

### ФОСФОМІЦИН: РЕЗЮМЕ ВІДОМОГО ПРЕПАРАТУ І ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ В ХІРУРГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

©В. В. Ващук<sup>1</sup>, Т. П. Кирик<sup>1</sup>, Т. В. Хомченко<sup>2</sup>, М. І. Кушнірчук<sup>3</sup>,  
Р. П. Байдала<sup>3</sup>, М. Й. Крат<sup>3</sup>, О. М. Морозович<sup>4</sup>

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького<sup>1</sup>

Львівська обласна лікарня позалегенового туберкульозу<sup>2</sup>

Львівська клінічна лікарня на залізничному транспорті Філії "ЦОЗ" АТ "Укрзалізниця"<sup>3</sup>

Львівський обласний клінічний перинатальний центр<sup>4</sup>

**РЕЗЮМЕ.** У роботі наведено огляд наукових джерел стосовно фосфоміцину – препарату, який поновлює своє місце в арсеналі протимікробних засобів у лікуванні пацієнтів з хірургічною інфекцією.

**Мета** дослідження – окреслити перспективи застосування фосфоміцину в сучасних схемах антибіотикотерапії у лікуванні пацієнтів з різними проявами хірургічної інфекції.

**Матеріал і методи.** У роботі використані бібліосистематичний та аналітичний методи пошуку та аналізу наукової інформації, отриманої з наукових публікацій з імпаکت-фактором. Пошук здійснювався в базах даних Pubmed, medLine, ClinicalKey, включав публікації за останні 10 років.

**Результати.** Фосфоміцин синтезований маже п'ять десятиліть тому і на сьогодні зберігає активність стосовно низки мультирезистентних штамів та збудників з розширеною резистентністю. Фосфоміцин характеризується мінімальним ступенем взаємодії з іншими лікарськими засобами і має відносно сприятливий профіль безпеки. Результатами численних клінічних досліджень доведена ефективність препарату при лікуванні пацієнтів не тільки з інфекцією сечовивідних і дихальних шляхів, а й з інфекційним ураженням кісток, суглобів, шкіри і м'яких тканин, ЦНС. Водночас було встановлено, що фосфоміцин має значний потенціал використання в кардіохірургії, трансплантології, профілактиці хірургічної інфекції в колоректальній хірургії.

**Висновки.** Доведена клінічна ефективність фосфоміцину як при монотерапії, так і в комбінації з іншими антибактеріальними засобами при лікуванні пацієнтів з інфекційними процесами позашпитального та нозокоміального генезу різної локалізації в хірургічній практиці. Дані досліджень зі застосування фосфоміцину, які наведені у літературі, є багатобічними і свідчать про значний потенціал використання цього препарату як допоміжного засобу у випадках інфекційних ускладнень у пацієнтів відділень інтенсивної терапії.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** фосфоміцин; резистентні грамнегативні і грампозитивні бактерії; хірургічна інфекція; комбінована антибактеріальна терапія.

**Вступ.** В умовах сучасної клінічної практики спостерігається невпинна тенденція зменшення на фармринку нових антибактеріальних препаратів, як альтернатива існуючим широко вживаним антибіотикам. Низка дослідників висловлює думку стосовно можливості введення в алгоритми лікування "старих" антибактеріальних препаратів, в тому числі й з огляду на безперервно зростаючу антибактеріальну резистентність збудників [1–11]. Полірезистентні бактерії, такі як метицилін-резистентний стафілокок, резистентні штами *Pseudomonas*, *Acinetobacter* і *Klebsiella*, часто верифікують у пацієнтів з тяжкими формами інфекції, які призводять до високих показників смертності. Наведені чинники створюють необхідність запровадження модифікованих підходів до ефективного лікування, нових рішень або навіть переоцінки застосування тих чи інших препаратів, в тому числі й повернення в повсякденну практику вже існуючих терапевтичних засобів, що мають достатню активність щодо полірезистентних бактерій. Одним з таких препаратів є добре відомий фосфоміцин [3, 5, 7, 8, 10–13].

**Мета** – окреслити перспективи застосування фосфоміцину в сучасних схемах антибіотикотера-

пії у лікуванні пацієнтів з різними проявами хірургічної інфекції.

**Матеріал і методи.** У роботі використані бібліосистематичний і аналітичний методи пошуку та аналізу наукової інформації, отриманої з наукових публікацій з імпаکت-фактором. Пошук здійснювався в базах даних Pubmed, medLine, ClinicalKey, пошук включав публікації за останні 15 років.

