

Использование колистиметата натрия в комплексной терапии муковисцидоза у пациентов моложе 6 лет

Н.В.Петрова¹ ✉, О.И.Симонова^{1,2}, Л.С.Гордеев¹, Ч.Г.Анай-оол¹, Е.А.Самойлова¹

¹ Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.

Резюме

При своевременной и адекватной антибактериальной терапии (АБТ) инфекций дыхательных путей (ДП) у пациентов с муковисцидозом (МВ) уменьшается хроническое воспаление, замедляются темпы снижения функции легких и предотвращается селекция резистентных штаммов. Использование ингаляционных форм антибактериальных препаратов (АБП), позволяющих создавать высокие концентрации АБП в ДП и минимизировать системные побочные реакции, особенно актуально при лечении детей раннего и дошкольного возраста. **Целью** исследования явилась оценка эффективности комбинированной терапии и переносимость ингаляционного колистиметата натрия при лечении обострений инфекционного процесса у пациентов с МВ моложе 6 лет. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ медицинских документов пациентов с МВ и инфекциями, вызванными *Pseudomonas aeruginosa*, госпитализированных в пульмонологическое отделение Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации с июня 2021 по март 2023 г., получавших ингаляционную терапию колистиметатом натрия. **Результаты.** У пациентов с МВ ($n = 17$) моложе 6 лет проведено 20 курсов терапии. Средняя продолжительность лечения составила 10,4 дня (от 4 до 19 суток). Нежелательных реакций, при которых потребовалась бы отмена препарата, не зарегистрировано. Клиническая и микробиологическая эффективность комбинированной терапии составила 60 %. **Заключение.** Ингаляции колистиметата натрия при лечении обострений инфекций ДП, вызванных *P. aeruginosa*, хорошо переносились пациентами моложе 6 лет и не сопровождалась развитием нежелательных лекарственных реакций.

Ключевые слова: муковисцидоз, синегнойная палочка, *Pseudomonas aeruginosa*, колистиметат натрия, ингаляционная антибактериальная терапия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья опубликована при финансовой поддержке Общества с ограниченной ответственностью «АЛФАРМА». Общество с ограниченной ответственностью «АЛФАРМА» не несет ответственности за содержание статьи. Мнение Общества с ограниченной ответственностью «АЛФАРМА» может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Этическая экспертиза. Перед применением колистиметата натрия от законного представителя каждого из пациентов получено информированное согласие на использование препарата *off label* и проведена врачебная комиссия.

© Петрова Н.В. и соавт., 2023

Для цитирования: Петрова Н.В., Симонова О.И., Гордеев Л.С., Анай-оол Ч.Г., Самойлова Е.А. Использование колистиметата натрия в комплексной терапии муковисцидоза у пациентов моложе 6 лет. *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 510–516. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-510-516

Using colistimethate sodium in complex therapy of cystic fibrosis in children under 6 years of age

Nataliya V. Petrova¹ ✉, Olga I. Simonova^{1,2}, Leonid S. Gordeev¹, Chingis G. Anai-ool¹, Ekaterina A. Samoilova¹

¹ Federal State Autonomous Institution “National Medical Research Center for Children’s Health” of the Ministry of Health of the Russian Federation: Lomonosovskiy prospect 2, build. 1, Moscow, 119296, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119048, Russia

Abstract

Early and adequate antibacterial therapy of airway infections in patients with cystic fibrosis (CF) may lead to decrease in chronic inflammation, delay the worsening of pulmonary function, and prevent the selection of resistant bacteria. Inhaled forms of antibiotics, which can help to achieve high concentrations of drug in airways and minimize systemic adverse reactions, are particularly important when treating children under 6 years of age.

Purpose. To evaluate effectiveness of combined therapy and tolerability of therapy with inhaled colistimethate sodium when treating exacerbations of infectious process in children with cystic fibrosis under 6 years of age. **Methods.** A retrospective analysis of medical records of patients with CF and infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* who were admitted to pulmonology department of Federal State Autonomous Institution “National Medical Research Center for Children’s Health” of the Ministry of Health of the Russian Federation from June of 2021 to March of 2023 and who were treated with inhaled colistimethate sodium. **Results.** 20 courses of therapy in 17 patients with cystic fibrosis under 6 years of age were recorded. Mean duration of treatment was 10.4 days (4 – 19 days). There were no adverse reactions that led to discontinuation of the treatment. Clinical and microbiological effectiveness of the combined therapy was 60%. **Conclusion.** Therapy of exacerbations of airway infections caused by *P. aeruginosa* with inhaled colistimethate sodium was well tolerated by patients under 6 years of age. No adverse drug reactions were reported.

