточной дозе от 5 до 10 г составляли от 117,1 мг/л до 119,4 мг/л.

O. Badelon с соавт. (18) сообщают о высокой эффективности комбинации фосфомицина (100 мг/кг/сутки) и цефотаксима (100 мг/кг/сутки) у детей с остеомиелитами различной локализации (8 случаев) и септическими артритами (15 случаев). Среди возбудителей костно-суставной инфекции, в основном, преобладали *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*. У 14 пациентов лечение указанной комбинацией продолжали 15 дней, а затем назначали антибиотики для приема per os (еще 3-4 недели), при этом во всех случаях достигнуто клиническое выздоровление без оперативного вмешательства.

J.P. Guggenbichler с соавт. (114) также рекомендуют использовать комбинации фосфомицина с бета-лактамами (в оригинале - цефамандол) для эмпирической терапии гематогенного остеомиелита у детей. Особый интерес, по мнению авторов, представляет тот факт, что, используя фосфомицин, возможна эрадикация возбудителей, в частности, *S.aureus*, расположенных в вакуолях фагоцитов – нейтрофилов и макрофагов, поскольку антибиотик активно проникает внутрь нейтрофилов. Тем самым предупреждается вероятность хронизации и рецидивов инфекции.

R.F. Lucht с соавт. (175) для длительной антимикробной терапии хронического остеомиелита, вызванного *Pseudomonas aeruginosa*, предлагают использовать комбинацию одного из цефалоспоринов (цефсулодин) и фосфомицина, сообщая о клиническом выздоровлении в 73% и об эрадикации возбудителя из очага в 93% случаев.

Клинические исследования подтверждают эффективность фосфомицина при терапии различных гнойных процессов, как мягких тканей, так и костей и суставов, в частности, хронического остеомиелита у детей и взрослых. Очень хороший результат комплексного лечения остеомиелита с использованием данного антибиотика был получен в 54,7% случаев, хороший - в 3,8%, удовлетворительный - в 15,1%, что позволяет рекомендовать фосфомицин в качестве альтернативной терапии заболевания. Дозировки фосфомицина для лечения остеомиелита - от 5 до 10 г внутривенно (3-4 раза в сутки).

Другие инфекции

К настоящему времени доступны данные клинических наблюдений и исследований, демонстрирующие эффективность фосфомицина и его комбинаций с другими антибиотиками в лечении септицемий, вызванных *S. marcescens* у детей, в том числе новорожденных (наиболее эффективной оказалась комбинация гентамицина с фосфомицином; последний вводили в дозе 75 мг/кг в/в 3 раза в сутки), *S. aureus*, в том числе резистентного к клотримазолу (23, 300) и *S. epidermidis* (111).

Из клинических наблюдений описан случай успешной терапии комбинацией фосфомицина с гентамицином эндокардита, вызванного *Haemophilus aphrophilus* (196).

Ряд экспериментальных работ на основании подтвержденной эрадикации патогенов из клапанов сердца и вегетаций указывают на целесообразность клинического применения фосфомицина и его комбинаций с оксациллином, ванкомицином, амикацином и гентамицином при инфекциях эндокарда, вызванных *Streptococcus sanguis*, *E. faecalis*, *S. aureus* и *P. aeruginosa* (251, 252).

По крайней мере, результаты двух исследований позволяют рекомендовать фосфомицин для антибиотикопрофилактики гнойно-септических осложнений в кардиохирургии. По данным одного из них, представленным M. Vergnaud с соавт. (297), введением вместе в месте в вводном наркозом комбинации фосфомицина (60 мг/кг) и пефлоксацина (800 мг) достигали адекватных, превышающих МПК₉₀ в отношении важнейших патогенов-возбудителей послеоперационных осложнений, концентраций антибиотика во все периоды вмешательств на сердце с использованием АИК. Авторы рекомендуют также продолжить введение препаратов в первые сутки после операции (еще 2 дозы). По результатам другой работы, выполненной P. Lebreton с соавт. (165), 5 г фосфомицина в комбинации с пефлоксацином, введенные за 30 мин до кардиохирургического вмешательства, также обеспечивают высокие дозы антибиотика во всех тканях операционной зоны; в послеоперационном периоде введение фосфомицина продолжали в суточной дозе 15 г (5 г в/в 3 р/в сутки) в течение 3 дней. Высокая клиническая эффективность периоперационной антибиотикопрофилактики подтверждается только одним случаем послеоперационной инфекции, вызванной устойчивым как к фосфомицину, так и пефлоксацину *S. aureus*. Как заключают авторы публикаций, фосфомицин является одним из препаратов резерва для периоперационной антибиотикопрофилактики в кардиохирургии, особенно у больных с аллергией на бета-лактамы.

Известно, что тяжелые инфекции у гематологических больных и пациентов с нейтропенией нередко протекают нетипично и крайне упорно; вероятно развитие осложнений. Наибольший опыт по терапии инфекций у данной категории больных накоплен у японских специалистов. Сравнительный анализ различных вариантов антимикробной химиотерапии бактериальных инфекций, вызванных полирезистентной грамотрицательной нозокомиальной флорой, доказал преимущества комбинированной терапии фосфомицином с цефоперазоном/сульбактамом (192). Согласно представленным данным, эффективность составила 66,7% при сепсисе и 75% - при тяжелой инфекции различной локализации; эрадикация возбудителей наблюдалась в 78,6% случаев (291). K. Kitamura с соавт. (148) также сообщают о довольно успешном лечении тяжелой бактериальной инфекции фосфомицином и цефоперазоном/сульбактамом у больных с заболеваниями системы крови. S. Tsuda с соавт. (291) предлагают комбинацию фосфомицина с

имипенемом/циластатином для лечения сепсиса (эффективность достигнута у 60% больных) и тяжелых инфекций (клиническая эффективность в 71,4% случаев) у пациентов с нейтропенией (нейтрофилы периферической крови менее $100/\text{мм}^3$).

Часть 5.

Обобщенный анализ результатов безопасности. Методы оценки безопасности; характер и частота нежелательных явлений; клинически значимые изменения лабораторных показателей; взаимодействия с другими лекарственными средствами; развитие <Синдрома отмены>

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

Для фосфомицина свойственны минимальные токсичность и нежелательные лекарственные реакции. При внутривенном введении отмечались посттрансфузионные флебиты (не более 0,1%) и электролитные нарушения (стоит заметить, что с каждым граммом препарата внутривенно вводится 14,4 mEq (0,33 г) натрия). При внутримышечном введении 7% больных предъявляли жалобы на боли в местах инъекций. К нежелательным лекарственным реакциям, отмечаемых как у больных, принимавших фосфомицин парентерально, так и перорально, следует отнести также эозинофилию, диспепсические расстройства, бессимптомное повышение печеночных трансаминаз, кожные реакции в виде крапивницы (для каждой частота не превышала 0,1-0,2%) и изменения характера стула, преимущественно на фоне использования кальциевой соли или фосфомицина трометамола.

ЭФФЕКТЫ ФОСФОМИЦИНА, НЕ СВЯЗАННЫЕ С БАКТЕРИЦИДНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Когда речь идет об антибиотиках, то важнейшим свойством этих препаратов, без сомнения, является антибактериальное действие. Ряд нежелательных реакций нередко остается за гранью клинического кругозора, но, преуменьшая и нивелируя их, нельзя рассчитывать на эффективное и безопасное лечение.

Препарат обладает целым рядом прочих достоинств, основные из которых: 1) ингибирование адгезии бактерий к эпителиальным клеткам, 2) стимуляция фагоцитоза, 3) иммуномодулирующий эффект, 4) способность проникать в многослойные пленки, так называемые биопленки (*biofilms*), образуемые бактериями на поверхности катетеров и других имплантантов, 5) предупреждение поражения почек и ототоксического эффекта при использовании нефротоксичных препаратов - аминогликозидов, амфотерицина В, полимиксина, ванкомицина, тейкопланина, а также цитопротективное действие, нивелирующее побочные эффекты от использования цисплатина и циклосерина.

- ингибирование адгезии бактерий к эпителиальным клеткам

При воздействии субингибирующих концентраций ряда антибиотиков, таких, как пенициллины, цефалоспорины и азтреонам, бактерии претерпевают некоторые морфологические изменения, в частности, образуются филаменты, способствующие адгезии бактериальной клетки к уроэпителию. Фосфомицин, подобно норфлоксацину, ко-тримоксазолу и ванкомицину, наоборот, препятствует адгезии бактерий; к тому же, субингибирующие концентрации антибиотика снижают продукцию ряда токсинов, продуцируемых кишечной палочкой, например, гемолизина (40, 98, 150). Таким образом, фосфомицин целесообразно

использовать не только для терапии, но и для антибиотикопрофилактики в урологии и предупреждения рецидивов инфекции.

- стимуляция фагоцитоза

В экспериментальной работе W.H Traub (286) показано, что, в отличие от бета-лактамов, фосфомицин активно проникает и аккумулируется внутри фагоцитов в концентрациях, равных или превышающих МПК₉₀ для чувствительных организмов, и оказывает бактерицидное действие на внутриклеточно расположенные формы *S. marcescens*. Р. Perez-Fernandez с соавт. (230) также экспериментально подтвердили, что *S. aureus* разрушаются внутри лейкоцитов, «обработанных» фосфомицином; однако этого не наблюдается после подобной же «обработки» цефотаксимом.

По данным R. Krause с соавт. (153), фагоцитарная активность нейтрофилов увеличивается в присутствии фосфомицина, а C.De Simone с соавт. (54), проведя целую серию опытов *in vitro*, установили, что после экспозиции с цефалоридином, цефалексином, хлорамфениколом, рифампицином, гентамицином и амфотерицином В полностью угнетались хемотаксис и миграция нейтрофилов (очевидно, из-за ингибирования ферментов, участвующих в дыхательном цикле и токсического действия метаболитов антибиотиков), чего не наблюдалось при воздействии даже довольно высоких концентраций фосфомицина.

Иммунизируя кроликов культурой *Salmonella wien*, I. Viano с соавт. (2982) отметили, что более высокие титры специфических антител наблюдались в группе животных, которым непосредственно до иммунизации вводили фосфомицин в таких дозах, чтобы достичь в сыворотке только лишь субингибирующих концентраций антибиотика. Очевидно, это объясняется стимулирующим действием препарата на фагоцитоз и скорейшей активацией специфического звена иммунитета, завершившейся выработкой иммуноглобулинов.

- иммуномодулирующий эффект

Сегодня можно с уверенностью утверждать, что фосфомицин является антибиотиком, способным действовать как иммуномодулятор. Т. Matsumoto с соавт. (181) экспериментально доказали позитивное влияние иммуномодулирующего эффекта антибиотика на течение и исходы сепсиса, вызванного *P.aeruginosa*, у мышей.

Согласно результатам исследований, проведенных J.Honda с соавт. (130), под воздействием фосфомицина происходит супрессия выработки нейтрофилами лейкотриена В4 и, как следствие, снижение секреции IL-8 mRNA орг макрофагами, которая инициируется лейкотриеном В4. Немаловажно заметить, что IL-8 наряду с фактором некроза опухолей (TNF) являются одними из гуморальных факторов, участвующих в развитии гемолитико-уремического синдрома, который развивается у больных с *E.coli* - ассоциированной инфекцией (139).