**Результати й обговорення.** Вперше фосфоміцин (похідний фосфонової кислоти) був виділений у 1969 р. із культур *Streptomyces spp.* (*S. fradiae*, *S. viridochromogenes* і *S. wedmorensis*). Згодом діючу речовину фосфоміцину було змінено на нову сіль – фосфоміцину трометамол. Завдяки цьому покращили його біодоступність та чутливість мікроорганізмів до препарату *in vitro*. Фосфоміцин має широкий спектр дії, активний стосовно більшості грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів, таких як ентерококи, стафілококи, ешерихії, клебсієли, протеї, псевдомонади тощо. Тобто, препарат характеризується своєрідною універсальністю завдяки унікальному механізму дії, який відрізняється від інших класів антибіотиків і зводить до мінімуму появу перехресної резистент-

**Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення**

ності. Низька частота розвитку резистентності до фосфоміцину (до 2 %) навіть при інтенсивному його застосуванні відкриває перспективу його подальшого широкого використання. Механізм дії фосфоміцину полягає у незворотному інгібуванні ферменту MupA (N-ацетилглюкозамін-3-о-енолпірувилтрансферази), що міститься в цитозолі бактерій і «відповідає» за перший крок у шляху біосинтезу найважливіших компонентів клітинної стінки – пептидогліканів. Результатом інгібування ферменту є блокування першої стадії синтезу бактеріальної клітинної стінки, що призводить до лізису та загибелі бактеріальних клітин [3, 4, 13]. Універсальності препарату додає наявність двох форм застосування із своїми особливостями фармакокінетики і фармакодинаміки. Пероральне застосування: швидко всмоктується у ШКТ, розпадаючись на фосфоміцин і трометамол. Біологічна активність при прийомі однократної дози 3 г становить 34–65 %. Не піддається метаболізму і не зв'язується з білками плазми. На 90 % виводиться в незміненому вигляді з сечею і приблизно на 10 % з калом. Період напіввиведення – приблизно 4 год. Парентеральне застосування: при введенні внутрішньовенно Смах дорівнює – 74–87, 3 мкг/мл, тоді як ТСмах в два рази коротше, ніж при внутрішньом'язовому введенні препарату. Характеризується хорошою проникною здатністю в різні тканини і рідини організму. Не піддається процесам метаболізму. Період напіввиведення після внутрішньовенної ін'єкції – 1,5–1,7 год. У незміненому вигляді також виводиться з сечею [3, 5, 6].

Перспективним напрямком застосування фосфоміцину є клінічно виражена активність стосовно штамів *Staphylococcus aureus*. Автори в проспективному багатоцентровому мікробіологічному дослідженні вивчали розповсюдженість штамів *Staphylococcus aureus*, стійких до дії окса-

циліну, виділених від хворих хірургічного профілю. Визначали чутливість ізолятів *S. aureus* до 20 антибактерійних препаратів різного класу, в тому числі до фосфоміцину. Автори встановили, що лише 5 % штамів виявились стійкими до препарату, а чутливими – 95 %, в групі оксацилін-резистентних штамів *S. aureus* резистентні штами становили 26,3 %, чутливі – 73,7 %. Дослідження показало високу активність фосфоміцину, який за своєю активністю не поступався фторхінолонам, аміноглікозидам і цефалоспорином [9]. Згідно з даними дослідників, чутливість до фосфоміцину нозокоміальних штамів *S. aureus* становить 95,3 % [15].

Проблема антибіотикорезистентності в динаміці (2004–2015 рр.) вивчалась Lazoryshynetz V. V. (2016 р.). Основу дослідження становили клінічні дані 2992 кардіохірургічних пацієнтів. Резистентність штамів *Enterococcus spp.* за період з 2004 р. по 2015 р. до фосфоміцину виросла з 0 до 10,0 %, до коломіцину – з 0 до 42,9 % випадків. Резистентність *Klebsiella spp.* для карбапенемів на сьогодні становить більше 50 %. Для фосфоміцину та коломіцину рівень стійкості склав 10,0 % випадків та 42,9 % випадків відповідно. При оцінці динаміки змін інцидентності резистентних штамів *Pseudomonas aeruginosa* до антибіотиків резерву за період з 2004 р. по 2015 р. отримано такі результати: резистентність до фосфоміцину виросла з 0 до 44,0 % випадків. На 2015 р. частка резистентних штамів *Acinetobacter baumannii* до коломіцину та фосфоміцину склала 15,4 % та 10,1 % відповідно і частка штамів *Enterobacter spp.*, резистентних до коломіцину та фосфоміцину, склала 44,1 % та 4,2 % відповідно [16]. Як видно з наведеного, фосфоміцин і далі зберігає достатньо високу ефективність до полірезистентних збудників інфекцій різної локалізації (табл. 1).

Таблиця 1. Активність фосфоміцину *in vitro* щодо мультирезистентної флори MDR та флори розширеного спектра резистентності (XDR) (наведено за М. Е. Falagas і співавт., 2016)

Резистентні бактерії	Чутливість до фосфоміцину (%)	Дослідники, країна, дата публікації
1	2	3
Карбапенем-резистентні грамнегативні бактерії		
<i>K. pneumoniae</i>	39,2	Jiang, Китай, 2015
<i>P. aeruginosa</i>	80,6	Diaz-Aguilar, 2013
<i>K. pneumoniae</i>	99	Tuon, Бразилія, 2013
<i>Enterobacteriaceae</i> , продуценти β-лактамаз розширеного спектра		
<i>E. coli</i>	94,9	Cho, Південна Корея, 2015
<i>E. coli</i>	98,4	Lai, Китай, 2014
<i>E. coli</i>	94,9	Karlowsky, Канада, 2014
<i>K. pneumoniae</i>	40–78	Sorlozano, Іспанія, 2014
<i>K. pneumoniae</i>	95,2	Lee, Південна Корея, 2012