Key words: cystic fibrosis, *Pseudomonas aeruginosa*, colistimethate sodium, inhaled antibacterial therapy.

Conflict of interests. No conflict of interest was declared by the authors.

Funding. This publication is supported by ALPHARMA LLC company. The company is not responsible for the content of this article. The author's and the editorial's opinions could differ from the position of ALPHARMA LLC company.

Ethical expertise. Before using colistimethate sodium, the informed consent of the patient's legal representative to use the drug off label was obtained and a medical panel was conducted.

© Petrova N.V. et al., 2023

For citation: Petrova N.V., Simonova O.I., Gordeev L.S., Anai-ool Ch.G., Samoilova E.A. Using colistimethate sodium in complex therapy of cystic fibrosis in children under 6 years of age. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (4): 510–516 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-510-516

Инфекции дыхательных путей являются ведущим звеном патогенеза необратимых структурных изменений легочной ткани и развития дыхательной недостаточности при муковисцидозе (МВ). *Pseudomonas aeruginosa* хорошо адаптируется в условиях измененной среды микроциноза легких у пациентов с МВ, может колонизировать их в раннем возрасте и становится доминирующим патогеном у подростков [1]. В Российской Федерации по данным Регистра пациентов с МВ у больных в возрасте до 4 лет хронический высев *P. aeruginosa* отмечался в 7,6 % случаев, интермиттирующий высев — в 15,9 %, в то время как в возрастной группе детей от 4 до 8 лет — в 19 и 23,6 % случаев соответственно [2].

В последние годы частота выявления мультирезистентных штаммов *P. aeruginosa* у пациентов с МВ возрастала с 15,7 % (2013) до 31,8 % (2017) [3].

В 2021 г. у 3,5 % пациентов отмечался рост инфекции мультирезистентной *P. aeruginosa*, частота выделения мультирезистентных штаммов составила 12,3 % [4].

В последнее время наметилась тенденция к развитию колонизации *P. aeruginosa* в более позднем возрасте, что может быть связано с агрессивной антибактериальной терапией (АБТ) первичного высева. Использование комбинированной терапии вызывает споры при лечении других нозологий, однако при лечении МВ показаны ее преимущества в виде повышения эффективности и снижения частоты селекции резистентных штаммов [5, 6].

Ингаляционные формы доставки антибактериального препарата (АБП), являясь стандартом лечения при эрадикации *P. aeruginosa* при первичном высева, а также при рецидивирующих или интермиттирующих инфекциях, имеют особое преимущество при лечении синегнойной инфекции при МВ, позволяя доставлять АБП в очаг воспаления, создавать высокие концентрации и при этом избегать токсических системных реакций из-за незначительной системной биодоступности [7].

В Российской Федерации в ингаляционной форме доступны 2 АБП — тобрамицин и колистиметат, но оба разрешены только с 6 лет. К сожалению, синегнойная инфекция зачастую развивается значительно раньше.

Многокомпонентный полипептидный АБП колистин (полимиксин Е) принадлежит к группе полимиксинов и состоит из колистина А и В (см. рисунок).

Колистин существует в 2 коммерчески доступных формах — колистина сульфат и колистиметат натрия. Поскольку колистиметат натрия является формой с меньшей токсичностью и меньшим количеством

