

# Ингаляционный азтреонам и адаптированное устройство доставки в лечении муковисцидоза

Е.Л.Амелина<sup>1</sup> ✉, Е.Л.Титова<sup>2</sup>, Р.У.Кагазежев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

<sup>2</sup> Общество с ограниченной ответственностью «СинерМед»: 117418, Россия, Москва, ул. Новочеремушкинская, 49, помещение № XXXIV

## Резюме

Поражение респираторной системы при муковисцидозе (МВ) является результатом действия «порочного круга» хронической инфекции, тяжелого воспаления и быстро прогрессирующей бронхиальной обструкции. Именно эти процессы являются основной причиной высокой смертности, связанной с заболеванием. С возрастом увеличивается число больных, инфицированных неферментирующей грамотрицательной микрофлорой. *Pseudomonas aeruginosa* является наиболее частым грамотрицательным возбудителем, инфицирующим дыхательные пути больных МВ. При внедрении ингаляционных противосинегной антибактериальных препаратов изменилось течение болезни и улучшилось качество жизни пациентов. **Целью** исследования явилось изучение роли азтреонама лизина для ингаляций (АЗЛИ) в лечении больных МВ на основании анализа литературных источников. **Материалы и методы.** Проведен поиск публикаций об АЗЛИ в Кокрейновской базе данных систематических обзоров, а также в базах данных *PubMed* и *ClinicalTrials.gov* по запросам «ингаляционный азтреонам» и «муковисцидоз». **Результаты.** Обнаружены и проанализированы результаты ключевых дорегистрационных клинических плацебо-контролируемых исследований III фазы, по результатам которых получено одобрение применения АЗЛИ от Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (*Food and Drug Administration* – FDA). Также в обзор были включены отчеты постмаркетинговых исследований, содержащих сравнение АЗЛИ с существующим «золотым стандартом» ингаляционной антибактериальной терапии МВ ингаляционным тобрамицином. Отдельно отмечена роль адаптированного устройства доставки АЗЛИ, создающего инновационную комбинацию «медикамент – устройство доставки» для достижения максимального терапевтического эффекта. **Заключение.** Сделан вывод о том, что включение АЗЛИ в программу лечения МВ, сопровождающегося инфекцией *P. aeruginosa*, позволяет дополнительно улучшить клинико-функциональные характеристики и качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, *Pseudomonas aeruginosa*, азтреонам лизин, ингаляция, адаптированное устройство доставки.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Статья опубликована при поддержке Общества с ограниченной ответственностью «АлФарма» и Общества с ограниченной ответственностью «СинерМед».

© Амелина Е.Л. и соавт., 2025

Для цитирования: Амелина Е.Л., Титова Е.Л., Кагазежев Р.У. Ингаляционный азтреонам и адаптированное устройство доставки в лечении муковисцидоза. *Пульмонология*. 2025; 35 (5): 724–730. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-724-730

# Inhaled aztreonam and an adapted delivery device in the treatment of cystic fibrosis

Elena L. Amelina<sup>1</sup> ✉, Elena L. Titova<sup>2</sup>, Rezuan U. Kagazezhev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia

<sup>2</sup> “SinerMed” Limited Liability Company: ul. Novocheremushkinskaya 49, room No.XXXIV, Moscow, 117418, Russia

## Abstract

Respiratory damage in cystic fibrosis (CF) is the result of a vicious circle of chronic infection, severe inflammation, and rapidly progressing bronchial obstruction. These processes are the main cause of high mortality associated with the disease. With age, the number of patients infected with non-fermenting gram-negative microflora increases. *Pseudomonas aeruginosa* is the most common gram-negative pathogen infecting the respiratory tract of patients with CF. The introduction of inhaled antipseudomonal antibiotics has changed the course of the disease and improved the lives of patients. **The aim.** The objective of the review was to study the role of aztreonam lysine for inhalation (AZLI) in the treatment of patients with CF based on an analysis of literary sources. **Methods.** A search for publications on AZLI was conducted in the Cochrane Database of Systematic Reviews, as well as in the *PubMed* and *ClinicalTrials.gov* databases using the queries “inhaled aztreonam” and “cystic fibrosis”. **Results.** The results of pre-registration clinical placebo-controlled phase 3 studies that led to AZLI’s Food and Drug Administration (FDA) approval were found and analyzed. The review also included reports of post-marketing studies comparing AZLI with the existing “gold standard” of inhaled antibacterial therapy for CF – inhaled Tobramycin. The role of the adapted AZLI delivery device, which creates an innovative drug-delivery device combination to achieve the maximum therapeutic effect, is separately noted. **Conclusion.** It is concluded that the inclusion of AZLI in the treatment program for CF accompanied by *P. aeruginosa* infection can further improve the clinical and functional characteristics and quality of life of the patients.