1	2	3
Мультирезистентні (MDR) <i>Enterobacteriaceae</i>		
<i>E. coli</i>	100	Falagas, Греція, 2010
<i>K. pneumoniae</i>	90,5	Falagas, Греція, 2010
<i>E. coli</i>	98,8	Kahlmeter, Європа, 2012
Мультирезистентні (MDR) Грам-позитивні бактерії		
<i>S. aureus</i>	99,6	Champion, США, 2013
<i>E. faecalis</i>	96	Pogue, США, 2013
<i>E. faecium</i>	76	Descourouez, США, 2013

У зв'язку з наявністю двох форм препарату показання до застосування фосфоміцину характеризуються широким клінічним спектром. У випадку пероральних форм це масивна безсимптомна бактеріурія у вагітних; профілактика та терапія інфекційних захворювань при проведенні малоінвазивних досліджень і хірургічних операцій, в тому числі в колоректальній хірургії в комбінації з метронідазолом (дані досліджень 1212 пацієнтів) [5, 17]. Парентеральне введення рекомендують для терапії інфекційних захворювань різної локалізації, які спричинені чутливими до фосфоміцину мікроорганізмами, у тому числі з множинною фармакологічною резистентністю: гостра і хронічна пневмонія (гнійний плеврит, піоторакс і абсцеси легень); остеомієліт, хірургічна інфекція, гінекологічна інфекція, артрити, сепсис, перитоніт, лімфаденіт, інфекції ЛОР органів, ока, синдром діабетичної стопи, тиф. При тяжкому перебігу захворювань застосовують комбіновану терапію з іншими антибіотиками (зазвичай з бета-лактамами). Ефективність у пацієнтів при парентеральному застосуванні фосфоміцину сягає 81,1 %.

Таким чином, фосфоміцин слід використовувати лише тоді, коли вважається недоцільним застосування антибактеріальних засобів, які зазвичай рекомендуються для початкового лікування інфекцій, або коли альтернативні антибактеріальні препарати не змогли продемонструвати свою ефективність [7, 18, 19]. Тобто, фосфоміцин може бути засобом вибору в критично хворих пацієнтів з сепсисом або MRSA госпітальною інфекцією, резистентною до ванкоміцину, інфекціями, що спричинені ентерококами і полірезистентними грамнегативними бактеріями, особливо карбапенем-резистентними *K. pneumoniae*, у комбінації з іншими антибіотиками [8]. Іншим підґрунтям комбінації фосфоміцину з іншими антибактеріальними препаратами є запобігання виникненню стійких до фосфоміцину штамів бактерій.

Рекомендаційні дози фосфоміцину для дорослих при гострому остеомієліті – 12–24 г поділені на 2–3 введення, при ускладненій інфекції сечовивід-

них шляхів – 12–16 г поділені на 2–3 введення, при нозокоміальній пневмонії – 12–24 г поділені на 2–3 введення, при бактеріальному менінгіті – 16–24 г поділені на 3–4 введення. Хоча стандартна добова доза не має перевищувати 8 г, за наявності тяжких форм інфекції з передбачуваною чутливістю збудників дозволяється застосовувати режими високих доз препарату, поділені на три введення. Фосфоміцин натрію вводиться внутрішньовенно, рідше – внутрішньом'язово. Щоденні дози до 20 г можуть застосовуватись для лікування загрозливих для життя інфекцій [6]. Ниркова недостатність значно знижує екскрецію фосфоміцину, тому його дози слід зменшувати, якщо рівень кліренсу креатиніну становить менше 50 мл/хв.

Часто виникає питання «чи є можливість використовувати поєднання тих чи інших препаратів для покращення результатів лікування». Фосфоміцин якраз є тим препаратом, який можна застосовувати з різними антибіотиками. Комбінація фосфоміцину з β-лактамами антибіотиками, такими як пеніцилін, ампіцилін, цефазолін або карбапенем, зазвичай спричиняє виражений синергічний ефект. Те саме стосується і комбінації фосфоміцину з більшістю антистафілококових антибіотиків (лінезолід, кінупрестин/дальфопрестин, моксифлоксацин) при лікуванні відповідної інфекції [3, 5, 9, 20, 21].

Комбінування протимікробних препаратів різних фармакологічних груп є одним із шляхів вирішення проблеми антибіотикорезистентності збудників гнійно-запальних захворювань. У цьому відношенні перспективними є препарати з групи фосфонової кислоти [7–9]. Фосфоміцин та його похідні здатні глибоко проникати в біологічні плівки і мікробні клітини та посилювати антибактеріальну дію інших протимікробних засобів [4, 6]. Проведено вивчення ефективності комбінацій антибіотиків фосфоміцину з цефепімом та фосфоміцину з тіенамом проти збудників гнійно-септичних захворювань – 10 полірезистентних штамів *E. coli* та 4 полірезистентних штамів *K. pneumoniae* [20].

