



antibiotics



Review

Reintroduction of Legacy Antibiotics in Neonatal Sepsis: The Special Role of Fosfomicin and Colistin

Maria Baltogianni, Niki Dermizaki, Chrysoula Kosmeri, Anastasios Serbis, Foteini Balomenou and Vasileios Giapros

**Новая ниша применения традиционных
антибиотиков**

**Антибиотики при неонатальном сепсисе:
Особая роль Фосфомицина и Колистина**

Перевод Осиной Е.Г.



Новая ниша применения традиционных антибиотиков

Антибиотики при неонатальном сепсисе:

Особая роль Фосфомицина и Колистина

Maria Baltogianni, Niki Dermitzaki, Chrysoula Kosmeri, Anastasios Serbis, Foteini Balomenou, Vasileios Giapros

Резюме: Неонатальный сепсис является основной причиной заболеваемости и смертности новорожденных, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода. Возникновение устойчивости к противомикробным препаратам является быстро растущей глобальной проблемой. Значительная часть патогенов, которые обычно вызывают неонатальный сепсис, устойчивы ко многим антибиотикам. Поэтому для эмпирического лечения неонатального сепсиса изучается возможность повторного использования старых антибиотиков, которые эффективны против патогенов с множественной лекарственной устойчивостью. Цель этого обзора - дать общее представление о текущих исследованиях и опыте использования антибиотиков нового применения – Колистина и Фосфомицина, для эмпирического лечения неонатального сепсиса. Исходя из современных данных, Колистин и Фосфомицин могут быть потенциально полезны для эмпирического лечения сепсиса у новорожденных благодаря их эффективности в отношении широкого спектра патогенов и приемлемому профилю безопасности.

Ключевые слова: неонатальный сепсис; устойчивость к противомикробным препаратам; антибиотики нового применения; Колистин; Фосфомицин.

1. Вступление

Неонатальный сепсис является основной причиной неонатальной смертности, на его долю приходится более полумиллиона смертей в год. Самые высокие показатели смертности отмечаются в странах с низким и средним уровнем дохода [1-3]. Ведущими возбудителями являются грамотрицательные бактерии, такие как *Escherichia coli* или *Klebsiella pneumoniae*, и грамположительные кокки, такие как *Staphylococcus aureus* и



Streptococcus agalactiae [4]. В современных рекомендациях по лечению неонатального сепсиса терапия первой линии с ранним началом включает бета-лактамы антибиотиков узкого спектра действия в комбинации с аминогликозидами [3,5].

Тем не менее, несколько исследований показали значительный уровень устойчивости к противомикробным препаратам у вышеуказанных патогенов [6-11]. Обычно причиной является повышенная активность бета-лактамаз расширенного спектра действия (ESBL) и ферментов, модифицирующих аминогликозиды. Двумя наиболее часто используемыми антибиотиками являются комбинация амоксициллина и гентамицина, но, как сообщается, уровень резистентности к этим двум антибиотикам составляет 95% и 60% соответственно [12].

1.1 Проблемы с назначением антибиотиков новорожденным

Высокий процент неонатальных смертей связан с отсутствием эффективных антибиотиков, используемых в настоящее время. Одной из проблем, связанных с антибиотиками, является значительная задержка между тестированием новых антибиотиков у взрослых и их применением у новорожденных. Эта задержка может превышать десять лет [13,14]. Сообщалось, что антибиотики, которые были одобрены для применения у взрослых более 20 лет назад, до сих пор не одобрены для применения у новорожденных. Кроме того, за последние 25 лет из более 40 антибиотиков, одобренных для применения у взрослых, только в четырех указаны дозировки для новорожденных [15]. Однако около половины новорожденных, поступающих в отделения интенсивной терапии новорожденных (NICUS), получают антибиотики, в то время как около 90% получают антибиотики во время пребывания в них [16]. Отсутствие фармакодинамических и фармакокинетических исследований у новорожденных приводит к экстраполяции дозировок для пожилых людей, одновременно увеличивая вероятность возникновения устойчивости к противомикробным препаратам при назначении субтерапевтических доз. В нескольких исследованиях было задокументировано, что устойчивость микроорганизмов выше в странах с низким уровнем дохода, а распространенные патогены с множественной лекарственной устойчивостью



(МЛУ) в некоторых районах достигают 80% [12,17]. Среди грамотрицательных бактерий *Klebsiella spp.* и *Acinetobacter spp.* играют важную роль в развитии нозокомиального сепсиса в ОРИТ. С другой стороны, среди грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus agalactiae* являются основными причинами внебольничного неонатального сепсиса [12,18,19].

1.2 Определение неонатального сепсиса

Определение неонатального сепсиса также создает проблемы для эффективного назначения антибиотиков из-за его зависимости от микробиологических критериев и того факта, что оно отличается от определений для взрослых и детей [20]. Многие симптомы и клинические признаки неонатального сепсиса неспецифичны и могут наблюдаться при других, более доброкачественных состояниях. Поскольку определение неонатального сепсиса варьируется, популяции, включенные в несколько клинических испытаний, также четко не определены, и результаты таких исследований могут быть сомнительными [15,21].

Еще одно различие между взрослыми и новорожденными заключается в том, что сепсис диагностируется на основании положительного посева крови, поскольку у новорожденных редко наблюдается очаговая инфекция. Однако у взрослых сепсис обычно является прогрессированием очаговой инфекции [15]. Для диагностики неонатального сепсиса часто используются клинические критерии, а не только результаты посева крови [22]. Эти различия затрудняют экстраполяцию результатов исследований среди взрослых или педиатрических групп населения на неонатальную популяцию.

1.3 Старые антибиотики

Необходимость в альтернативных комбинациях лекарственных средств для стартовой терапии неонатального сепсиса кажется безотлагательной [23]. Рассматриваются две категории антибиотиков. Первая категория включает различные антибиотики, которые были модифицированы для преодоления устойчивости к противомикробным препаратам. Ко второй категории относятся несколько более старых антибиотиков, применявшихся в прошлом



для различных целей [24]. Многие новые антибиотики включают комбинацию β -лактам и ингибитора β -лактамазы, но микроорганизмы, ответственные за неонатальный сепсис, устойчивы к большинству из них. В этих условиях, и, хотя некоторые новые комбинации находятся в процессе одобрения для применения у новорожденных (например, цефидерокол, цефепим-таниборбактам, сульбактам + дурлобактам), было показано, что некоторые старые антибиотики сохраняют активность в отношении многих патогенов, вызывающих неонатальный сепсис [15]. Эта категория антибиотиков нового применения, включает в себя два препарата, представляющих особый интерес для неонатологов: Колистин и Фосфомицин.

2. Материалы и методы

Мы провели поиск соответствующих исследований в базе данных Pubmed по использованию антибиотиков нового применения для лечения неонатального сепсиса на период до февраля 2024 года. Были использованы следующие ключевые слова: “неонатальный сепсис”, “новорожденный”, “сепсис”, “устойчивость к противомикробным препаратам”, “устойчивость к антибиотикам”, “Фосфомицин” и “Колистин”. Мы также просмотрели списки ссылок на найденные статьи, чтобы выявить релевантные статьи, которые, возможно, не были охвачены первоначальным поиском. В конечном счете, было найдено 70 статей, и 41 из этих 70 статей была включена в настоящий обзор, в частности РКИ, систематические обзоры, обзорные статьи и наблюдательные исследования.

3. Колистин

Колистин (полимиксин Е) - антибиотик из группы полимиксинов. Это очень старый антибиотик, открытый в 1940-х годах, но впервые примененный у людей в конце 1950-х годов. В то время он использовался против инфекций, вызываемых грамотрицательными микроорганизмами, но вскоре его применение было ограничено. Разработка и широкое применение других антибиотиков, особенно аминогликозидов, которые в то время считались менее токсичными, постепенно ограничили применение колистина. Примечательно



почти полное отсутствие исследований, изучающих эффективность, безопасность и фармакологию колистина в течение следующих нескольких десятилетий [25].

Растущая проблема резистентности таких микроорганизмов, как *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*, привела исследователей к повторному применению этого старого препарата, особенно в тех случаях, когда нет других вариантов лечения из-за мультирезистентных штаммов. Несмотря на то, что Колистин считается средством последней линии лечения этих микроорганизмов, возникло несколько случаев резистентности к нему, особенно у *Pseudomonas aeruginosa* [26,27]. Устойчивость к двум другим патогенам, *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*, варьирует [28]. По-видимому, она возрастает, особенно в отношении *Acinetobacter baumannii*, в то время как устойчивость к *Klebsiella pneumoniae* встречается относительно редко. Это явление наблюдалось в нескольких случаях [29,30]. Особой проблемой является гетерорезистентность, при которой МПК остается неизменной, но подгруппа внутри штамма обладает пониженной восприимчивостью.

Адаптивные и мутационные механизмы ответственны за развитие резистентности к колистину у некоторых микроорганизмов. Хотя данных о точном механизме резистентности мало и, по-видимому, они бактериоспецифичны, было обнаружено, что две регуляторные системы, а именно системы PmrA-PmrB и rhoP-PhoQ, участвуют в развитии устойчивости микроорганизмов к Колистину [31-33]. Эти системы влияют на экспрессию нескольких бактериальных генов, потому позволяют бактериям реагировать на изменения в микросреде. Изменения во внешней мембране грамотрицательных бактерий, вызванные мутациями, делают их устойчивыми к действию Колистина. Следует отметить, что Колистин действует именно на микробные мембраны. Помимо других факторов, pH окружающей среды и концентрация магния играют важную роль в экспрессии нескольких генов микроорганизмов. Эти мутации в конечном счете приводят к резистентности бактерий к Колистину [32].