**Key words:** cystic fibrosis, *Pseudomonas aeruginosa*, aztreonam lysine, inhalation, adapted delivery device.

**Conflict of interest.** The authors did not declare any conflict of interest.

**Funding.** The article was published with the support of the companies: “AlPharma” Limited Liability Company, “SinerMed” Limited Liability Company.

© Amelina E.L. et al., 2025

For citation: Amelina E.L., Titova E.L., Kagazezhev R.U. Inhaled aztreonam and an adapted delivery device in the treatment of cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (5): 724–730 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-32-5-724-730

Муковисцидоз (МВ) — моногенное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. МВ развивается в результате мутаций в гене *CFTR* (трансмембранный регулятор МВ). Ген *CFTR* кодирует хлорный канал *CFTR*, расположенный на апикальной мембране эпителиальной клетки. Через хлорный канал происходит отток ионов хлора из внутриклеточного во внеклеточное пространство. Патогенные варианты гена *CFTR*, в зависимости от класса мутации, обуславливают отсутствие белка *CFTR* на мембране эпителиальной клетки или снижение его количества, возможно также нарушение функции хлорного канала при достаточном его количестве в точке функционирования [1]. В результате нарушается ток ионов и воды на поверхности выводных протоков экзокринных желез, создавая обезвоженный вязкий секрет, что приводит к полиорганным поражениям с нарушением функции дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей, поджелудочной железы, а также поражению семявыводящих протоков. Бронхолегочные изменения доминируют в клинической картине МВ, определяя его прогноз у 95 % больных. При нарушении мукоцилиарного клиренса на слизистой дыхательных путей запускается «порочный круг» обструкции, воспаления и инфекции, приводящий к деградации респираторной функции, дыхательной недостаточности и смерти больного [2].

Микробный пейзаж при МВ достаточно характерен. В раннем детском возрасте доминируют *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*, затем присоединяются *Pseudomonas aeruginosa* и другие неферментирующие грамотрицательные бактерии. Присоединение синегнойной инфекции связано с усугублением тяжести заболевания с выраженной активизацией воспалительного процесса, ухудшением функциональных показателей, повышенной заболеваемостью и смертностью. Курсы противосинегнойной терапии необходимы при первых высевах из мокроты *P. aeruginosa* в целях эрадикации возбудителя, а если предотвратить развитие хронической синегнойной инфекции не удалось, — то для предупреждения прогрессирования хронического гнойного бронхита [3].

Ингаляционная антибактериальная терапия (АБТ) является важнейшей частью противосинегнойной лечения больных МВ, т. к. позволяет достичь высокой концентрации препарата в бронхиальном дереве и избежать системного воздействия [4, 5].

Первым ингаляционным антибактериальным препаратом (АБП), одобренным для применения при МВ, стал ингаляционный раствор тобрамицина, получивший одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (*Food and Drug Administration* — FDA)

(1998). Этот препарат стал широко применяться как для эрадикационной терапии, так и при хронической синегнойной инфекции [6, 7].

Вторым ингаляционным АБП, разработанным в США для лечения больных МВ, стал препарат азтреонам лизин для ингаляций (АЗЛИ), предназначенный для «... улучшения респираторных симптомов и функции легких у пациентов с МВ, инфицированных *P. aeruginosa*» [8].

Целью исследования явилось изучение роли АЗЛИ в лечении больных МВ на основании анализа литературных источников.

Проведен поиск публикаций об АЗЛИ в Кокрейновской базе данных систематических обзоров, а также в базах данных *PubMed* и *ClinicalTrials.gov* по запросам «ингаляционный азтреонам» и «муковисцидоз». Обнаружены и проанализированы результаты ключевых дорегистрационных клинических плацебо-контролируемых исследований III фазы, по результатам которых АЗЛИ получил одобрение FDA. Также в обзор были включены отчеты постмаркетинговых исследований, содержащих сравнение АЗЛИ с существующим «золотым стандартом» ингаляционной АБТ МВ — ингаляционным тобрамицином (ИТ). Отдельно отмечена роль адаптированного устройства доставки АЗЛИ, создающего инновационную комбинацию «медикамент — устройство доставки» для достижения максимального терапевтического эффекта.