Підсумовуючи результати досліджень автори констатували, що комбінування фосфоміцину з цефепімом приводило до синергійного ефекту взаємодії для більшості штамів ентеробактерій. Такі результати збігаються з подібними за сценарієм дослідженнями стосовно полірезистентних штамів синьогнійної палички [20, 23]. При комбінуванні фосфоміцину з тіенамом для більшості штамів ентеробактерій відмічався ефект сумачії та індиферентність, синергія відзначалась лише для незначної кількості штамів [20].

Іншим дослідженням встановлено, що комбінація колістин + фосфоміцин забезпечила найвищий показник ефективності лікування (67 %), який був набагато кращим, ніж при лікуванні тільки фосфоміцином ( $p < 0,05$ ), що є багатообіцяючим варіантом лікування для випадків, пов'язаних з імплантаційними інфекціями, спричиненими резистентними до фторохінолонів грамнегативних бактерій [22].

Чи може бути корисним застосування фосфоміцину у профілактиці хірургічної інфекції? Безперечно так. У хворих з алергією на бета-лактами рекомендують використання комбінації метронідазолу з фосфоміцином, а також кліндаміцин з азтреонамом або гентаміцином для профілактики інфекції в колоректальній хірургії. Пропонована схема є такою: метронідазол – 500 мг в/в у вигляді інфузії; почати за 60 хв до операції. У пацієнтів з високим ризиком – 2 дози по 500 мг в/в через 8 і 16 год після операції, + фосфоміцин – 2 г в/в за 15–30 хв до операції. У пацієнтів з високим ризиком – 2–3 дози по 2 г в/в через 8, 16 і 24 год після операції [4]. Доведено ефективність фосфоміцину з метою профілактики хірургічної інфекції у порівнянні з цефотіамом (фосфоміцин 2 г + цефотіам 1 г в/в за 30 хв до операції, потім двічі на день впродовж 3-х днів після операції). При відкритих операціях при застосуванні фосфоміцину випадків інфекції не виявлено (0) проти 4,9 % випадків у групі цефотіаму [8].

При оцінці ефективності і клініко-економічних показників лікування пацієнтів зі стафілоковою перипротезною інфекцією кульшового суглоба фосфоміцином або ванкоміцином у 111 пацієнтів інфекційний процес був купований до другого етапу лікування у 78,3 % пацієнтів з групи фосфоміцину і у 72,7 % з групи порівняння. При лікуванні пацієнтів з перипротезною інфекцією, спричиненою мікробними асоціаціями, успіх був досягнутий тільки у 68,9 % випадках при застосуванні ванкоміцину і у 80 % при використанні фосфоміцину [21, 24].

Доведена доцільність застосування фосфоміцину для пацієнтів при трансплантації нирок. Поширеність інфекції сечовивідних шляхів серед ре-

ципієнтів донорської нирки становить від 23 % до 75 %. Відзначається, що в дотрансплантаційному періоді основну групу ризику розвитку інфекції становлять пацієнти жіночої статі, особи з цукровим діабетом, аномаліями сечовивідної системи, гломерулонефритом в анамнезі. В перитрансплантаційному періоді загроза приєднання інфекційних ускладнень зумовлюється інвазивними процедурами, стентуванням сечоводів, одномоментною трансплантацією двох нирок. Після трансплантації – імуносупресія, ризик відторгнення транспланта, зниження його функції, все це на фоні безсимптомної бактеріурії, циститу, спричиняє пієлонефрит, дисфункцію транспланта і знижує відсоток виживання пацієнтів. З огляду на зазначене застосування фосфоміцину у пацієнтів групи ризику є обґрунтованим і доречним [5–7].

Ступінчаста терапія (step-down therapy) – двоетапне застосування антибактеріальних препаратів з переходом з парентерального на пероральний шлях введення, за можливості в коротші терміни, з урахуванням клінічного стану пацієнта. Основна ідея ступінчастої терапії базується на скороченні тривалості парентерального введення антибактеріального препарату, яке приводить до значного зменшення вартості і зменшення терміну стаціонарного лікування при збереженні його високої клінічної ефективності. При дослідженні клінічної і бактеріологічної ефективності ступінчастої терапії фосфоміцином при інфекції сечовивідних шляхів у дітей, успіх у лікуванні було досягнуто в 76,6–99 % випадків. До того ж, рівень резистентності до фосфоміцину істотно не змінився, у порівнянні з такими антибіотиками як аміноглікозиди, ко-тримоксазол і норфлуксацин. Акцентовано, що ступінчаста антибактеріальна терапія фосфоміцином може забезпечити ефективне лікування інфекцій сечовивідних шляхів. При цьому використання фосфоміцину економічно є доцільнішим, а вартість лікування виявилась на 31 % дешевшою вартості курсу лікування цефалоспоринами [25]. Узагальнені дані клінічної ефективності фосфоміцину при лікуванні інфекції різної локалізації наведено в таблиці 2.