Фармакодинамика и фармакокинетика этого препарата в значительной степени неизвестны из-за его низкой востребованности на протяжении десятилетий. Для установления его фармакодинамики и фармакокинетики срочно необходимы новые исследования, основанные на современной дозировке препарата. Аналогичные исследования на новорожденных и детях младшего возраста, в том числе в отделении для новорожденных, были бы полезны для определения оптимального режима дозирования для новорожденных и грудных детей. Кроме того, отсутствует универсальная единица измерения дозы, поскольку для некоторых препаратов используются миллиграммы, а для других - международные единицы измерения (МЕ). Даже разные производители рекомендуют разные дозы, что может привести как к субтерапевтическому, так и к токсическому воздействию препарата, что, в свою очередь, может привести к неэффективности лечения и развитию резистентности микроорганизмов [33].

Существует мало сведений о токсичности. В недавних отчетах было подтверждено, что токсичность этого препарата меньше, чем мы первоначально предполагали [34-37]. После внутривенного введения Колистиметата натрия в дозе 160 мг три раза в день функция почек не нарушается. В целом считается, что Колистин менее нефротоксичен по сравнению с аминогликозидами [38-40]. Было продемонстрировано, что колистин может влиять на функцию почек в сочетании с аминогликозидами, но не при использовании в качестве монотерапии [39]. Было показано, что Колистин может повышать уровень креатинина в сыворотке крови, но этот эффект на почки выражен слабо и обычно не связан с тяжелыми последствиями для почек. Кроме того, это зависит от продолжительности лечения, в то время как возвращение к нормальному уровню креатинина наблюдается в течение одного месяца после прекращения лечения [41]. Помимо нефротоксичности, также была описана нейротоксичность. Наблюдались нейротоксические проявления, такие как атаксия, парестезии или нервно-мышечная блокада, особенно после длительного лечения, но обычно они обратимы [42].

3.1. Эффективность при неонатальном сепсисе



В нескольких исследованиях изучалась эффективность Колистина у новорожденных с множественной лекарственной устойчивостью при грамотрицательном сепсисе (MDR GN - multidrugresistant Gram-negative) (таблица 1) [43-54].

В исследовании, проведенном Ambreen и соавторами, микробиологический клиренс был достигнут в 82,6% случаев. Факторы, связанные с микробиологическим выздоровлением, включали наличие чувствительных к Колистину микроорганизмов и начало лечения Колистином в течение двух часов после появления симптомов. Не было отмечено различий в показателях смертности или микробиологического выздоровления при применении дополнительных антибиотиков [47]. Sagan и соавторы также не сообщали о существенной разнице в микробиологическом клиренсе или выживаемости среди новорожденных с сепсисом, подтвержденным культивированием, независимо от того, был ли выделенный микроорганизм чувствителен только к колистину или также ко второму введенному антибиотику [53].

Tegkunduz и соавт. сообщили о 91,7% эффективности Колистина у новорожденных с MDR GN-положительными культурами. Только у новорожденного с вентрикулоперитонеальным шунтом наблюдался стойкий рост культур ликвора, и впоследствии ему была назначена комбинация внутривенной и интратекальной терапии [52]. В другом исследовании у 10% (четыре из сорока) новорожденных с доказанным сепсисом, выявленным при посеве, микробиологический клиренс *A. Baumannii* отсутствовал. Поскольку у двоих из них был менингит и вентрикулоперитонеальные шунты, а у двоих - тяжелая пневмония и перенесенные ранее операции на брюшной полости, авторы предположили, что неудача лечения может быть вызвана наличием инородного тела и ограниченным проникновением препарата в пораженный участок [44].



Таблица 1. Клинические исследования, в которых сообщалось о применении колистина при неонатальном сепсисе.

	Автор	Количество новорожденных	Гестационный возраст, недели (сред. значение)	Способ введения	Дозировки	Продолжительность лечения, Дни (сред. значение)	ОППп (%)	Микробиологическое выздоровление п (%)	Выживаемость п (%)
1	Aksoy, 2020 [43]	47	27	в/в	5 мг/кг/сут (за 8 часов)	15.95	8 (17%)	ND	43 (91.5%)
2	Ipek, 2017 [44]	47	32.1	в/в в/в+неб.: 4 в/в+ивт: 3	в/в: 2,5-5 мг/кг/сут (за 8 часов)	18	0	36 (90%)	33 (70,2%)
3	Alan, 2014 [45]	21	28	в/в в/в+неб.: 1	в/в: 2-5 мг/кг/сут (за 8 часов)	9	4 (19%)	17 (80,9%)	17 (80,9%)
4	Ilhan, 2018 [46]	66	ND	в/в в/в+ивт: 1	5 мг/кг/сут (за 8 часов)	14	5 (7,5%)	58 (87,9%)	48 (72,2%)
5	Ambreen, 2020 [47]	153	ND	в/в в/в+неб.: 23 в/в+ивт: 7 ивт: 2/неб:3	в/в: : 2,5–5 мг/кг/сут (за 6-12 часов) Неб.: доза 4 мг/кг 2 раза в день Ивт: 0,16–0,24 мг/кг/сут	8,2	8 (5,2%)	126 (82,6%)	111 (72,5%)
6	Amrahams, 2023 [48]	53	29	в/в	80 000 МЕ/кг за 12 часов (младше 7 дней) 120 000 МЕ/кг за 8 часов (старше 7 дней)	5,5	1 (2%)	ND	33 (62%)
7	Kaya, 2024 [49]	77	30	в/в	5 мг/кг/сут (за 8 часов)	ND	20 (26%)	ND	50 (65%)
8	AlLwama, 2016 [50]	21	33	в/в	70 000 МЕ/кг/сут	17	0 (0)	19 (91%)	19 (91%)
9	AlMouqdad, 2021 [51]	15	27	в/в	ND	17	ND	7 (46,7%)	7 (46,7%)
10	Tekgunduz, 2015 [52]	12	31,8	в/в в/в+ивт: 1	в/в: 5 мг/кг/сут (за 8 часов) ивт: 10 мг/кг/сут	16,9	0 (0)	11 (91,7%)	6 (50%)
11	Sagan, 2017 [53]	65	33,6	в/в	5 мг/кг/сут (за 8 часов)	15	3 (4,6%)	100%	51 (78,5%)
12	Jajoo, 2011 [54]	18	34,5	в/в	50 000 – 75 000 МЕ/кг/сут (за 8 часов)	13	2 (11,1%)	81%	13 (72%)

в/в – внутривенно, ивт – интравентрикулярно, неб. – небулайзер, ND – нет данных



В вышеупомянутом исследовании сравнивались две группы новорожденных с сепсисом: те, которые получали лечение Колистином, и те, которые получали другие антибиотики, не названные авторами; существенной разницы в показателях выживаемости выявлено не было (21,3% против 13,6%) [44]. Однако в недавнем исследовании, проведенном Кауа и соавт., сообщалось, что у новорожденных, получавших Колистин, уровень смертности был значительно выше по сравнению с контрольной группой (35% против 5%). Примечательно, что новорожденные в группе Колистина находились в более критическом состоянии, о чем свидетельствует значительно более высокий процент новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких [49].

Phan и соавт. сравнили эффективность Колистина у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении и у новорожденных без МЛУ-инфекции и не обнаружили существенной разницы в благоприятных исходах (89,3% против 86,8%) [46].

Кроме того, в недавнем обзоре 17 исследований с участием 312 новорожденных с MDR GN-инфекциями, получавших лечение колистином, Newman и соавт. сообщили о 94,2%-ном микробиологическом клиренсе среди пациентов [55].

3.2. Безопасность

Механизм нефротоксичности, вызванной колистином, остается неясным. Однако в качестве возможной причины был предложен острый канальцевый некроз. Колистин повышает проницаемость мембраны эпителиальных клеток канальцев, обеспечивая приток ионов и воды, что в конечном итоге приводит к лизису клеток. Эта тубулопатия может привести к электролитному дисбалансу, который уже наблюдался [36,56]. Однако, по сравнению с более ранними исследованиями, поздние исследования показали значительное снижение уровня нефротоксичности. Вероятно, это связано с использованием меньшего количества нефротоксичного Колистиметата натрия, отказом от внутримышечного введения, повышенным вниманием врача к побочным



эффектам и попытками уменьшить одновременное применение других нефротоксичных препаратов [46,53].

Согласно литературным данным, частота нефротоксичности у взрослых колеблется от 20 до 70% [57]. В крупном многоцентровом исследовании у детей в возрасте 13 лет и старше риск развития нефротоксичности был примерно в семь раз выше, чем у детей младшего возраста. Было выдвинуто предположение, что более высокие показатели нефротоксичности, отмечаемые в детском возрасте, могут быть связаны с относительно нарушенной функцией почек в результате перенесенных ранее микроинсультов [58].

