



Акулёнок А.В.¹, Лескова Н.Ю.^{1,2}✉

¹ Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

² Витебская областная клиническая больница, Витебск, Беларусь

Многоцентровое ретроспективное сравнительное нерандомизированное открытое наблюдательное клиническое исследование фосфомицина для внутривенного введения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание текста, редактирование – Акулёнок А.В.; концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста – Лескова Н.Ю.

Ограничения исследования. Очевидными ограничениями данного исследования являются его ретроспективный характер, небольшой размер выборки пациентов и неоднородность клинических условий, в которых был использован внутривенный фосфомицин.

Подана: 01.03.2024

Принята: 05.04.2024

Контакты: natasha.lesckova@yandex.ru

Резюме

Введение. Фосфомицин для внутривенного (в/в) введения является альтернативным вариантом для включения в комплексное лечение тяжелых инфекций, вызванных резистентными возбудителями, благодаря широкому спектру антибактериального действия и фармакокинетическим характеристикам.

Цель. Оценка эффективности и безопасности применения в/в фосфомицина в комбинации с другими антимикробными препаратами (АМП) для лечения трудноизлечимых инфекционных заболеваний в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Многоцентровое ретроспективное сравнительное нерандомизированное открытое обсервационное клиническое исследование, включающее взрослых пациентов, поступивших в профильные отделения 3 учреждений здравоохранения г. Витебска с марта 2023 г. по февраль 2024 г. по поводу осложненных инфекций мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, костей и суставов, дыхательной системы, брюшной полости, сепсиса. Были собраны клинические, микробиологические данные для всех госпитализированных пациентов, которые получали антимикробные препараты, включая фосфомицин в/в, в течение ≥ 48 часов.

Результаты. Всего было включено 58 пациентов, из которых 70,3% составили мужчины, средний возраст 57 лет (диапазон 48–67). Основными показаниями к лечению были нозокомиальная пневмония и сепсис (46,6% и 20,7% от общего числа случаев соответственно). Наиболее частыми микроорганизмами-мишенями были *Klebsiella pneumoniae* (44,8%) и *Acinetobacter baumannii* (15,5%) с высокими показателями резистентности к карбапенемам (84,6% и 100% соответственно). Средний балл коморбидности Charlson 4 (диапазон 2–7). Продолжительность госпитализации 28 дней (диапазон 17–51), из них в отделении интенсивной терапии (ОРИТ) – 5 дней (диапазон 0–12). Выделена экспериментальная группа ($n=30$), которая

получала в/в фосфомицин в сочетании с другими АМП, и контрольная группа (n=28), которая получала сопоставимый набор АМП без использования фосфомицина. Основания для назначения в/в фосфомицина включали клиническую неэффективность предыдущих схем АМП, наличие антимикробной резистентности к исходно назначенным АМП, развитие нежелательных реакций, вызванных ранее назначенными АМП (53,3%, 13,3%, 33,3% пациентов соответственно). Медиана дозы фосфомицина составила 12 грамм в сутки, кратность назначения – 3 раза (от 2 до 3) в сутки, продолжительность назначения – 11,5 дня (от 5 до 16). Резистентность к фосфомицину выявлена у 31,2% и 25% выделенных изолятов *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* соответственно. Наиболее распространенные комбинированные схемы включали применение фосфомицина с карбапенемами и колистином (26,7% и 20% пациентов соответственно). Выявлена тенденция к большей частоте клинического улучшения для пациентов опытной группы (отношение шансов (ОШ) = 1,75; p=0,31). Продолжительность пребывания в ОРИТ пациентов опытной группы была в среднем на 4 суток меньше (p<0,05). Выявлен лучший профиль безопасности фосфомицин-содержащей терапии в сравнении с контрольной группой в отношении развития нефротоксических реакций (ОШ=0,23; p=0,01).

Заключение. Доминирующее место в структуре инфекционной патологии занимали нозокомиальная пневмония и сепсис, чаще всего вызванные штаммами *Klebsiella pneumoniae* с высоким уровнем резистентности к карбапенемам, фторхинолонам, аминогликозидам. Включение в/в фосфомицина в схему антимикробной терапии сопровождалось тенденцией к большей частоте клинического улучшения, сокращением продолжительности нахождения в ОРИТ и существенным снижением числа нефротоксических реакций. В/в введение фосфомицина является безопасным и эффективным терапевтическим вариантом при лечении инфекций, вызванных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью.

Ключевые слова: внутривенный фосфомицин, нозокомиальная пневмония, сепсис, эффективность, безопасность

Akulenok A.¹, Leskova N.^{1,2}

¹ Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

² Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Belarus

Multicenter Retrospective Comparative Non-Randomized Open-Label Observational Clinical Study of Intravenous Fosfomycin

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Akulenok A. – participated in developing the study concept and design, analyzing data, and writing and editing the article; Leskova N. – participated in developing the study concept and design, analyzing data, and writing the article.

Submitted: 01.03.2024

Accepted: 05.04.2024

Contacts: natasha.leskova@yandex.ru

Abstract

Introduction. Fosfomycin for intravenous (IV) administration is an alternative option for inclusion in combination treatment of severe infections caused by resistant pathogens because of its broad spectrum of antibacterial action and pharmacokinetic characteristics.

Purpose. Evaluation of the efficacy and safety of intravenous fosfomycin in combination with other antimicrobial agents (AMA) for the treatment of difficult-to-treat infectious in real clinical practice.

