

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

2025, том 14, № 2

Clinical Infectology and Parasitology
International Scientific Journal

2025 Volume 14 Number 2



Якубцевич Р.Э., Белявский Н.В., Болдак Е.А., Юсафзай Н.А.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОСФОМИЦИНА НАТРИЯ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ СЕПСИСА

РЕПРИНТ

ISSN 2306-8787 (print)
ISSN 2414-360X (online)



КОЛИСТАТ (Colistin)

порошок для приготовления раствора
для в/в введения 3 000 000 МЕ, 4 500 000 МЕ

ТЕРАПИЯ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ В НОВЫХ УДОБНЫХ И ЭКОНОМИЧНЫХ ДОЗИРОВКАХ



- Применяется в виде внутривенных инфузий!
- Отличный выбор в лечении инфекций, вызванных *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*
- При полирезистентных инфекциях возможность комбинации с другими антибактериальными препаратами

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции.

Имеются особые условия применения в период беременности. Реклама.

Производитель:

ООО «ТрайпЛФарм», ул. Минская, д. 25, 223141, г. Логойск, Минская обл., Республика Беларусь, тел./факс: (+375) 1774 43 181, e-mail: triplepharm@gmail.com



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.14.2.043>

Якубцевич Р.Э.^{1,2} ✉, Белявский Н.В.^{1,2}, Болдак Е.А.¹, Юсафзай Н.А.¹

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

Опыт применения фосфомицина натрия в интенсивной терапии сепсиса

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Якубцевич Р.Э. – концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста; Белявский Н.В. – дизайн исследования, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование; Болдак Е.А., Юсафзай Н.А. – сбор материала, написание текста.

Подана: 11.04.2025

Принята: 26.05.2025

Контакты: jackruslan@tut.by

Резюме

Введение. В настоящее время антибактериальная терапия сепсиса в отделениях реанимации становится все более трудной задачей ввиду неуклонного роста резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. В связи с этим возникает необходимость оценить эффективность старых, давно не применявшихся препаратов, резистентность к которым могла быть утеряна естественным путем. Одним из таких препаратов является фосфомицин.

Цель. Изучить результаты применения внутривенной формы фосфомицина натрия у пациентов с сепсисом различной этиологии.

Материалы и методы. Изучены истории болезни 94 пациентов с диагнозом «сепсис» различной этиологии, прошедших лечение в Гродненской университетской клинике в 2023–2025 гг. Исследовали динамику показателей уровня лейкоцитов, прокальцитонина, палочкоядерных нейтрофилов, СРБ, натрия, калия, мочевины и креатинина исходно и на 3-е, 7-е и 10-е сутки терапии фосфомицином.

Результаты. Фосфомицин назначался на 10-й ($\pm 9,2$) день пребывания в отделении реанимации. Режимы дозирования: низкий (6–8 г/сутки) и высокий (12–24 г/сутки). Выявлены достоверные тенденции к снижению палочкоядерных нейтрофилов ($p < 0,03$) и прокальцитонина ($p < 0,02$) в группе с использованием режима больших доз. Не выявлено существенных различий в темпах нарастания натрия, мочевины, креатинина или снижения калия между этими режимами дозирования у пациентов без ХБП; у пациентов с ХБП обнаружена статистически значимая тенденция к росту натрия ($\sim 0,4$ ммоль/сутки). Наибольшее снижение воспалительных маркеров выявлено при использовании фосфомицина в комбинации с карбапенемами. Применение методов экстракорпорального очищения крови (ЭОК) приводит к ухудшению динамики снижения лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов и уровня прокальцитонина на фоне антибактериальной терапии фосфомицином.

Заключение. Ретроспективное исследование показало, что фосфомицин может быть перспективным вариантом для лечения сепсиса различной этиологии. Наибольшая эффективность была достигнута при применении режима больших доз и при комбинации фосфомицина с карбапенемами. Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с ХБП и при использовании методов ЭОК.

Ключевые слова: сепсис, фосфомицин, мультирезистентные микроорганизмы, антибактериальная терапия

Yakubtsevich R.^{1,2} ✉, Belyavsky N.^{1,2}, Boldak E.¹, Yousafzai N.¹

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

Fosfomycin Sodium Use in Intensive Care of Sepsis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Yakubtsevich R. – concept and design of the study, editing, processing, writing the text; Belyavsky N. – study design, statistical data processing, writing the text, editing; Boldak E., Yousafzai N. – collection of material, writing the text.

Submitted: 11.04.2025

Accepted: 26.05.2025

Contacts: jackruslan@tut.by

Abstract

Introduction. At present, antibacterial therapy of sepsis in intensive care units is becoming an increasingly difficult task due to the steady increase in the resistance of microorganisms to antibacterial drugs. In this regard, there is a need to assess the effectiveness of old, long-unused drugs, resistance to which could have been lost naturally.

Purpose. To study the results of the use of fosfomycin in patients with sepsis of various etiologies.