По данным K.Morikawa с соавт. (198), фосфомицин тормозит пролиферацию В-лимфоцитов и синтез иммуноглобулинов, индуцированные поликлональным митогеном В-клеток, или *Staphylococcus aureus* Cowan 1, а также уменьшает высвобождение интерлейкина-2 (IL-2) из Т-клеток. Активность данного процесса зависит от дозы антибиотика (198). Высказано предположение, что фосфомицин тормозит также и деление Т-лимфоцитов (199). В свете этих сведений

немаловажным представляется тот факт, что фосфомицин не блокирует антигенную презентацию при Т- и В-клеточных взаимодействиях.

S.lda с соавт (132) серией экспериментов *in vitro* доказали, что фосфомицин способен тормозить высвобождение гистамина из базофилов периферической крови, индуцированное IgE, то есть оказывает антиаллергическое действие.

Клиническое значение перечисленных выше иммуномодулирующих свойств антибиотика, вероятно, еще до конца не выяснено. Однако есть ряд работ, указывающих на возможность применения фосфомицина у больных бронхиальной астмой для снижения доз стероидов (203).

Экспериментально доказано, что фосфомицин изменяет течение острой фазы воспалительного ответа: угнетает синтез и высвобождение ряда биологически-активных веществ и медиаторов иммунного ответа, таких, как фактор некроза опухолей (TNF), интерлейкины IL-1 альфа и IL-1 бета, а также колоние-стимулирующего фактора нейтрофилов (GM-CSF); наоборот, стимулирующий эффект наблюдается в отношении IL-6 и IL-10 (наибольшее влияние на синтез этих интерлейкинов оказывают концентрации фосфомицина в диапазоне от 1,6 до 40 мг/л) (180, 200). По данным S.Ishizaka с соавт. (136), фосфомицин воздействует на иммунные клетки воздействие аналогично TGF-бета, или мультифункционального фактора роста – бета. Очевидно, подобные эффекты предупреждают хронизацию инфекционного процесса, а также «совершенствуют» антимикробную терапию у больных с нарушениями иммунитета.

- способность проникать в многослойные бактериальные структуры - биопленки

Лишь только некоторые антибиотики - фосфомицин, тейкопланин, макролиды и некоторые фторхинолоны способны проникать в биопленки, образуемые на катетерах и эндопротезах, и тем самым оказывать бактерицидное действие не только на поверхности, но и в глубине, чем обеспечивается высокая клиническая эффективность и предупреждение рецидивов. Это свойство фосфомицина подробно изучено при инфекциях мочевыводящих путей; большая эффективность наблюдается при сочетании двух антибиотиков, способных проникать в биопленки, например, фосфомицина и фторхинолона (156). K. Modem с соавт. (194) отмечено, что фосфомицин, кардинальным образом изменяя морфологию бактериальной клетки и, самое главное, структуру мембраны, а, следовательно, и многослойных микробных ассоциаций, образующих биопленки, делает их уязвимыми и проницаемыми для других антибиотиков. Очевидно, это один из механизмов синергизма фосфомицина и офлоксацина при эрадикации *P.aeruginosa*.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФОСФОМИЦИНА С ДРУГИМИ АНТИБИОТИКАМИ

Для фосфомицина описаны синергидный и аддитивный эффекты, особенно в комбинациях с антибиотиками, чье антимикробное действие также связано с нарушением синтеза структурных единиц бактериальной клетки (табл.2).

Таблица 2 . Взаимодействие фосфомицина с антибиотиками других групп и его влияние на антимикробную активность в отношении определенных возбудителей (по M.Gobernado, 2003; с изменениями).

Антибиотик	Микроорганизмы	Эффекты
Пенициллин ^{33, 146}	<i>S. aureus</i>	S
	<i>N. meningitidis, S. pneumoniae</i>	S S
Ампициллин ³³	<i>S. aureus E. coli</i>	S S
Метициллин ¹⁴⁶	<i>S. aureus</i>	S-A
Оксациллин ^{62, 71}	<i>S. aureus</i>	S
	<i>S. epidermidis, E. faecalis</i>	S S
Мезлоциллин ²⁹²	<i>P. aeruginosa, S. marcescens</i>	S S
Пиперациллин ²¹⁵	<i>P. aeruginosa</i>	S-A
Пиперациллин/тазобактам ²¹⁵	<i>P. aeruginosa, S. marcescens</i>	S S
	<i>S. aureus</i>	S
Цефалотин ⁷⁸	<i>S. aureus</i>	S
Цефамандол ²³⁶	<i>S. aureus</i>	S
Цефокситин ²⁹²	<i>P. aeruginosa, S. marcescens</i>	S S
Цефметазол ²⁹⁴	<i>S. aureus</i>	S
Цефотаксим ²⁹⁴	<i>S. aureus</i>	S
	<i>S. epidermidis, E. faecalis, S. pneumoniae</i>	S S S
Цефазолин ⁷⁸	<i>S. aureus</i>	S
Цефоперазон ²⁷⁸	<i>P. aeruginosa, S. aureus</i>	S S
Цефопераз./сульбактам ²²⁰	<i>P. aeruginosa, S. aureus</i>	S-A S-A
Цефсулодин ^{225, 278}	<i>P. aeruginosa</i>	S
Цефтазидим ^{225, 278}	<i>P. aeruginosa</i>	S-A-I
Цефепим ^{225, 278}	<i>P. aeruginosa</i>	S
Азтреонам ^{225, 278}	<i>P. aeruginosa</i>	S
Имипенем ^{80, 260}	<i>S. aureus, S. epidermidis,</i>	S-A-I S
	<i>K. pneumoniae, P. aeruginosa</i>	S S-A-I

Меропенем ⁸⁰	<i>P. aeruginosa</i>	S
Фузидиевая к-та ²⁶⁰	<i>S. aureus</i>	A-I
	<i>S. epidermidis</i>	S-A
Ванкомицин ⁹³	<i>S. aureus</i>	A-S-I
	<i>S. epidermidis</i>	A-I
Тейкопланин ^{55, 247, 248}	<i>S. aureus, E. faecalis</i>	S S
Даптомицин ^{55, 247, 248}	<i>S. aureus, E. faecalis</i>	S S
Стрептомицин	<i>S. aureus, E. coli</i>	A-S
		S
	<i>P. aeruginosa</i>	A-S
Гентамицин ²²⁵	<i>S. aureus</i>	A-S-I
	<i>E. faecalis</i>	A-S
	<i>S. marcescens</i>	A-S
	<i>P. aeruginosa</i>	S-A
Нетилмицин ⁵⁰	<i>S. aureus</i>	A-S
Амикацин ⁵⁰	<i>S. aureus</i>	A-S-I
Мидекамицин ²⁹²	<i>P. aeruginosa</i>	S
Рифампицин ²³⁹	<i>S. aureus</i>	AN-I-S
	<i>S. epidermidis</i>	S
	<i>E. faecalis</i>	S
Ципрофлоксацин ³⁰⁵	<i>S. aureus</i>	S
	<i>S. epidermidis</i>	S
	<i>E. faecalis</i>	S
	<i>P. aeruginosa</i>	S-A-I
Офлоксацин ³⁰⁵	<i>S. aureus</i>	S-A
	<i>E. faecalis</i>	S
Левифлоксацин	<i>P. aeruginosa</i>	S-A
Пефлоксацин ³⁰⁵	<i>S. aureus</i>	A-S-I
	<i>E. faecalis</i>	S
Спарфлоксацин	<i>S. aureus</i>	S
S – синергидное действие A – аддитивное действие I – индифферентно An - антагонизм		

Как видно из таблицы, результатом большинства комбинация являются синергидный и/или аддитивные эффекты. Между тем, в отношении некоторых штаммов может вообще не наблюдаться никакого эффекта (например, комбинации ципрофлоксацин+фосфомицин или цефтазидим+фосфомицин в отношении некоторых изолятов синегнойной палочки). Исключение составляет комбинация рифампицин+фосфомицин – описан антагонизм действия антибиотиков против *S.aureus* (78, 239, 240).

ВАЖНЕЙШИЕ АСПЕКТЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ БАКТЕРИЙ К ФОСФОМИЦИНУ

Приобретенная резистентность бактерий к фосфомицину обусловлена либо модификацией собственного генома микробной клетки (хромосом), либо приобретением новых генов детерминант резистентности, передаваемых с плазмидами. В первом случае биохимический механизм резистентности определяется связыванием находящегося в периплазматическом пространстве антибиотика с глутатионом при участии особого фермента – фосфомицин-глутатион-S-трансферазы, в результате чего происходит его инактивация (95). Этот механизм формирования устойчивости характерен как для грамположительных, так для грамотрицательных бактерий - *S. aureus*, стрептококков групп А и В, *E. coli*, *S. enteritidis* и *Shigella flexneri* (96-103).

Отмечено также, что колонии кишечной палочки, устойчивой к фосфомицину, характеризуются медленным ростом, особой биохимией и меньшей вирулентностью (118, 296, 301). Резистентные штаммы *S. enteritidis* в тысячи раз менее вирулентны в экспериментах in-vivo, чем исходные, чувствительные к фосфомицину, штаммы (157). Подобное снижение вирулентности, обусловленное нарушениями усвоения углеводов бактериальной клеткой, описано для резистентных к фосфомицину штаммов *S. flexneri* и *Salmonella typhimurium*, в геноме которых определяются изменения (мутации) в районе *purC* и *pstI* (45, 96).

С приобретением новых генов детерминант резистентности изменяется, в первую очередь, проницаемость клеточных мембран бактерий к фосфомицину. Найдены и описаны плазмиды и транспозоны, обуславливающие резистентность ряда штаммов *E. coli* (pOU900 (109)), *S. marcescens* (pPI1843, Tn2921 (90, 210, 211)), *S. aureus* (Tn554 (46)); бактерии, получившие данные детерминанты, устойчивы как к метициллину, так и к фосфомицину), *S. epidermidis* (pIP1842), выделенных в клинических условиях.

Также описан довольно редкий механизм приобретенной резистентности, обусловленный инактивацией молекулы фосфомицина при участии фермента С-Р-лиазы, который встречается среди *Pseudomonas* spp. и в культуре *B. megaterium* (241).

Эволюция резистентности к фосфомицину

В отличие от других антибиотиков, широко применяемых в клинике и для которых проблема устойчивости стоит крайне остро, для фосфомицина тревога по этому поводу скорее сдержанная, если не актуальная. Подтверждением этого утверждения может быть целый ряд клинико-бактериологических исследований. Так, по данным D.Damaso с соавт. (49) и M.Gobernado (105), при анализе около 15000 штаммов, изолированных в различных медицинских центрах Испании в период с 1972 по 1975 гг, не было выявлено роста количества резистентных бактерий даже среди таких возбудителей, как *Serratia* spp., *Klebsiella* spp. и индолположительных штаммов *Proteus* spp. Более позднее исследование, проведенное в педиатрическом ОРИТ в 1988 году, также

демонстрирует стабильность в чувствительности к фосфомицину таких важнейших нозокомиальных возбудителей, как *P. aeruginosa* и *E. faecalis* (295).

При анализе чувствительности метициллин-резистентных *S. aureus* (106 штаммов из 21 страны) резистентными к фосфомицину были 22% штаммов, тогда как к триметоприму - 69%, к рифампицину – 39%, макролидам и аминогликозидам - более 90%. Более активными, чем фосфомицин, оказались гликопептиды, фузидиевая кислота, бацитрацин и мупироцин (176).