В нескольких исследованиях изучался риск нефротоксичности у новорожденных, получавших Колистин, и сообщаемые показатели широко варьируются (0-26%). Определить влияние Колистина на нарушение функции почек у новорожденных с сепсисом непросто, поскольку у новорожденных с сепсисом могут наблюдаться органные дисфункции. Более того, часто встречается одновременное применение других потенциально нефротоксичных препаратов у новорожденных в критическом состоянии [45,49]. Одновременное применение аминогликозидов и септический шок были признаны факторами риска острого повреждения почек (ОПП) у новорожденных, получавших Колистин [43,49]. Поскольку нефрогенез у новорожденных, родившихся недоношенными, не завершен, их способность метаболизировать препараты может быть нарушена. Кроме того, лекарства могут влиять на постнатальное развитие незрелой почки [59]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что более низкий срок беременности связан с повышенным риском нефротоксичности [43,45,49].

В ретроспективном исследовании "случай-контроль" Ирек и соавт. сравнили новорожденных, получавших Колистин по поводу доказанного или предполагаемого сепсиса, с контрольной группой, получавшей альтернативные антибиотики, и не обнаружили существенной разницы в показателях нефротоксичности (12,8% против 13,6%). Однако гипокалиемия и гипомагниемия встречались значительно чаще [44]. В отличие от этого, Кауа и соавт. сообщали о значительно более высокой частоте ОПП у новорожденных, получавших колистин, по сравнению с контрольной группой



(26% против 1,3%). Как предположили авторы, это может быть частично связано с более тяжелым состоянием новорожденных в группе Колистина, на что указывают более высокие показатели инвазивной вентиляции легких и ранней смертности [49]. Более того, в исследовании, проведенном Ambreen и соавт., у восьми из ста тридцати пяти (5,8%) новорожденных, получавших Колистин, развилось ОПП, а у 18,3% - обратимые электролитные нарушения. Средняя продолжительность лечения в этом исследовании (8,2 дня) была короче, чем в ранее упомянутых исследованиях [47].

В исследовании недоношенных новорожденных частота ОПП составила 17% [43]. Alan и соавт. также изучали исключительно недоношенных новорожденных и сообщили о 19%-ной частоте ОПП [45]. В обоих исследованиях у большинства новорожденных был отмечен электролитный дисбаланс, в основном затрагивающий магний и калий. По данным Phan и соавт., частота ОПП у новорожденных с ОНМК после лечения колистином существенно не отличалась, хотя и была выше, чем у новорожденных без ОНМК (14,3% против 2,6%). Однако электролитные нарушения были значительно более распространены в группе с ОНМК [46].

Нейротоксичность является вторым наиболее часто описываемым в литературе побочным эффектом Колистина [49]. Было высказано предположение, что взаимодействие между колистином и нейронами с высокой плотностью липидов и ингибирование высвобождения ацетилхолина в синаптической щели являются факторами, способствующими его нейротоксическим эффектам [39]. Из описанных неврологических последствий только апноэ и судороги клинически выявляются у новорожденных [44,49]. Однако эти клинические проявления у новорожденных могут быть вызваны другими различными факторами, такими как незрелость, сепсис или сопутствующие заболевания центральной нервной системы, и не всегда возможно определить, являются ли они реальными побочными эффектами лечения [46,49,52]. Таким образом, несмотря на то что частота апноэ и судорог у новорожденных, получавших колистин, варьируется в разных исследованиях (0-33%), по мнению авторов, невозможно напрямую



связать их с лечением из-за наличия сопутствующих заболеваний, потенциально связанных с этими явлениями, у всех пациентов [44-49,52-54].

3.3. Фармакокинетика

Данных о фармакокинетике Колистина у новорожденных недостаточно. Поэтому клиницисты используют различные схемы лечения, основанные на исследованиях у детей [60]. Это не идеальный подход, поскольку физиология новорожденных отличается от детской, что приводит к ожидаемым различиям в распределении препарата и метаболизме. Только в одном исследовании изучалась фармакокинетика внутривенного введения колистина новорожденным при однократном введении 150,000 ЕД CMS (colistimethate sodium) (5 мг [CBA]/мг/кг) (CBA - colistin base activity). Согласно их отчету, максимальная концентрация достигается через $1,3 \pm 0,9$ ч после приема. В общей популяции концентрация образовавшегося колистина через 6 ч после введения составляла менее 2 мкг/мл, что является пороговой точкой чувствительности к колистину у грамотрицательных микроорганизмов. Более того, расчетная средняя постоянная концентрация (Cave, ss) составила $1,1 \pm 0,4$ мкг/мл [61].

3.4. Дозирование

Текущие рекомендации FDA и EMA по внутривенному введению Колистина детям составляют 75 000-110 000 МЕ/кг/сут ($2,5-5$ мг [CBA]/кг/сут), разделенные на 2-4 приема. Эта схема лечения использовалась в большинстве неонатальных исследований. Однако исследования, проведенные среди педиатрической популяции, показали, что эта схема является неоптимальной и часто приводит к концентрации Колистина в плазме <2 мг/л [62]. В нескольких исследованиях оценивались увеличение дозы или кратности введений, или нагрузочная доза, которая является обычной у взрослых и педиатрических пациентов, и сообщалось об улучшении эффекта Колистина без повышения риска нефротоксичности [62,63].



3.5. Интравентрикулярное введение

Исследования показывают, что концентрация Колистина в спинномозговой жидкости (ликворе) после внутривенного введения является неоптимальной. Это связано с ограниченной способностью полимиксинов проникать через гематоэнцефалический барьер, что объясняется их высокой молекулярной массой и поликатионной структурой [64]. Даже при наличии воспаления менингеальных оболочек уровень накопления препарата недостаточен для обеспечения противомикробной активности [65]. Исследование, проведенное с участием новорожденных, показало, что концентрация препарата в ликворе была значительно выше после внутрижелудочкового введения в сочетании с внутривенным введением, чем после только внутривенного введения [66].

Ambreen и соавт. сообщили об исходах лечения Колистином пятнадцати новорожденных с множественной лекарственной устойчивостью к грамотрицательному менингиту. Восемь из пятнадцати новорожденных, получавших исключительно внутривенное введение колистина, умерли. Пятеро новорожденных одновременно получали внутривенное и интратекальное лечение и выжили. Двое новорожденных получали только интратекальный колистин, и один выжил [47]. Вводимая доза составляла 0,16–0,24 мг/кг один раз в день. Среди выживших детей среднее время стерилизации ликвора составило 3,72 дня. Новорожденный, у которого развился химический энцефалит, умер, получая колистин поочередно (не ежедневно), стерильность ликвора не была достигнута [64]. Этот побочный эффект ранее был описан и наблюдался у 11% пациентов в исследовании с участием взрослого и педиатрического населения [67].

Внутрижелудочковое введение Колистина не одобрено FDA. Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) одобрило внутрижелудочковое введение колистина взрослым. Рекомендуемая суточная доза составляет 125 000 МЕ [68]. Поэтому дозы для новорожденных определяются эмпирически на основе фармакокинетических оценок. Наиболее часто используемая доза у новорожденных составляет 0,16–0,24 мг/кг/сут, хотя были описаны гораздо более высокие дозы, такие как 10 мг/сут [52,64,69].



3.6. Ингаляционное введение

Проникновение Колистина в легочную ткань ограничено из-за его гидрофильной структуры, поэтому ингаляционный Колистин используется при пневмонии для достижения более высоких концентраций в легких. Применение Колистина в виде аэрозоля связано с меньшим количеством побочных эффектов из-за более низкой системной абсорбции по сравнению с внутривенным введением [70-73]. Наиболее распространенным побочным эффектом, о котором сообщается, является бронхоконстрикция, которую можно купировать с помощью β 2-агонистов или стероидов [70,74].

Несмотря на то, что он широко используется у пациентов с муковисцидозом, в нескольких исследованиях для взрослых также сообщается о положительном эффекте в случаях МЛУ-пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких (ВАР) [71,72]. Однако очень немногие исследования оценивали эффективность и безопасность ингаляционного Колистина у новорожденных [70,72].

Nakano и соавт. и Celik и соавт. в своих ретроспективных исследованиях восьми и двух новорожденных с ВАР, получавших ингаляционный Колистин, соответственно, сообщили о микробиологическом выздоровлении у всех пациентов без каких-либо побочных эффектов [71,73]. В ретроспективном исследовании "случай-контроль" сравнивались результаты лечения новорожденных с МЛУ-ВАР, получавших Колистин внутривенно или в виде аэрозоля, и был сделан вывод, что комбинация обеих форм привела к лучшим терапевтическим результатам. Значительно более высокая доля новорожденных в группе, получавших Колистин внутривенно и в виде аэрозоля, привела к эрадикации микроорганизма из трахеальных аспиратов (68,8% против 43,8%), а также была отмечена значительно более низкая смертность. Поскольку продолжительность внутривенного введения была короче в группе, получавшей внутривенное введение плюс аэрозольное введение, наблюдалась значительно меньшая нефротоксичность по сравнению с контрольной группой [72]. Более того, Kang и соавт. оценили эффективность ингаляционного Колистина в качестве монотерапии для лечения ВАР в исследовании, включавшем восемь недоношенных новорожденных. У всех



новорожденных из трахеального аспирата была выделена чувствительная к Колистину *A.baumannii*. Эрадикация была достигнута во всей исследуемой популяции, и никаких побочных эффектов не наблюдалось [74].