Materials and methods. The case histories of 94 patients diagnosed with sepsis of various etiologies who were treated at the Grodno University Clinic in 2023–2025 were studied.

Results. Fosfomycin was prescribed on the 10th (± 9.2) day of stay in the intensive care unit. Dosage regimens: low (6–8 g/day) and high (12–24 g/day). Reliable trends towards a decrease in band neutrophils ($p < 0.03$) and procalcitonin ($p < 0.02$) were revealed in the group using the high dose regimen. There were no significant differences in the rate of increase in sodium, urea, creatinine or potassium decrease between these dosage regimens in patients without CKD; in patients with CKD, a statistically significant tendency to increase sodium (~ 0.4 mmol/day) was found. The greatest reduction in inflammatory markers was found when fosfomycin was used in combination with carbapenems. The use of extracorporeal blood purification methods leads to a worsening of the dynamics of a decrease in leukocytes, banded neutrophils and procalcitonin levels against the background of antibiotic therapy with fosfomycin.

Conclusion. A retrospective study has shown that fosfomycin may be a promising option for the treatment of sepsis of various etiologies. The greatest efficacy was achieved with the use of the high dose regimen and with a combination of fosfomycin with carbapenems. The drug should be used with caution in patients with CKD and when using extracorporeal blood purification methods.

Keywords: sepsis, fosfomycin, multidrug-resistant microorganisms, antibacterial therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время антибактериальная терапия сепсиса в отделениях реанимации становится все более трудной задачей. По данным европейских исследований EUROBACT [1, 2], за последнее десятилетие доля мультирезистентных микроорганизмов среди возбудителей инфекций кровотока увеличилась более чем в 5 раз. Самыми прогрессивными в этом плане бактериями являются представители родов *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp., чувствительность которых к антибактериальной терапии стремительно падает [3]. Для борьбы с ростом резистентности, помимо разработки новых противомикробных лекарственных средств, существуют различные стратегии по повышению эффективности антибактериальной терапии с помощью использования старых препаратов. Одной из таких стратегий является суciling (англ. «цикличность»), предполагающая возвращение в клиническую практику антибиотиков, которые не использовались в течение длительного времени, из-за чего микроорганизмы могли утратить свою устойчивость к ним в силу естественных эволюционных процессов [4]. Наиболее перспективным и давно известным подобным препаратом является фосфомицин.

Фосфомицин – антибиотик с широким спектром активности и низкой молекулярной массой (182 Да), являющийся производным фосфоновой кислоты и обладающий выраженным, быстро наступающим бактерицидным действием, которое обусловлено уникальным механизмом – ингибированием фермента УДФ-N-ацетилглюкозамин-энолпирувилтрансферазы (MurA), катализирующего начальный этап синтеза пептидогликана клеточной стенки [5]. Этот механизм обеспечивает активность в отношении множества аэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий, разрушает биопленки и препятствует их формированию [6]. Ключевые преимущества фосфомицина – отсутствие перекрестной устойчивости с другими антибиотиками и низкий уровень плазмидной передачи генов резистентности (<2%) между отдельными микроорганизмами [7].

В метаанализе М. Фалагас и др. [8] изучалась чувствительность 5057 изолятов Enterobacteriaceae, включая *E. coli* (2205), *K. pneumoniae* (764) и *Enterobacter* spp. (73). В 11 из 17 работ более 90% мультирезистентных изолятов сохраняли чувствительность к фосфомицину. Среди 5057 изолятов 88% продуцировали β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС), из них 91,3% оставались чувствительными к фосфомицину. Также существуют данные об успешной терапии с помощью фосфомицина в комбинации с карбапенемом инфекций, вызванных штаммами *Klebsiella* spp., резистентных к цефтазидиму/авибактаму [9]. Однако, несмотря на многообещающие профили чувствительности микроорганизмов к фосфомицину, в настоящее время препарат рекомендуется в основном для терапии инфекций мочевыводящих путей [6, 8]. В связи с этим нам представляется важным изучить возможности применения фосфомицина в условиях отделения реанимации многопрофильной клиники в терапии сепсиса различной этиологии.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить результаты применения фосфомицина натрия (раствор для внутривенных инфузий) у пациентов с сепсисом различной этиологии на основании клинических и лабораторных показателей, выявить степень выраженности побочных эффектов и наиболее эффективный препарат для комбинированной терапии сепсиса.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании ретроспективно изучались истории болезни пациентов, находившихся на лечении в Гродненской университетской клинике в 2023–2025 гг. Всего было проанализировано 94 истории болезни. В исследование включались пациенты с диагнозом «сепсис» любой этиологии, обоснованным наличием предполагаемого или подтвержденного источника инфекции, полиорганной дисфункции согласно критериям SOFA; также учитывалось наличие диагностически значимого повышения уровня лабораторных маркеров сепсиса: С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (более 2 нг/мл). Пациенты с беременностью; острым нарушением мозгового кровообращения, инфарктом миокарда, коронарной ангиопластикой или шунтированием в течение последних 3 месяцев до исследования; злокачественным новообразованием в момент включения в исследование; наличием ВИЧ-инфекции или хронического активного вирусного гепатита В или С с повышением уровня трансаминаз; туберкулезом легких или внутренних органов, эпилепсией с клонико-тоническими судорогами; неконтролируемой артериальной гипертензией, хроническим алкоголизмом и наркоманией; циррозом печени в стадии декомпенсации не включались в исследование.