Азтреонам — синтетический монобактамный АБП, активный в отношении грамотрицательных аэробных микроорганизмов и устойчивый к большинству β-лактамаз. Азтреонам ингибирует синтез клеточной стенки бактерий и, как было показано, обладает клинически значимым синергизмом с аминогликозидами против *P. aeruginosa* [9].

В рамках клинического испытания III фазы AIR-CF1 было проведено двойное слепое многоцентровое международное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование для оценки эффективности АЗЛИ в дозировке 75 мг 3 раза в день в течение 28 дней у пациентов с МВ ( $n = 164$ ) в возрасте 6 лет и старше с умеренной или тяжелой бронхиальной обструкцией (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) — 25–75 %), инфицированных синегнойной палочкой. У больных этой группы наблюдалось значительное улучшение легочной функции и уменьшение респираторных симптомов после одного 28-дневного цикла лечения АЗЛИ. Более того, побочные эффекты, зарегистрированные при терапии АЗЛИ, не отличались от таковых в группе плацебо [10].

*K.C. McCoy et al.* [11] также проведено двойное слепое многоцентровое рандомизированное плацебо-

бо-контролируемое исследование III фазы AIR-CF2 для оценки безопасности и эффективности АЗЛИ по контролю над инфекцией *P. aeruginosa* у пациентов с МВ ( $n = 211$ ) 6 лет и старше. В этом случае все пациенты получали вводное лечение ИТ в дозе 300 мг 2 раза в день в течение 28 дней до назначения АЗЛИ или плацебо. Продemonстрировано, что АЗЛИ безопасен и эффективен для лечения инфекции *P. aeruginosa* для пациентов, ранее получавших терапию ИТ. При лечении АЗЛИ увеличилось время до обострения хронического бронхолегочного процесса, при котором потребовалось назначение системных противосинегнойных АБП, отмечено также улучшение показателей респираторной функции и оценки качества жизни в разделе респираторной симптоматики.

С.М. Oermann et al. выполнено открытое многоцентровое исследование AIR-CF3 – для всех пациентов, принимавших участие в 2 предыдущих исследованиях (AIR-CF1 и AIR-CF2) [10–12]. Пациенты ( $n = 274$ ) были включены в исследование и продолжали принимать препарат в том же режиме дозирования, что и в AIR-CF1 или AIR-CF2 (больные получали АЗЛИ 2 ( $n = 85$ ) и 3 ( $n = 189$ ) раза в день) до 9 курсов (28 дней с терапией АЗЛИ и без таковой) для оценки долгосрочных результатов безопасности. По данным этого открытого исследования продемонстрировано превосходство дозирования АЗЛИ 3 раза в день по сравнению с двукратным приемом у лиц с МВ в возрасте 6 лет и старше, хронически инфицированных *P. aeruginosa*. При терапии АЗЛИ отмечено улучшение легочной функции, уменьшение респираторных сим-

птомов и повышение показателей качества жизни, что подтверждает устойчивость терапевтического эффекта. При этом за время продленного исследования не отмечено значительного роста нежелательных явлений [12].

23.02.10 получено одобрение FDA применения АЗЛИ как препарата, улучшающего респираторные симптомы у пациентов с МВ, инфицированных *P. aeruginosa* в возрасте 6 лет и старше [8].

Для сравнения АЗЛИ и ИТ В.М. Assael et al. [13] проведено открытое многоцентровое исследование. Больные МВ ( $n = 268$ ) старше 6 лет, инфицированные *P. aeruginosa* ( $ОФВ_1 \leq 75\%$ ) были рандомизированы 1 : 1 для получения либо АЗЛИ 75 мг 3 раза в день, либо ИТ 300 мг 2 раза в день в течение трех 28-дневных циклов с последующим 6-месячным открытым продлением АЗЛИ. По сравнению с пациентами, получавшими ИТ, у пациентов, получавших АЗЛИ, наблюдалось меньшее число госпитализаций, меньшее количество респираторных событий, при которых требовалось внутривенное введение противосинегнойных АБП ( $84$  vs  $121$ ;  $p = 0,004$ ). Также сообщается, что после 3 циклов лечения показатели респираторной функции в группе пациентов, принимающих АЗЛИ, статистически достоверно превосходили таковые в группе больных, принимающих ИТ (рис. 1), отмечалось также снижение частоты обострений и времени до 1-го обострения (рис. 2).