В разных исследованиях доза Колистина для ингаляций у новорожденных варьировалась. Только в одном исследовании оценивалась фармакокинетика Колистина в аэрозольном виде у шести новорожденных с VAP на искусственной вентиляции легких после однократного введения 4 мг/кг. Концентрация Колистина в аспирате из трахеи оставалась выше терапевтического порога в 2 мкг/мл в течение 12 ч после введения у 83% новорожденных и в течение 24 ч у 50% новорожденных. Основываясь на этих наблюдениях, авторы пришли к выводу, что режим лечения, включающий введение 4 мг/кг дважды в день, приведет к концентрации выше критической у всех новорожденных в течение всего 24-часового периода. Следует отметить, что системная концентрация Колистина была низкой и составляла примерно 30% от концентрации, достигаемой при внутривенном введении 5 мг/кг [75].

4. Фосфомицин

Фосфомицин был открыт в 1969 году и был получен из ферментационного бульона *Streptomyces fradiae*. Его первоначальное название было Фосфономицин [76]. Фосфомицин – это природная фосфорная кислота с низкой молекулярной массой 138 г/моль. Она обладает уникальными молекулярными характеристиками и не похожа ни на одно другое антибактериальное средство, применяемое в настоящее время в клинической практике [77]. Фосфомицин - бактерицидный антибиотик с особым механизмом действия. Он подавляет синтез бактериальной стенки путем связывания и ингибирования цитозольного фермента MurA, тем самым нарушая построение первоначально сформированной пептидогликановой цепи [77-79].

Он проявляет широкий спектр активности в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий, включая штаммы, продуцирующие ESBL, и штаммы, устойчивые к карбапенемам [77]. Фосфомицин способен проникать сквозь биопленку. В ходе экспериментальных исследований было показано,



что Фосфомицин не только уничтожает бактерии на биопленках, но и изменяет их архитектуру [79]. Некоторые патогены по своей природе устойчивы к фосфомицину, включая *Acinetobacter spp.*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus capitis*, *Chlamydia trachomatis* и *Mycobacterium tuberculosis* [79,80].

Устойчивость к Фосфомицину может быть вызвана хромосомными мутациями в мембранных транспортерах, приводящими к потере функции или уменьшению их количества, тем самым ограничивая внутриклеточное усвоение Фосфомицина. Кроме того, замена одной аминокислоты на несколько может снизить сродство Фосфомицина к MurA, тем самым препятствуя связыванию. Более того, выработка ферментов, модифицирующих Фосфомицин, может изменить структуру Фосфомицина, что приводит к его дезактивации [81,82].

Фосфомицин коммерчески доступен в виде трометаминовой соли и динатриевой соли для перорального и внутривенного введения соответственно [78]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) одобрило пероральный прием Фосфомицина под торговой маркой Manual для лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей, вызванных чувствительными грамотрицательными микроорганизмами. Внутривенное введение Фосфомицина натрия под торговой маркой IVOZFO™ (Verity Pharmaceuticals, Онтарио, Канада) одобрено Канадским агентством по контролю за продуктами питания для применения у взрослых и детей. Как пероральные, так и внутривенные препараты доступны во многих других странах [77,83]. В США для лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей доступна однократная пероральная доза Фосфомицина трометамин в дозе 3 г. Этот препарат разрешен для применения у детей в возрасте 12 лет и старше и взрослых [77].

4.1. Эффективность при неонатальном сепсисе

Ранее была описана потенциальная польза Фосфомицина из-за его безопасности и эффективности в отношении распространенных возбудителей МЛУ, вызывающих сепсис новорожденных. Кроме того, механизм его



действия сводит к минимуму потенциальную перекрестную резистентность к другим классам антибиотиков [81,84].

Опубликовано ограниченное количество клинических докладов о применении Фосфомицина у новорожденных. Taylor и соавт. описали исследование 43 новорожденных с гастроэнтероколитом, вызванным *E.coli*. Новорожденные получали высокие дозы Фосфомицина перорально (150-200 мг/кг три раза в день) в течение четырех дней. Микробиологическое выздоровление было достигнуто в 69,9% случаев, а клинические симптомы уменьшились в 88,3% случаев [85]. Кроме того, в нескольких отчетах описаны благоприятные исходы у новорожденных, получавших Фосфомицин в качестве комбинированной терапии, включая случай септицемии, вызванной чувствительным к метициллину золотистым стафилококком (MRSA) с абсцессами печени, и случай абсцесса головного мозга, вызванного *Citrobacter koseri* [86,87].

Хотя Фосфомицин активен в отношении большинства патогенов, вызывающих неонатальный сепсис, рекомендуется применять его в комбинации с другими антибиотиками из-за быстрого развития резистентности *in vitro* и наличия одноточечных мутаций в генах. Более того, ожидается, что комбинированный режим лечения будет действовать синергически, усиливая антимикробную активность [78]. Darlow и др. провели исследование с использованием статических и динамических фармакодинамических моделей *in vitro* для оценки эффективности комбинированной терапии амикацином и фосфомицином при неонатальном сепсисе [84]. В последующем исследовании авторы также рассмотрели применение фосфомицина и фломоксефа в качестве альтернативной схемы эмпирического лечения [88]. Оба исследования продемонстрировали повышенную антимикробную эффективность благодаря синергическому эффекту лечения и снижению риска резистентности по сравнению с монотерапией. Авторы пришли к выводу, что обе эти схемы лечения являются потенциально разумными вариантами эмпирического лечения неонатального сепсиса, особенно в условиях с высоким уровнем резистентности [84,88].



4.2. Безопасность

Фосфомицин, как правило, считается безопасным препаратом, о переносимых побочных эффектах которого сообщается у 1-10% пациентов, обычно не требующих прекращения лечения [89].

Парентеральная форма Фосфомицина имеет высокое содержание натрия - 14,4 мэкв/г. Современные лечебные дозы для новорожденных включают ежедневное внутривенное введение Фосфомицина в дозе 200-300 мг/кг, что соответствует 2,8–4,2 мэкв/кг натрия в сутки [90]. Это создает потенциальную угрозу безопасности новорожденных, особенно недоношенных, из-за незрелости почек. Кроме того, прием натрия внутрь может привести к увеличению почечной экскреции в качестве компенсаторного механизма, что приводит к сопутствующей потере калия, потенциально вызывая гипокалиемию [78,81]. Пероральный препарат Фосфомицин имеет высокое содержание фруктозы (1600 мг/кг/сут), что может увеличить риск побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и повлиять на баланс жидкости в организме [90].

Согласно литературным данным, применение Фосфомицина не связано со значительными побочными эффектами. Обзор 23 исследований, проведенных среди взрослого населения, показал, что наиболее частыми побочными эффектами после внутривенного введения были сыпь, флебит в месте введения и гипокалиемия. Желудочно-кишечные расстройства наблюдались как при внутривенном, так и при пероральном введении [91]. В исследованиях на взрослых, хотя и редких, сообщалось о случаях сердечной недостаточности, вызванной избытком натрия [91,92].

Однако имеются ограниченные данные о его безопасности в неонатальной популяции. Согласно предыдущим сообщениям о случаях, введение Фосфомицина в дозе до 200 мг/кг в день не приводило к каким-либо побочным эффектам у новорожденных [85-87,93]. В открытом рандомизированном контролируемом исследовании Obiero и соавт. сравнили безопасность стандартных антибиотиков (*SOC - standard-of-care antibiotics*) с приемом стандартных антибиотиков в сочетании с фосфомицином внутривенно и



перорально (SOC-F). У новорожденных старше 34 недель беременности с сепсисом не было отмечено существенной разницы в отношении побочных эффектов (3,2 случая на 100 дней беременности и 2,2 случая на 100 дней беременности соответственно). Стоит отметить, что ни электролитных нарушений после внутривенного введения, ни осмотической диареи после перорального приема не наблюдалось [90].

4.3. Фармакокинетика

Имеющиеся данные о фармакокинетике Фосфомицина при внутривенном введении в неонатальной популяции ограничены (таблица 2) [94-97]. В предыдущем исследовании однократное внутривенное введение Фосфомицина в неонатальную популяцию было ограничено - доза фосфомицина 50 мг/кг была введена двенадцати недоношенным и доношенным новорожденным в постнатальном возрасте от 1 до 28 дней. Сообщалось, что C_{max} составляет 96-98 мг/л, а период полувыведения составляет 4,9–7 ч. Более длительный период полувыведения наблюдался у новорожденных, получавших Фосфомицин в течение первых трех дней после родов [94]. В исследовании NeoFosfo сообщалось, что C_{max} составила 350 мг/л, а средний период полувыведения в β -фазе составил 5,2 ч после введения 100 мг/кг [97]. Более длительный период полувыведения у новорожденных по сравнению с детьми и взрослыми, вероятно, обусловлен незрелостью функции почек и бóльшим объемом распределения [78].

В вышеупомянутом исследовании изучалась фармакокинетика Фосфомицина при пероральном применении у новорожденных. Сообщалось, что скорость всасывания и биодоступность после перорального приема 100 мг Фосфомицина составили 0,0987/ч и 0,48/ч соответственно. Более проницаемый незрелый кишечный барьер новорожденных, возможно, объясняет гораздо более высокие показатели, наблюдаемые в этой популяции по сравнению со взрослыми [97]. В ходе фармакокинетического исследования, проведенного среди детей, сообщалось, что при внутривенном введении Фосфомицина максимальная концентрация в плазме крови была в восемь раз выше по сравнению с пероральным введением [77]. Сообщалось, что средняя



концентрация в плазме крови в исследовании NeoFosfo составила 70,1 мг/дл после приема внутрь и 201,7 мг/дл после внутривенного введения [77,97].