Methods. A multicenter retrospective comparative non-randomized open observational clinical study, including adult patients admitted to specialized departments of 3 healthcare institutions in Vitebsk from March 2023 to February 2024 for complicated infections of the urinary tract, skin and soft tissues, bones and joints, respiratory system, abdominal cavity, sepsis. Clinical, microbiological data were collected for all hospitalized patients who received AMAs, including IV fosfomycin, for ≥ 48 hours.

Results. A total of 58 patients were included, of which 70.3% were males, and the median age was 57 years (range 48–67). Nosocomial pneumonia and sepsis were the main indications for treatment (46.6% and 20.7% of the total cases, respectively). The most frequent target organisms were *Klebsiella pneumoniae* (44.8%) and *Acinetobacter baumannii* (15.5%), with high rates of carbapenem resistance (84.6% and 100%, respectively). The median Charlson Comorbidity Score was 4 (range 2–7). The duration of hospitalization was 28 days (range 17–51), of which in the intensive care unit (ICU) – 5 days (range 0–12). We identified an experimental group ($n=30$) that received IV fosfomycin in combination with other AMAs, and a control group ($n=28$) that received a comparable set of AMAs without the use of fosfomycin. The reasons for prescribing IV fosfomycin included the clinical ineffectiveness of previous AMA regimens, the presence of antimicrobial resistance to the initially prescribed AMAs, and the development of adverse reactions caused by previously prescribed AMAs (53.3%, 13.3%, 33.3% of patients, respectively). The median dose of fosfomycin was 12 grams per day, the frequency of administration was 3 times (from 2 to 3) per day, the duration of administration was 11.5 days (from 5 to 16). Fosfomycin resistance was detected in 31.2% and 25% of *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates, respectively. The most common combination regimens included fosfomycin with carbapenems and colistin (26.7% and

20% of patients, respectively). There was a tendency towards a higher frequency of clinical improvement for patients in the experimental group (odds ratio OR=1.75; $p=0.31$). The length of stay in the ICU for patients in the experimental group was on average 4 days less ($p<0.05$). A better safety profile of fosfomycin-containing therapy was revealed in comparison with the control group with regard to the development of nephrotoxic reactions (OR=0.23; $p=0.01$).

Conclusion. The dominant place in the structure of infectious pathology was occupied by nosocomial pneumonia and sepsis, most often caused by *Klebsiella pneumoniae* strains with a high level of resistance to carbapenems, fluoroquinolones, and aminoglycosides. The inclusion of IV fosfomycin in the antimicrobial therapy regimen was accompanied by a trend towards a higher incidence of clinical improvement, a reduction in the length of stay in the ICU and a significant reduction in the number of nephrotoxic reactions. IV fosfomycin is a safe and effective therapeutic option in the treatment of infections caused by multidrug-resistant organisms.

Keywords: intravenous fosfomycin, nosocomial pneumonia, sepsis, efficacy, safety

■ ВВЕДЕНИЕ

Фосфомицин представляет собой бактерицидный антимикробный препарат (АМП) широкого спектра действия, который блокирует синтез пептидогликана клеточной стенки бактерий через ингибирование УДФ-N-ацетилглюкозамин-энолпирувил-трансферазы [1, 2]. Фосфомицин имеет хорошее распределение в организме, включая труднодоступные отделы, такие как стекловидное тело глаза, полость абсцесса и ликвор [3, 4]. Фосфомицин сохраняет хорошую антибиопленочную активность как против грамположительных, так и против грамотрицательных бактерий [5].

Фосфомицин показан для внутривенного применения у пациентов всех возрастных групп в случаях, когда АМП, обычно рекомендуемые для первоначальной терапии перечисленных ниже инфекций, демонстрируют неэффективность или их применение считается нецелесообразным [6]:

- осложненные инфекции мочевыводящих путей;
- инфекционный эндокардит;
- инфекции костей и суставов;
- нозокомиальная пневмония, включая ИВЛ-ассоциированную пневмонию;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- бактериальный менингит;
- осложненные инфекции брюшной полости;
- бактериемия, возможно связанная с любой из вышеперечисленных инфекций.

Определено, что фосфомицин для внутривенного введения является альтернативным вариантом для включения в комбинированное лечение тяжелых инфекций, вызванных резистентными возбудителями, включая карбапенеморезистентные энтеробактерии, поскольку синергетическая активность фосфомицина вместе с меропенемом или колистином задокументирована даже для изолятов, устойчивых к обоим АМП [7–10]. Однако в настоящее время имеется ограниченное число отечественных

публикаций об эффективности и безопасности внутривенного фосфомицина в комбинированной терапии тяжелобольных пациентов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности и безопасности внутривенного применения фосфомицина в комбинации с другими АМП для лечения трудноизлечимых (difficult-to-treat) инфекционных заболеваний в условиях реальной клинической практики.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 07 марта 2023 г. по 16 февраля 2024 г. проведено многоцентровое ретроспективное сравнительное нерандомизированное открытое наблюдательное исследование, основанное на сплошном анализе медицинских карт стационарных больных, находившихся на лечении в профильных отделениях 3 учреждений здравоохранения города Витебска: Витебской областной клинической больницы (отделение гнойной хирургии, ожоговое, сосудистой хирургии, торакальное, хирургическое, нейрохирургическое, неврологическое, пульмонологическое, нефрологическое, ревматологическое отделение); Витебском областном онкологическом диспансере (онкогематологическое отделение); Больнице скорой медицинской помощи (неврологическое, кардиологическое отделение).

Критерии включения в исследование:

- пациенты старше 18 лет;
- соответствие диагностическим критериям осложненных инфекций мочевыводящих путей, сердечно-сосудистой системы, кожи и мягких тканей, костей и суставов, дыхательной системы, брюшной полости, центральной нервной системы, сепсиса;
- применение АМП для лечения вышеуказанных инфекций в течение не менее 24 часов.