В течение открытого 6-месячного периода исследования с применением 75 мг АЗЛИ 2 или 3 раза в день с чередующимся 28-дневным режимом приема / отсутствия препарата уменьшение симптомов, улучшение

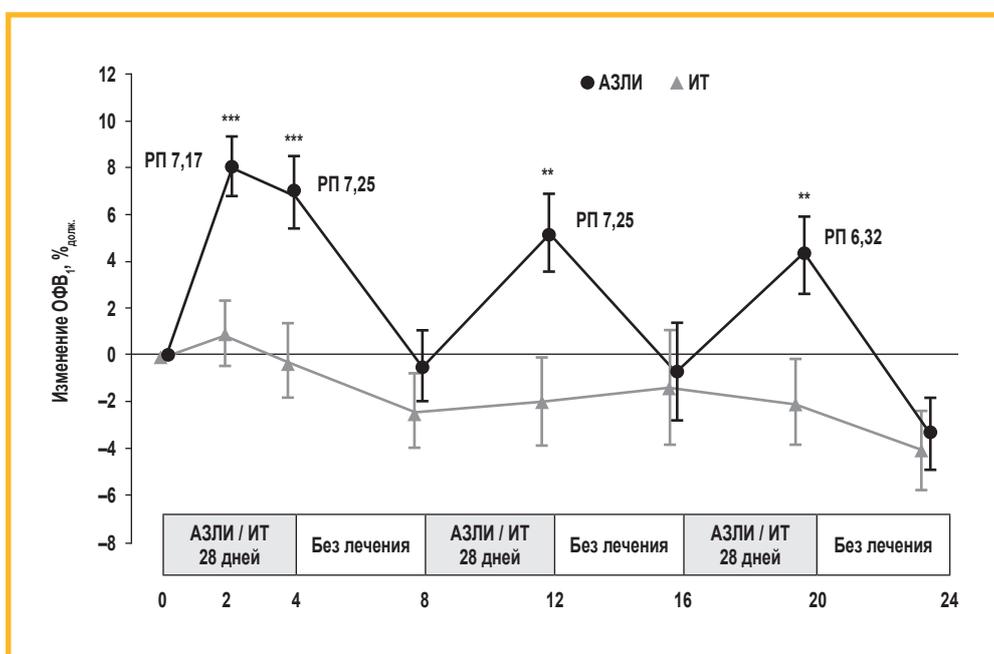


Рис. 1. Изменение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (%<sub>дож.</sub>) в группах терапии препаратом азтреонам лизин для ингаляций и ингаляционным тобрамицином (адаптировано из [13])

Примечание: ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; АЗЛИ – азтреонама лизин для ингаляций; ИТ – ингаляционный тобрамицин; РП – разница показателей; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Figure 1. Change in forced expiratory volume in 1 second (%<sub>duc</sub>) in the aztreonam lysine inhalation and inhaled tobramycin therapy groups (adapted from [13])

Note: \*\*,  $p < 0,01$ ; \*\*\*,  $p < 0,001$ .

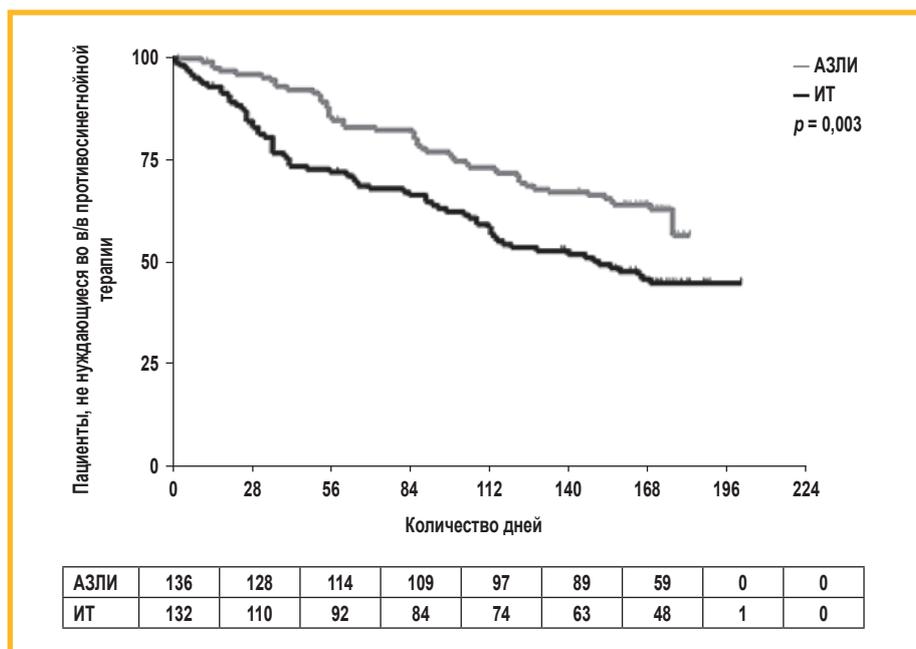


Рис. 2. Время до назначения противосинегнойных антибактериальных препаратов внутривенно в связи с респираторным обострением (адаптировано из [13])