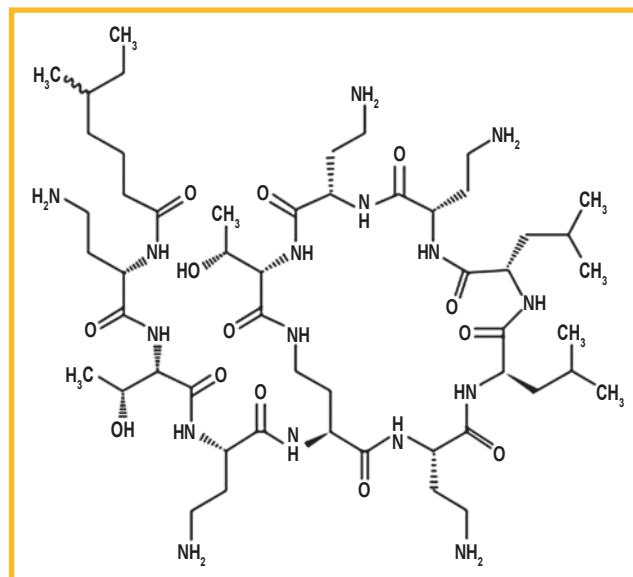


Рисунок. Химическая структура колистина

Figure. Chemical structure of colistin

побочных эффектов, он применяется системно и ингаляционно [8]. Колистин превращается *in vivo* в различные производные, включая положительно заряженное основание, которое является активной формой, обладающей антибактериальной активностью [9, 10]. Антибактериальная активность колистина зависит от концентрации: бактериостатическая в низких и бактерицидная — в более высоких концентрациях. При более высоких концентрациях может наблюдаться длительный постантибактериальный эффект [11, 12].

Колистиметат натрия использовался в терапии *P. aeruginosa* при МВ в Европе в течение десятилетий с момента одобрения в 1986 г. (коломицин), и все еще часто используется в качестве препарата первой или второй линии для хронической супрессивной терапии *P. aeruginosa* в зависимости от политики центра МВ. Он может применяться вместе с пероральными формами АБП с целью терапии нетяжелых обострений и уменьшения частоты обострений. Эффективность и безопасность колистиметата натрия в лечении пациентов с МВ хорошо известны [13].

Материалы и методы

Ингаляционный колистиметат натрия в составе комбинированной АБТ в условиях стационара получали 17 пациентов (20 случаев госпитализации) с МВ (легочно-кишечная форма) в возрасте до 6 лет (средний

возраст — 38 (6–71) мес.) с инфекциями, вызванными *P. aeruginosa*. Все пациенты поступали с признаками обострения легочной инфекции. У 10 пациентов выявлено обострение по пневмоническому типу, подтвержденное данными компьютерной томографии. У 5 пациентов 5 лет удалось исследовать функцию внешнего дыхания.

У всех пациентов при поступлении выделена *P. aeruginosa*, в т. ч. первичного высева ($n = 4$), интермиттирующего характера ($n = 9$) и хроническая синегнойная инфекция ($n = 7$) (табл. 1).

Карбапенем-резистентных штаммов, из которых карбапенемаза VIM выделена только в 2 случаях, выявлено 4 (19 %); штаммов, устойчивых к цефалоспорином, — 4 (19 %), устойчивых к аминогликозидам и фторхинолонам — по 6 (28,6 %). Штаммов, резистентных к колистину, не выделено. Мукоидные штаммы выделены в 3 случаях (табл. 2).

Все пациенты (за исключением 1 больного с первичным высевам *P. aeruginosa*) получали комбинированную системную АБТ, а также сочетание из 2 ($n = 8$), 3 ($n = 9$), 4 ($n = 2$) АБП и монотерапию меропенемом ($n = 1$).

Наиболее часто ($n = 15$) назначалась комбинация амикацина и β -лактама, в т. ч. в сочетании с цефтазидимом ($n = 6$), меропенемом ($n = 5$), цефепимом / сульбактамом ($n = 2$), цефоперазоном / сульбактамом ($n = 2$).

Перед применением колистиметата натрия получено информированное согласие законного представителя пациента на использование препарата *off label*, а также проводилась врачебная комиссия.

Суточная доза колистиметата натрия в соответствии с клиническими рекомендациями определялась в зависимости от возраста и массы тела пациента и составляла 160 мг ($n = 15$) и 80 мг ($n = 5$). Препарат вводился в 2 приема через небулайзер, 80 мг в 3 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида.

Использовались колистиметат натрия под торговым названием Колистин (*Teva*, Израиль) ($n = 14$) и Колистимет АФ («АЛФАРМА», Россия) ($n = 6$) (табл. 3).