Таким чином, фосфоміцин – активний бактерицидний антибіотик широкого спектра дії проти грампозитивних та грамнегативних бактерій з високою активністю стосовно *Enterobacteriaceae*, в тому числі до *E. coli*. Клінічними результатами дослідження доведено його ефективність при лікуванні пацієнтів не тільки з інфекцією сечовивідних і дихальних шляхів, а й інфекції кісток і суглобів, шкіри та м'яких тканин, ЦНС. Його унікальний механізм дії може забезпечити синергетичний ефект з іншими антибіотиками, в тому числі з бета-лактамами, аміноглікозидами, фторхінолонами. Наяв-

Таблиця 2. Клінічна ефективність фосфоміцину за даними досліджень, опублікованих після 2010 року (наведено за Falagas et al., 2016)

Тип інфекції	Культивовані бактерії	Дозування фосфоміцину	Клінічний результат	Дослідники, країна, дата публікації
Нозокоміальні інфекції відділення інтенсивної терапії	Карбапенем-резистентні <i>K. pneumoniae</i>	в/в 4,0 г кожні 6 год в комбінації з іншими антибіотиками	Летальність 18,2 %	Michalopoulos, Греція, 2010
Септичний ендокардит	Метицилін-резистентні <i>S. aureus</i>	в/в 2,0 г кожні 6 год в комбінації з іміпенемом (1,0 г кожні 6 год)	Летальність 31 %	Del Rio, Іспанія, 2014
Інтраабдомінальна інфекція, вентилятор-асоційована пневмонія, бактеріємія, сепсис	Карбапенем-резистентні <i>K. pneumoniae</i> , <i>P.aeruginosa</i>	в/в 16–24 г на добу в комбінації з іншими антибіотиками	Позитивний вислід 56,3 %	Pontikis, Греція, 2014
Бактеріємія	Карбапенем-резистентні <i>K. pneumoniae</i>	в/в у комбінації з тігецикліном або колістином	Летальність 40 %	Navarro-San Francisco, Іспанія, 2013
Нозокоміальна пневмонія, вентилятор-асоційована пневмонія	Карбапенем-резистентні <i>K. pneumoniae</i>	в/в в комбінації з доріпенемом або колістином	Позитивний вислід 59,2 %	Apisarnthanarak, Тайланд, 2012
Інфекція кісток і суглобів, пневмонія, бактеріємія, ендокардит	Мульти-резистентні <i>P.aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Streptococcus</i> spp.	в/в 4,0 г кожні 6-8 год в комбінації з іншими антибіотиками	Позитивний вислід 77 %	Dihn, Франція, 2012
Інтраабдомінальні абсцеси		в/в у комбінації з іншими антибіотиками	Позитивний вислід 87,5 %	Kusachi, Японія, 2011

ність пероральних і парентеральних композицій дозволяє проводити ступінчасту терапію. Фосфоміцин характеризується мінімальною взаємодією з іншими лікарськими засобами і має відносно сприятливий профіль безпеки. Водночас, фосфоміцин має потенціал використання як засіб вибору (в комбінації) для лікування критичних хворих у кардіохірургії, трансплантології, профілактики хірургічної інфекції в колоректальній хірургії (деконтамінація товстої кишки).

**Висновки.** Фосфоміцин – препарат, який поновлює зацікавленість медичної спільноти і займає місце в арсеналі протимікробних засобів у лікуван-

ні хірургічної інфекції різної локалізації. Фосфоміцин є активним стосовно низки мультирезистентних штамів (MDR) і збудників із розширеною резистентністю (XDR), в тому числі MRSA, *E. coli*, які продукують ESBL, в деяких випадках *K. pneumoniae*, які продукують карбапенемази. Його унікальний механізм дії та широкий спектр активності створюють підґрунтя для застосування препарату в лікуванні різних форм хірургічної інфекції. Дані досліджень зі застосування фосфоміцину, які з'являються у літературі, є багатообіцяючими і свідчать про потенціал його використання як допоміжного засобу для лікування інфекції у критичних хворих.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Schaeffer E. M. Re: Is Fosfomycin a Potential Treatment Alternative for Multidrug-Resistant Gram-Negative Prostatitis? / E. M. Schaeffer // The Journal of urology. – 2015. – No. 194(6). – P. 1642. DOI: 10.1016/j.juro.2015.09.010.
- Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents / M. S. Bader, M. Loeb, D. Leto, A. A. Brooks // Postgraduate medicine. – 2020. – No. 132 (3). – P. 234–250. DOI: 10.1080/00325481.2019.1680052.
- Resistance to fosfomycin: Mechanisms, Frequency and Clinical Consequences / M. E. Falagas, F. Athanasaki, G. L. Voulgaris [et al.] // International journal of antimicrobial agents. – 2019. – No. 53 (1). – P. 22–28. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.09.013.
- Castañeda-García A., Blázquez J., Rodríguez-Rojas A. Molecular Mechanisms and Clinical Impact of Acquired and Intrinsic Fosfomycin Resistance / A. Castañeda-García, J. Blázquez, A. Rodríguez-Rojas // Antibiotics (Basel, Switzerland). – 2013. – No. 2 (2). – P. 217–236. DOI: 10.3390/antibiotics2020217.
- Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials / M. E. Falagas, E. K. Vouloumanou, A. G. Togias [et al.] // The Journal of antimicrobial chemotherapy. – 2010. – No. 65 (9). – P. 1862–1877. DOI: 10.1093/jac/dkq237.
- Fosfomytsyn / M. E. Falagas, E. K. Vouloumanou, G. Samonis [et al.] / Clinical microbiology reviews – 2016. – No. 29 (2). – P. 321–347. DOI: 10.1128/CMR.00068-15.

**Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення**

7. Fosfomycin: a good alternative drug for prostate biopsy prophylaxis the results of a prospective, randomized trial with respect to risk factors / E. Kisa, M. U. Altug, O. A. Gurbuz, H. Ozdemir // *International braz j urol* : official journal of the Brazilian Society of Urology. – 2017. – No. 43 (6). – P. 1068–1074. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0619.
8. Comparative Evaluation of Fosfomycin Activity with other Antimicrobial Agents against E.coli Isolates from Urinary Tract Infections / A. Sardar, S. R. Basireddy, A. Navaz [et al.] // *Journal of clinical and diagnostic research* : JCDR. – 2017. – No. 11 (2). – P. DC26–DC29. DOI: 10.7860/JCDR/2017/23644.9440.
9. Sastry S. Fosfomycin: Resurgence of an old companion / S. Sastry, Y. Doi // *Journal of infection and chemotherapy* : official journal of the Japan Society of Chemotherapy. – 2016. – No. 22 (5). – P. 273–280. DOI: 10.1016/j.jiac.2016.01.010.
10. The "Old" and the "New" Antibiotics for MDR Gram-Negative Pathogens: For Whom, When, and How / I. Karaiskos, S. Lagou, K. Pontikis [et al.] // *Frontiers in public health*. – 2019. – No. 7. – P. 151. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00151.
11. Golan Y. Empiric therapy for hospital-acquired, Gram-negative complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infections: a systematic literature review of current and emerging treatment options / Y. Golan // *BMC infectious diseases*. – 2015. – No. 15. – P. 313. DOI: 10.1186/s12879-015-1054-1.
12. Adverse Events Associated with Fosfomycin Use: Review of the Literature and Analyses of the FDA Adverse Event Reporting System Database / D. Iarikov, R. Wassel, J. Farley, S. Nambiar // *Infectious diseases and therapy*. – 2015. – No. 4 (4). – P. 433–458. DOI: 10.1007/s40121-015-0092-8.
13. Zhonghua wei chang wai ke za zhi / M. Wang, Y. Li, L. Zheng, W. Guan // *Chinese journal of gastrointestinal surgery*. – 2018. – No. 21 (12). – P. 1387–1390.
14. Salmanov A. G. Antibiotic resistance of nosocomial strains of Staphylococcus aureus in surgical stationaries of Ukraine: results of multicenter investigation (2015 – 2016 yrs) / A. G. Salmanov, A. Y. Usenko // *Клиническая хирургия*. – 2018. – No. 85 (5). – P. 5–9. DOI: 10.26779/2522-1396.2018.05.05.
15. Antibiotic resistance in the current realities of cardiac surgery / V. V. Lazoryshynets, S. P. Spysarenko, A. A. Krykunov, T. A. Malysheva // *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*. – 2017. – No. 1 (27). – P. 110–114. Retrieved from: <http://cvs.org.ua/index.php/ujcvs/article/view/189>.
16. Update on the role of ceftazidime-avibactam in the management of carbapenemase-producing Enterobacteriales / B. Dietl, L. M. Martínez, E. Calbo, J. Garau // *Future microbiology*. – 2020. – No. 15. – P. 473–484. DOI: 10.2217/fmb-2020-0012.
17. Infectious Diseases Society of America, & European Society for Microbiology and Infectious Diseases International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases / K. Gupta, T. M. Hooton, K. G. Naber [et al.] // *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. – 2011. – No. 52 (5). – P. e103–e120. DOI: 10.1093/cid/ciq257.
18. Intravenous fosfomycin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature / B. Grabein, W. Graninger, J. Rodríguez Baño [et al.] // *Clinical microbiology and infection* : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – 2017. – No. 23 (6). – P. 363–372. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.12.005.
19. The study of antimicrobial activity of combinations of fosfomycin with cefepime and fosfomycin with tienam in respect polyanibiotic-resistant strains of Enterobacteria / V. Dyachenko, A. Mariushchenko, N. Chygyrynska, N. Kutsay // *Annals of Mechnikov's Institute*. – 2020. – No. 2. – P. 40–42. Retrieved from: <http://journals.urau.ua/ami/article/view/191023>.
20. Risk factors and a prognostic model of hip periprosthetic infection recurrence after surgical treatment using articulating and non-articulating spacers / R. Tikhilov, S. Bozhkova, A. Denisov [et al.] // *International orthopaedics*. – 2016. – No. 40 (7). – P. 1381–1387. DOI: 10.1007/s00264-015-3072-4.
21. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis / C. Costelloe, C. Metcalfe, A. Lovering, D. Mant, A. D. Hay // *BMJ*. – 2010. – No. 340. – 2096. DOI: 10.1136/bmj.c2096.
22. Kolasiński W. Surgical site infections – review of current knowledge, methods of prevention / W. Kolasiński // *Polski przegląd chirurgiczny*. – 2018. – No. 91 (4). – P. 41–47. DOI: 10.5604/01.3001.0012.7253.
23. LMultidrug Resistance (MDR) and Collateral Sensitivity in Bacteria, with Special Attention to Genetic and Evolutionary Aspects and to the Perspectives of Antimicrobial Peptides-A Review / A. Fodor, B. A. Abate, P. Deák [et al.] // *Pathogens* (Basel, Switzerland). – 2020. – No. 9 (7). – P. 522. DOI: 10.3390/pathogens9070522.
24. Intravenous fosfomycin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature / B. Grabein, W. Graninger, J. Rodríguez Baño [et al.] // *Clinical microbiology and infection* : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – 2017. – No. 23 (6). – P. 363–372. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.12.005.