По данным E.N.Schmid, из 332 штаммов *S. aureus*, изолированных в одном из ОРИТ, 60% были устойчивы к метициллину, гентамицину и ципрофлоксацину с высокой (более 80%) чувствительностью к фосфомицину (259). Обладающий полирезистентностью к большинству антибиотиков так называемый «иберийский» штамм *S. aureus* (носитель подвижного генетического элемента SCCmec, в состав которого входит ген *mecA*, ответственный за синтез пенициллин-связывающего белка, а также с геномом, модифицированным транспозоном Tn554), широко распространившийся в некоторых странах Европы, оказался чувствительным к фосфомицину, наряду с гликопептидами, ко-тримоксазолом и фузидиевой кислотой (179). Другой пример – из 133 метициллин-резистентных штаммов *S. aureus*, выделенных в одной из больниц Барселоны, только 1,2% оказались нечувствительными к фосфомицину (56).

F. Allergerger с соавт. (6) в серии экспериментов *in-vitro* продемонстрировали высокую активность (95%) фосфомицина в отношении ванкомицин-резистентных *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. gallinarum* и *E. casseliflavus* фенотипов VanA, VanB, VanC1 и VanC2.

Среди 35 штаммов пневмококков, изолированных от больных бактериальным менингитом, резистентными к пенициллину, ко-тримоксазолу и хлорамфениколу оказались 48,6%, 45,7% и 30%, соответственно; промежуточную чувствительность к цефотаксиму проявляло 14,3% из выделенных *S. pneumoniae*, тогда как к фосфомицину резистентность составила лишь 6,9% (42).

Известно, что важнейшие возбудители нозокомиальных инфекций – это грамотрицательные аэробы, которые также являются основными возбудителями инфекций мочевыводящих путей.

По данным F.Bert с соавт. (29), на основании оценки чувствительности 1367 штаммов *P. aeruginosa*, выделенных от пациентов ОРИТ за 2 года, к таким антисинегнойным антибиотикам, как тикарциллин, пиперациллин, цефтазидим, имипенем и амикацин, отмечен прогрессивный рост количества устойчивых штаммов, тогда как чувствительность к фосфомицину оставалась довольно стабильной.

Согласно J.A. Garcia-Rodriguez с соавт (92), данные мультицентрового исследования, проведенного в Испании, в ходе которого было изучено 1371 штаммов аэробных грамотрицательных бактерий, выделенных из различных очагов инфекции, демонстрируют высокую – свыше 90% - чувствительность *E. coli* к фосфомицину; этот же показатель для других важнейших возбудителей - *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis* и *Enterobacter* spp. – составил выше 70%. Устойчивыми оказались *Acinetobacter* spp., а также отмечен рост числа штаммов *P. aeruginosa*, резистентных к данному антибиотику.

Показательны результаты исследования, проведенные R.Daza с соавт. (51), которые проанализировали 13744 штамма кишечной палочки, выделенных от больных с инфекцией мочевыводящих путей. 99% из них оказались чувствительными к фосфомицину, тогда как устойчивость к

амоксциллину/клавуланату, ко-тримоксазолу и ципрофлоксацину составила 37%, 33% и 22%, соответственно.

P.C. Fuchs с соавт. (84) изучили чувствительность к фосфомицину таких распространенных патогенов, как кишечная палочка и энтерококки, выделенных от больных с уроинфекцией из различных медицинских центров Северной Америки. Фосфомицин оказался активен в отношении более, чем 95% штаммов.

Результаты другого многоцентрового исследования, проведенного во Франции, также подтверждают высокую активность фосфомицина в отношении важнейших уропатогенов - 99,1% (107).

Согласно данным, полученным в ходе международного многоцентрового проекта Eco-Sens (участвовало 252 центра из 17 стран, было изолировано 3278 штаммов уропатогенов), доля *E.coli* среди всех возбудителей инфекций МВП составила 77%, из которых чувствительными к фосфомицину оказалось более 97% (для сравнения, устойчивыми к амоксициллину/клавуланату было 26,7% штаммов и 14,7% - к ципрофлоксацину).

И, наконец, многоцентровое исследование резистентности к антибиотикам важнейших уропатогенов, которое проводилось в России (АРМИД-2000), выявило высокий уровень устойчивости *E.coli* к амоксициллину (31-67,6%) и ко-тримоксазолу (17,2-45,9%) и высокую (0% резистентных штаммов) чувствительность к фосфомицину (276).

В таблице 6 приводятся данные M. Gobernado (101) по динамике активности фосфомицина в отношении ряда важнейших возбудителей инфекционных заболеваний.

Таблица 6. Динамика активности фосфомицина в отношении важнейших возбудителей инфекционных заболеваний (101).

Микроорганизмы	Годы/% чувствительных штаммов					
	1973	1977	1981	1985	1992	2002
<i>S. aureus</i>	88	97	94	96	91	94
<i>E. faecalis</i>	90	96	90	84	87	89
<i>E. coli</i>	84	96	95	98	98	99
<i>Klebsiella</i> spp.	79	80	86	90	85	87
<i>Enterobacter</i> spp.	44	76	75	77	70	68
<i>S. marcescens</i>	97	99	88	85	85	87
<i>Salmonella</i> spp.	99	99	96	97	99	99
<i>P. mirabilis</i>	82	71	79	86	86	87
<i>M. morgani</i>	40	33	42	45	36	37
<i>P. aeruginosa</i>	71	86	73	69	68	77

Таким образом, на основании изложенных выше аргументов можно с уверенностью утверждать, что, несмотря на растущую во многих странах мира, во многих лечебных центрах проблему микробной резистентности к антимикробным препаратам, фосфомицин сохраняет *status quo* и может с уверенностью назначаться врачами для терапии самых различных инфекционных процессов,

вызванных «проблемными» возбудителями и, в первую очередь, *E.coli*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, коагулаза-негативными стафилококками, *E. faecalis*. Активность этого антибиотика не изменилась существенным образом за более, чем 30-ти летнюю эволюцию его использования.

Список литературы:

1. Adenis J.P., Denis F., Franco J.L., Mounier M. Etude de la penetration intraoculaire de la fosfomycine chez l'homme et chez le lapin. *J Fr Ophtalmol* 1986; 9: 533-537.
2. Adenis J.P., Franco J.L., Mathon C., Peigne G., Denis F. Etude du passage intra-oculaire de la fosfomycine chez l'homme et chez le lapin. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1987; 87: 1415-1418.
3. Aidan P., Francois M., Prunel M., Narcy P. Orbital cellulitis in children. *Arch Pediatr.* 1994 Oct;1(10):879-85.
4. Ales J.M. Evolution of sensitivity to fosfomycin at Jimenez Diaz Foundation. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 94-98.
5. Aliona A., Diaz-Cabrera J.A., Manchado P. Fosfomycin in chronic urinary infections. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 267-274.
6. Allererger F., Klare I. In vitro activity of fosfomycin against vancomycin-resistant enterococci. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 211-217.
7. Altes Gutierrez A., Rodriguez-Moriega A. In vitro sensitivity of anaerobic bacteria to fosfomycin. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 51-57.
8. Alvarez S., Jones M., Berk S.L. In vitro activity of fosfomycin, alone and in combination, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 689-690.
9. Alzugaray R., Gonzalez M.A., Hevia M.A., Landeras E., Mendoza M.C. *Yersinia enterocolitica* O:3. Antimicrobial resistance patterns, virulence profiles and plasmids. *New Microbiol* 1995; 18: 215-22.
10. Andaker L., Burman L.G., Eklund A. et al. Fosfomycin/metronidazole compared with doxycycline/metronidazole for the prophylaxis of infection after elective colorectal surgery. A randomised double-blind multicentre trial in 517 patients. *Eur J Surg.* 1992; 158: 181-185.
11. Andaker L., Hojer H., Kihlstrom E., Lindhagen J. Stratified duration of prophylactic antimicrobial treatment in emergency abdominal surgery. Metronidazole-fosfomycin vs. metronidazole-gentamicin in 381 patients. *Acta Chir Scand* 1987; 153: 185-192.
12. Andaker L., Kling P.A., Burman L.G. Antibiotic consumption and faecal bacterial susceptibility in surgical in-patients. *Acta Chir Scand* 1987; 153:411-416.
13. Andrews J.M., Baquero F., Beltran J.M. et al. International collaborative study on standardization of bacterial sensitivity to fosfomycin. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12: 357-361.
14. 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; 40: 393-399.
15. Arione R., Fontana P. Single-dose treatment of lower urinary tract infections with fosfomycin trometamol: Preliminary experiences. *Chemioterapia* 1987; 6: 295-298.
16. Aujard Y., Bingen E. *Presse medicale* 1997; 26(1): 39-44.
17. Bacardi R., Tornos J., Moga I., Marti N., Alomar P., Gaztelurrutia L., Villalonga C. Treatment of respiratory infections with fosfomycin. *Chemotherapy.* 1977;23 Suppl 1:343-7.
18. Badelon O., Bingen E., Sauzeau C., Lambert-Zechovsky N., de Ribier A., Bensahel, H. Choix de l'antibiotherapie de premiere intention dans le traitement des infections osseuses et articulaires de l'enfant. *Pathol Biol Paris* 1988; 36: 746-749.
19. Baquero F., Canedo E., Rodriguez A., Jaso E. Enteropathogenic *Escherichia coli* gastroenteritis in premature infants and children treated with fosfomycin. *Arch Dis Child* 1975; 50: 367-372.
20. Baquero F., Hortelano J.G., Navarro M. et al. Antibiotherapy of *Serratia marcescens* septicemia in children. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 416-422.
21. Baquero F., Lopez-Brea M., Valls A., Canedo T. Fosfomycin and plasmidic resistance. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 133-140.
22. Barnett J.A., Southern P.M. Jr, Luby J.P., Sanford J.P. Efficacy of phosphonomycin in treatment of urinary-tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1969; 9: 349-351.
23. Baron D., Touze M.D., Tasseau F., Reynaud A., Derriennic M., Courtieu A.L. Comparaison entre fosfomycine-penicilline M et penicilline M-gentamicine. A propos de 35 infections severes a *Staphylococcus aureus* meticilline-sensibles. *Rev Med Interne* 1987; 8: 109-114.
24. Barry A.L., Fuchs P.C. In vitro susceptibility testing procedures for fosfomycin trometamol. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1235-1238.
25. Bergan T. Pharmacokinetic comparison between fosfomycin and other phosphonic acid derivatives. *Chemotherapy* 1990; 36 (Suppl. 1): 10-18.
26. Bergan T., Thorsteinsson S.B., Albin E. Pharmacokinetic profile of fosfomycin trometamol. *Chemotherapy* 1993; 39: 297-301.
27. Bergogne-Berezin E., Muller-Serieys C., Joly-Guillou M.L., Dronne N. Trometamol-fosfomycin (Monuril) bioavailability and food-drug interaction. *Eur Urol* 1987; 13 (Suppl. 1): 64-68.
28. Berner R., Heinen F., Pelz K., van Velthoven V., Sauer M., Korinthenberg R. Ventricular shunt infection and meningitis due to *Bacillus cereus*. *Neuropediatrics* 1997; 28: 333-334.
29. Bert F., Bruneau B., Lambert-Zechovsky N., Branger C. Etude epidemiologique de la sensibilite aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa*. *Pathol Biol Paris* 1994; 42: 491-467.
30. Berthelot G., Bergogne-Berezin E., Kafe H., Daumal M., Gillon J. Etude de la penetration de la fosfomycine dans les secrections bronchiques. *Pathol Biol Paris* 1983; 31: 519-521.
31. Bohler J., Donauer J., Keller F. Pharmacokinetic principles during continuous renal replacement therapy: Drugs and dosage. *Kidney Int* 1999; 56 (Suppl. 72): 24-28.
32. Bonora V., Lozano C., Santos M., Paz M., Baguena J., Gobernado M. Fosfomycin in treatment of respiratory bacterial infections. *Chemotherapy.* 1977;23 Suppl 1:337-41.
33. Borowski J., Linda H. Combined action of fosfomycin with beta-lactam and aminoglycoside antibiotics. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 82-85.
34. Bouchet J.L., Albin H., Quentin C. Pharmacokinetics of intravenous and intraperitoneal fosfomycin in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1988; 29: 35-40.
35. Bouchet J.L., Quentin C., Albin H., Vincon G., Guillon J., MartinDupont, P. Pharmacokinetics of fosfomycin in hemodialyzed patients. *Clin Nephrol* 1985; 23: 218-221.
36. Boulard G., Quentin C., Scontrini G., Dautheribes M., Pouquet P., Sabathie M. Traitement des ventriculites a *Staphylococcus epidermidis* sur materiel par l'association fosfomycine-aminoside. Evolution des taux ventriculaires de fosfomycine. *Pathol Biol Paris* 1983; 31: 525-527.