Результаты

Продолжительность терапии в стационаре в среднем составила 11 (4–14) суток. Полимиксин В с переходом на ингаляционный прием (4 дня) внутривенно получал 1 пациент; другие пациенты ($n = 2$), у которых выявлен первичный высев, — коротким курсом (4 и 7 дней). Терапия назначалась после получения результата. Все пациентам рекомендовано продолжить ингаляционную терапию амбулаторно.

Отмечена хорошая переносимость ингаляционной терапии, нежелательных лекарственных реакций не зарегистрировано.

Таблица 1
Характеристика пациентов (случаи госпитализации)
Table 1
Characteristics of patients (cases of hospitalization)

№	Мутация	Возраст, мес.	Пол	Статус <i>P. aeruginosa</i>	ОФВ ₁ , % доп.
1	E92K/1677delta	33	Мужской	Интермиттирующая	Нет
2	C.1680-1G>C/3659delc	20	Мужской	Интермиттирующая	Нет
3	E92K/E92K	45	Женский	Интермиттирующая	Нет
4	E92K/E92K	51	Женский	Хроническая	Нет
5	1677delta/1677delta	70	Женский	Интермиттирующая	50
6	F 508del/2143 del	69	Мужской	Хроническая	53
7	1677delta/1677delta	32	Мужской	Хроническая	Нет
8	F508del/c.2619+1G>A	58	Женский	Хроническая	99
9	F508del/f508del	25	Мужской	Первичный высев	Нет
10	F508del/f508del	42	Мужской	Хроническая	Нет
11	Delf508/delf508	63	Женский	Хроническая	102
12	Delf508/delf508	11	Мужской	Первичный высев	Нет
13	F508del/c2909delg	19	Женский	Хроническая	Нет
14	1677delta/E92K	33	Мужской	Интермиттирующая	Нет
15	1677delta/E92K	40	Мужской	Интермиттирующая	Нет
16	1677delta/E92K	45	Мужской	Интермиттирующая	Нет
17	C.2589_2599del/c.3615_3625del	71	Мужской	Интермиттирующая	71
18	1677delta/1677delta	6	Мужской	Первичный высев	Нет
19	F508del/f508del	22	Мужской	Первичный высев	Нет
20	F508 del/1525-1G>A	19	Мужской	Интермиттирующая	Нет

Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Таблица 2
Устойчивость *P. aeruginosa* к антибактериальной терапии до начала лечения

Table 2
Resistance of *P. aeruginosa* to antibiotic therapy prior to initiation of therapy

№	Титр <i>P. aeruginosa</i>	Мукоидный штамм	Гены резистентности	КП (МПК)	ЦС	АГ	ФХ	Колистин
1	10 ³	<i>Nonmuc</i>	НД	S	S	S	S	S
2	10 ³	<i>Nonmuc</i>	НД	S	R	S	S	S
3	10 ³	<i>Nonmuc</i>	НД	S	S	S	S	S
4	10 ³	<i>Nonmuc</i>	НД	S	S	S	S	S
4	10 ³	<i>Muc</i>	НД	S	S	R	R	S
5	10 ⁵	<i>Nonmuc</i>	НД	S	S	S	S	S
6	10 ³	<i>Muc</i>	НД	R (16)	R	R	R	S
7	10 ³	<i>Nonmuc</i>	НД	S	S	S	S	S
8	НД	<i>Nonmuc</i>	НД	S	S	R	S	S
9	10 ⁷	<i>Nonmuc</i>	НД	S	S	S	S	S
10	10 ³	<i>Nonmuc</i>	<i>VIM</i>	R (16)	R	S	R	S
11	10 ⁵	<i>Nonmuc</i>	НД	S	S	S	S	S
12	НД	<i>Nonmuc</i>	НД	R	S	S	S	S
13	10 ⁵	<i>Nonmuc</i>	<i>VIM</i>	R (16)	R	R	R	S
14	10 ⁵	<i>Nonmuc</i>	НД	S	S	S	S	S
15	НД	<i>Muc</i>	НД	S	S	R	S	S
16	10 ⁷	<i>Nonmuc</i>	НД	S	S	S	R	S
17	10 ³	<i>Nonmuc</i>	НД	S	S	S	S	S
18	10 ³	<i>Nonmuc</i>	НД	S	S	S	S	S
19	10 ⁵	<i>Nonmuc</i>	НД	S	S	S	S	S
20	10 ³	<i>Nonmuc</i>	НД	S	S	R	R	S

Примечание: НД – нет данных; КП – карбапенемы; ЦС – цефалоспорины; АГ – аминогликозиды; ФХ – фторхинолоны; S (sensitivity) – чувствительность; R (resistance) – резистентность.