В каждой истории болезни определялась дата поступления пациента в реанимацию, дата назначения фосфомицина натрия, исходная тяжесть состояния пациента и степень полиорганной дисфункции по общепринятым в интенсивной терапии шкалам APACHE II и SOFA. Для оценки эффективности антибактериальной терапии внутривенным фосфомицином у пациентов оценивались показатели уровня лейкоцитов, прокальцитонина, палочкоядерных нейтрофилов, СРБ, а также учитывалось, какая доза фосфомицина натрия была назначена и какой антибактериальный препарат использовался в комбинации. Для анализа тяжести побочных эффектов оценивался уровень мочевины, креатинина, натрия и калия в плазме, поскольку развитие почечной недостаточности, а также гипернатриемия и гипокалиемия указываются как наиболее частые побочные эффекты терапии внутривенным фосфомицином [12]. Для статистического анализа использовались данные на момент назначения препарата, а также на 3-и, 7-е и 10-е сутки терапии внутривенным фосфомицином. Также учитывались даты и результат микробиологических исследований, наличие у пациента хронической болезни почек (ХБП), применение методов экстракорпоральной детоксикации во время терапии внутривенным фосфомицином.

Статистический анализ проводился с помощью программного пакета Statistica. Для оценки достоверности общих тенденций в рядах последовательных измерений использовался дисперсионный анализ (ANOVA) Фрийдмана; для уточнения достоверности изменений между 2 последовательными измерениями внутри одной группы применялся критерий Вилкоксона; для оценки межгрупповых различий был задействован критерий Манна – Уитни и ANOVA с применением критерия Краскела – Уоллиса.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нозологическая структура полученной выборки пациентов была следующей: из 94 пациентов с сепсисом у 16 – сепсис абдоминальной этиологии, у 26 – инфекция мягких тканей, у 2 – инфекция лор-органов, у 6 – медиастинит, у 24 – панкреатит, у 4 – пневмония, у 14 – урологическая инфекция, у 2 – эндокардит. В микробиологической

структуре возбудителей преобладали микроорганизмы группы ESKAPE [10]: *Klebsiella pneumoniae* (30 случаев), *Pseudomonas aeruginosa* (8 случаев), *Acinetobacter baumannii* (12 случаев), *Enterobacteriaceae* spp. (16 случаев). Поскольку фосфомицин рассматривается в качестве антибиотика резерва, терапия им назначалась в среднем на 10-й ($\pm 9,2$) день нахождения в отделении реанимации при неэффективности предыдущих схем антибиотикотерапии. Выделено 2 основных режима дозирования фосфомицина: 6–8 г/сутки (далее – малые дозы) и 12–24 г/сутки (далее – большие дозы). Наиболее часто фосфомицин назначался в комбинации с колистином (48 случаев), карбапенемами (10 случаев) и колистином + тайгециклином (14 случаев).

В первую очередь был выполнен анализ эффективности терапии и выраженности побочных эффектов у различных режимов дозирования фосфомицина. Для этого пациенты были разделены на 3 группы: малые дозы у пациентов без ХБП (группа 1, 42 пациента), малые дозы у пациентов с ХБП (группа 2, 26 пациентов) и большие дозы (группа 3, 26 пациентов). Средние значения основных клинических показателей пациентов, а также результаты ANOVA представлены в табл. 1.

Таблица 1
Средние значения клинических и лабораторных показателей пациентов, получавших различные дозы фосфомицина, а также результаты ANOVA с использованием критерия Фрийдмана для последовательных измерений

Table 1
Mean values of clinical and laboratory parameters of patients receiving different doses of fosfomycin, as well as the results of ANOVA using the Friedman test for consecutive measurements