Для сбора и классификации информации использовали электронную таблицу Excel, в которую вносили демографические данные пациентов (пол, возраст), диагноз (основное заболевание, осложнения, сопутствующие заболевания), продолжительность лечения, клинико-лабораторные данные в динамике лечения (артериальное давление, частота сердечных сокращений, дыхания, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, микробиологический анализ биологического материала), данные об АМП (доза, кратность, путь введения, продолжительность назначения), клинические исходы, нежелательные реакции.

Из медицинских карт стационарных больных извлечены данные о микробиологическом исследовании биологического материала (кровь, мокрота, моча), включающие сведения о выделенных изолятах и их чувствительности к АМП. Выделенные грамположительные бактерии были протестированы на чувствительность к гликопептидам, цефалоспорином, пенициллинам, даптомицину, линезолиду, аминогликозидам, фторхинолонам, сульфаметоксазолу-триметоприму, клиндамицину и тетрациклинам; грамотрицательные бактерии – к пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам, аминогликозидам, фторхинолонам, сульфаметоксазолу-триметоприму, тетрациклинам, колистину, фосфомицину.

Критерии эффективности АМП включали оценку клинического исхода: благоприятного в виде клинического улучшения (КУ) в конце стационарного лечения,

определяемого как разрешение исходных признаков и симптомов инфекционного заболевания, или неблагоприятного в виде развития летального исхода (ЛИ).

Критерии безопасности АМП включали наличие или отсутствие следующих нежелательных реакций:

- гиперчувствительность;
- диарея, связанная с *Clostridioides difficile*;
- электролитные нарушения;
- нарушения со стороны крови (включая агранулоцитоз);
- нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей (отклонения от нормы функциональных проб печени, гепатит);
- нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей (повышение уровня мочевины, креатинина, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)).

Среди пациентов выделили опытную группу, получившую фосфомицин в сочетании с другими АМП, и контрольную группу, получившую сопоставимый набор АМП без применения фосфомицина. С учетом распределения, отличающегося от нормального, количественные данные были представлены в виде абсолютных значений, медианы с указанием интерквартильного размаха, для относительных частот указывали 95% доверительный интервал (ДИ). Провели сравнительный анализ эффективности и безопасности в выделенных группах в соответствии с критерием Манна – Уитни (для количественных данных). Достоверность различия качественных признаков оценивали с помощью критерия согласия хи-квадрат (χ^2). Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$. Дополнительно выявили показатели, ассоциированные с повышением вероятности развития неблагоприятных событий в виде ЛИ. Кривые выживания строили, используя метод Каплана – Мейера. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью электронных таблиц Excel 7 (Microsoft, USA), пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, USA) и MedCalc 10.2 (MedCalc Software, Belgium).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Провели анализ соответствующих критериям включения 58 пациентов, среди которых преобладали мужчины – 41 (70,7%, 95% ДИ 50,7–95,9), число женщин составило 17 (29,3%, 95% ДИ 17,1–46,9) ($p=0,002$). Медиана возраста – 57 лет (от 48 до 67 лет). 42 пациента (72,4%, 95% ДИ 52,2–97,9) были в возрасте 18–64 года, 16 (27,6%, 95% ДИ 15,8–44,8) – старше 65 лет.

В структуре патологии преобладали инфекции нижних дыхательных путей (нозокомиальная пневмония, включая вентилятор-ассоциированную, у 27 (46,6%, 95% ДИ 30,7–67,7) пациентов) и кровотока (сепсис – у 12 (20,7%, 95% ДИ 10,7–36,1) пациентов).

Медиана индекса коморбидности Charlson составила 4 балла (от 2 до 7). Наиболее частые сопутствующие заболевания включали артериальную гипертензию (АГ) – у 33 (56,9%, 95% ДИ 39,2–79,9) пациентов, хроническую сердечную недостаточность (ХСН) – у 24 (41,4%, 95% ДИ 26,5–61,6) пациентов) и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) – у 18 (31%, 95% ДИ 18,4–49) пациентов.

У 44 (75,9%, 95% ДИ 55,1–101,8) пациентов в биологических образцах (кровь, мокрота, моча) идентифицированы возбудители и определена структура их антимикробной резистентности (табл. 1).

Таблица 1
Структура антимикробной резистентности выделенных патогенов
Table 1
Structure of antimicrobial resistance of isolated pathogens

Патоген	АМП	Число и доля резистентных штаммов
Klebsiella pneumoniae	Карбапенемы	22 (84,6%, 95% ДИ 53–128,1)
	Фторхинолоны	24 (92,3%, 95% ДИ 59,1–137,4)
	Аминогликозиды	18 (69,2%, 95% ДИ 69,2–109,4)
	Полимиксины	3 (11,5%, 95% ДИ 2,4–33,7)
	Фосфомицин	11 (42,3%, 95% ДИ 21,1–75,7)
Acinetobacter baumannii	Карбапенемы	9 (100%, 95% ДИ 45,7–189,8)
	Фторхинолоны	9 (100%, 95% ДИ 45,7–189,8)
	Аминогликозиды	8 (88,9%, 95% ДИ 38,4–175,2)
	Полимиксины	0 (0%, 95% ДИ 0–41)
Pseudomonas aeruginosa	Карбапенемы	6 (75%, 95% ДИ 27,5–163,2)
	Фторхинолоны	8 (100%, 95% ДИ 43,2–197)
	Аминогликозиды	4 (50%, 95% ДИ 13,6–128)
	Полимиксины	1 (12,5%, 95% ДИ 0,3–69,6)
	Фосфомицин	4 (50%, 95% ДИ 13,6–128)
Staphylococcus aureus	Оксациллин	6 (60%, 95% ДИ 22–130,6)
	Фторхинолоны	6 (60%, 95% ДИ 22–130,6)
	Клиндамицин	5 (50%, 95% ДИ 16,2–116,7)
	Ванкомицин	0 (0%, 95% ДИ 0–36,9)
	Линезолид	0 (0%, 95% ДИ 0–36,9)
	Тигециклин	0 (0%, 95% ДИ 0–36,9)
	Фосфомицин	0 (0%, 95% ДИ 0–36,9)