Таблица 3
Схемы антибактериальной терапии и результаты лечения

Table 3
Antibacterial therapy regimens and treatment outcomes

№	Препарат	Микробиологический эффект	Клинический эффект	Длительность терапии, сутки	Суточная доза, мг	Системная антибактериальная терапия
1	АФ	Да	Да	10	160	CAZ, АК
2	АФ	Да	Да	12	160	PT, АК
3	Колистин	Да	Да	10	160	CFS, АК, АТ
4	Колистин	Да	Да	12	160	CAZ, АК, АТ
5	Колистин	Да	Да	14	160	CAZ, CO, АК, АТ
6	Колистин	Нет	Да	14	160	FES, АТ
7	Колистин	НД	Да	11	160	CAZ, АК, АТ
8	Колистин	Нет	Да	13	160	FES, АК
9	АФ	Да	Да	14	160	CAZ, АК
10	Колистин	НД	Да	9	160	FES, АК
11	Колистин	НД	Да	10	160	MRP, АК
12	Колистин	Да	Да	11	80	MRP
13	АФ	Да	Да	4	160	CFS, АО, АК, PB
14	Колистин	Да	Да	15	80	MRP, АК, CO
15	Колистин	Да	Да	14	80	MRP, АК, АТ
16	АФ	НД	Да	14	160	MRP, АК
17	Колистин	Да	Да	13	160	MRP, CO
18	Колистин	НД	Да	4	80	Нет
19	Колистин	Да	Да	7	160	CAZ, АК, АТ
20	АФ	Нет	Да	11	80	MRP, АК

Примечание: Колистин производства Teva (Израиль); АФ – Колистимет АФ производства «АЛФАРМА» (Россия); НД – нет данных; CAZ – цефтазидим; CFS – цефоперазон / сульбактам; MRP – меропенем; АК – амикацин; АО – азтреонам; CO – котримоксазол; АТ – азитромицин; PT – пиперацillin / тазобактам; PB – полимиксин В; FES – цефепим / сульбактам.

Эффективность терапии оценивалась на основании субъективных (клинических — улучшение самочувствия, уменьшение одышки, уменьшение количества / улучшение отхождения мокроты) и объективных (уменьшение хрипов в легких, увеличение показателей функции внешнего дыхания и сатурации) критериев. Микробиологическая эффективность оценивалась по результатам контрольного исследования за 2–3 дня до выписки пациента при снижении титра колонизации или отсутствии *P. aeruginosa*.

Положительный клинический эффект отмечен во всех 20 случаях.

Положительный микробиологический результат достигнут в 12 (60 %) случаях из 20: отсутствие *P. aeruginosa* после лечения было отмечено у пациентов с интермиттирующим характером колонизации ($n = 7$), со впервые выявленной колонизацией ($n = 3$) и ранее выявленной хронической инфекцией ($n = 2$). Титр *P. aeruginosa* сохранялся в тех же пределах у 3 пациентов, из них в 1 случае выделен штамм с множественной устойчивостью, у 1 больного — штамм, устойчивый к аминогликозидам и фторхинолонам, еще у 1 пациента — устойчивый к аминогликозидам.

Оценить микробиологическую эффективность в 5 случаях не было возможности, т. к. микробиологическое исследование не проводилось.

Обсуждение

Оценка эффективности АБТ при лечении пациентов с МВ моложе 6 лет связана с рядом ограничений:

- во-первых, терапия инфекций, вызванных синегнойной палочкой, должна быть комбинированной, т. к. превосходит монотерапию по эффективности в целом в отношении вероятности развития резистентности флоры, потенциального снижения дозировок применяемых АБП, при которых уменьшаются побочные эффекты и токсичность, связанные с продолжительностью курса [14]. Безусловно, при таком подходе не всегда удастся оценить вклад отдельного АБП и его эффективность;
- во-вторых, у пациентов до 5 лет невозможно объективно исследовать функцию внешнего дыхания, а результаты у детей 5–6 лет не всегда достоверны, что существенно затрудняет оценку клинического эффекта лечения.