Таблица 2. Клинические исследования, в которых оценивалась фармакокинетика Фосфомицина у новорожденных.

Автор	Популяция	Хронологический возраст (дни)	Средняя масса тела (в граммах)	Способ применения	Дозировка	Cmax (мг/л)	Cmin (мг/л)	T1/2 (ч)	Выводы
Molina, 1977 [94]	6, недоношенные	1-3	1900	в/в	50 мг/кг	97,7	ND	7	Более длительный период полувыведения в ранний послеродовой период
Molina, 1977 [94]	5, недоношенные	21-28	2100	в/в	50 мг/кг	96,5	ND	4,9	
Guggenbichler, 1978 [95]	5, доношенные	ND	3400	в/в	25 мг/кг	62		2,4	95-98% препарата выводится в активной форме с мочой. Выведение у новорожденных происходит медленнее, чем у детей
Guggenbichler, 1978 [95]	5, недоношенные	ND	1900	в/в	25 мг/кг	62	ND	2,8	
Guibert, 1987 [96]	10 доношенные, недоношенные	ND	ND	в/в	200 мг/кг	135	ND	ND	Фармакокинетические параметры не изменялись при различном времени инфузии (30 мин или 2 ч).
Kane, 2021 [97]	61	0-3	2800	в/в	100 мг/кг	350	201,7	5,2	Биодоступность при приеме внутрь составила 0,48. Фосфомицин может проникать в ликвор при внутривенном и пероральном введении.
Kane, 2021 [97]	61	0-3	2800	per os	100 мг/кг	ND	70,1	ND	

в/в – внутривенно, ND – нет данных

Фосфомицин является гидрофильной молекулой с низкой молекулярной массой, которая незначительно связывается с белками плазмы (до 3%). Он не метаболизируется, но почти полностью выводится почками в неизменном



виде [78,79,81]. Он может хорошо распределяться по многим тканям, включая почки, мягкие ткани, кости, легкие, мышцы и центральную нервную систему (ЦНС) [77,79,81,89]. Фосфомицин может проникать через гематоэнцефалический барьер и распределяться в ЦНС независимо от наличия или отсутствия воспаления менингеальной оболочки [98]. Однако более высокие концентрации в ЦНС достигаются у пациентов с менингитом [78,99]. Распределение в ЦНС имеет особое значение при лечении неонатального сепсиса, поскольку поражение ЦНС не является редкостью. В исследовании NeoFosfo было проанализировано 15 образцов ликвора, и соотношение концентраций ликвора и плазмы крови было оценено как 0,32 [97].

4.4. Дозирование

Действующие рекомендации Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА) относительно режима дозирования Фосфомицина у новорожденных предполагают дозировку 100 мг/кг, разделенную на две дозы, для новорожденных с постменструальным возрастом менее 40 недель и 200 мг/кг, разделенную на три дозы, для новорожденных в возрасте от 40 до 44 недель [100]. Согласно результатам исследования NeoFosfo, для достижения фармакодинамической цели у новорожденных и детей требуется более высокая доза - 150 мг/кг два раза в день. Для новорожденных в течение первой недели после рождения и новорожденных с ОНМК рекомендуемая доза составляет 100 мг/кг два раза в день [97]. Darlow и др. недавно было проведено исследование с использованием фармакокинетических моделей, основанных на физиологии новорожденных (РВРК - physiology-based pharmacokinetic), и был сделан вывод, что режим приема фосфомицина в дозе 100 мг/кг каждые 12 часов в течение 0-7 дней после рождения и 150 мг/кг каждые 12 часов в течение 8-28 дней имеет высокий потенциал достижения целевых уровней как у доношенных, так и у недоношенных детей [101].

В дополнение к активности, зависящей от концентрации, фосфомицин, как антибиотик, действующий путем ингибирования синтеза клеточной стенки, также обладает активностью, зависящей от времени. Таким образом, многие авторы предполагают, что схемы с ежедневной дозировкой, разделенной на частые приемы каждые 6-8 ч, могут быть более эффективными, что приводит



к более длительному периоду времени, превышающему минимальную подавляющую концентрацию ($T > \text{МПК}$) [77,89,102].

5. Клинические моменты

- Колистин и Фосфомицин потенциально полезны при лечении неонатального сепсиса, особенно в условиях высокой резистентности.
- Эти препараты отличаются низкой токсичностью, и их применение у новорожденных считается безопасным.
- Применение этих препаратов в сочетании с другими противомикробными препаратами может свести к минимуму риск развития резистентности.
- Фосфомицин может проникать через гематоэнцефалический барьер и распространяться в центральной нервной системе, особенно при наличии воспаления менингеальных оболочек.
- Колистин плохо проникает в ЦНС, и внутривенное введение может быть полезным при менингите.

6. Выводы

Исследования потенциальной полезности традиционных антибиотиков, таких как Колистин и Фосфомицин, для лечения неонатального сепсиса, особенно в условиях высокой резистентности, были проведены в связи с ростом числа патогенов с множественной лекарственной устойчивостью. Основываясь на современных данных, эти препараты эффективны в отношении патогенов с множественной лекарственной устойчивостью, а их профиль безопасности является приемлемым, что делает их потенциально полезными альтернативами для применения в неонатальной популяции. Однако, несмотря на растущий интерес к этим препаратам в течение последнего десятилетия, остаются значительные пробелы в отношении оптимального применения Фосфомицина и Колистина в неонатальной популяции, включая дозировку как для доношенных, так и для недоношенных новорожденных, а также соответствующие схемы их комбинации с другими антимикробными препаратами, которые снижают риск резистентности и максимизируют противоифекционную активность.



Вклад авторов: *M.B.* методология, написание первоначального проекта; *N.D.* методология, написание первоначального проекта; *V.G.* концептуализация, написание и редактирование; *S.K.* методология и написание; *F.B.* методология и написание; *A.S.* контроль и рецензирование. Все авторы согласовали опубликованную версию рукописи и ознакомлены с ней.

Финансирование: это исследование не получало внешнего финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ссылки на литературу

1. Oza, S.; Lawn, J.E.; Hogan, D.R.; Mathers, C.; Cousens, S.N. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000–2013. *Bull. World Health Organ.* 2015, 93, 19–28. [CrossRef] [PubMed]
2. Fleischmann-Struzek, C.; Goldfarb, D.M.; Schlattmann, P.; Schlapbach, L.J.; Reinhart, K.; Kissoon, N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: A systematic review. *Lancet Respir. Med.* 2018, 6, 223–230. [CrossRef] [PubMed]
3. Seale, A.C.; Blencowe, H.; Manu, A.A.; Nair, H.; Bahl, R.; Qazi, S.A.; Zaidi, A.K.; Berkley, J.A.; Cousens, S.N.; Lawn, J.E. Estimates of possible severe bacterial infection in neonates in sub-Saharan Africa, south Asia, and Latin America for 2012: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2014, 14, 731–741. [CrossRef] [PubMed]
4. Shane, A.L.; Sánchez, P.J.; Stoll, B.J. Neonatal sepsis. *Lancet* 2017, 390, 1770–1780. [CrossRef] [PubMed]
5. Fuchs, A.; Bielicki, J.; Mathur, S.; Sharland, M.; Van Den Anker, J.N. Reviewing the WHO guidelines for antibiotic use for sepsis in neonates and children. *Paediatr. Int. Child Health* 2018, 38, S3–S15. [CrossRef]
6. Labi, A.K.; Obeng-Nkrumah, N.; Bjerrum, S.; Enweronu-Laryea, C.; Newman, M.J. Neonatal bloodstream infections in a Ghanaian Tertiary Hospital: Are the current antibiotic recommendations adequate? *BMC Infect. Dis.* 2016, 16, 598. [CrossRef] [PubMed]
7. Bandyopadhyay, T.; Kumar, A.; Saili, A.; Randhawa, V.S. Distribution, antimicrobial resistance and predictors of mortality in neonatal sepsis. *J. Neonatal Perinat. Med.* 2018, 11, 145–153. [CrossRef]
8. Jajoo, M.; Manchanda, V.; Chaurasia, S.; Sankar, M.J.; Gautam, H.; Agarwal, R.; Yadav, C.P.; Aggarwal, K.C.; Chellani, H.; Ramji, S.; et al. Alarming rates of antimicrobial resistance and fungal sepsis in outborn neonates in North India. *PLoS ONE* 2018, 13, e0180705. [CrossRef] [PubMed]
9. Yadav, N.S.; Sharma, S.; Chaudhary, D.K.; Panthi, P.; Pokhrel, P.; Shrestha, A.; Mandal, P.K. Bacteriological profile of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility pattern of isolates admitted at Kanti Children's Hospital Kathmandu Nepal. *BMC Res. Notes BioMed Cent.* 2018, 11, 301. [CrossRef]
10. Pokhrel, B.; Koirala, T.; Shah, G.; Joshi, S.; Baral, P. Bacteriological profile and antibiotic susceptibility of neonatal sepsis in neonatal intensive care unit of a tertiary hospital in Nepal. *BMC Pediatr.* 2018, 18, 208. [CrossRef]
11. Chaurasia, S.; Sivanandan, S.; Agarwal, R.; Ellis, S.; Sharland, M.; Sankar, M.J. Neonatal sepsis in South Asia: Huge burden and spiralling antimicrobial resistance. *BMJ* 2019, 364, k5314. [CrossRef] [PubMed]
12. Sands, K.; Carvalho, M.J.; Portal, E.; Thomson, K.; Dyer, C.; Akpulu, C.; Andrews, R.; Ferreira, A.; Gillespie, D.; Hender, T.; et al. Characterization of antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria that cause neonatal sepsis in seven low- and middle-income countries. *Nat. Microbiol.* 2021, 6, 512–523. [CrossRef] [PubMed]
13. Williams, P.C.M.; Bradley, J.; Roilides, E.; Olson, L.; Kaplan, S.; Lutsar, I.; Giaquinto, C.; Benjamin, D.K.; Sharland, M. Harmonising regulatory approval for antibiotics in children. *Lancet Child Adolesc. Health* 2021, 5, 96–98. [CrossRef] [PubMed]
14. Folgori, L.; Lutsar, I.; Standing, J.F.; Walker, A.S.; Roilides, E.; Zaoutis, T.E.; Jafri, H.; Giaquinto, C.; Turner, M.A.; Sharland, M. Standardising neonatal and paediatric antibiotic clinical trial design and conduct: The PENTA-ID network view. *BMJ Open* 2019, 9, e032592. [CrossRef] [PubMed]
15. Williams, P.C.; Qazi, S.A.; Agarwal, R.; Velaphi, S.; Bielicki, J.A.; Nambiar, S.; Giaquinto, C.; Bradley, J.; Noel, G.J.; Ellis, S.; et al. Antibiotics needed to treat multidrug-resistant infections in neonates. *Bull. World Health Organ.* 2022, 100, 797–807. [CrossRef] [PubMed]