Среди выделенных изолятов преобладала *Klebsiella pneumoniae*, причем 2 изолята *Klebsiella pneumoniae* (7,7%, 95% ДИ 0,9–27,8) были резистентны к карбапенемам, фторхинолонам, аминогликозидам, полимиксинам.

Приобретенная резистентность к фосфомицину отмечена в 15 из 40 (37,5%, 95% ДИ 21–61,8) случаев.

Продолжительность госпитализации составила 28 дней (от 17 до 51 дня), из них в отделении интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ) – 5 дней (от 0 до 12 дней). Пациенты получили в среднем 3 схемы (от 2 до 4) различной антимикробной терапии. Наиболее часто назначались карбапенемы, фторхинолоны, цефалоспорины и фосфомицин (рис. 1).

У 37 (63,8% 95% ДИ 44,9–87,9) пациентов применение АМП сопровождалось КУ с последующей выпиской из стационара, в 21 (36,2%, 95% ДИ 22,4–55,3) случае зарегистрирован ЛИ, разница в исходах статистически достоверна ($p=0,032$). Медианное время выживания составило 60 (95% ДИ 50–90) дней (рис. 2).

Выполнен одномерный анализ внутрибольничной смертности и определено отношение шансов (ОШ) развития ЛИ для переменных, отражающих основной диагноз, сопутствующие заболевания и наличие нежелательных реакций при использовании АМП (табл. 2).

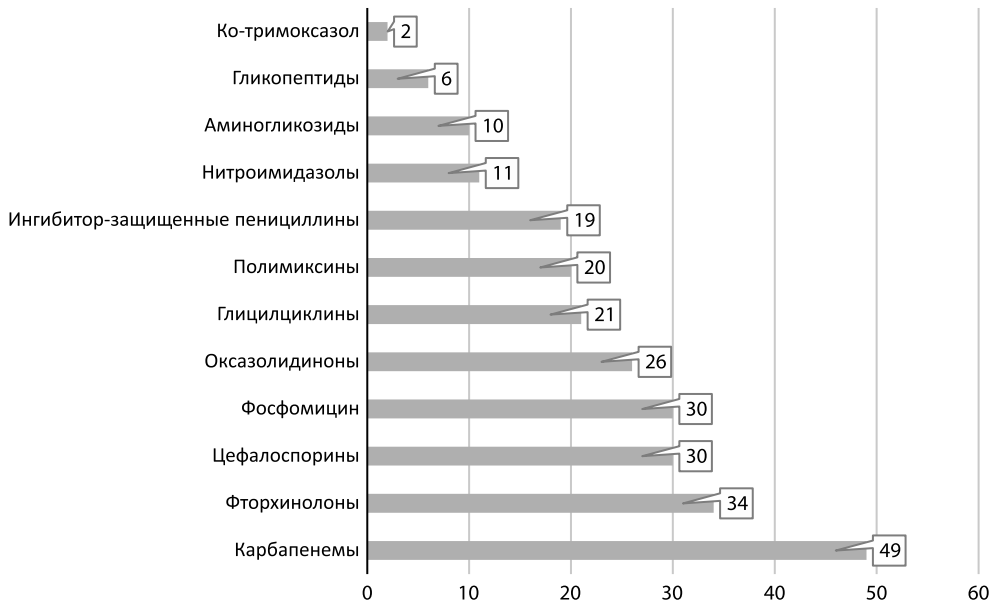


Рис. 1. Число пациентов, получивших различные антимикробные препараты
Fig. 1. Number of patients receiving various antimicrobial drugs