| Показатель | Группа 1, N=42 (M) | Группа 2, N=26 (M) | Группа 3, N=26 (M) |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| SOFA, баллы | 5,52 | 6,54 | 5,15 |
| APACHE, баллы | 16,62 | 15,77 | 14,38 |
| Лейкоциты исходно, $\times 10^9/\text{л}$ | 15,11 | 12,59 | 13,86 |
| Лейкоциты 3-и сутки, $\times 10^9/\text{л}$ | 12,28 | 10,48 | 11,09 |
| Лейкоциты 7-е сутки, $\times 10^9/\text{л}$ | 10,90 | 13,23 | 14,59 |
| Лейкоциты 10-е сутки, $\times 10^9/\text{л}$ | 11,89 | 10,25 | 12,68 |
| Результаты ANOVA, лейкоциты | $p < 0,01^*$ | $p < 0,3$ | $p < 0,3$ |
| Палочкоядерные нейтрофилы исходно, % | 6,32 | 11,70 | 13,48 |
| Палочкоядерные нейтрофилы 3-и сутки, % | 4,93 | 9,48 | 11,63 |
| Палочкоядерные нейтрофилы 7-е сутки, % | 6,08 | 5,83 | 13,85 |
| Палочкоядерные нейтрофилы 10-е сутки, % | 7,13 | 9,18 | 10,03 |
| Результаты ANOVA, палочкоядерные нейтрофилы | $p < 0,7$ | $p < 0,6$ | $p < 0,03^*$ |
| Прокальцитонин исходно, нг/мл | 7,77 | 11,38 | 3,70 |
| Прокальцитонин 3-и сутки, нг/мл | 8,81 | 14,22 | 5,60 |
| Прокальцитонин 7-е сутки, нг/мл | 8,19 | 7,38 | 2,99 |
| Прокальцитонин 10-е сутки, нг/мл | 4,48 | 3,30 | 2,11 |
| Результаты ANOVA, прокальцитонин | $p < 0,12$ | $p < 0,14$ | $p < 0,02^*$ |
| СРБ исходно, мг/л | 183,91 | 198,80 | 268,23 |
| СРБ 3-и сутки, мг/л | 168,83 | 217,62 | 237,87 |
| СРБ 7-е сутки, мг/л | 159,02 | 154,07 | 250,64 |
| СРБ 10-е сутки, мг/л | 131,47 | 165,99 | 236,84 |
| Результаты ANOVA, СРБ | $p < 0,21$ | $p < 0,24$ | $p < 0,6$ |

Окончание таблицы 1

| | | | |
|--------------------------------|---------|---------|--------|
| Мочевина исходно, ммоль/л | 10,88 | 14,90 | 7,75 |
| Мочевина 3-и сутки, ммоль/л | 10,70 | 11,95 | 10,09 |
| Мочевина 7-е сутки, ммоль/л | 11,16 | 11,42 | 9,43 |
| Мочевина 10-е сутки, ммоль/л | 6,49 | 13,37 | 10,25 |
| Результаты ANOVA, мочевины | p<0,03* | p<0,7 | p<0,12 |
| Креатинин исходно, мкмоль/л | 162,60 | 246,53 | 101,45 |
| Креатинин 3-и сутки, мкмоль/л | 164,37 | 230,46 | 118,00 |
| Креатинин 7-е сутки, мкмоль/л | 169,25 | 232,73 | 101,33 |
| Креатинин 10-е сутки, мкмоль/л | 116,04 | 243,71 | 137,09 |
| Результаты ANOVA, креатинина | p<0,01* | p<0,7 | p<0,21 |
| Натрий исходно, ммоль/л | 137,95 | 136,46 | 137,08 |
| Натрий 3-и сутки, ммоль/л | 141,28 | 138,85 | 142,23 |
| Натрий 7-е сутки, ммоль/л | 138,05 | 139,91 | 141,08 |
| Натрий 10-е сутки, ммоль/л | 139,00 | 140,86 | 142,73 |
| Результаты ANOVA, натрия | p<0,9 | p<0,04* | p<0,36 |
| Калий исходно, ммоль/л | 4,15 | 4,65 | 3,99 |
| Калий 3-и сутки, ммоль/л | 3,91 | 3,98 | 3,85 |
| Калий 7-е сутки, ммоль/л | 4,12 | 3,97 | 3,76 |
| Калий 10-е сутки, ммоль/л | 4,28 | 4,47 | 4,31 |
| Результаты ANOVA, калия | p<0,7 | p<0,47 | p<0,06 |

Примечание: * высокий уровень достоверности различий по результатам статистического анализа.

Анализ выявил, что в группе 1 присутствуют достоверные тенденции к снижению уровня лейкоцитов с первых суток терапии фосфомицином, а также к снижению уровней мочевины и креатинина на 10-е сутки терапии, что может быть объяснено положительным результатом лечения сепсиса и снижением степени полиорганной дисфункции, в том числе острого повреждения почек. В то же время не обнаружено достоверных тенденций к снижению СРБ, уровня палочкоядерных нейтрофилов и прокальцитонина. Проведены дополнительные проверки достоверности различий между этими показателями с использованием критерия Вилкоксона (табл. 2), в результате чего допустимого уровня значимости не было получено. Данный результат можно объяснить, как было указано ранее, поздним назначением препарата (более 10 суток) в период прогрессирования сепсиса, когда колебания этих показателей уже не имеют существенного клинического значения и не отражают в полной мере динамику инфекционного процесса [11].

Также стоит обратить внимание на то, что в группе 1 не выявлено достоверных тенденций к повышению уровня натрия и калия, что говорит о низкой вероятности развития побочных эффектов в данной группе пациентов.

При анализе показателей группы 2 также не обнаружено достоверных тенденций к снижению уровня лейкоцитов и воспалительных маркеров, что можно объяснить поздним началом терапии и прогрессированием сопутствующей полиорганной дисфункции. Однако в группе 2 выявлена достоверная тенденция к постепенному подъему уровня натрия с первых суток назначения фосфомицина, что свидетельствует об уязвимости пациентов с ХБП к развитию побочных эффектов терапии даже при использовании малых доз препарата.