16. Metsvaht, T.; Nellis, G.; Varendi, H.; Nunn, A.J.; Graham, S.; Rieutord, A.; Storme, T.; McElnay, J.; Mulla, H.; Turner, M.A.; et al. High variability in the dosing of commonly used antibiotics revealed by a Europe-wide point prevalence study: Implications for research and dissemination. *BMC Pediatr.* 2015, 15, 41. [CrossRef] [PubMed]
17. Li, G.; Bielicki, J.A.; Ahmed, A.S.M.N.U.; Islam, M.S.; Berezin, E.N.; Gallacci, C.B.; Guinsburg, R.; da Silva Figueiredo, C.E.; Santarone Vieira, R.; Silva, A.R.; et al. Towards understanding global patterns of antimicrobial use and resistance in neonatal sepsis: Insights from the NeoAMR network. *Arch. Dis. Child.* 2020, 105, 26–31. [CrossRef] [PubMed]
18. Saha, S.K.; Schrag, S.J.; El Arifeen, S.; Mullany, L.C.; Shahidul Islam, M.; Shang, N.; Qazi, S.A.; Zaidi, A.K.M.; Bhutta, Z.A.; Bose, A.; et al. Causes and incidence of community-acquired serious infections among young children in south Asia (ANISA): An observational cohort study. *Lancet* 2018, 392, 145–159. [CrossRef] [PubMed]
19. Russell, N.; Stöhr, W.; Plakkal, N.; Cook, A.; Berkley, J.A.; Adhisivam, B.; Agarwal, R.; Ahmed, N.U.; Balasegaram, M.; Ballot, D.; et al. Patterns of antibiotic use, pathogens and clinical outcomes in hospitalised neonates and young infants with sepsis in the NeoOBS global neonatal sepsis observational cohort study [preprint]. *medRxiv* 2022. [CrossRef]
20. Wynn, J.L.; Wong, H.R.; Shanley, T.P.; Bizzarro, M.J.; Saiman, L.; Polin, R.A. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2014, 15, 523–528. [CrossRef]
21. Hayes, R.; Hartnett, J.; Semova, G.; Murray, C.; Murphy, K.; Carroll, L.; Plapp, H.; Hession, L.; O’Toole, J.; McCollum, D.; et al. Neonatal sepsis definitions from randomised clinical trials. *Pediatr. Res.* 2023, 93, 1141–1148. [CrossRef] [PubMed]
22. Odabasi, I.O.; Bulbul, A. Neonatal Sepsis. *Med. Bull. Sisli Etfal Hosp.* 2020, 54, 142–158. [CrossRef]
23. WHO. Publishes List of Bacteria for Which New Antibiotics Are Urgently Needed. Available online: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (accessed on 1 February 2024).
24. Kontou, A.; Kourti, M.; Iosifidis, E.; Sarafidis, K.; Roilides, E. Use of Newer and Repurposed Antibiotics against Gram-Negative Bacteria in Neonates. *Antibiotics* 2023, 12, 1072. [CrossRef] [PubMed]
25. Li, J.; Nation, R.L.; Turnidge, J.D.; Milne, R.W.; Coulthard, K.; Rayner, C.R.; Paterson, D.L. Colistin: The re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect. Dis.* 2006, 6, 589–601. [CrossRef] [PubMed]
26. Li, J.; Turnidge, J.; Milne, R.; Nation, R.L.; Coulthard, K. In vitro pharmacodynamic properties of Colistin and Colistin methanesulfonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001, 45, 781–785. [CrossRef] [PubMed]
27. Schülin, T. In vitro activity of the aerosolized agents Colistin and tobramycin and five intravenous agents against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from cystic fibrosis patients in southwestern Germany. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002, 49, 403–406. [CrossRef] [PubMed]
28. Ko, K.S.; Suh, J.Y.; Kwon, K.T.; Jung, S.I.; Park, K.H.; Kang, C.I.; Chung, D.R.; Peck, K.R.; Song, J.H. High rates of resistance to Colistin and polymyxin B in subgroups of *Acinetobacter baumannii* isolates from Korea. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007, 60, 1163–1167. [CrossRef]
29. Li, J.; Rayner, C.R.; Nation, R.L.; Owen, R.J.; Spelman, D.; Tan, K.E.; Liolios, L. Heteroresistance to Colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006, 50, 2946–2950. [CrossRef] [PubMed]
30. Hawley, J.S.; Murray, C.K.; Griffith, M.E.; McElmeel, M.L.; Fulcher, L.C.; Hospenthal, D.R.; Jorgensen, J.H. Susceptibility of acinetobacter strains isolated from deployed U.S. military personnel. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007, 51, 376–378. [CrossRef]
31. Macfarlane, E.L.; Kwasnicka, A.; Ochs, M.M.; Hancock, R.E. PhoP-PhoQ homologues in *Pseudomonas aeruginosa* regulate expression of the outer-membrane protein OprH and polymyxin B resistance. *Mol. Microbiol.* 1999, 34, 305–316. [CrossRef]
32. Perez, J.C.; Groisman, E.A. Acid pH activation of the PmrA/PmrB two-component regulatory system of *Salmonella enterica*. *Mol. Microbiol.* 2007, 63, 283–293. [CrossRef]
33. Lim, L.M.; Ly, N.; Anderson, D.; Yang, J.C.; Macander, L.; Jarkowski, A., 3rd; Forrest, A.; Bulitta, J.B.; Tsuji, B.T. Resurgence of Colistin: A review of resistance, toxicity, pharmacodynamics, and dosing. *Pharmacotherapy.* 2010, 30, 1279–1291. [CrossRef] [PubMed]
34. Li, J.; Nation, R.L.; Milne, R.W.; Turnidge, J.D.; Coulthard, K. Evaluation of Colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2005, 25, 11–25. [CrossRef] [PubMed]
35. Falagas, M.E.; Kasiakou, S.K. Colistin: The revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin. Infect. Dis.* 2005, 40, 1333–1341. [CrossRef] [PubMed]
36. Falagas, M.E.; Kasiakou, S.K. Toxicity of polymyxins: A systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit. Care* 2006, 10, R27. [CrossRef] [PubMed]