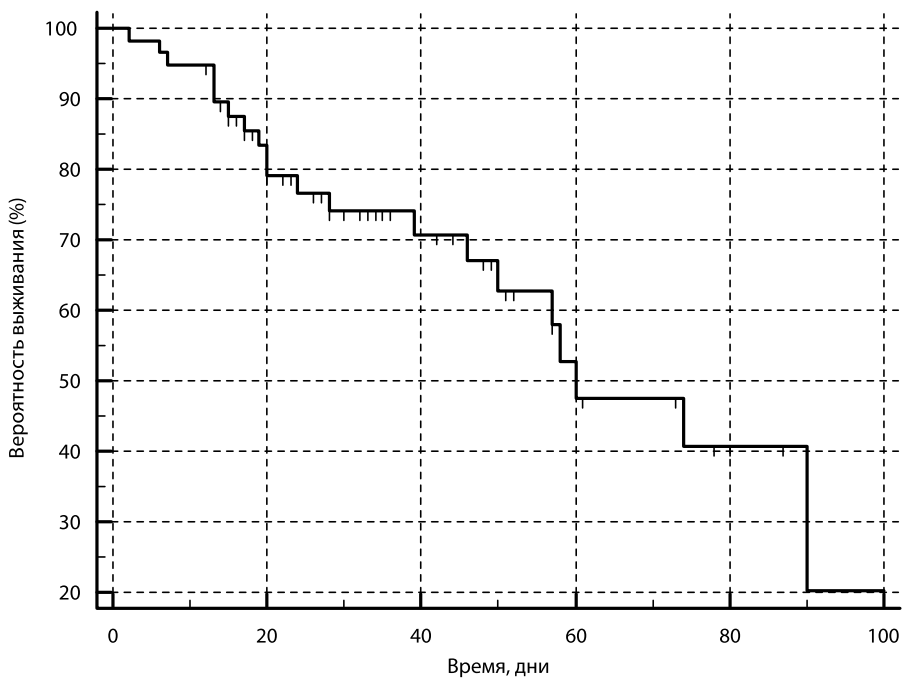


Рис. 2. Кривая выживания пациентов с трудноизлечимой инфекцией
Fig. 2. Survival curve for patients with difficult-to-treat infection

Таблица 2
Одномерный анализ внутрибольничной смертности
Table 2
Univariate analysis of in-hospital mortality

Переменная		Пациент		ОШ	95% ДИ (p<0,05)
		выжил	умер		
Сепсис	наличие	4	8	5,08	1,30–19,81 (p=0,02)
	отсутствие	33	13		
Нозокомиальная пневмония	наличие	12	15	5,21	1,62–16,79 (p=0,006)
	отсутствие	25	6		
ХСН	наличие	11	13	3,84	1,24–11,87 (p=0,019)
	отсутствие	26	8		
ХОБЛ	наличие	5	13	10,40	2,86–37,78 (p=0,0004)
	отсутствие	32	8		
Нефротоксические реакции	наличие	8	15	9,06	2,65–30,96 (p=0,0004)
	отсутствие	29	6		
Гепатотоксические реакции	наличие	4	7	4,12	1,04–16,37 (p=0,044)
	отсутствие	33	14		

Дополнительно с развитием ЛИ статистически значимо (p<0,05) ассоциированы следующие переменные: нестабильность гемодинамики (систолическое артериальное давление менее 115 мм рт. ст., диастолическое – менее 75 мм рт. ст.), изменения общего анализа крови (лейкоцитоз более 12,8×10⁹/л, лимфопения менее 16%, уровень гемоглобина менее 107 г/л), мочи (наличие белка, эритроцитов, лейкоцитов, бактерий), биохимического анализа крови (повышение СРБ более 44,5 мг/л, креатинина более 106 мкмоль/л, снижение уровня общего белка менее 57 г/л).

При оценке безопасности у 39 (67,2%, 95% ДИ 27,7–53,3) пациентов зарегистрировано 66 нежелательных реакций (рис. 3).

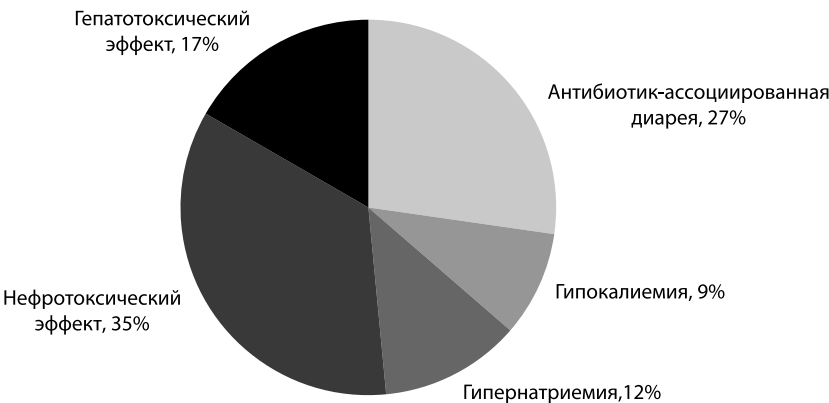


Рис. 3. Нежелательные реакции у пациентов, получивших различные антимикробные препараты
Fig. 3. Adverse reactions in patients receiving various antimicrobial drugs

Среди всех включенных пациентов выделили опытную группу ($n=30$), получившую фосфомицин в комбинации с другими АМП. Основания для назначения фосфомицина в комбинации с другими АМП включали клиническую неэффективность предыдущих схем АМП (16 (53,3%, 95% ДИ 30,5–86,6) пациентов), наличие антимикробной резистентности к исходно назначенным АМП (4 (13,3%, 95% ДИ 3,6–34,1) пациента), развитие нежелательных реакций, вызванных ранее назначенными АМП (10 (33,3%, 95% ДИ 16–61,3) пациентов).

Доза фосфомицина и продолжительность лечения определялись в зависимости от типа и тяжести инфекции и функции почек, согласно [6]. Медиана дозы фосфомицина составила 12 грамм в сутки, кратность назначения – 3 раза (от 2 до 3) в сутки, продолжительность назначения – 11,5 дня (от 5 до 16).

Тестирование чувствительности к фосфомицину проведено у 24 (80%, 95% ДИ 51,3–119) пациентов. Резистентность к фосфомицину выявлена у 5 (31,2%, 95% ДИ 10,1–72,9) выделенных изолятов *Klebsiella pneumoniae*, 1 (25%, 95% ДИ 0,6–139) – *Pseudomonas aeruginosa*, 0 (0%, 95% ДИ 0–73,8) – *Staphylococcus aureus*.

Наиболее распространенные комбинированные схемы включали применение фосфомицина с карбапенемами (8 (26,7%, 95% ДИ 11,5–52,5) пациентов) и колистин (6 (20%, 95% ДИ 7,3–43,5) пациентов).