REFERENCES

1. Schaeffer, E.M. (2015). Re: Is Fosfomycin a Potential Treatment Alternative for Multidrug-Resistant Gram-Negative Prostatitis? *The Journal of Urology*, 194(6), 1642. DOI: 10.1016/j.juro.2015.09.010.
2. Bader, M.S., Loeb, M., Leto, D., & Brooks, A.A. (2020). Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. *Postgraduate Medicine*, 132(3), 234-250. DOI: 10.1080/00325481.2019.1680052.
3. Falagas, M.E., Athanasaki, F., Voulgaris, G.L., Triarides, N.A., & Vardakas, K.Z. (2019). Resistance to fosfomycin: Mechanisms, Frequency and Clinical Consequences. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 53(1), 22-28. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.09.013.
4. Castañeda-García, A., Blázquez, J., & Rodríguez-Rojas, A. (2013). Molecular Mechanisms and Clinical Impact of Acquired and Intrinsic Fosfomycin Resistance. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 2(2), 217-236. DOI: 10.3390/antibiotics2020217.
5. Falagas, M.E., Vouloumanou, E.K., Trogias, A.G., Karadima, M., Kapaskelis, A.M., Rafailidis, P.I., & Athanasiou, S. (2010). Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(9), 1862-1877. DOI: 10.1093/jac/dkq237.
6. Falagas, M.E., Vouloumanou, E.K., Samonis, G., & Vardakas, K.Z. (2016). Fosfomycin. *Clinical Microbiology Reviews*, 29(2), 321-347. DOI: 10.1128/CMR.00068-15.
7. Kisa, E., Altug, M.U., Gurbuz, O.A., & Ozdemir, H. (2017). Fosfomycin: a good alternative drug for prostate biopsy prophylaxis the results of a prospective, randomized trial with respect to risk factors. *International Braz. J. Urol. : Official Journal of The Brazilian Society of Urology*, 43(6), 1068-1074. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0619.
8. Sardar, A., Basireddy, S.R., Navaz, A., Singh, M., & Kabra, V. (2017). Comparative Evaluation of Fosfomycin Activity with other Antimicrobial Agents against E.coli Isolates from Urinary Tract Infections. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 11(2), DC26-DC29. DOI: 10.7860/JCDR/2017/23644.9440.
9. Sastry, S., & Doi, Y. (2016). Fosfomycin: Resurgence of an old companion. *Journal of Infection and Chemotherapy : Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy*, 22(5), 273-280. DOI: 10.1016/j.jiac.2016.01.010.
10. Karaikos, I., Lagou, S., Pontikis, K., Rapti, V., & Poulakou, G. (2019). The "Old" and the "New" Antibiotics for MDR Gram-Negative Pathogens: For Whom, When, and How. *Frontiers in Public Health*, 7, 151. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00151.
11. Golan, Y. (2015). Empiric therapy for hospital-acquired, Gram-negative complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infections: a systematic literature review of current and emerging treatment options. *BMC Infectious Diseases*, 15, 313. DOI: 10.1186/s12879-015-1054-1.
12. Iarikov, D., Wassel, R., Farley, J., & Nambiar, S. (2015). Adverse Events Associated with Fosfomycin Use: Review of the Literature and Analyses of the FDA Adverse Event Reporting System Database. *Infectious Diseases and Therapy*, 4(4), 433-458. DOI: 10.1007/s40121-015-0092-8.
13. Wang, M., Li, Y., Zheng, L., & Guan, W. (2018). Zhonghua wei chang wai ke za zhi. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 21(12), 1387-1390.
14. Salmanov, A.G., & Usenko, A.Y. (2018). Antibiotic resistance of nosocomial strains of Staphylococcus aureus in surgical stationaries of Ukraine: results of multicenter investigation (2015 – 2016 yrs). *Klinicheskaia Khirurgiia – Clinical Surgery*, 85(5), 5-9. DOI: 10.26779/2522-1396.2018.05.05.
15. Lazoryshynetz, V.V., Spysarenko, S.P., Krykunov, A.A., & Malysheva, T.A. (2017). Antibiotic resistance in the current realities of cardiac surgery. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*, 1(27), 110-114. Retrieved from: <http://cvs.org.ua/index.php/ujcvs/article/view/189>.
16. Dietl, B., Martínez, L.M., Calbo, E., & Garau, J. (2020). Update on the role of ceftazidime-avibactam in the management of carbapenemase-producing Enterobacterales. *Future Microbiology*, 15, 473-484. DOI: 10.2217/fmb-2020-0012.
17. Gupta, K., Hooton, T.M., Naber, K.G., Wullt, B., Colgan, R., Miller, L.G., Moran, G.J., ... & Soper, D.E., Infectious Diseases Society of America, & European Society for Microbiology and Infectious Diseases (2011). International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 52(5), e103-e120. DOI: 10.1093/cid/ciq257.
18. Grabein, B., Graninger, W., Rodríguez Baño, J., Dinh, A., & Liesenfeld, D.B. (2017). Intravenous fosfomycin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clinical Microbiology and Infection : The Official Publication of The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 23(6), 363-372. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.12.005.
19. Dyachenko, V., Mariushchenko, A., Chygyrynska, N., & Kutsay, N. (2020). The study of antimicrobial activity of combinations of fosfomycin with cefepime and fosfomycin with tienam in respect polyantibiotic-resistant strains of Enterobacteria. *Annals of Mechnikov's Institute*, (2), 40-42. Retrieved from: <http://journals.urau.ua/ami/article/view/191023>.
20. Tikhilov, R., Bozhkova, S., Denisov, A., Labutin, D., Shubnyakov, I., Razorenov, V., Artyukh, V., & Klitsenko, O. (2016). Risk factors and a prognostic model of hip periprosthetic infection recurrence after surgical treatment using articulating and non-articulating spacers. *International Orthopaedics*, 40(7), 1381-1387. DOI: 10.1007/s00264-015-3072-4.
21. Costelloe, C., Metcalfe, C., Lovering, A., Mant, D., & Hay, A.D. (2010). Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 340, c2096. DOI: 10.1136/bmj.c2096.
22. Kolasiński, W. (2018). Surgical site infections - review of current knowledge, methods of prevention. *Polski Przegląd Chirurgiczny*, 91(4), 41-47. DOI: 10.5604/01.3001.0012.7253.
23. Fodor, A., Abate, B.A., Deák, P., Fodor, L., Gyenge, E., Klein, M.G., Koncz, Z., Muvevi, J., Ötvös, L., Széke-

**Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення**

ly, G., Vozik, D., & Makrai, L. (2020). Multidrug Resistance (MDR) and Collateral Sensitivity in Bacteria, with Special Attention to Genetic and Evolutionary Aspects and to the Perspectives of Antimicrobial Peptides-A Review. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 9(7), 522. DOI: 10.3390/pathogens9070522.

24. Grabein, B., Graninger, W., Rodríguez Baño, J., Dinh, A., & Liesenfeld, D.B. (2017). Intravenous fosfomycin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clinical Microbiology and Infection : The Official Publication of The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 23(6), 363-372. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.12.005.

## FOSFOMYCIN: A SUMMARY OF A WELL-KNOWN DRUG AND PROSPECTS FOR USE IN SURGICAL PRACTICE

©V. V. Vashchuk<sup>1</sup>, T. P. Kyryk<sup>1</sup>, T. V. Khomchenko<sup>2</sup>, M. I. Kushnirchuk<sup>3</sup>, R. P. Baidala<sup>3</sup>, M. Y. Krat<sup>3</sup>, O. M. Morozovych<sup>4</sup>

*Danylo Halytskyi Lviv National Medical University<sup>1</sup>*

*Lviv Regional Center for Pulmonary Health<sup>2</sup>*

*Lviv Clinical Hospital at the JSC "Ukrainian Railways" of the branch "Health Center"<sup>3</sup>*

*Lviv Regional Clinical Perinatal Center<sup>4</sup>*

**SUMMARY.** In this article, we present an overview of scientific sources on the use of fosfomycin. It is an antibacterial drug that returns to the arsenal of antibiotics for the treatment of patients with surgical infection.

**The aim** – the authors presented the prospects for the use of fosfomycin in modern antibiotic regimens for the treatment of patients with various forms of surgical infection.

**Material and Methods.** We used bibliosystematic and analytical methods of searching and analyzing scientific information obtained from scientific publications with an impact factor. We searched the databases Pubmed, medLine, ClinicalKey. The search included publications from the last 10 years.

**Results.** Fosfomycin was synthesized almost five decades ago. This antibiotic retains activity against many multi-drug-resistant strains and pathogens with increased resistance. Fosfomycin is characterized by a minimal degree of interaction with other drugs and has a relatively favorable safety profile. Many clinical studies have proven the effectiveness of the drug in the treatment of patients with urinary tract and respiratory infections, infectious lesions of bones, joints, skin and soft tissues, neuroinfection. The researchers found that fosfomycin has significant potential for use in cardiac surgery, transplantation, prevention of surgical infection in colorectal surgery.

**Conclusions.** Fosfomycin has high clinical efficacy in the treatment of surgical patients with community-acquired and nosocomial infectious diseases with different localization. Fosfomycin is effective in monotherapy and in combination with other antibiotics. Data from studies on the use of fosfomycin in the literature demonstrate significant potential for the use of this drug as an adjunct in cases of infectious complications in patients in intensive care units.

**KEY WORDS:** fosfomycin; resistant gram-negative and gram-positive bacteria; surgical infection; combination antibacterial therapy.

Отримано 14.09.2022

Електронна адреса для листування