37. Brines J., Escribano A., Bori J.V., Colomer J. Fosfomycin in infantile acute gastroenteritis. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 304-309.
38. Buhner C., Atzpodien J., Oz S., Henze G. Fosfomycin does not reduce cytostatic activity of cis-platinum against human osteosarcoma cell Unes in vitro. *Pediatr Hematol Oncol* 1991; 8: 243-249.
39. Cadorniga R., Diaz-Fierros M., Olay T. Pharmacokinetic study of fosfomycin and its bioavailability. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 159-174.
40. Carlone N.A., Borsotto M., Cuffini A.M., Savoia D. Effect of fosfomycin trometamol on bacterial adhesion in comparison with other chemotherapeutic agents. *Eur Urol* 1987; 13 (Suppl. 1): 86-91.
41. Chalet L., Miller T.W., Goegelman R.T., Kempf A.J., Wolf F.J. Phosphonomycin: Isolation from fermentation sources. *J Antibiot Tokyo* 1970; 23: 336-347.
42. Chomarat M., Fredenucci I., Barbe G. et al. Observatoire RhoneAlpes du pneumocoque en 1999: 35 cas de meningites. *Pathol Biol (Paris)* 2002; 50: 595-598.
43. Christensen B.G., Leanza J., Beattie T.R. Phosphonomycin: Structure and synthesis. *Science* 1969; 166: 123-125.
44. Cohen R., de La Rocque F., Varon E., Geslin P. Antibiotherapy as first choice in infectious meningitis. *Pediatric*. 1993;48(1):37-49.
45. Cordaro J.C., Melton T., Stratis J.P. et al. Fosfomycin resistance: Selection method for infernal and extended deletions of the phosphoenolpyruvate: sugar phosphotransferase genes of *Salmonella typhimurium*. *J Bacteriol* 1976; 128: 785-793.
46. Corso A., Santos I., Aires de Sousa M., Rossi A., de Lencastre H. Spread of a methicillin-resistant and multiresistant epidemic clone of *Staphylococcus aureus* in Argentina. *Microb Drug Resist* 1998; 4: 277-288.
47. Crocchiolo P. Single-dose fosfomycin trometamol versus multipledose co-trimoxazole in the treatment of lower urinary tract infections in general practice. Multicenter Group of General Practitioners. *Chemotherapy* 1990; 36 (Suppl. 1): 37-40.
48. Dalet F., Bade G., Roda M. Pharmacokinetics of fosfomycin during hemodialysis. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 210-216.
49. Damaso D., Moreno-Lopez M., Martinez-Beltran J. Evolution of sensitivity to fosfomycin in bacteria isolated in 1973, 1974 and 1975 in the Servicio de Microbiologia y Epidemiologia of the 'Clinica Puerta de Hierro', Madrid. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 104-111.
50. David C., Chaste A., Saison C., Combremont A.G. Activite in vitro des associations de la netilmicine et de l'amikacine avec la fosfomycine et la pefloxacin sur trente et une souches de *Staphylococcus aureus* meticilline-resistentes heterogenes. *Pathol Biol Paris* 1988; 36: 608-612.
51. Daza R., Gutierrez J., Piedrola G. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18: 211-215.
52. De Bels D., Korinek A.M., Bismuth R., Trystram D., Coriat R., Puybasse L. Empirical treatment of adult postsurgical nosocomial meningitis. *Acta Neurol (Wien)* 2002; 144: 989-995.
53. De Ceceo L., Ragni N. Urinary tract infections in pregnancy: Monuril single-dose treatment versus traditional therapy. *Eur Urol* 1987; 13 (Suppl. 1): 108-113.
54. De Simone C., Manganaro M., Meli D., Ricca D., Capozzi C. Influenza degli antibiotici sulla migrazione leucocitaria. *Boil Ist Sieroter Milan* 1980; 59: 612-618.
55. Debbia E., Pesce A., Schito G.C. In vitro interactions between teicoplanin and other antibiotics against enterococci and staphylococci. *J Hosp Infect* 1986; (Suppl. A): 73-77.
56. Del Valle O., Trincado P., Martin M.T., Gomez E., Cano A., Vindel A. Prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina fagotipo 95 en los Hospitales Vali d'Hebron de Barcelona. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999; 17: 498-505.
57. Dette G.A., Knothe H., Schonenbach B., Plage G. Comparative study of fosfomycin activity in Mueller-Hinton media and in tissues. *J Antimicrob Chemother* 1983; 11: 517-524.
58. Drobnic L., Quiles, M., Rodriguez A. A study of the levels of fosfomycin in the cerebrospinal fluid in adult meningitis. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 180-188.
59. Drugeon H., Courtieu A.L. Il ruolo dei mezzi di coltura sulla sensibilita alia fosfomicina di ceppi di germi Gram-negativi e loro mutanti resistenti. L'influenza del glucosio-6-fosfato. *Minerva Med* 1978; 69: 4055-4060.
60. Drugeon H.B., Cailion J., Juvin M.E. In-vitro antibacterial activity of fusidic acid alone and in combination with other antibiotics against methicillin-sensitive and -resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34: 899-8907.
61. Drugeon H.B., Courtieu A.L. The role of culture media on the fosfomycin sensitivity of six *Serratia* strains and their resistant mutants. *Chemotherapy* 1982; 28: 345-350.
62. Duez J.M., Kohli E., Pechinot A., Tremieux J.C., Kazmierczak A. Associaions entre la fosfomycine et l'oxacilline ou le cefotaxime chez les staphylocoques meticilline-resistants et les enterocoques. *Pathol Biol Paris* 1983; 31: 515-518.
63. Etienne J., Gerbaud G., Courvalin P., Fleurette J. Plasmid-mediated resistance to fosfomycin in *Staphylococcus epidermidis*. *FEMS Microbiol Lett* 1989; 52: 133-137.
64. Etienne J., Gerbaud G., Fleurette J., Courvalin P. Characterization of staphylococcal plasmids hybridizing with the fosfomycin resistance gene fosB. *FEMS Microbiol Lett* 1991; 68: 119-122.
65. Falkinham J.O., Curtiss R. Isolation and characterization of conjugation-deficient mutants of *Escherichia coli* K-12. *J Bacteriol* 1976; 126: 1194-1206.
66. Farago E., Kiss I.J., Nabradi Z. Serum and lung tissue levels of fosfomycin in humans. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1980; 18: 554-558.
67. Farina C., Boiron P., Goglio A., Provost, F. Human nocardiosis in northern Italy from 1982 to 1992. Northern Italy Collaborative Group on Nocardiosis. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 23-27.
68. Fernandez-Lastra, C., Marino, E.L., Dominguez Gil, A., Taberero, J.M., Gonzalez Lopez, A., Yuste M. The influence of uremia on the accessibility of phosphomycin into interstitial tissue fluid. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25: 333-338.
69. Fernandez-Lastra C., Marino E.L., Dominguez-Gil A., Taberero J.M., Grande-Villoria J. Pharmacokinetics of phosphomycin during haemofiltration. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17: 477-480.
70. Fernandez-Valencia J.E., Saban T., Canedo T., Olay T. Fosfomycin in osteomyelitis. *Chemotherapy* 1976; 22: 121-134.
71. Ferrara A., Dos Santos C., Cimbro M., Gialdroni-Grassi G. Effect of different combinations of sparfloxacin, oxacillin, and fosfomycin against methicillin-resistant staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 535-537.
72. Ferreres L., Paz M., Martin G., Gobernado M. New studies on placental transfer of fosfomycin. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 175-179.
73. Ferreres, L., Paz, M., Roman, J., Llopis, A., Gobernado, M. Placental transfer of fosfomycin. *Gynecol Invest* 1974; 5: 65-72.
74. Figueredo V.M., Neu H.C. Synergy of ciprofloxacin with fosfomycin in vitro against *Pseudomonas* isolates from patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22: 41-50.
75. Figueroa J., Baquero G., Otal C., Rodriguez A. Treatment of typhoid fever with fosfomycin alone and associated to chloramphenicol or ampicillin. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 365-377.
76. Foltz E.L., Wallick H., Rosenblum C. Pharmacodynamics of phosphonomycin after oral administration in man. *Antimicrob Agents Chemother* 1969; 9: 322-326.