37. Reina, R.; Estenssoro, E.; Sáenz, G.; Canales, H.S.; Gonzalvo, R.; Vidal, G.; Martins, G.; Das Neves, A.; Santander, O.; Ramos, C. Safety and efficacy of Colistin in Acinetobacter and Pseudomonas infections: A prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2005, 31, 1058–1065. [CrossRef]
38. Conway, S.P.; Etherington, C.; Munday, J.; Goldman, M.H.; Strong, J.J.; Wootton, M. Safety and tolerability of bolus intravenous Colistin in acute respiratory exacerbations in adults with cystic fibrosis. *Ann. Pharmacother.* 2000, 34, 1238–1242. [CrossRef] [PubMed]
39. Al-Aloul, M.; Miller, H.; Alapati, S.; Stockton, P.A.; Ledson, M.J.; Walshaw, M.J. Renal impairment in cystic fibrosis patients due to repeated intravenous aminoglycoside use. *Pediatr. Pulmonol.* 2005, 39, 15–20. [CrossRef]
40. Assadamongkol, K.; Tapaneya-Olarn, W.; Chata Singh, S. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) in aminoglycoside nephrotoxicity. *J. Med. Assoc. Thai.* 1989, 72, 42–46.
41. Hartzell, J.D.; Neff, R.; Ake, J.; Howard, R.; Olson, S.; Paolino, K.; Vishnepolsky, M.; Weintrob, A.; Wortmann, G. Nephrotoxicity associated with intravenous Colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clin. Infect. Dis.* 2009, 48, 1724–1728. [CrossRef]
42. Molina, J.; Cordero, E.; Pachón, J. New information about the polymyxin/Colistin class of antibiotics. *Expert Opin. Pharmacother.* 2009, 10, 2811–2828. [CrossRef] [PubMed]
43. Aksoy, G.K.; Özyazıcı-Özkan, S.E.; Tezel, G.; Dayar, G.T.; Köşker, M.; Doğuşgan, Ç.S. Assessment of Colistin related side effects in premature neonates. *Turk. J. Pediatr.* 2020, 62, 795–801. [CrossRef]
44. İpek, M.S.; Aktar, F.; Okur, N.; Celik, M.; Ozbek, E. Colistin use in critically ill neonates: A case-control study. *Pediatr. Neonatol.* 2017, 58, 490–496. [CrossRef]
45. Alan, S.; Yildiz, D.; Erdeve, O.; Cakir, U.; Kahvecioglu, D.; Okulu, E.; Ates, C.; Atasay, B.; Arsan, S. Efficacy and safety of intravenous Colistin in preterm infants with nosocomial sepsis caused by *Acinetobacter baumannii*. *Am. J. Perinatol.* 2014, 31, 1079–1086. [CrossRef] [PubMed]
46. İlhan, O.; Bor, M.; Ozdemir, S.A.; Akbay, S.; Ozer, E.A. Efficacy and Safety of Intravenous Colistin in Very Low Birth Weight Preterm Infants. *Paediatr. Drugs.* 2018, 20, 475–481. [CrossRef] [PubMed]
47. Ambreen, G.; Salat, M.S.; Hussain, K.; Raza, S.S.; Ali, U.; Azam, I.; Iqbal, J.; Fatmi, Z. Efficacy of Colistin in multidrug-resistant neonatal sepsis: Experience from a tertiary care center in Karachi, Pakistan. *Arch. Dis. Child.* 2020, 105, 830–836. [CrossRef] [PubMed]
48. Abrahams, I.; Dramowski, A.; Moloto, K.; Lloyd, L.; Whitelaw, A.; Bekker, A. Colistin use in a carbapenem-resistant Enterobacterales outbreak at a South African neonatal unit. *S. Afr. J. Infect. Dis.* 2023, 38, 487. [CrossRef]
49. Kaya, T.B.; Sürmeli Onay, Ö.; Aydemir, Ö.; Tekin, A.N. Ten-year Single Center Experience with Colistin Therapy in NICU. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2023, 43, 165–169. [CrossRef] [PubMed]
50. Al-Lawama, M.; Aljbour, H.; Tanash, A.; Badran, E. Intravenous Colistin in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter* in neonates. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2016, 15, 8. [CrossRef]
51. Al-Mouqdad, M.; Eljaaly, K.; Abdalgader, A.; Al-Anazi, M.; Taha, M.; Alshaibani, A.; Asfour, R.; Khalil, T.; Asfour, S. Safety and efficacy of Colistin and fluoroquinolone in neonatal persistent late-onset sepsis. *Saudi Pharm. J.* 2021, 29, 1013–1020. [CrossRef]
52. Tekgunduz, K.S.; Kara, M.; Caner, I.; Demirelli, Y. Safety and Efficacy of Intravenous Colistin in Neonates with Culture Proven Sepsis. *Iran J. Pediatr.* 2015, 25, e453. [CrossRef]
53. Çağın, E.; Kiray Baş, E.; Asker, H.S. Use of Colistin in a Neonatal Intensive Care Unit: A Cohort Study of 65 Patients. *Med. Sci. Monit.* 2017, 23, 548–554. [CrossRef]
54. Jajoo, M.; Kumar, V.; Jain, M.; Kumari, S.; Manchanda, V. Intravenous Colistin administration in neonates. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011, 30, 218–221. [CrossRef]
55. Nakwan, N.; Chokephaibulkit, K.; Imberti, R. The Use of Colistin for the Treatment of Multidrug-resistant Gram-negative Infections in Neonates and Infants: A Review of the Literature. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2019, 38, 1107–1112. [CrossRef]
56. Ordooei Javan, A.; Shokouhi, S.; Sahraei, Z. A review on Colistin nephrotoxicity. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2015, 71, 801–810. [CrossRef] [PubMed]
57. Rabi, R.; Enaya, A.; Sweileh, M.W.; Aiesh, B.M.; Namrouti, A.; Hamdan, Z.I.; Abugaber, D.; Nazzal, Z. Comprehensive Assessment of Colistin Induced Nephrotoxicity: Incidence, Risk Factors and Time Course. *Infect. Drug Resist.* 2023, 16, 3007–3017. [CrossRef] [PubMed]
58. Tamma, P.D.; Newland, J.G.; Pannaraj, P.S.; Metjian, T.A.; Banerjee, R.; Gerber, J.S.; Weissman, S.J.; Beekmann, S.E.; Polgreen, P.M.; Hersh, A.L. The use of intravenous Colistin among children in the United States: Results from a multicenter, case series. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013, 32, 17–22. [CrossRef] [PubMed]
59. Schreuder, M.F.; Bueters, R.R.; Huigen, M.C.; Russel, F.G.; Masereeuw, R.; van den Heuvel, L.P. Effect of drugs on renal development. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011, 6, 212–217. [CrossRef]
60. Shafiq, N.; Malhotra, S.; Gautam, V.; Kaur, H.; Kumar, P.; Dutta, S.; Ray, P.; Kshirsagar, N.A. Evaluation of evidence for pharmacokinetics-pharmacodynamics-based dose optimization of antimicrobials for treating Gram-negative infections in neonates. *Indian J. Med. Res.* 2017, 145, 299–316. [CrossRef]



61. Nakwan, N.; Usaha, S.; Chokephaibulkit, K.; Villani, P.; Regazzi, M.; Imberti, R. Pharmacokinetics of Colistin Following a Single Dose of Intravenous Colistimethate Sodium in Critically Ill Neonates. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2016, 35, 1211–1214. [CrossRef]
62. Antachopoulos, C.; Geladari, A.; Landersdorfer, C.B.; Volakli, E.; Ilija, S.; Gikas, E.; Gika, H.; Sdougka, M.; Nation, R.L.; Roilides, E. Population Pharmacokinetics and Outcomes of Critically Ill Pediatric Patients Treated with Intravenous Colistin at Higher Than Recommended Doses. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2021, 65, e00002-21. [CrossRef] [PubMed]
63. Wacharachaisurapol, N.; Phasomsap, C.; Sukkumtee, W.; Phaisal, W.; Chanakul, A.; Wittayalertpanya, S.; Chariyavilaskul, P.; Puthanakit, T. Greater optimisation of pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters through a loading dose of intravenous Colistin in paediatric patients. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2020, 55, 105940. [CrossRef] [PubMed]
64. Hussain, K.; Sohail Salat, M.; Ambreen, G.; Iqbal, J. Neurodevelopment Outcome of Neonates Treated with Intraventricular Colistin for Ventriculitis Caused by Multiple Drug-Resistant Pathogens-A Case Series. *Front. Pediatr.* 2021, 8, 582375. [CrossRef] [PubMed]
65. Antachopoulos, C.; Karvanen, M.; Iosifidis, E.; Jansson, B.; Plachouras, D.; Cars, O.; Roilides, E. Serum and cerebrospinal fluid levels of Colistin in pediatric patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010, 54, 3985–3987. [CrossRef] [PubMed]
66. Bhandari, R.K.; Pandey, A.K.; Shafiq, N.; Kumar, J.; Malhotra, S.; Mothsara, C.; Sajan, S.; Gautam, V.; Ray, P.; Sankhyan, N.; et al. Colistin disposition in the cerebrospinal fluid when administered either intravenously alone or with intraventricular/intrathecal in neonates/pediatric patients with culture-proven meningitis. *Pediatr. Neonatol.* 2022, 63, 190–191. [CrossRef] [PubMed]
67. Karaiskos, I.; Galani, L.; Baziaka, F.; Giamarellou, H. Intraventricular and intrathecal Colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis: A literature review. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2013, 41, 499–508. [CrossRef]
68. European Medicines Agency Completes Review of Polymyxin-Based Medicines. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-completes-review-polymyxin-based-medicines> (accessed on 15 January 2024).
69. Alnaami, I.; Alahmari, Z. Intrathecal/Intraventricular Colistin for Antibiotic-Resistant Bacterial CNS Infections in Pediatric Population: A Systematic Review. *Trop. Med. Infect. Dis.* 2022, 7, 41. [CrossRef]
70. Chibabhai, V.; Bekker, A.; Black, M.; Demopoulos, D.; Dramowski, A.; du Plessis, N.M.; Lorente, V.P.; Nana, T.; Rabie, H.; Reubenson, G.; et al. Appropriate use of colistin in neonates, infants and children: Interim guidance. *Afr. J. Infect. Dis.* 2023, 38, 555. [CrossRef]
71. Nakwan, N.; Wannaro, J.; Thongmak, T.; Pornladnum, P.; Saksawad, R.; Nakwan, N.; Chokephaibulkit, K. Safety in treatment of ventilator-associated pneumonia due to extensive drug-resistant *Acinetobacter baumannii* with aerosolized Colistin in neonates: A preliminary report. *Pediatr. Pulmonol.* 2011, 46, 60–66. [CrossRef]
72. Hussain, K.; Salat, M.S.; Ambreen, G.; Mughal, A.; Idrees, S.; Sohail, M.; Iqbal, J. Intravenous vs. intravenous plus aerosolized Colistin for treatment of ventilator-associated pneumonia—A matched case-control study in neonates. *Expert. Opin. Drug Saf.* 2020, 19, 1641–1649. [CrossRef]
73. Celik, I.H.; Oguz, S.S.; Demirel, G.; Erdeve, O.; Dilmen, U. Outcome of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* treated with aerosolized Colistin in neonates: A retrospective chart review. *Eur. J. Pediatr.* 2012, 171, 311–316. [CrossRef] [PubMed]
74. Kang, C.H.; Tsai, C.M.; Wu, T.H.; Wu, H.Y.; Chung, M.Y.; Chen, C.C.; Huang, Y.C.; Liu, S.F.; Liao, D.L.; Niu, C.K.; et al. Colistin inhalation monotherapy for ventilator-associated pneumonia of *Acinetobacter baumannii* in prematurity. *Pediatr. Pulmonol.* 2014, 49, 381–388. [CrossRef] [PubMed]
75. Nakwan, N.; Lertpichaluk, P.; Chokephaibulkit, K.; Villani, P.; Regazzi, M.; Imberti, R. Pulmonary and Systemic Pharmacokinetics of Colistin Following a Single Dose of Nebulized Colistimethate in Mechanically Ventilated Neonates. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2015, 34, 961–963. [CrossRef]
76. Hendlin, D.; Stapley, E.O.; Jackson, M.; Wallick, H.; Miller, A.K.; Wolf, F.J.; Miller, T.W.; Chalet, L.; Kahan, F.M.; Foltz, E.L.; et al. Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of streptomycetes. *Science* 1969, 166, 122–123. [CrossRef] [PubMed]
77. Tran, M.T. New ways of using old antibiotics in pediatrics: Focus on Fosfomycin. *Pharmacotherapy* 2023, 43, 705–712. [CrossRef] [PubMed]
78. Li, G.; Standing, J.F.; Bielicki, J.; Hope, W.; van den Anker, J.; Heath, P.T.; Sharland, M. The Potential Role of Fosfomycin in Neonatal Sepsis Caused by Multidrug-Resistant Bacteria. *Drugs* 2017, 77, 941–950. [CrossRef]
79. Falagas, M.E.; Vouloumanou, E.K.; Samonis, G.; Vardakas, K.Z. Fosfomycin. *Clin. Microbiol. Rev.* 2016, 29, 321–347. [CrossRef] [PubMed]
80. Castañeda-García, A.; Blázquez, J.; Rodríguez-Rojas, A. Molecular Mechanisms and Clinical Impact of Acquired and Intrinsic Fosfomycin Resistance. *Antibiotics* 2013, 2, 217–236. [CrossRef] [PubMed]