Пациенты, длительно находящиеся в стационаре, особенно перенесшие хирургические вмешательства и получавшие лечение в отделении интенсивной терапии, колонизированы *P. aeruginosa*, имеющей множественную резистентность к АБТ.

В то же время при своевременной назначенной агрессивной АБТ существует вероятность достижения эрадикации патогена более чем в 65 % случаев при первичном высеве *P. aeruginosa* [15, 16]. Агрессивная АБТ синегнойной инфекции на ее ранней стадии с целью предотвращения или отсрочки развития хронической инфекции стала стандартом лечения [5].

Несмотря на то, что *P. aeruginosa* относится к категории приоритетных возбудителей, для которых существует необходимость разработки тест-систем

и АБП, новые молекулы появляются в клинической практике все реже, а разрешения к применению у детей, особенно младшего возраста, приходится ожидать еще несколько лет. Колистиметат натрия сохраняет свою активность *in vitro* даже в отношении штаммов, устойчивых к АБП других групп. При использовании препарата в форме для ингаляционного применения создаются высокие локальные концентрации АБП, что позволяет избежать системных токсических эффектов, а неинвазивность использования делает его ценным инструментом в лечении пациентов с МВ, получающих длительные курсы терапии, и не только антибактериальной.

Заключение

С учетом распространения в последние годы грамотрицательных возбудителей, обладающих множественной устойчивостью, наиболее надежным препаратом, способным их преодолевать, остается колистиметат натрия. Форма для ингаляционного введения разрешена для использования у детей с 6 лет, входит в клинические рекомендации по лечению МВ (2021) (с 6 лет) [17] и стандарты терапии МВ (2021) (без ограничения по возрасту) [18]. Представленный небольшой опыт практического применения ингаляционного колистиметата натрия у детей дошкольного возраста кажется обнадеживающим, однако при этом, безусловно, требуются дальнейшие исследования.

Литература

1. Worlitzsch D., Tarran R., Ulrich M. et al. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway Pseudomonas infections of cystic fibrosis patients. *J. Clin. Invest.* 2002; 109 (3): 317–325. DOI: 10.1172/JCI0213870.
2. Кондратьева Е.И., Красовская С.А., Старинова М.А. и др., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год. М.: Медпрактика-М; 2022. Доступно на: https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site_registre_2020.pdf
3. Rutter W.C., Burgess D.R., Burgess D.S. Increasing incidence of multidrug resistance among cystic fibrosis respiratory bacterial isolates. *Microb. Drug Resist.* 2017; 23 (1): 51–55. DOI: 10.1089/mdr.2016.0048.
4. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2021 Annual Data Report. Bethesda, Maryland; 2022. Available at: <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
5. Döring G., Flume P., Heijerman H. et al. Consensus study G. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (6): 461–479. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.10.004.
6. Ryan C., Ross S., Davey P. et al. Prevalence and causes of prescribing errors: the PRescribing outcomes for trainee doctors engaged in clinical training (PROTECT) study. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e79802. DOI: 10.1371/journal.pone.0079802.
7. Mogayzel P.J., Naurckas E.T., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis foundation pulmonary guideline: pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial Pseudomonas aeruginosa infection. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2010; 11 (10): 1640–1650. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201404-166OC.
8. Koerner-Rettberg C., Ballmann M. Colistimethate sodium for the treatment of chronic pulmonary infection in cystic fibrosis: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid.* 2014; 9: 99–112. DOI: 10.2147/CE.S64980.
9. Evans M.E., Feola D.J., Rapp R.P. Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant gram-negative bacteria. *Ann. Pharmacother.* 1999; 33 (9): 960–967. DOI: 10.1345/aph.18426.