В сравнении с контрольной группой пациентов, не получивших фосфомицин ($n=28$), в опытной группе было статистически значимо больше пациентов с инфекцией мочевыводящих путей в качестве основной нозологической формы и наличием злокачественных новообразований (и меньше – с инфекцией костей и суставов) ($p<0,05$). В опытной группе отмечалась тенденция к большему числу включенных пациентов с инфекцией кровотока (сепсис) и большим индексом коморбидности Charlson, преобладанию среди изолятов *Klebsiella pneumoniae* (табл. 3).

ЛИ зарегистрирован у 9 пациентов опытной группы (приложение), основной диагноз которых включал следующие нозологии:

- пневмония, включая вентилятор-ассоциированную ($n=3$, в 2 случаях обнаружена устойчивая к карбапенемам, фторхинолонам, аминогликозидам *Klebsiella pneumoniae*, чувствительность к фосфомицину выявлена в 1 случае);
- сепсис ($n=2$, выявлены устойчивая к карбапенемам, фторхинолонам, аминогликозидам, фосфомицину *Klebsiella pneumoniae* в сочетании с *Acinetobacter baumannii* и устойчивая к карбапенемам, фторхинолонам *Klebsiella pneumoniae* в сочетании со *Staphylococcus aureus*);
- пневмония в сочетании с сепсисом ($n=3$, обнаружены устойчивый к карбапенемам, фторхинолонам, аминогликозидам, тигециклину изолят *Acinetobacter baumannii*; устойчивый к карбапенемам, фторхинолонам, тигециклину, фосфомицину изолят *Pseudomonas aeruginosa*; устойчивый к оксациллину, фторхинолонам изолят *Staphylococcus aureus*);
- пиелонефрит в сочетании с сепсисом ($n=1$, выявлена устойчивая к фторхинолонам *Klebsiella pneumoniae* в сочетании с *Acinetobacter baumannii*).

Статистически значимых отличий в схемах терапии между пациентами с КУ и ЛИ не выявлено. Установлено, что резистентность *Klebsiella pneumoniae* к фосфомицину может быть независимым фактором, ассоциированным с неблагоприятным исходом (ЛИ) (ОШ=10,67; 95% ДИ 1,71–66,72; $p=0,021$).

Таблица 3
Сравнительная характеристика пациентов опытной и контрольной групп
Table 3
Comparative characteristics of patients in the experimental and control groups

Переменная	Результат	
	Опытная группа (n=30)	Контрольная группа (n=28)
Локализация инфекции:		
Дыхательная система	14 (46,7%, 95% ДИ 25,5–78,3)	13 (46,4%, 95% ДИ 24,7–79,4)
Кровоток	9 (30%, 95% ДИ 13,7–56,9)	3 (10,7%, 95% ДИ 2,2–31,3)
Кости и суставы	1 (3,3%, 95% ДИ 0,08–18,6)*	8 (28,6%, 95% ДИ 12,3–56,3)
Кожа и мягкие ткани	3 (10%, 95% ДИ 2,1–29,2)	3 (10,7%, 95% ДИ 2,2–31,3)
Брюшная полость	3 (10%, 95% ДИ 2,1–29,2)	3 (10,7%, 95% ДИ 2,2–31,3)
Мочевыводящие пути	5 (16,7%, 95% ДИ 5,4–38,9)*	0 (0%, 95% ДИ 0–13,2)
Выделен патоген, всего:	28	27
Klebsiella pneumoniae	16 (57,1%, 95% ДИ 32,7–92,8)	10 (37%, 95% ДИ 17,8–68,1)
Acinetobacter baumannii	4 (14,3%, 95% ДИ 3,9–36,6)	5 (18,5%, 95% ДИ 6–43,2)
Pseudomonas aeruginosa	4 (14,3%, 95% ДИ 3,9–36,6)	4 (14,8%, 95% ДИ 4–37,9)
Staphylococcus aureus	4 (14,3%, 95% ДИ 3,9–36,6)	6 (22,2%, 95% ДИ 8,2–48,4)
Escherichia coli	0 (0%, 95% ДИ 0–13,7)	2 (7,4%, 95% ДИ 0,9–26,7)
Сопутствующие заболевания:		
АГ	17 (56,7%, 95% ДИ 33–90,7)	16 (57,1%, 95% ДИ 32,7–92,8)
ХСН	11 (36,7%, 95% ДИ 18,3–65,6)	13 (46,4%, 95% ДИ 24,7–79,4)
ХОБЛ	9 (30%, 95% ДИ 13,7–56,9)	9 (32,1%, 95% ДИ 14,7–61)
Сахарный диабет 2-го типа	6 (20%, 95% ДИ 7,3–43,5)	10 (35,7%, 95% ДИ 17,1–65,7)
Злокачественные новообразования	11 (36,7%, 95% ДИ 18,3–65,6)*	3 (10,7%, 95% ДИ 2,2–31,3)
Гепатит	4 (13,3%, 95% ДИ 3,6–34,1)	7 (25%, 95% ДИ 10–51,5)
Язвенная болезнь желудка и ДПК	4 (13,3%, 95% ДИ 3,6–34,1)	3 (10,7%, 95% ДИ 2,2–31,3)
ВИЧ-инфекция	1 (3,3%, 95% ДИ 0,08–18,6)	0 (0%, 95% ДИ 0–13,2)
Индекс Charlson	4,5 (от 3 до 7)	4 (от 2 до 6)
Исход:		
КУ	21 (70%, 95% ДИ 43,3–107)	16 (57,1%, 95% ДИ 32,7–92,8)
Нахождение в ОРИТ, дни	3 (от 0 до 10)*	7 (от 3,5 до 14,5)
Нежелательные реакции:	30	36
Антибиотик-ассоциированная диарея	9 (30%, 95% ДИ 13,7–56,9)	9 (32,1%, 95% ДИ 14,7–61)
Гипокалиемия	3 (10%, 95% ДИ 2,1–29,2)	3 (10,7%, 95% ДИ 2,2–31,3)
Гипернатриемия	5 (16,7%, 95% ДИ 5,4–38,9)	3 (10,7%, 95% ДИ 2,2–31,3)
Нефротоксичные реакции	7 (23,3%, 95% ДИ 9,4–48,1)*	16 (57,1%, 95% ДИ 32,7–92,8)
Гепатотоксичные реакции	5 (16,7%, 95% ДИ 5,4–38,9)	6 (21,4%, 95% ДИ 7,9–46,6)