77. Forestier F, Salvagnet-Bouccara A., Leveques D. et al. Ocular penetration kinetics of fosfomycin administered as a one-hour infusion. *Eur J Ophthalmol* 1996; 6: 137-142.
78. Fosse T, David M.F, Duluc F, Darmusey D., Tamalet C., Toga B. Etude in vitro de l'association cefamandole-fosfomycine vis-a-vis de souches cliniques de staphylocoques melhicilline-resistants. *Pathol Biol Paris* 1984; 32: 528-531.
79. Fosse T., Appert A., Delpech D., Laffont C. Activite in vitro de l'acide fusidique en association avec differents antibiotiques vis-a-vis de Staphylococcus epidermidis. *Pathol Biol Paris* 1988; 36: 621-625.
80. Fosse T., David M.F., Duluc F. Etude in vitro de l'association imipenem-fosfomycine vis-a-vis de souches cliniques de staphylocoques. *Pathol Biol Paris* 1986; 34: 1055-1059.
81. Francois M, Mariani-Kurkdjian P, Elbakkouri W, Bingen E. Suppurative cervical lymphadenitis in children. Review of 45 patients. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 2004 Apr;121(2):110-4.
82. Friedrich H., Engel E., Potel J. Fosfomycin levels in the cerebrospinal fluid of patients with and without meningitis. *Immun Infekt* 1987; 15: 98-102.
83. Frossard M., Joukhadar C., Erovic B., et al. Distribution and antimicrobial activity of fosfomycin in the interstitial fluid of human soft tissues. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 Oct;44(10):2728-32.
84. Fuchs PC., Barry A.L., Brown S.D. Fosfomycin tromethamine susceptibility of outpatient urine isolates of Escherichia coli and Enterococcus faecalis from ten North American medical centres by three methods. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 137-140.
85. Fukuyama M., Furuhashi K., Oonaka K., Hara T., Sunakawa K. Antibacterial activity of fosfomycin against the causative bacteria isolated from bacterial enteritis. *Jpn J Antibiot* 2001; 53: 522-531.
86. Gallardo A., Saez J.M., Enriquez G. et al. Surgical suppurating infections and surgical abdominal infections treated with fosfomycin. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 392-398.
87. Gallego A., Marin B., Rodriguez A. Farmacodinamia de la fosfomicina I. Estudios en animales. *Actas XII Reunion Soc Esp Cienc Fisiol, Santiago de Compostela* 1970; 225-228.
88. Gallego A., Rodrigues A., Mata J.M. Farmacodinamia de la fosfomicina II. Estudios en el hombre. *An Inst Farmac Esp* 1971; 20: 403-418.
89. Gallego A., Rodriguez A., Mata J.M. Fosfomycin: Pharmacological studies. *Future trends in Chemotherapy. Drugs of Today* 1974; 10 (Suppl.): 161-168.
90. Garcia Lobo J.M., Leon J., Navas J., Ortiz J.M. Cloning and expression in minicells of the determinant of resistance to fosfomycin from the transposon Tn2921. *Plasmid* 1984; 11: 243-247.
91. Garcia J.A., Prieto J., Saenz M.C., Sanchez J.E. Sensitivity of Bacteroidaceae to fosfomycin. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 45-50.
92. Garcia-Rodriguez J.A., Trujillano-Martin I., Baquero F. et al. In vitro activity of fosfomycin trometamol against pathogens from urinary tract infections: A Spanish multicenter study. *J Chemother* 1997; 9: 394-402.
93. Gatermann S., Schulz E., Marre R. The microbiological efficacy of the combination of fosfomycin and vancomycin against clinically relevant staphylococci. *Infection* 1989; 17: 35-37.
94. Gayral J.P., Albertini M.T., Gallice E., Olleon M. Sensibilite a 27 antibiotiques de 858 souches de staphylocoques. *Pathol Biol Paris* 1986; 34: 368-371.
95. Georgopoulos A. Aktivität von Fosfomycin in Kombination mit Ampicillin, Gentamicin, Moxifloxacin, Vancomycin und Teicoplanin gegenüber Enterokokken mittels Bioscreen-C-Analyzer. *Antib. Monitor.* 2000: 5-6.
96. Gershanovich V.N., Umiarov A.M., Burd G.I., Bol'shakova T.N., Lycheva T.A. Shigella flexneri mutation giving rise to the appearance of fosfomycin-resistant avirulent forms with disordered carbohydrate utilization. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 1980; 11: 83-88.
97. Gevaudan M.J., Mallet M.N., Charrel J., Dalmas N., Gulian C., Gevaudan P. Cinétique de l'activité antibactérienne de la fosfomycine. *Ann Biol Clin Paris* 1979; 37: 327-330.
98. Gismondo M.R., Drago L., Fassina C., Garlaschi M.L., Rosina M., Lombardi A. Escherichia coli: Effect of fosfomycin trometamol on some urovirulence factors. *J Chemother* 1994; 6: 167-172.
99. Gismondo M.R., Romeo M.A., Lo-Bue A.M., Chisari G., Nicoletti G. Microbiological basis for the use of fosfomycin trometamol as single-dose therapy for simple cystitis. *Chemioterapia* 1986; 5: 278-282.
100. Glamkowski E.J., Gal G., Purick R., Davidson A.J., Sletzing M. A new synthesis of the antibiotic phosphonomycin. *J Org Chem* 1970; 35: 3510-3512.
101. Gobernado M. Fosfomycin. *Rev Esp Quimioter.* 2003;16(1):15-40
102. Gobernado M, Garcia J., Santos M., Panadero J., Diosdado N. Renal insufficiency and fosfomycin. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 200-203.
103. Gobernado M., Oleza J., Santos M. et al. Fosfomycin in treatment of chronic urinary tract infection. *Chemotherapy* 1975; 21: 99-107.
104. Gobernado M., Perez de Leon A., Santos M., Mateo C., Ferreres L. Fosfomycin in the treatment of gynecological infections. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 287-292.
105. Gobernado M., Santos M., Diosdado N., Perez F. The evolution of the sensitivity to fosfomycin over the past two years. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 99-103.
106. Gobernado M., Santos M., Paz M.M. et al. Fosfomicina en el tratamiento de gastroenterocolitis por E. coli enteropatógenos. *Rev Esp Pediatr* 1974; 178: 339-446.
107. Goldstein FW. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. *Multicentre Study Group. Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 112-117.
108. Gomez-Garcés J.L., Cogollos R., Alos J.L. Susceptibilities of fluoroquinolone-resistant strains of Campylobacter jejuni to 11 oral antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 542-544.
109. Goto M., Sugiyama M., Nakajima S., Yamashina H. Fosfomycin kinetics after intravenous and oral administration to human volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 20: 393-397.
110. Goto S. Fosfomycin, antimicrobial activity in vitro and in vivo. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 63-74.
111. Gouyon J.B., Francois C., Semama D., Sandre D., Duez J.M., Portier H. Septicemias nosocomiales a staphylocoques epidermidis et aureus chez le nouveau-ne. *Ann Pediatr Paris* 1990; 37: 21-25.
112. Grimm H. In vitro investigations with fosfomycin on Mueller-Hinton agar with and without glucose-6-phosphate. *Infection* 1979; 7: 256-259.
113. Grif K., Dierich M., Pfaller K. In vitro activity of fosfomycin in combination with various antistaphylococcal substances. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2001) 48, 209-217.
114. Guggenbichler JP, Bonatti H, Rottensteiner F. Resistance of staphylococci to intracellular killing by macrophages--a new pathophysiologic concept of acute hematogenous osteomyelitis in childhood and its therapeutic consequences. *Pediatr Padol.* 1989;24(1):21-32.
115. Guggenbichler J.P. Purulent meningitis in children. II. Treatment and prognosis. *Pediatr Padol* 1982; 17: 43-65.

116. Guibert M., Magny J.F, Poudenx F, Lebrun L., Dehan M. Pharmacocinetique comparee de la fosfomycine au cours de deux modalites d'administration chez le nouveau-ne. *Pathol Biol Paris* 1987; 35: 750-752.
117. Hamilton-Miller J.M. In vitro activity of fosfomycin against 'problem' gram-positive cocci. *Microbios*. 1992;71(287):95-103.
118. Hardisson C., Villar C.J., Llana J., Mendoza M.C. Predominance et dispersion des plasmides conferant la resistance a la fosfomycine chezdes enterobacteries. *Pathol Biol Paris* 1984; 32: 755-758.0
119. Harvard-Davis R., O'Dowd T.C., Holmes W., Smail J., Slack R.C. A comparative double-blind randomised study of single dose fosfomycin trometamol with trimethoprim in the treatment of urinary tract infections in general practice. *Chemotherapy* 1990; 36 (Suppl. 1): 34-36.
120. Hendlin D., Stapley E.O., Jackson M. et al. Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of streptomycetes. *Science* 1969; 166: 122-123.
121. Hendlin D., Celozzi E., Weissberger B., Foltz E.L. Effect of fosfomycin on the fecal microflora of man. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 117-126.
122. Hernandez-Casado V Fosfomycin in a traumatological department. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 403-410.
123. Hidaka T., Goda M., Kuzuyama T., Takei N., Hidaka M., Seto H. Cloning and nucleotide sequence of fosfomycin biosynthetic genes of *Streptomyces wedmorensis*. *Mol Gen Genet* 1995; 249: 274-280.
124. Hidaka T., Iwakura H., Imai S., Seto H. Studies on the biosynthesis of fosfomycin. 3. Detection of phosphoenol-pyruvate phosphomutase activity in a fosfomycin high-producing strain of *Streptomyces wedmorensis* and characterization of its blocked mutant NP-7. *J Antibiot Tokyo* 1992; 45: 1008-1010.
125. Hirt S.W., Alken A., Muller H., Haverich A., Vomel W. Perioperative preventive antibiotic treatment with fosfomycin in heart surgery: Serum kinetics in extracorporeal circulation and determination of concentration in heart valve tissue. *Z Kardiol* 1990; 79: 615-620.
126. Hoepfich P.D., Finn P.D. Influence of culture media on the antistaphylococcal activity of fosfomycin. *Appl Microbiol* 1971; 22: 781-783.
127. Hof H. Listeriosis: therapeutic options. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003 Apr 1;35(3):203-5.
128. Hoger P.H., Seger R.A., Schaad U.B., Hitzig W.H. Chronic granulomatous disease: Uptake and intracellular activity of fosfomycin in granulocytes. *Pediatr Res* 1985; 19: 38-44.
129. Holloway W.J., Clark J., Rocco R. Preliminary clinical trials with phosphonomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1969; 9: 327-331.
130. Honda J., Okubo Y., Kusaba M., Kumagai M., Saruwatari N., Oizumi K. Fosfomycin (FOM: 1 R-2S-epoxypropylphosphonic acid) suppress the production of IL-8 from monocytes via the suppression of neutrophil function. *Immunopharmacology* 1998; 39: 149-155.
131. Honorato J., Perez-Ortola R., Masso R., Reparaz J.M. Fosfomycin in acute bronchopneumopathies. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 331-336.
132. Ida, S., Shindoh Y., Takishima T. Effect of antibiotics on immediate hypersensitivity reactions in vitro: Suppression of IgE-mediated histamine release from peripheral blood basophils by fosfomycin. *Microbiol Immunol* 1987; 31: 975-984.
133. Ikeda K., Ida O., Kimoto K., Takatorige T., Nakanishi N., Tataka K. Effect of early fosfomycin treatment on prevention of hemolytic uremic syndrome accompanying *Escherichia coli* O157:H7 infection. *Clin Nephrol* 1999; 52: 357-362.
134. Inouye S., Niizato T., Komiya I., Yuda Y., Yamada Y. Mode of protective action of fosfomycin against dibekacin-induced nephrotoxicity in the dehydrated rats. *J Pharmacobiodyn* 1982; 5: 941-950.
135. Inouye S., Niizato T., Takeda U., Koeda T. Protective effect of fosfomycin on the experimental nephrotoxicity induced by dibekacin. *J Pharmacobiodyn* 1982; 5: 659-669.
136. Ishizaka S., Takeuchi H., Kimoto M., Kanda S., Saito S. Fosfomycin, an antibiotic, possessed TGF-beta-like immunoregulatory activities. *Int J Immunopharmacol* 1998; 20: 765-779.
137. Ishizawa T., Sadahiro S., Hosoi K., Tamai I., Terasaki T., Tsuji A. Mechanisms of intestinal absorption of the antibiotic, fosfomycin, in brush-border membrane vesicles in rabbits and humans. *J Pharmacobiodyn* 1992; 15: 481-489.
138. Iwai N., Nakamura H., Miyazu M., Watanabe Y. A study of the absorption and excretion of fosfomycin sodium in children. *Jpn J Antibiot* 1991; 44: 345-356.
139. Izumikawa K., Hirakata Y., Yamaguchi T. et al. *Escherichia coli* O157 interactions with human intestinal Caco-2 cells and the influence of fosfomycin. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 341-347.
140. Jackson M., Stapley E.O. Phosphonomycin. II. Fermentation studies. *Antimicrob Agents Chemother* 1969; 9: 291-296.
141. Jodal U. The role of fosfomycin trometamol in the management of urinary tract infections in pediatrics. *Infection* 1992; 20 (Suppl. 4): 317-320.
142. Jong Z., Pontonnier F., Plante P. Single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) versus multiple-dose norfloxacin: Results of a multicenter study in females with uncomplicated lower urinary tract infections. *Urol Int* 1991; 46: 344-348.
143. Jordan J.A., Schwade N.D., Truelson J.M. Fosfomycin does not inhibit the tumoricidal efficacy of cisplatin. *Laryngoscope* 1999; 109: 1259-1262.
144. Joukhadar C., Klein N., Dittrich P. Target site penetration of fosfomycin in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*. 2003 May;51(5):1247-52.
145. Kahlmeter G. An International survey of antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: The ECOSENS Project. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 69-76.
146. Kikuchi K., Totsuka K., Shimizu K., Ishii T., Yoshida T., Orikasa Y. Effects of combination of benzylpenicillin and fosfomycin on penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Drug Resist* 1995; 1: 185-189.
147. Kirby W.M. Pharmacokinetics of fosfomycin. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 141-151
148. Kitamura K., Hirai H., Hosoya N. et al. Clinical efficacy of fosfomycin in combination with subactam/cefoperazone in the treatment of severe infections complicated to blood dyscrasia. Working Group of Kanto Combination Therapy for FOM + SBT/CPZ. *Kansenshogaku Zasshi* 1998; 72: 761-770.
149. Klaus G., Schafer F., Querfeld U., Soergel M., Wolf S., Mehls O. Treatment of relapsing peritonitis in pediatric patients on peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial*. 1992;8:302-5.
150. Klein U., Pawelzik M., Opferkuch W. Influence of beta-lactam antibiotics, fosfomycin and vancomycin on the adherence (hemagglutination) of *Escherichia coli*-containing different adhesins. *Chemotherapy* 1985; 31: 138-145.
151. Knothe H., Schafer V., Sammann A., Shah P.M. Influence of fosfomycin on the intestinal and pharyngeal flora of man. *Infection* 1991; 19: 18-20.
152. Koh B., Izawa Y., Sugiyama H., Aoyama H., Komiya I. Transfer of fosfomycin into human burn blister fluid and its pharmacokinetic analysis. *Jpn J Antibiot* 1986; 39: 2863-2868.
153. Krause R., Patruta S., Daxböck F., Fladerer P., Wenisch C. The effect of fosfomycin on neutrophil function. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 141-146.
154. Kreft B., de Wit C., Marre R., Sack K. Experimental studies on the nephrotoxicity of amphotericin B in rats. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28: 271-281.