Примечание: в/в – внутривенно; АЗЛИ – азтреонам лизин для ингаляций; ИТ – ингаляционный тобрамицин.

Figure 2. Time before administration of anti-pseudomonas aeruginosa antibiotics intravenously due to respiratory exacerbation (adapted from [13])

функции легких и плотности КОЕ *P. aeruginosa* были выше в группе пациентов, принимавших АЗЛИ 3 раза в день [13].

По требованию FDA в США проведено крупное и длительное многоцентровое постмаркетинговое исследование AIR-CF5 (2011–2016), целью которого являлся мониторинг чувствительности к азтреонаму изолятов *P. aeruginosa*, полученных из респираторных культур у пациентов с МВ. Образцы для микробиологического исследования отбирались при включении в исследование, а затем ежегодно в течение 5 лет. В исследовании приняли участие пациенты с МВ ( $n = 510$ ) в возрасте 6 лет и старше ( $25\% \leq \text{ОФВ}_1 \leq 90\%$ ), у которых в анамнезе отмечены положительные посевы *P. aeruginosa*. Во время исследования не продемонстрировано значимых изменений чувствительности *P. aeruginosa* к азтреонаму, при этом сниженная чувствительность *P. aeruginosa* не была связана с ускоренным снижением функции легких [14].

Режим постоянной ингаляционной АБТ при комбинированной АБТ – чередовании 2 АБП (АЗЛИ и ИТ) по 28 дней у больных МВ, инфицированных *P. aeruginosa*, оказался более эффективным, чем классический режим альтернирующих курсов ИТ (28 дней ИТ / 28 дней перерыв). При терапии АЗЛИ / ИТ установлено снижение частоты обострений на 25,7% ( $p = 0,25$ ; первичная конечная точка) и частоты госпитализаций по поводу респираторных заболеваний на 35,8% по сравнению с классическим курсом ИТ ( $p = 0,14$ ). Отмечено также, что курсы АЗЛИ / ИТ одинаково хорошо переносились [15, 16].

21.09.09 АЗЛИ одобрено Европейским медицинским агентством (*The European Medicines Agency – EMA*) для применения у пациентов в возрасте 6 лет и старше. Препарат зарегистрирован в одноразовых флаконах, содержащих 75 мг лиофилизированного азтреонама, который растворяется в 1 мл стерильного растворителя (0,17%-ный хлорид натрия) перед ингаляцией [17]. Следует отметить, что в Европе значительное место в лечении больных МВ занимает еще один ингаляционный АБП с противосинегнойным действием – колистиметат натрия.

По данным сетевого метаанализа *O. Varannai et al.* с помощью кумулятивной кривой ранжирования SURCA\* были определены наилучшие АБП для ингаляционной терапии пациентов с МВ. При анализе полученного рейтинга лечения показано, что азтреонам в дозе 75 мг 3 раза в день превосходил монотерапию колистиметатом натрия 80 мг 2 раза в сутки в отношении уменьшения плотности синегнойной палочки в мокроте и увеличения  $\text{ОФВ}_1$  [18]. При этом колистиметат натрия уступает ингаляционному азтреонаму по профилю безопасности: может усиливать нейротоксичность и нефротоксичность некоторых препаратов (цефалоспорины, аминогликозиды, фуросемид). Колистиметат натрия также влияет на высвобождение ацетилхолина – усиливает действие миорелаксантов, средств для наркоза и аминогликозидов, должен применяться с осторожностью у пациентов с миастенией [19].

Отдельно следует отметить, что первые ингаляционные АБП был снабжен адаптированным устройством доставки – небулайзерной системой *Altera*.

\* SURCA (The Cumulative Ranking Curve) – кумулятивная кривая ранжирования. Используется при выполнении сетевых метаанализов для представления иерархии вмешательств для каждого результата (лекарственного средства, метода лечения). SURCA интерпретируется как вероятность: чем больше вероятность, тем лучше лечение. Результат: 1 (или 100%) – наилучший метод лечения; 0 – наихудший. Оценивать SURCA можно лишь для одного сетевого метаанализа [20].