10. Rogers M.J., Cohen J. Comparison of the binding of gram-negative bacterial endotoxin by polymyxin B sulphate, colistin sulphate and colistin sulphomethate sodium. *Infection*. 1986; 14 (2): 79–81. DOI: 10.1007/BF01644448.
11. Gaibani P., Lombardo D., Lewis R.E. et al. In vitro activity and postantibiotic effects of colistin in combination with other antimicrobials against colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014; 69 (7): 1856–1865. DOI: 10.1093/jac/dku065.
12. Biswas S., Brunel J.M., Dubus J.C. et al. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2012; 10 (8): 917–934. DOI: 10.1586/eri.12.78.
13. Taccetti G., Francalanci M., Pizzamiglio G. et al. Cystic fibrosis: recent insights into inhaled antibiotic treatment and future perspectives. *Antibiotics* (Basel). 2021; 10 (3): 338. DOI: 10.3390/antibiotics10030338.
14. Alkhoury R., Kinkar E., Nokhbeh R., Saleh M.T. Monotherapy versus combination therapy for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *J. Antibiot. Res.* 2018; 2 (1): 105. DOI: 10.15744/2574-5980.2.105.
15. Ratjen F., Moeller A., McKinney M.L. et al. Eradication of early *P. aeruginosa* infection in children < 7 years of age with cystic fibrosis: the early study. *J. Cyst. Fibros.* 2019; 18 (1): 78–85. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.04.002.
16. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации. 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2
17. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ № 835н «Об утверждении стандарта медицинской помощи детям при кистозном фиброзе (муковисцидозе) (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)». 2021. Доступно на: <https://docs.cntd.ru/document/608494977>

Поступила: 11.05.23
Принята к печати: 22.06.23

References

1. Worlitzsch D., Tarran R., Ulrich M. et al. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway *Pseudomonas* infections of cystic fibrosis patients. *J. Clin. Invest.* 2002; 109 (3): 317–325. DOI: 10.1172/JCI0213870.
2. Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A., Starinova M.A. et al., eds. [Cystic fibrosis patients registry in Russian Federation, 2020]. Moscow: Medpraktika-M; 2022. Available at: https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site_registre_2020.pdf (in Russian).
3. Rutter W.C., Burgess D.R., Burgess D.S. Increasing incidence of multidrug resistance among cystic fibrosis respiratory bacterial isolates. *Microb. Drug Resist.* 2017; 23 (1): 51–55. DOI: 10.1089/mdr.2016.0048.
4. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2021 Annual Data Report. Bethesda, Maryland; 2022. Available at: <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
5. Döring G., Flume P., Heijerman H. et al. Consensus study G. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (6): 461–479. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.10.004.
6. Ryan C., Ross S., Davey P. et al. Prevalence and causes of prescribing errors: the PREscribing outcomes for trainee doctors engaged in clinical training (PROTECT) study. *PLoS One*. 2014; 9 (1): e79802. DOI: 10.1371/journal.pone.0079802.
7. Mogayzel P.J., Naurckas E.T., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis foundation pulmonary guideline: pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2010; 11 (10): 1640–1650. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201404-166OC.
8. Koerner-Rettberg C., Ballmann M. Colistimethate sodium for the treatment of chronic pulmonary infection in cystic fibrosis: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid.* 2014; 9: 99–112. DOI: 10.2147/CE.S64980.
9. Evans M.E., Feola D.J., Rapp R.P. Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Ann. Pharmacother.* 1999; 33 (9): 960–967. DOI: 10.1345/aph.18426.
10. Rogers M.J., Cohen J. Comparison of the binding of gram-negative bacterial endotoxin by polymyxin B sulphate, colistin sulphate and colistin sulphomethate sodium. *Infection*. 1986; 14 (2): 79–81. DOI: 10.1007/BF01644448.
11. Gaibani P., Lombardo D., Lewis R.E. et al. In vitro activity and postantibiotic effects of colistin in combination with other antimicrobials against colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014; 69 (7): 1856–1865. DOI: 10.1093/jac/dku065.
12. Biswas S., Brunel J.M., Dubus J.C. et al. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2012; 10 (8): 917–934. DOI: 10.1586/eri.12.78.
13. Taccetti G., Francalanci M., Pizzamiglio G. et al. Cystic fibrosis: recent insights into inhaled antibiotic treatment and future perspectives. *Antibiotics* (Basel). 2021; 10 (3): 338. DOI: 10.3390/antibiotics10030338.
14. Alkhoury R., Kinkar E., Nokhbeh R., Saleh M.T. Monotherapy versus combination therapy for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *J. Antibiot. Res.* 2018; 2 (1): 105. DOI: 10.15744/2574-5980.2.105.
15. Ratjen F., Moeller A., McKinney M.L. et al. Eradication of early *P. aeruginosa* infection in children < 7 years of age with cystic fibrosis: the early study. *J. Cyst. Fibros.* 2019; 18 (1): 78–85. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.04.002.
16. Ministry of Health of the Russian Federation. [Cystic fibrosis (cystic fibrosis): clinical guidelines]. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2 (in Russian).
17. Ministry of Health of the Russian Federation. [Order No.835n “On the assessment of the standard of medical care for children with cystic fibrosis (cystic fibrosis) (diagnosis, treatment and dispensary observation)”. 2021. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/608494977> (in Russian).