155. Kuhnen E., Pfeifer G., Frenkel C. Penetration of fosfomycin into cerebrospinal fluid across non-inflamed and inflamed meninges. *Infection* 1987; 15: 422-424.
156. Kumon H. Management of biofilm infections in urinary tract. *World J Surg* 2000; 24: 1193-1196.
157. Kurashige S., Yamaguchi N., Hiraishi H., Teshima C., Mitsuhashi S. Decrease in the virulence of fosfomycin-resistant *Salmonella enteritidis* strains. En: Mitsuhashi, S., Hashimoto, J. (Eds.). *Microbial Drug Resistance*. Univ Park Press, Baltimore 1975; 535-538.
158. Lagier P., Perraud-Bimar P., Dejode JM, Brun T, Bimar J. Experience with fosfomycin in the treatment of severe infections in a pediatric intensive care unit. *Ann Pediatr (Paris)*. 1987 Jun;34(6):457-61.
159. Lastra C. F., Marino E. L., Dominguez-Gil A., M. Tabertero J., Gonzalez Lopez A., Yuste Chaves M. The influence of uremia on the accessibility of phosphomycin into interstitial tissue fluid. *Eur. J.Clin. Pharmacol.* 1983; 25:333-338/
160. Lagunero R.L., Menendez M.L. Infecciones del tracto urinario tratadas con fosfomicina. *Folia Clin Int Barc* 1974; 24: 130-148.
161. Lastra C.F., Marino E.L., Barrueco M., Gervos M.S., Gil A.D. Disposition of phosphomycin in patients with pleural effusion. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25: 458-462.
162. Lau W.Y., Teoh-Chan C.H., Fan S.T., Lau K.F. In vitro and in vivo study of fosfomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* septicaemia. *J Hyg Lond* 1986; 96: 419-423.
163. Laughlin L.T., Bernat B.A., Armstrong R.N. Mechanistic imperative for the evolution of a metalloglutathione transferase of the vicinal oxygen chelate superfamily. *Chem Biol Interact* 1998; 111-112: 41-50.
164. Leach J.L., Wright C.G., Edwards L.B., Meyerhoff W.L. Effect of topical fosfomycin on polymyxin B ototoxicity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 49-53.
165. Lebreton P, Vergnaud M., Zerr C., Nigam M., Kaladji C., Quesnel J. Antibiotic prophylaxis using a combination of pefloxacin and fosfomycin in heart surgery with CEC (extracorporeal circulation) in patients allergic to beta-lactams. *Cah Anesthesiol* 1989; 37: 77-87.
166. Lewis R. T. Soft tissue infections. *World J.Surg.* 1998; 22:146-151.
167. Legat F.J., Maier A., Dittrich P. et al. Penetration of fosfomycin into inflammatory lesions in patients with cellulitis or diabetic foot syndrome. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 371-374.
168. Leon J., Garcia-Lobo J.M., Ortiz J.M. Fosfomycin inactivates its target enzyme in *Escherichia coli* cells carrying a fosfomycin resistance plasmid. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24: 276-278.
169. Lindhagen J., Andaker L., Hojer H. Comparison of systemic prophylaxis with metronidazole/placebo and metronidazole/fosfomycin in colorectal surgery. A clinical study demonstrating the need for additional anti-aerobic prophylactic cover. *Acta Chir Scand* 1984; 150: 317-323.
170. Lindhagen J., Hadziomerovic A., Nordlung S., Zbornik J. Comparison of systemic prophylaxis with metronidazole-fosfomycin and metronidazole-cephalothin in elective colorectal surgery. *Acta Chir Scand* 1981; 147: 277-283.
171. Lion C., Mory F, Conroy M.C., Weber M., Burdin J.C. Sensibilite aux antibiotiques de *Pasteurella multocida* et de germes voisins (groupes bacteriens M5 et EF4). Etudes des concentrations minimales inhibitrices par dilution en gelose. *Pathol Biol Paris* 1986; 34: 1061-1066.
172. Llana J., Villar C.J., Salas J.A., Suarez J.E., Mendoza M.C., Hardisson C. Plasmid-mediated fosfomycin resistance is due to enzymatic modification of the antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 163-164.
173. Llorens J., Ley G., Fores A., Olay T. Acute infantile pneumonopathies treated with fosfomycin. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 315-323.
174. Loulergue J., Pinon G., Laudat P, Audurier A. La resistance a la fosfomicine chez *Staphylococcus saprophyticus* et chez les autres especes de staphylocoques coagulase negative. *Ann Microbiol Paris* 1984; 135A: 239-247.
175. Lucht R.F., Fresard A., Berthelot P., Farizon F., Aubert G., Dorche G., Bousquet G. Prolonged treatment of chronic *Pseudomonas aeruginosa* osteomyelitis with a combination of two effective antibiotics. *Infection*. 1994 Jul-Aug;22(4):276-80.
176. Maple P.A., Hamilton-Miller J.M., Brumfitt W. World-wide antibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1989; 1: 537-540.
177. Martinez J., Mendoza J. Fosfomycin in the bacteriuria of paraplegic patients. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 275-280.
178. Martinez-Martinez L., Suarez A.I., Winstanley J., Ortega M.C., Bernard K. Phenotypic characteristics of 31 strains of *Corynebacterium striatum* isolated from clinical samples. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2458-2461.
179. Mato R., Santos, I., Venditti M. et al. Spread of the multiresistant pherian clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) to Italy and Scotland. *Microb Drug Resist* 1998; 4: 107-112.
180. Matsumoto T., Tateda K., Miyazaki S. et al. Fosfomycin alters lipopolysaccharide-induced inflammatory cytokine production in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 697-698.
181. Matsumoto T., Tateda K., Miyazaki S. et al. Immunomodulating effect of fosfomycin on gut-derived sepsis caused by *Pseudomonas aeruginosa* in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 308-313.
182. Maurin M., Gasquet S., Ducco C., Raoult D. MICs of 28 antibiotic compounds for 14 *Bartonella* (formerly *Rochalimaea*) isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2387-2391.
183. May T, Weber M., Gerard A. et al. Traitement des meningites bacteriennes post-traumatiques et post-neurochirurgicales par la ceftriaxone seule ou en association avec la fosfomicine. *Pathol Biol Paris* 1987; 35: 839-8342.
184. Meißner A., Haag R., Rahmzadeh R. Adjuvant fosfomycin medication in chronic osteomyelitis. *Infection* 1989;17:146-151.
185. Menardi G. Infections of the cerebrospinal fluid shunt. *Pediatr Padol* 1989; 24: 43-48.
186. Menendez A., Tutor A., Sousa A.S. Treatment of respiratory infections with fosfomycin. *Chemotherapy*. 1977;23 Suppl 1:348-57.
187. Merrikin D. J., Briant J., Rolinson G. N. Effect of protein binding on antibiotic activity in vivo. *J. Antimicrob. Chemother.* 1983; 11:233-238.
188. Michel C., Viron B., Delisle E, Lependoven C., Mignon F. Treatment of peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis with a combination of fosfomycin and pefloxacin. *Pathol Biol Paris* 1989; 37: 269-271.
189. Miksza Zylkiewicz R., Dzierzanowska D., Linda H., Borowski J. Combined action of phosphomycin with streptomycin and gentamicin. *Arch Immunol Ther Exp Warsz* 1977; 25: 741-747.
190. Minassian M.A., Lewis D.A., Chattopadhyay D., Bovill B., Duckworth G.J., Williams J.D. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10: 39-47.
191. Mirakhor A, Gallagher MJ, Ledson MJ, Hart CA, Walshaw MJ. Fosfomycin therapy for multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2003 Mar;2(1):19-24.
192. Misawa S., Tsuda S., Taniwaki M. A combined consecutive therapy with fosfomycin and sulbactam/cefoperazone for bacterial infections associated with hematological diseases. *Jpn J Antibiot* 1995; 48: 514-521.
193. Mlynarczyk A., Mlynarczyk G., Bardowski J., Osowiecki H. Chromosomal localization of resistance to fosfomycin and aminocyclitol antibiotics in hospital strains of *Staphylococcus aureus*. *Acta Microbiol Pol* 1985; 34: 145-154.