81. Darlow, C.A.; da Costa, R.M.A.; Ellis, S.; Franceschi, F.; Sharland, M.; Piddock, L.; Das, S.; Hope, W. Potential Antibiotics for the Treatment of Neonatal Sepsis Caused by Multidrug-Resistant Bacteria. *Paediatr. Drugs*. 2021, 23, 465–484. [CrossRef]
82. Takahata, S.; Ida, T.; Hiraishi, T.; Sakakibara, S.; Maebashi, K.; Terada, S.; Muratani, T.; Matsumoto, T.; Nakahama, C.; Tomono, K. Molecular mechanisms of Fosfomycin resistance in clinical isolates of *Escherichia coli*. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2010, 35, 333–337. [CrossRef]
83. Ferrari, V.; Bonanomi, L.; Borgia, M.; Lodola, E.; Marca, G. A new Fosfomycin derivative with much improved bioavailability by oral route. *Chemother. Antimicrob.* 1981, 4, 59–63.
84. Darlow, C.A.; Docobo-Perez, F.; Farrington, N.; Johnson, A.; McEntee, L.; Unsworth, J.; Jimenez-Valverde, A.; Gastine, S.; Kolamunnage-Dona, R.; de Costa, R.M.A.; et al. Amikacin Combined with Fosfomycin for Treatment of Neonatal Sepsis in the Setting of Highly Prevalent Antimicrobial Resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2021, 65, e0029321. [CrossRef] [PubMed]
85. Taylor, C.G.; Mascarós, E.; Román, J.; Paz, M.; Santos, M.; Muñoz, A.; Gobernado, M. Enteropathogenic *E. coli* gastroenterocolitis in neonates treated with Fosfomycin. *Chemotherapy* 1977, 23, 310–314. [CrossRef] [PubMed]
86. Algubaisi, S.; Bühner, C.; Thomale, U.W.; Spors, B. Favorable outcome in cerebral abscesses caused by *Citrobacter koseri* in a newborn infant. *IDCases* 2014, 2, 22–24. [CrossRef] [PubMed]
87. Guillois, B.; Guillemin, M.G.; Thoma, M.; Sizun, J.; Monnery, J.L.; Alix, D. Staphylococcie pleuro-pulmonaire néonatale avec abcès hépatiques multiples [Neonatal pleuropulmonary staphylococcal infection with multiple abscesses of the liver]. *Ann. Pédiatr.* 1989, 36, 681–684. (In French)
88. Darlow, C.A.; Farrington, N.; Johnson, A.; McEntee, L.; Unsworth, J.; Jimenez-Valverde, A.; Kolamunnage-Dona, R.; Da Costa, R.M.A.; Ellis, S.; Franceschi, F.; et al. Flomoxef and Fosfomycin in combination for the treatment of neonatal sepsis in the setting of highly prevalent antimicrobial resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 2022, 77, 1334–1343. [CrossRef]
89. Traunmüller, F.; Popovic, M.; Konz, K.H.; Vavken, P.; Leithner, A.; Joukhadar, C. A reappraisal of current dosing strategies for intravenous Fosfomycin in children and neonates. *Clin. Pharmacokinet.* 2011, 50, 493–503. [CrossRef] [PubMed]
90. Obiero, C.W.; Williams, P.; Murunga, S.; Thitiri, J.; Omollo, R.; Walker, A.S.; Egondi, T.; Nyaoke, B.; Correia, E.; Kane, Z.; et al. Randomised controlled trial of Fosfomycin in neonatal sepsis: Pharmacokinetics and safety in relation to sodium overload. *Arch. Dis. Child.* 2022, 107, 802–810. [CrossRef] [PubMed]
91. Iarikov, D.; Wassel, R.; Farley, J.; Nambiar, S. 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. [CrossRef]
92. del Río, A.; Gasch, O.; Moreno, A.; Peña, C.; Cuquet, J.; Soy, D.; Mestres, C.A.; Suárez, C.; Pare, J.C.; Tubau, F.; et al. Efficacy and safety of Fosfomycin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A multicenter clinical trial. *Clin. Infect. Dis.* 2014, 59, 1105–1112. [CrossRef]
93. Rossignol, S.; Regnier, C. La Fosfomycine dans les infections sévères en néonatalogie [Fosfomycin in severe infection in neonatology]. *Ann. Pédiatr.* 1984, 31, 437–444. (In French)
94. Molina, M.A.; Olay, T.; Quero, J. Pharmacodynamic data on Fosfomycin in underweight infants during the neonatal period. *Chemotherapy* 1977, 23, 217–222. [CrossRef]
95. Guggenbichler, J.P.; Kienel, G.; Frisch, H. Fosfomycin, ein neues Antibiotikum. *Pharmakokinetische Untersuchungen bei Kindern, Früh- und Neugeborenen* [Fosfomycin, a new antibiotic drug (author's transl)]. *Padiatr. Padol.* 1978, 13, 429–436. (In German) [PubMed]
96. Guibert, M.; Magny, J.F.; Poudenx, F.; Lebrun, L.; Dehan, M. Pharmacocinétique comparée de la Fosfomycine au cours de deux modalités d'administration chez le nouveau-né [Comparative pharmacokinetics of Fosfomycin in the neonate: 2 modes of administration]. *Pathol. Biol.* 1987, 35, 750–752. (In French)
97. Kane, Z.; Gastine, S.; Obiero, C.; Williams, P.; Murunga, S.; Thitiri, J.; Ellis, S.; Correia, E.; Nyaoke, B.; Kipper, K.; et al. IV and oral Fosfomycin pharmacokinetics in neonates with suspected clinical sepsis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2021, 76, 1855–1864. [CrossRef]
98. Nau, R.; Sörgel, F.; Eiffert, H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010, 23, 858–883. [CrossRef] [PubMed]
99. Kühnen, E.; Pfeifer, G.; Frenkel, C. Penetration of Fosfomycin into cerebrospinal fluid across non-inflamed and inflamed meninges. *Infection* 1987, 15, 422–424. [CrossRef] [PubMed]
100. Fosfomycin Containing Medicinal Products-Referral 31. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fosfomycin-article-31-referral-annex-iii_en.pdf (accessed on 5 February 2024).
101. Darlow, C.A.; Parrott, N.; Peck, R.W.; Hope, W. Development and application of neonatal physiology-based pharmacokinetic models of amikacin and Fosfomycin to assess pharmacodynamic target attainment. *CPT Pharmacomet. Syst. Pharmacol.* 2023, 13, 464–475. [CrossRef]



102. Barbour, A.; Scaglione, F.; Derendorf, H. Class-dependent relevance of tissue distribution in the interpretation of anti-infective pharmacokinetic/pharmacodynamic indices. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2010, 35, 431–438. [CrossRef]

Примечание издателя: Заявления, мнения и данные, содержащиеся во всех публикациях, принадлежат исключительно отдельным авторам и соавторам, а не MDPI и/или редакторам. MDPI и/или редактор(ы) отказываются от ответственности за любой ущерб, причиненный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или продуктов, упомянутых в содержании.