Received: May 11, 2023
Accepted for publication: June 22, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Петрова Наталия Валерьевна — к. м. н., врач-клинический фармаколог, заведующая отделением клинической фармакологии, научный сотрудник Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 967-14-20 (доб. 1225); e-mail: petrova.nv@nczd.ru (SPIN: 9710-7917; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3161-5177>)

Nataliya V. Petrova, Candidate of Medicine, Clinical Pharmacologist, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Researcher, Federal State Autonomous Institution “National Medical Research Center for Children’s Health” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 967-14-20 (доб. 1225); e-mail: petrova.nv@nczd.ru (SPIN: 9710-7917; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3161-5177>)

Симонова Ольга Игоревна — д. м. н., врач-педиатр, заведующая пульмонологическим отделением, главный научный сотрудник Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицин-

ский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 134-93-31; e-mail: simonova_o@nczd.ru (SPIN: 2241-9728; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>)

Olga I. Simonova, Doctor of Medicine, Pediatrician, Head of the Pulmonology Department, Chief Researcher, Federal State Autonomous Institution “National Medical Research Center for Children’s Health” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 134-93-31; e-mail: simonova_o@nczd.ru (SPIN: 2241-9728; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>)

Гордеев Леонид Сергеевич — врач-клинический фармаколог, научный сотрудник отдела клинической фармакологии Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 967-14-20 (доб. 1225); e-mail: leo95.95@mail.ru (SPIN: 4251-4616; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7866-8751>)

Leonid S. Gordeev, Clinical Pharmacologist, Clinical Pharmacology Department, Researcher, Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 967-14-20 (add. 1225); e-mail: leo95.95@mail.ru (SPIN: 4251-4616; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7866-8751>)

Анай-оол Чингис Георгиевич — врач-клинический фармаколог, научный сотрудник отдела клинической фармакологии Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 967-14-20 (доб. 1225); e-mail: chiny2251@yandex.ru (SPIN: 5248-5200; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1406-609X>)

Chingis G. Anai-ool, Clinical Pharmacologist, Clinical pharmacology Department, Researcher, Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 967-14-20 (add. 1225); e-mail: chiny2251@yandex.ru (SPIN: 5248-5200; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1406-609X>)

Самойлова Екатерина Александровна — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 134-53-87; e-mail: katysamoilova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5993-8285>)

Ekaterina A. Samoilova, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Microbiology, Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 134-53-87; e-mail: katysamoilova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5993-8285>)

Участие авторов

Петрова Н.В. — идея статьи, формализация задачи, разработка дизайна статьи, отбор материала, сбор материала, написание статьи, внесение правок, утверждение окончательного варианта

Симонова О.И. — коррекция данных, коррекция текста, внесение правок

Гордеев Л.С. — сбор материала, работа с базами данных

Анай-оол Ч.Г. — коррекция текста

Самойлова Е.А. — сбор материала

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Petrova N.V. — idea of the article, formalization of the objective, article design, selecting the material, collecting the material, writing the article, editing, final version of the text.

Simonova O.I. — data correction, text correction, editing

Gordeev L.S. — collecting the material, working with databases

Anai-ool Ch.G. — text correction

Samoilova E.A. — collecting the material

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.