194. Moden K., Ando E., Iida M., Kumon H. Role of fosfomicin in a synergistic combination with ofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* growing in a biofilm, *J Infect Chemother* 2002; 8: 216-226.
195. Molina M.A., Olay T., Quero J. Pharmacodynamic data on fosfomicin in underweight infants during the neonatal period. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 217-222.
196. Moreno S., Ezpeleta C., Parras F., Barros C., Martinez-Bellean J., Buzon L. Cure of a case of *Haemophilus aphrophilus* endocarditis with a combination of fosfomicin and gentamicin. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18:771-772.
197. Moriguchi N., Yagi K., Yamamoto T., Yoshioka K., Kubo S. The drug sensitivity of enterohemorrhagic *Escherichia coli* and antibiotics treatment for hemorrhagic enterocolitis From an outbreak of enterocolitis in Sakai city. *Jpn J Antibiot* 1997; 50: 591-596.
198. Morikawa K., Oseko F., Morikawa S. Immunomodulatory effect of fosfomicin on human B-lymphocyte function. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 270-257.
199. Morikawa K., Oseko F., Morikawa S., Sawada M. Immunosuppressive activity of fosfomicin on human T-lymphocyte function in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 2684-2687.
200. Morikawa K., Watabe H., Araake M., Morikawa S. Modulatory effect of antibiotics on cytokine production by human monocytes in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1366-1370.
201. Morin J.P., Olier B., Viotte G., Pillastre J.P. La fosfomicine peut-elle réduire la néphrotoxicité des aminoglycosides? *Pathol Biol Paris* 1984; 32: 338-342.
202. Moroni M. Monuril in lower uncomplicated urinary tract infections in adults. *Eur Urol* 1987; 13 (Suppl. 1): 101-104.
203. Mue T., Otsu Y., Taniguchi K. Antibiotic treatment of bronchial asthma – a clinical effect of fosfomicin administration. *Prog Med.* 1983; 3: 1582-8.
204. Murao Y., Ueda S., Miyamoto S. Preoperative administration of antibiotics in patients with suspected acute appendicitis. *Surg Today.* 1996;26(5):314-22.
205. Naber K.G., Thyroff f-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; 8 (Suppl. 2): 70-76.
206. Nakamura T., Hashimoto I., Sawada Y., Mikami J., Bekki E. Clinical studies on fosfomicin sodium following intravenous administration (tissue concentration and clinical efficacy). *Jpn J Antibiot.* 1985 Aug;38(8):2057-67.
207. Nakamura T., Hashimoto Y., Kokuryo T., Inui K.I. Effects of fosfomicin and imipenem/cilastatin on nephrotoxicity and renal excretion of vancomycin in rats. *Pharm Res* 1998; 15: 734-738.
208. Nakamura T., Kokuryo T., Hashimoto Y., Inui K.I. Effects of fosfomicin and imipenem-cilastatin on the nephrotoxicity of vancomycin and cisplatin in rats. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51: 227-232.
209. Nakazawa H., Kikuchi Y., Honda T., Isago T., Nozaki M. Enhancement of antimicrobial effects of various antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by combination with fosfomicin. *J Infect Chemother.* 2003 Dec;9(4):304-9.
210. Navas J., Garcia-Lobo J.M., Leon J., Ortiz J.M. Structural and functional analyses of the fosfomicin resistance transposon Tn2921, *J Bacteriol* 1985; 162: 1061-1067.
211. Navas J., Leon J., Arroyo M., Garcia-Lobo J.M. Nucleotide sequence and intracellular location of the product of the fosfomicin resistance gene from transposon Tn2921. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 2016-2018.
212. Neu H.C. Fosfomicin trometamol versus amoxicillin Single-dose multicenter study of urinary tract infections. *Chemotherapy* 1990; 36 (Suppl. 1): 19-23.
213. Neuman M., Fluteau G. Blood and urinary concentrations of fosfomicin as a function of the renal function value. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 196-199.
214. Neuman M., Fluteau G. Treatment of urinary infections with fosfomicin. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 259-264.
215. Nishida K., Niidome K., Hashimoto M., Otsuki M., Nishino T. In vitro synergistic effects of tazobactam/piperacillin with various antibiotics. *Jpn J Antibiot* 1994; 47: 1348-1362.
216. Nogawa T., Takeuchi Y., Watanabe J. et al. Clinical trial of fosfomicin for *Campylobacter* enteritis. *Jpn J Antibiot* 1984; 37: 1620-1624.
217. Nohr M., Andersen J.C., Juul-Jensen K.E. Prophylactic single dose fosfomicin and metronidazole compared with neomycin, bacitracin, metronidazole and ampicillin in elective colorectal operations. *Acta Chir Scand* 1990; 156: 223-230.
218. Nord C.E., Lahnborg G. Efficacy of metronidazole and fosfomicin alone and in combination in the treatment of experimentally induced intra-abdominal infections. *Scand J Gastroenterol* 1984; 90: 15-19.
219. Nissen L.R., Jacobsen J., Ravn T.J., Wahlgreen C., Auning-Hansen H. Fosfomicin-ampicillin versus gentamicin-ampicillin in the treatment of critically ill patients with pneumonia. *Infection* 1986; 14: 246-249.
220. Nuda M., Yoshida T., Kohmoto A., Ogawa M., Hashimoto H., Deguchi K. Studies on the combined effect of fosfomicin with sulbactam/cefoperazone on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Jpn J Antibiot* 1994; 47: 1-10.
221. Ohtani I., Ohtsuki K., Aikawa T., Sato Y., Anzai T., Ouchi J. Protective effect of fosfomicin on cisplatin-induced ototoxicity in rats. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1984; 87: 833-840.
222. Ohtani I., Ohtsuki K., Aikawa T. et al. Protective effect of fosfomicin against aminoglycoside ototoxicity. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1985; 47: 42-48.
223. Ohtani I., Ohtsuki K., Aikawa T., Anzai T., Ouchi J., Saito T. Reduction of cisplatin ototoxicity by fosfomicin in animal model. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1985; 47: 229-235.
224. Okada N., Nishio M., Danbara H. Intracellular activity of fosfomicin against two distinct enteropathogenic bacteria, *Salmonella enterica* and *Listeria monocytogenes*, alive inside host cells. *Chemotherapy.* 2003;49:49-55.
225. Okazaki M., Suzuki K., Asano N. et al. Effectiveness of fosfomicin combined with other antimicrobial agents against multi drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates using the efficacy time index assay. *J Infect Chemother* 2002; 8: 37-42.
226. Olson J.J., Truels J.M., Street N. et al. In vitro interaction of cisplatin and fosfomicin on squamous cell carcinoma cultures. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 1253-1257.
227. Olsson-Liljequist B., Burman L.G. Introducing fosfomicin for surgical prophylaxis Emergence of resistance in aerobic faecal gram-negative bacteria of in-patients, but not among strains causing infection after elective colorectal procedures. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 725-733.
228. Patel S.S., Balfour J.A., Bryson H.M. Fosfomicin trometamol. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs* 1997; 53: 637-656.
229. Perea E.J., Daza R.M., Mendaza M.P. Genetic localization of the resistance to fosfomicin. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 127-132.
230. Perez-Fernandez P., Herrera I., Martinez P., Gomez-Lus M.L., Prieto J. Enhancement of the susceptibility of *Staphylococcus aureus* to phagocytosis after treatment with fosfomicin compared with other antimicrobial agents. *Chemotherapy* 1995; 41: 45-49.