Примечание: * статистически значимые отличия между подгруппами при p<0,05.

Тенденция к большей частоте КУ установлена для пациентов опытной группы с включением фосфомицина: ОШ=1,75 (95% ДИ 0,59–6,16), p=0,31. Дополнительно определено, что продолжительность пребывания в ОРИТ пациентов опытной группы была в среднем на 4 суток меньше (p<0,05).

Никаких нежелательных реакций не наблюдалось у 14 (46,7%, 95% ДИ 25,5–78,3) пациентов опытной группы и 6 (21,4%, 95% ДИ 7,9–46,6) пациентов контрольной

группы ($p=0,1$). Число антибиотик-ассоциированной диареи, электролитных нарушений, гепатотоксических реакций в опытной и контрольной группах сопоставимо ($p>0,05$). Выявлен лучший профиль безопасности фосфомицин-содержащей терапии в сравнении с контрольной группой в отношении развития нефротоксических реакций (ОШ=0,23 (95% ДИ 0,07–0,71), $p=0,01$). В связи с развитием острого повреждения почек 2 (7,1%, 95% ДИ 0,9–25,8) пациентам в контрольной группе выполнена почечная заместительная терапия. В опытной группе ни один пациент не прекратил внутривенное введение фосфомицина из-за развития нежелательных реакций.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность и безопасность различных комбинаций АМП с включением внутривенного фосфомицина при тяжелых инфекциях, вызванных полирезистентной микрофлорой, описана в ограниченном числе исследований с небольшим количеством пациентов.

В многоцентровом обсервационном проспективном исследовании 68 тяжелобольных пациентов при лечении инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, продуцирующими карбапенемазы, комбинациями различных АМП (колистин, тигециклин, гентамицин, меропенем, пиперациллин/тазобактам) с фосфомицином, показатель 28-дневной общей смертности составил 37,5%. Развитие гипокалиемии установлено у 10 пациентов (15,2%) в качестве основной нежелательной реакции [10].

В ретроспективном исследовании 62 взрослых пациентов, находившихся в ОРИТ с инфекцией кровотока или ИВЛ-ассоциированной пневмонией, вызванных карбапенем-резистентной *Klebsiella pneumoniae*, зарегистрированы показатели общей смертности за 14 и 30 дней как 35,5 и 54,8% соответственно. Не выявлено существенной разницы в общей смертности среди различных вариантов комбинированных схем, содержащих наряду с фосфомицином меропенем, колистин, аминогликозиды. Электролитные нарушения включали гипернатриемию у 17 пациентов (27,4%) как наиболее частый побочный эффект и гипокалиемию у 14 пациентов (22,5%) [11].

В 5-летнем ретроспективном исследовании внутривенный фосфомицин применяли у 343 взрослых пациентов (средний возраст 68 лет) с инфекцией мочевыводящих путей, нозокомиальной пневмонией, инфекциями кожи и мягких тканей и сепсисом. Наиболее часто встречающимися возбудителями были *Klebsiella pneumoniae* (56,2%), *Pseudomonas aeruginosa* (12,2%), *Acinetobacter baumannii* (10,2%), *Enterococcus* spp. (8,2%), *Staphylococcus aureus* (4,6%). Фосфомицин вводили в комбинации с другими АМП, наиболее распространенными из которых были цефтазидим/авибактам (35%), меропенем (17%) и колистин (14%). У 26,2% пациентов развился ЛИ. Электролитные нарушения отмечены у 2,6% пациентов, а желудочно-кишечные симптомы – у 2,9% [12].

В ретроспективном когортном исследовании 309 тяжелобольных пациентов, у которых были диагностированы бактериемия (45,3%), пневмония (15,85%), септический шок (14,24%) и инфекции мочевыводящих путей (13,91%), получали в/в фосфомицин в условиях ОРИТ. Средняя доза фосфомицина составила $11,7 \pm 4,06$ грамм в сутки. Средняя продолжительность терапии составила $4,85 \pm 3,59$ дня. Общая смертность составила 45%. Наиболее частые нежелательные реакции включали гипокалиемию (61,5% пациентов) и гипернатриемию (24,3% пациентов) [13].

В 2016 г. выполнен систематический обзор и метаанализ, обобщающий клинические данные о применении внутривенного фосфомицина с момента его разработки. Всего было оценено 128 исследований в/в введения фосфомицина у 5527 пациентов. Фосфомицин преимущественно использовался при сепсисе/бактериемии, инфекциях мочевыводящих путей, дыхательных путей, костей и суставов, а также при инфекциях центральной нервной системы. В сравнительных исследованиях не наблюдалось различий в клинической (ОШ 1,44, 95% ДИ 0,96–2,15) и микробиологической (ОШ 1,28, 95% ДИ 0,82–2,01) эффективности между фосфомицином и другими АМП. Совокупная оценка развития резистентности при монотерапии фосфомицином составила 3,4% (95% ДИ 1,8–5,1%). Фосфомицин показал благоприятный профиль безопасности, регистрировались легкие нежелательные реакции, не требующие прекращения лечения [14].