Таблица 2

Анализ различий между лабораторными показателями в различные моменты наблюдения у пациентов группы 1 с применением критерия Вилкоксона

Table 2

Analysis of differences between laboratory parameters at different observation points in patients of group 1 using the Wilcoxon test

| Показатель | T | Z | p |
|--|----------|----------|----------|
| Палочкоядерные нейтрофилы исходно / Палочкоядерные нейтрофилы 3-и сутки | 70,00000 | 1,306643 | 0,191335 |
| Палочкоядерные нейтрофилы исходно / Палочкоядерные нейтрофилы 7-е сутки | 75,50000 | 0,047338 | 0,962244 |
| Палочкоядерные нейтрофилы исходно / Палочкоядерные нейтрофилы 10-е сутки | 34,00000 | 0,392232 | 0,694887 |
| Прокальцитонин исходно / Прокальцитонин 3-и сутки | 47,00000 | 1,396474 | 0,162573 |
| Прокальцитонин исходно / Прокальцитонин 7-е сутки | 45,00000 | 0,851943 | 0,394247 |
| Прокальцитонин исходно / Прокальцитонин 10-е сутки | 19,50000 | 0,355409 | 0,722283 |
| СРБ исходно / СРБ 3-и сутки | 58,00000 | 1,488961 | 0,136499 |
| СРБ исходно / СРБ 7-е сутки | 51,00000 | 1,207122 | 0,227386 |
| СРБ исходно / СРБ 10-е сутки | 18,00000 | 1,647376 | 0,099482 |

В группе 3 выявлены достоверные тенденции к снижению уровня палочкоядерных нейтрофилов (p<0,03) и прокальцитонина (p<0,02), однако также не установлено тенденции к росту уровня мочевины, креатинина, натрия и калия. Тем не менее средние значения уровня натрия с 3-х суток терапии несколько больше, чем в группах 1 и 2. Это может свидетельствовать о том, что большие дозы фосфомицина в большей степени повышают уровень натрия, однако это происходит лишь у небольшого числа пациентов, что не оказывает статистически значимого влияния на общие тенденции.

При проведении межгруппового анализа с использованием критерия Манна – Уитни между группами 1 и 2 выявлены достоверные различия в уровне мочевины (p<0,04) и креатинина (p<0,02) на 10-е сутки терапии, что соответствует ожиданиям в связи с наличием ХБП у пациентов группы 2. Статистически значимых различий между остальными показателями не выявлено. При проведении анализа между группами 1 и 3 выявлено статистически значимое различие между уровнями палочкоядерных нейтрофилов с первых суток терапии (p<0,05), а также между уровнями прокальцитонина на 7-е сутки терапии фосфомицином (p<0,04). Статистически значимых различий между остальными показателями также не выявлено.

Для определения различий в эффективности сочетаний фосфомицина с другими антибактериальными препаратами из общей выборки пациентов были выделены наиболее частые комбинации препаратов и между ними проведен ANOVA-тест с применением критерия Краскела – Уоллиса (табл. 3).

Исходя из полученных данных установлено, что комбинация внутривенной формы фосфомицина натрия с карбапенемами приводит к наиболее выраженному снижению уровня лейкоцитов к 10-м суткам терапии в сравнении с другими препаратами. Такой результат соответствует данным литературы, поскольку комбинация карбапенемов с фосфомицином обладает выраженным синергизмом ввиду ингибирования различных этапов синтеза клеточной стенки [13]. При этом динамика СРБ на 3-и сутки примерно одинаковая в группах сочетаний фосфомицина и карбапенемов

Таблица 3
Средние значения клинических и лабораторных показателей у пациентов, которым проводилась терапия фосфомицином в различных комбинациях, а также результаты межгруппового теста ANOVA с применением критерия Краскела – Уоллиса

Table 3
Mean values of clinical and laboratory parameters in patients who received fosfomycin therapy in various combinations, as well as the results of the between-group ANOVA test using the Kruskal – Wallis criterion