231. Peters G., Schumacher-Perdreau F, Pulverer G. Comparison of activity of fosfomicin, oxacillin and penicillin G against staphylococci and micrococci. *Dtsch Med Wochenschr* 1980; 105: 1541-1543.
232. Peters H.J., Eicher R. Clinical experience with fosfomicin in urinary tract infections. *Munch Med Wochenschr* 1981; 123: 748-750.
233. Pfaller M.A., Barry A.L., Fuchs PC. Evaluation of disk susceptibility testing of fosfomicin tromethamine. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993; 17: 67-70.
234. Pfausler B., Spiss H., Dittrich P., Zeitlinger M., Schmutzhard E., Joukhadar C. Concentrations of fosfomicin in the cerebrospinal fluid of neurointensive care patients with ventriculostomy-associated ventriculitis. *J Antimicrob Chemother.* 2004 May;53(5):848-52.
235. Pfeifer G., Frenkel C., Entzian W. Pharmacokinetic aspects of cerebrospinal fluid penetration of fosfomicin. *Int J Clin Pharmacol Res* 1985; 5: 171-174.
236. Portier H., Kazmierczak A., Lucht F, Tremeaux J.C., Chavanet P, Duez J.M. Cefotaxime in combination with other antibiotics for the treatment of severe methicillin-resistant staphylococcal infections. *Infection* 1985; 13 (Suppl. 1): 123-128.
237. Potel G., Meignier M., Baron D., Reynaud A., Touze M.D., Courtieu A.L. Pharmacokinetics of fosfomicin in normal and burn patients. Effect of probenecid. *Drugs Exp Clin Res* 1989; 15: 177-184.
238. Principi N., Corda R., Bassetti D., Varese L.A., Peratoner L. Fosfomicin trometamol versus netilmicin in children 's lower urinary tract infections. *Chemotherapy* 1990; 36 (Suppl. 1): 41-45.
239. Quentin C., Noury P, Laurent C., Saivin S., Bebear C. Aclivile in vitro de la fosfomicine associee a la rifampicine, la pefloxacin et l'imipenem sur les staphylocoques (echiquier en milieu liquide). *Pathol Biol Paris* 1987; 35: 153-157.
240. Quentin C., Saivin S., Lafferriere C., Noury P, Bebear C. In vitro activity of fosfomicin combined with rifampin, pefloxacin and imipenem against staphylococci: A study by the lime-kill curve method. *Drugs Exp Clin Res* 1987; 13: 219-224.
241. Quinn J.P. Carbon-phosphorus lysate activity. A novel mechanism of bacterial resistance to the phosphonic acid antibiotics? *Letters Appl Microbiol* 1989; 8: 113-116.
242. Radda T.M., Gnad H.D., Paroussis P. Fosfomicin levels in human aqueous humor after intravenous administration. *Arzneimittelforschung* 1985; 35: 1329-1331.
243. Ravdonikas L.E., Grabovskaya K.B., Totolian A.A. Isolation and study of fosfomicin-resistant mutants of group A and B streptococci. *Folia Microbiol Praha* 1988; 33: 507-512.
244. Reeves D.S. Treatment of bacteriuria in pregnancy with single dose fosfomicin trometamol: A review. *Infection* 1992; 20 (Suppl. 4): 313-316.
245. Reparaz J., Fernandez C. Sensitivity of *Vibrio* spp. to fosfomicin. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 58-62.
246. Revert L., Lopez J., Pons J., Olay T. Fosfomicin in patients subjected to periodic hemodialysis. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 204-209.
247. Rice L.B., Eliopoulos C.T., Yao J.D., Eliopoulos G.M., Moellering R.C. Jr. In vivo activity of the combination of daptomycin and fosfomicin compared with daptomycin alone against a strain of *Enterococcus faecalis* with high-level gentamicin resistance in the rat endocarditis model. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992; 15: 173-176.
248. Rice L.B., Eliopoulos G.M., Moellering R.C. Jr. In vitro synergism between daptomycin and fosfomicin against *Enterococcus faecalis* isolates with high-level gentamicin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 470-473.
249. Robert P.Y, Tassy, A. Biodisponibilite des antibiotiques. *J Fr Ophtalmol* 2000; 23: 510-523.
250. Rodriguez A., Gallego A., Olay T, Mata J.M. Bacteriological evaluation of fosfomicin in clinical studies. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 247-258.
251. Rodriguez A., Vicente M.V, Olay T. Experimental endocarditis and fosfomicin. *Drugs Exp Clin Res* 1985; 11: 55-62.
252. Rodriguez A., Vicente M.V, Olay T. Single and combination-antibiotic therapy for experimental endocarditis caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1444-1445.
253. Roncoroni A.J., de Cortigianni M.R., Garcia-Damiano M.C. Costo y eficacia del coprocultivo en el diagnostico etiologico de la diarrea aguda. *Bol Oficina Sanit Panam* 1989; 107: 381-387.
254. Ruiz Garcia A., de la Lastra A.M., Garzon J.M., Reig M., Rodriguez A. Fosfomicin in puerperal infections and its elimination in lochia. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 281-286.
255. Sack K., Schulz E., Marre R., Kreft B. Fosfomicin protects against tubulotoxicity induced by cis-diaminedichloroplatin and cyclosporin A in the rat. *Klin Wochenschr* 1987; 1, 65: 525-527.
256. Sakata H., Maruyama S. Result of antibiotic therapy for children with *Escherichia coli* O26:H11 infection. *Kansenshogaku Zasshi* 1998; 72: 1-4.
257. Salhi S.L., Gros P, Salhi A. Diffusion de la fosfomicine en presence de glucose-6-phosphate a partir de disques pour antibiogramme. *Pathol Biol Paris* 1985; 33: 509-510.
258. Schmid E.N. Ultrastructure and viability of *E. coli* treated with fosfomicin. *Zentralbl Bakteriol Orig A* 1979; 245: 48-54.
259. Schmid E.N. Viability and ultrastructure of *S. aureus* treated with fosfomicin. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A* 1983; 253: 476-488.
260. Schroter G., Schrettenbrunner A. Antibacterial effect of N-formimidoyl-thienamycin in combination with amikacin, cefoxitin and fosfomicin on *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa*. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A* 1982; 253: 355-378.
261. Schweitzer V.G., Dolan D.F, Abrams G.E., Davidson T., Snyder R. Amelioration of cisplatin-induced ototoxicity by fosfomicin. *Laryngoscope* 1986; 96: 948-958.
262. Segre G., Bianchi E., Cataldi A., Zannini G. Pharmacokinetic profile of fosfomicin trometamol (Monuril). *Eur Urol* 1987; 13 (Suppl. 1): 56-63.
263. Shi J., Cui E, Ge M. The epoxidation of cis-propenylphosphonic acid to fosfomicin by *Penicillium* spp. *Wei Sheng Wu Xue Bao* 2001; 41: 353-356.
264. Shimizu K. Fosfomicin: Absorption and excretion. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 153-158.
265. Sicilia T., Estevez E., Rodriguez A. Fosfomicin penetration into the cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. *Chemotherapy* 1981; 27: 405-413.
266. Sirot J., Lopitiaux R., Dumont C., Rampon S., Cluzel R. Diffusion de la fosfomicine dans le tissu osseux chez l'homme. *Pathol Biol Paris* 1983; 31: 522-524.
267. Sole Puyo, J.M., Poch Vinals, R. Treatment of chronic suppurated otitis with fosfomicin. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 379-391.
268. Soriano F, Zapardiel J., Nieto E. Antimicrobial susceptibilities of *Corynebacterium* species and other non-spore-forming Gram-positive bacilli to 18 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 208-214.
269. Stahl J.P, Croize J., Baud A. et al. Traitement des meningites bacteriennes neurochirurgicales par l'association ceftriaxone-fosfomicine. *Pathol Biol Paris* 1986; 34: 479-482.
270. Stahl J.P., Croize J., Bru J.P. et al. Diffusion de la fosfomicine dans le liquide cephalo-rachidien au cours des meningites purulentes. *Presse Med* 1984; 13: 2693-2695.
271. Stammberger H. Fosfomicin A new antibiotic in rhinotolaryngology. *HNO* 1983; 31: 436-439.

272. Stapley E.O., Hendlin D., Mata J.M. et al. Phosphonomycin. I. Discovery and in vitro biological characterization. *Antimicrob Agents Chemother* 1969; 9: 284-290.
273. Stein E. Fosfomycin tromethamine: Single-dose treatment of acute cystitis. *Int J Fertil Womens Med* 1999; 44: 104-109.
274. Stein G.E. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther* 1999; 21: 1864-1872.
275. Stock I., Wiedemann B. An in-vitro study of the antimicrobial susceptibilities of *Yersinia enterocolitica* and the definition of a database. *3 Antimicrob Chemother* 1999; 43: 37-45.
276. Strachounski L.S., Shevelev A.N., Karovina N.A. et al. Resistance of *E. coli* isolated from children with community-acquired urinary tract infections (CA-UTI) in Russia: Results of multicenter study ARMIID. 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, CA, 2002; Abstract G-1469.
277. Suzuki M., Sekiguchi I., Tamada T., Tsuru S. Protective effect of elastase on cis-platinum-induced renal toxicity. *Oncology* 1991; 48: 474-479.
278. Takahashi K., Kanno H. Synergistic activities of combinations of beta-lactams, fosfomycin, and tobramycin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 26: 789-791.
279. Tandy J.R., Tandy R.D., Farris P, Truelson J.M. In vivo interaction of cis-platinum and fosfomycin on squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2000; 110: 1222-1224.
280. Taylor C.G., Mascaros E., Roman J. et al. Enteropathogenic *E. coli* gastroenterocolitis in neonates treated with fosfomycin. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 310-314.
281. Tessier F, Quentin C. In vitro activity of fosfomycin combined with ceftazidime, imipenem, amikacin, and ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 159-162.
282. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy / Thirty-fourth edition. Ed by O. Gilbert, M. Sande. – Antimicrob Therapy Inc. – 2004.
283. Thoumsin H., Aghayan, M., Lambotte, R. Single dose fosfomycin trometamol versus multiple dose nitrofurantoin in pregnant women with bacteriuria: Preliminary results. *Infection* 1990; 18 (Suppl. 2): 94-97.
284. Traub W.H. *Clostridium perfringens* type A. Comparison of in vitro and in vivo activity of twelve antimicrobial drugs. *Chemotherapy* 1986; 32: 59-67.
285. Traub W.H. Comparative in vitro bactericidal activity of 24 antimicrobial drugs against *Clostridium perfringens*. *Chemotherapy* 1990; 36: 127-135.
286. Traub W.H. Interactions of antimicrobial drugs and combined phagocytic/serum bactericidal activity of defibrinated human blood against *Serratia marcescens*. III. Beta-lactam antibiotics and fosfomycin. *Chemotherapy* 1983; 29: 48-57.
287. Traub W.H., Leonhard, B. Comparative Susceptibility of clinical group A, B, C, F, and G beta-hemolytic streptococcal isolates to 24 antimicrobial drugs. *Chemotherapy* 1997; 43: 10-20.
288. Traub W.H., Spohr, M. Fosfomycin: Interpretation of inhibition zones obtained with the Bauer-Kirby agar disk diffusion susceptibility test. *Chemotherapy* 1983; 29: 208-212.
289. Trautmann M., Meincke, C., Vogt, K., Ruhnke, M., Lajous-Petter, A.M. Intracellular bactericidal activity of fosfomycin against staphylococci: A comparison with other antibiotics. *Infection* 1992; 20: 350-354.
290. Tsuboi I., Ida H., Yoshikawa E. et al. Antibiotic susceptibility of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 isolated from an outbreak in Japan in 1996. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 431-432.
291. Tsuda S., Kuzuyama Y, Nakai H. et al. Clinical evaluation of imipenem/cilastatin sodium and fosfomycin as second-line combination chemotherapy in severe infections associated with hematologic disorders. *Jpn J Antibiot* 1993; 46: 171-183.
292. Ullmann U., Lindemann B. In vitro investigations on the action fosfomycin alone and in combination with other antibiotics on *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens*. *Arzneimittelforschung* 1980; 30: 1247-1249.
293. Ureta A., Magarinos J.I., Sousa A.S. Clinical bacteriological evaluation of infantile bacteriuria treated with fosfomycin. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 324-330.
294. Utsui Y., Ohya S., Magaribuchi T, Tajima M., Yokota T. Antibacterial activity of cefmetazole alone and in combination with fosfomycin against methicillin and cephem-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 30: 917-922.
295. Velasco M.J., Fernandez-Crehuet R., Real I., Perez-Navero J.L., Romanos A. Infeccion hospitalaria y resistencia a los antibioticos en una unidad pediátrica de cuidados intensivos. *An Esp Pediatr* 1988; 29: 122-126.
296. Venkateswaran P.S., Wu H.C. Isolation and characterization of a phosphonomycin-resistant mutant of *Escherichia coli* K-12. *J Bacteriol* 1972; 110:935-944.
297. Vergnaud M, Morel C, Malbruny B, Lebreton P, Zerr C, Nigam M. Use of an antibioprohylaxis with pefloxacin and fosfomycin in cardiac surgery in patients with beta-lactam hypersensitivity. *Pathol Biol (Paris)*. 1989 May;37(5):491-5.
298. Viano I., Martinetto P, Valtz A., Santiano M., Barbaro S. Variability of immune response induced by bacteria treated with subminimal inhibitory concentrations of fosfomycin. *Rev Infect Dis* 1979; 1: 858-861.
299. Weber R, Boussougant Y., Ichou F, Dutoit C., Carbon C. Bactericidal effect of ofloxacin alone and combined with fosfomycin or vancomycin against *Staphylococcus aureus* in vitro and in sera from volunteers. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20: 839-847.
300. Wolff M, Nercelles P, Pepay K. *Staphylococcus aureus* resistant to cloxacillin: treatment with fosfomycin-rifampicin. *Rev Med Chil*. 1984 Jul;112(7):665-71.
301. Wu H.C., Venkateswaran P.S. Fosfomycin-resistant mutant of *Escherichia coli*. *Ann NY Acad Sci* 1974; 235: 587-592.
302. Yoh M., Aoki T., Akao M., Sakaue Y., Tsubura E., Honda T. Respons of questionnaire about enterohemorrhagic *Escherichia coli* cases causea in the area including Sakai City in 1996. *Kansenshogaku Zasshi* 1997; 71: 1144-1154.
303. Zeitlinger M.A., Marsik C., Georgopoulos A. et al. Target site bacterial killing of ceftiprome and fosfomycin in critically ill patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2003, 21:6:562 – 567.
304. Zilhao R., Courvalin P. Nucleotide sequence of the fosB gene conferring fosfomycin resistance in *Staphylococcus epidermidis*. *FEMS Microbiol Lett* 1990; 56: 267-272.
305. Zuccarelli M., Simeon de Buochberg M., Maillols M., Armynot du Chatelet A.M., Attisso M.A. Cinetiques de bactericidie comparees de la ciprofloxacin, de l' ofloxacin et de la pefloxacin seules et en association sur des souches de streptocoques du groupe D. *Pathol Biol Paris* 1988; 36: 403-409.
306. Wilton LV, Pearce GL, Martin RM, Mackay FJ, Mann RD. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:882-9.