В нашем исследовании также не обнаружено статистически значимых отличий в эффективности между опытной и контрольной группами пациентов с трудноизлечимой инфекцией. Наряду с этим, внутривенное введение фосфомицина сопровождалось хорошим профилем безопасности при лечении тяжелых инфекций, возникающие электролитные нарушения не потребовали прекращения применения фосфомицина.

Приобретенная резистентность к фосфомицину была зарегистрирована у 37,5% исследуемых патогенов (*Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*). Приобретенная устойчивость грамотрицательных бактерий к фосфомицину обычно возникает вследствие мутационных изменений в *tigA* или генах-переносчиках фосфомицина *gfpT* и *uhpT*, или образовании ферментов, модифицирующих фосфомицин, таких как *FosA* [15]. Риск развития резистентности является основным поводом для комбинации фосфомицина с другими АМП при лечении тяжелых инфекций [2].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате многоцентрового (3 многопрофильных стационара г. Витебска) ретроспективного (март 2023 г. – февраль 2024 г.) сравнительного нерандомизированного открытого наблюдательного исследования пациентов с трудноизлечимой инфекцией установлено, что доминирующее место в структуре инфекционной патологии занимали инфекции нижних дыхательных путей (нозокомиальная пневмония, включая ИВЛ-ассоциированную) и сепсис, чаще всего вызванные штаммами *Klebsiella pneumoniae* с высоким уровнем резистентности к карбапенемам, фторхинолонам, аминогликозидам.

Включение внутривенного фосфомицина в схему антимикробной терапии сопровождалось тенденцией к большей частоте КУ, сокращением продолжительности нахождения в ОРИТ и существенным снижением числа нефротоксических реакций.

В целом проведенное исследование продемонстрировало, что внутривенный фосфомицин является эффективным и безопасным антимикробным препаратом-партнером при лечении инфекций, вызванных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Eschenburg S, Priestman M, Schönbrunn E. Evidence that the fosfomycin target Cys115 in UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase (MurA) is essential for product release. *J Biol Chem*. 2005 Feb 4;280(5):3757–63. doi: 10.1074/jbc.M411325200. Epub 2004 Nov 5.
2. Trinh TD, Smith JR, Rybak MJ. Parenteral fosfomycin for the treatment of multidrug resistant bacterial infections: the rise of the epoxide. *Pharmacotherapy*. 2019;39:1077–94. doi: 10.1002/phar.2326.
3. Tsegka KG, Voulgaris GL, Kyriakidou M, Falagas ME. Intravenous fosfomycin for the treatment of patients with central nervous system infections: evaluation of the published evidence. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;8:657–68. doi: 10.1080/14787210.2020.1754193.
4. Candel F.J., Matesanz David M., Barberán J. New perspectives for reassessing fosfomycin: applicability in current clinical practice. *Rev Esp Quimioter*. 2019 May;32 Suppl 1(Suppl 1):1–7.
5. Memar MY, Adibkia K, Farajnia S, et al. In-vitro Effect of Imipenem, Fosfomycin, Colistin, and Gentamicin Combination against Carbapenem-resistant and Biofilm-forming *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Burn Patients. *Iran J Pharm Res*. 2021 Spring;20(2):286–296. doi: 10.22037/ijpr.2020.111824.13380.
6. *Instructions for the medical use of the drug Fosfomycin-TF*. https://www.rceth.by/NDfiles/instr/21_12_3204_i.pdf.
7. Falagas ME, Maraki S, Karageorgopoulos DE, et al. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) Enterobacteriaceae isolates to fosfomycin. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Mar;35(3):240–3. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.10.019.
8. Michalopoulos A, Virtzili S, Rafailidis P, et al. Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Feb;16(2):184–6. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02921.x. Epub 2009 Aug 20.
9. Navarro-San Francisco C, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP, et al. Bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a major clinical challenge. *Clin Microbiol Infect*. 2013 Feb;19(2): E72–9. doi: 10.1111/1469-0691.12091. Epub 2012 Dec 12.
10. Pontikis K, Karaikos I, Bastani S, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 Jan;43(1):52–9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.09.010. Epub 2013 Oct 16.
11. Önal U, Tüzemen NÜ, Kaya PK, et al. Evaluation of the combination treatments with intravenous fosfomycin for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. 2023 Oct 9;69(11): e20230727. doi: 10.1590/1806-9282.20230727.
12. Anastasia A, Bonura S, Rubino R, et al. The Use of Intravenous Fosfomycin in Clinical Practice: A 5-Year Retrospective Study in a Tertiary Hospital in Italy. *Antibiotics (Basel)*. 2023 May 27;12(6):971. doi: 10.3390/antibiotics12060971.
13. Zirpe KG, Mehta Y, Pandit R, et al. A Real-world Study on Prescription Pattern of Fosfomycin in Critical Care Patients. *Indian J Crit Care Med*. 2021 Sep;25(9):1055–1058. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23958.
14. Grabein B, Graninger W, Rodríguez Baño J, et al. Intravenous fosfomycin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clin Microbiol Infect*. 2017 Jun;23(6):363–372. doi: 10.1016/j.cmi.2016.12.005. Epub 2016 Dec 9.
15. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev*. 2016 Apr;29(2):321–47. doi: 10.1128/CMR.00068-15.