| Показатель | Коли-стин, N=48 (М) | Карбапен-мы, N=10 (М) | Колистин + тайгециклин, N=14 (М) | Межгруп-повой тест ANOVA |
|---|---------------------|-----------------------|----------------------------------|--------------------------|
| SOFA, баллы | 6,21 | 7,80 | 4,57 | p<0,25 |
| APACHE, баллы | 18,00 | 21,80 | 11,86 | p<0,09 |
| Лейкоциты исходно, ×10 ⁹ /л | 12,88 | 14,47 | 15,43 | p<0,32 |
| Лейкоциты 3-и сутки, ×10 ⁹ /л | 10,70 | 10,71 | 16,07 | p<0,28 |
| Лейкоциты 7-е сутки, ×10 ⁹ /л | 12,29 | 8,04 | 19,47 | p<0,06 |
| Лейкоциты 10-е сутки, ×10 ⁹ /л | 10,97 | 4,89 | 22,14 | p<0,02* |
| Палочкоядерные нейтрофилы исходно, % | 11,38 | 19,20 | 18,86 | p<0,16 |
| Палочкоядерные нейтрофилы 3-и сутки, % | 12,86 | 10,80 | 15,86 | p<0,27 |
| Палочкоядерные нейтрофилы 7-е сутки, % | 13,93 | 11,50 | 18,57 | p<0,21 |
| Палочкоядерные нейтрофилы 10-е сутки, % | 7,86 | 13,33 | 17,60 | p<0,65 |
| Прокальцитонин исходно, нг/мл | 7,86 | 14,32 | 10,28 | p<0,7 |
| Прокальцитонин 3-и сутки, нг/мл | 10,39 | 7,90 | 10,08 | p<0,9 |
| Прокальцитонин 7-е сутки, нг/мл | 7,71 | 7,08 | 4,94 | p<0,7 |
| Прокальцитонин 10-е сутки, нг/мл | 5,32 | 4,29 | 7,36 | p<0,64 |
| СРБ исходно, мг/л | 203,24 | 159,58 | 365,54 | p<0,03* |
| СРБ 3-и сутки, мг/л | 216,68 | 52,65 | 257,79 | p<0,007* |
| СРБ 7-е сутки, мг/л | 211,67 | 77,83 | 200,50 | p<0,18 |
| СРБ 10-е сутки, мг/л | 202,85 | 87,53 | 164,94 | p<0,31 |
| Мочевина исходно, ммоль/л | 10,60 | 15,38 | 7,39 | p<0,44 |
| Мочевина 3-и сутки, ммоль/л | 10,09 | 12,54 | 9,33 | p<0,59 |
| Мочевина 7-е сутки, ммоль/л | 8,84 | 20,58 | 9,34 | p<0,05* |
| Мочевина 10-е сутки, ммоль/л | 7,52 | 11,63 | 6,82 | p<0,6 |
| Креатинин исходно, мкмоль/л | 183,12 | 206,82 | 97,43 | p<0,17 |
| Креатинин 3-и сутки, мкмоль/л | 179,95 | 156,20 | 132,00 | p<0,77 |
| Креатинин 7-е сутки, мкмоль/л | 165,23 | 238,00 | 115,00 | p<0,17 |
| Креатинин 10-е сутки, мкмоль/л | 152,90 | 105,67 | 116,60 | p<0,34 |
| Натрий исходно, ммоль/л | 136,71 | 136,20 | 138,57 | p<0,43 |
| Натрий 3-и сутки, ммоль/л | 141,21 | 138,60 | 141,84 | p<0,7 |
| Натрий 7-е сутки, ммоль/л | 139,00 | 136,00 | 140,86 | p<0,22 |
| Натрий 10-е сутки, ммоль/л | 139,93 | 140,33 | 143,40 | p<0,8 |
| Калий исходно, ммоль/л | 4,28 | 4,62 | 4,19 | p<0,42 |
| Калий 3-и сутки, ммоль/л | 3,99 | 3,84 | 3,64 | p<0,44 |
| Калий 7-е сутки, ммоль/л | 4,03 | 4,15 | 3,91 | p<0,76 |
| Калий 10-е сутки, ммоль/л | 4,34 | 4,23 | 4,62 | p<0,7 |

Примечание: * высокий уровень достоверности различий по результатам статистического анализа.

и фосфомицина + колистина + тайгециклина. По другим показателям статистически достоверных различий между группами не выявлено.

Для оценки влияния экстракорпоральных методов детоксикации (ЭОК) на эффективность терапии фосфомицином общая выборка пациентов была разделена

Таблица 4
Средние значения клинических и лабораторных показателей в группах 1-Э и 2-Н, а также результаты межгруппового сравнения с применением критерия Манна – Уитни

Table 4
Average values of clinical and laboratory parameters in groups 1-E and 2-N, as well as the results of intergroup comparison using the Mann – Whitney test

| Показатель | Группа 1-Э N=16 (М) | Группа 2-Н, N=11 (М) | Значение p в тесте критерия Манна – Уитни |
|---|---------------------|----------------------|---|
| SOFA, баллы | 5,31 | 3,82 | 0,12 |
| APACHE, баллы | 14,50 | 10,82 | 0,26 |
| Лейкоциты исходно, ×10 ⁹ /л | 17,32 | 13,09 | 0,23 |
| Лейкоциты 3-и сутки, ×10 ⁹ /л | 13,23 | 9,61 | 0,17 |
| Лейкоциты 7-е сутки, ×10 ⁹ /л | 15,48 | 10,06 | 0,02* |
| Лейкоциты 10-е сутки, ×10 ⁹ /л | 16,29 | 7,33 | 0,01* |
| Палочкоядерные нейтрофилы исходно, % | 18,63 | 3,88 | 0,01* |
| Палочкоядерные нейтрофилы 3-и сутки, % | 15,50 | 3,77 | 0,01* |
| Палочкоядерные нейтрофилы 7-е сутки, % | 18,79 | 4,78 | 0,01* |
| Палочкоядерные нейтрофилы 10-е сутки, % | 17,67 | 8,52 | 0,16 |
| Прокальцитонин исходно, нг/мл | 7,94 | 1,56 | 0,06 |
| Прокальцитонин 3-и сутки, нг/мл | 10,16 | 2,54 | 0,02* |
| Прокальцитонин 7-е сутки, нг/мл | 8,18 | 1,91 | 0,01* |
| Прокальцитонин 10-е сутки, нг/мл | 6,98 | 0,30 | 0,01* |
| СРБ исходно, мг/л | 265,78 | 147,89 | 0,12 |
| СРБ 3-и сутки, мг/л | 235,31 | 157,67 | 0,10 |
| СРБ 7-е сутки, мг/л | 199,81 | 188,98 | 0,98 |
| СРБ 10-е сутки, мг/л | 146,95 | 198,64 | 0,90 |
| Мочевина исходно, ммоль/л | 9,17 | 7,94 | 0,59 |
| Мочевина 3-и сутки, ммоль/л | 10,66 | 7,52 | 0,23 |
| Мочевина 7-е сутки, ммоль/л | 11,50 | 7,29 | 0,07 |
| Мочевина 10-е сутки, ммоль/л | 7,09 | 8,10 | 0,51 |
| Креатинин исходно, мкмоль/л | 144,51 | 87,18 | 0,14 |
| Креатинин 3-и сутки, мкмоль/л | 148,81 | 93,71 | 0,05* |
| Креатинин 7-е сутки, мкмоль/л | 141,00 | 105,18 | 0,23 |
| Креатинин 10-е сутки, мкмоль/л | 103,25 | 118,70 | 0,97 |
| Натрий исходно, ммоль/л | 137,25 | 139,09 | 0,67 |
| Натрий 3-и сутки, ммоль/л | 142,87 | 141,18 | 0,82 |
| Натрий 7-е сутки, ммоль/л | 138,14 | 141,73 | 0,30 |
| Натрий 10-е сутки, ммоль/л | 140,67 | 140,50 | 0,33 |
| Калий исходно, ммоль/л | 4,17 | 3,93 | 0,71 |
| Калий 3-и сутки, ммоль/л | 3,76 | 3,97 | 0,77 |
| Калий 7-е сутки, ммоль/л | 4,06 | 4,05 | 0,41 |
| Калий 10-е сутки, ммоль/л | 4,30 | 4,18 | 0,70 |

Примечание: * высокий уровень достоверности различий по результатам статистического анализа.

на 2 группы: группа 1-Э (N=16) – пациенты, которым проводились продленные методы заместительной почечной терапии (CVVHD, CVVHDF), и группа 2-Н (N=11), в которой методы ЭОК не использовались. В обе группы не включались пациенты с ХБП. Кроме этого, чтобы сбалансировать группы по тяжести состояния, в них не включались пациенты со значением оценки по APACHE выше 25 баллов. Далее был проведен анализ различий между показателями с помощью критерия Манна – Уитни. Результаты представлены в табл. 4.

В результате статистического анализа выявлено, что в группе пациентов, в которой не использовались методы ЭОК, наблюдается более благоприятная динамика количества лейкоцитов на 7-е и 10-е сутки терапии, а также уровня палочкоядерных нейтрофилов и прокальцитонина с первых суток терапии фосфомицином. Полученные данные могут косвенно свидетельствовать о том, что заместительная почечная терапия снижает эффективность фосфомицина и применение данного препарата в условиях использования методов ЭОК требует тщательного контроля за режимом дозирования и концентрацией препарата в плазме. Однако нельзя не заметить, что исходные показатели в группе 1-Э выше, чем в группе 2-Н, поэтому выявленные нами различия могут быть обусловлены разницей в исходной тяжести состояния пациентов даже при условии отсутствия подтверждения этого с помощью статистических тестов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия внутривенным фосфомицином в составе комплексной интенсивной терапии сепсиса различной этиологии является эффективным способом эрадикации микроорганизмов и может быть включена в различные схемы комбинаций антибактериальных агентов при неконтролируемом воспалительном ответе как можно раньше. Следует отметить, что режим больших доз фосфомицина является более эффективным и приводит к лучшему снижению воспалительных показателей крови, позволяя избежать формирования резистентных штаммов. Наиболее эффективными препаратами для проведения комбинированной антибактериальной терапии сепсиса с использованием фосфомицина являются карбапенемы ввиду синергизма механизмов действий на клеточную стенку бактерий. При этом рекомендуется максимально раннее назначение антимикробных средств для достижения наибольшей эффективности лечения. В нашем исследовании обнаружены и побочные эффекты фосфомицина в виде повышения уровня натрия только у пациентов с ХБП, однако у пациентов без ХБП статистически достоверных различий в уровне натрия даже между большими и малыми дозами препарата выявлено не было. У пациентов, которым проводятся продленные методы ЭОК, рекомендуется тщательный контроль за дозами препарата, поскольку данная процедура с высокой вероятностью может снизить эффективность антибактериальной терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tabah A., Koulenti D., Laupland K., et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study. *Intensive Care Med.* 2012;38(12):1930–45. doi: 10.1007/s00134-012-2695-9
2. Tabah A., Buetti N., Staiquy Q., et al. Epidemiology and outcomes of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care unit patients: the EUROBACT-2 International Cohort Study. *Intensive Care Med.* 2023;49(2):178–190. doi:10.1007/s00134-022-06944-2

3. Potron A., Poirel L., Nordmann P. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45(6):568–585. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.03.001
4. Kouyos R.D., Abel Zur Wiesch P., Bonhoeffer S. Informed switching strongly decreases the prevalence of antibiotic resistance in hospital wards. *PLoS Comput Biol.* 2011;7(3):100–109. doi:10.1371/journal.pcbi.1001094
5. Asuphon O. Optimizing intravenous fosfomycin dosing in combination with carbapenems for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in critically ill patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) simulation. *Int. J. Infect. Dis.* 2016;50:23–29.
6. Leonova M.V. Fosfomycin: An old antibiotic and new perspectives. A review. *Consilium Medicum.* 2023;25(7):433–438. doi: 10.26442/20751753.2023.7.202284
7. Sukhorukova M.V., et al. Antibiotic resistance of nosocomial strains of *Acinetobacter* spp. in hospitals in Russia: results of the multicenter epidemiological study "MARATHON" 2013–2014. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2017;19(1):42–47.
8. Falagas M., et al. Fosfomycin in the treatment of multidrug-resistant enterobacterial infection, including those producing extended-spectrum beta-lactamase: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases.* 2016;18(3):30–35.
9. Oliva A., Al Ismail D., Arcari G., et al. Ceftazidime/avibactam-resistant meropenem-susceptible KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: Analysis of cases and evaluation of in vitro activity of fosfomycin-containing combinations. *J Glob Antimicrob Resist.* 2023;33:321–327. doi: 10.1016/j.jgar.2023.03.012
10. De Oliveira D.M.P., Forde B.M., Kidd T.J., et al. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(3):181–190. doi: 10.1128/CMR.00181-19
11. Faix J.D. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2013;50(1):23–36. doi: 10.3109/10408363.2013.764490
12. Iarikov D., Wassel R., Farley J., et al. Adverse Events Associated with Fosfomycin Use: Review of the Literature and Analyses of the FDA Adverse Event Reporting System Database. *Infect Dis Ther.* 2015;4:433–458. doi: 10.1007/s40121-015-0092-8
13. Singkham-In U., Chatsuwat T. Synergism of imipenem with fosfomycin associated with the active cell wall recycling and heteroresistance in *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex. *Sci Rep.* 2022;12(1):230. doi: 10.1038/s41598-021-04303-7

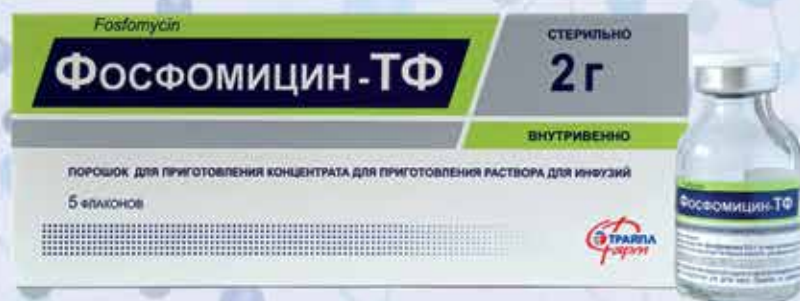
Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-94, г. Минск. ЛП №38200000006490 от 12.08.2013.
Тираж 1500 экз

ФОСФОМИЦИН-ТФ (Fosfomycin)

Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 2,0 г.

НОВАЯ ФОРМУЛА комбинированной терапии
полирезистентных инфекций



**ЭФФЕКТИВНЫЙ бактерицидный
антибиотик для внутривенных инфузий!**

Активен в отношении широкого спектра грам (+) и грам (-) микроорганизмов.

Способ применения и дозы:

Взрослым и детям старше 12 лет (≥ 40 кг) 12-24 г. в сутки в 2-3 приема. Разовая доза не должна превышать 8 г.

Доза фосфомицина у детей младше 12 лет (< 40 кг) варьирует от 100 до 400 мг/кг и определяется исходя из возраста и массы тела.

Фосфомицин-ТФ следует вводить в виде внутривенной инфузии (продолжительность инфузии для дозы 2 г. не менее 15 минут, для дозы 4 г. не менее 30 минут, для дозы 8 г. не менее 60 минут)!

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции.

Имеются особые условия применения в период беременности. Реклама.

Производитель:

СООО «ТрайплФарм», ул. Минская, д. 2Б, 223141, г. Логойск, Минская обл.,
Республика Беларусь, тел./факс: (+375) 1774 43 181, e-mail: triplepharm@gmail.com