Разработка ингаляционных препаратов в сочетании с адаптированными устройствами доставки становится все более популярной в контексте инновационных решений для лечения респираторных заболеваний. Это обусловлено несколькими факторами, при которых с целью достижения максимального терапевтического эффекта требуются одновременное создание или подбор устройства доставки на этапе разработки и тестирования медикамента. Основной причиной при этом является сложность бронхов и легких как объекта для фармакологического воздействия при ингаляционной терапии. Респираторный тракт неоднороден по своему строению и условно делится на верхние и нижние дыхательные пути. Слизистая оболочка в разных его отделах также различается. Зоны с реснитчатым эпителием (цилиарная зона) переходят в т. н. нецилиарную зону в конечных бронхолах и альвеолах. Фармакокинетика лекарственного аэрозоля различается на разных уровнях дыхательной системы. Для эффективной терапии ингаляционными медикаментами, особенно АБП, необходимы устройства, при использовании которых обеспечивается высокая степень распределения и накопления препарата в нецилиарной зоне. Это позволяет преодолеть действие мукоцилиарного клиренса — естественного механизма очистки респираторного тракта, и обеспечить длительное (до нескольких часов) действие АБП в легких [21]. Еще одной важной причиной высоких требований к ингаляционным устройствам является структурная перестройка дыхательной системы при хронических респираторных заболеваниях, особенно при МВ, что создает дополнительные препятствия для доставки лекарственного аэрозоля к месту действия [22, 23].

До 2025 г. АЗЛИ не был зарегистрирован в Российской Федерации. В 2019 г. закончился 10-летний период эксклюзивности оригинального препарата АЗЛИ Cayston® (Gilead Sciences, Inc., США) на мировом рынке. В августе 2025 г. в Российской Федерации зарегистрирован первый воспроизведенный препарат АЗЛИ — Азликтера® — ингаляционный азтреонам (компания «Алфарма», Россия). Он содержит субстанцию —  $\alpha$ -изоформу азтреонама, которая производится итальянской компанией *Curia Italy S.r.l.* Препарат поставляется в комплекте с мембранным небулайзером *Air Fly Alzitera* и является комбинацией «медикамент — устройство доставки». Препарат следует применять только с небулайзером *Air Fly Alzitera*, поскольку характеристики прибора адаптировались еще на этапе испытаний медикамента.

Небулайзер имеет ряд конструктивных особенностей, отличающих его от других устройств в категории мембранных небулайзеров, благодаря которым обеспечиваются необходимые характеристики аэрозоля для его эффективного осаждения и депонирования в легких. Среди присутствующих на российском рынке ингаляционных АБП — недавно зарегистрированный для больных МВ 6 лет и старше препарат Азликтера® (ингаляционный азтреонам), разовая дозировка которого содержит минимальный объем раствора для ингаляции (1 мл), что значительно облег-

чает ингаляционную процедуру для детей и пациентов с дыхательной недостаточностью.

## Заключение

Таким образом, при включении АЗЛИ в программу лечения больных МВ, инфицированных *P. aeruginosa*, появляются дополнительные возможности для повышения показателей качества жизни пациентов, сохранения и улучшения легочной функции, снижения частоты легочных обострений. При использовании комбинированной АБТ АЗЛИ / ИТ продемонстрирована большая эффективность по сравнению с монотерапией ИТ. АЗЛИ явился первым ингаляционным препаратом с адаптированным устройством доставки, создаваемым на этапах разработки и тестирования медикамента, что позволяет достичь максимального терапевтического эффекта. Воспроизведенный препарат АЗЛИ Азликтера® зарегистрирован в Российской Федерации и может быть включен в комплексное лечение больных МВ.

## Литература

1. Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Красовский С.А. и др. Муковисцидоз. В кн.: Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина: руководство. 3-е изд. М.: ПульмоМедиа; 2024. Т. 2: 291–324. DOI: 10.18093/978-5-6048754-6-9-2024-2-291-324.
2. De Rose V. Mechanisms and markers of airway inflammation in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (2): 333–340. DOI: 10.1183/09031936.02.00229202.
3. Blanchard A.C., Waters V.J. Microbiology of cystic fibrosis airway disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 40 (6): 727–736. DOI: 10.1055/s-0039-1698464.
4. Heijerman H., Westerman E., Conway S. et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2009; 8 (5): 295–315. DOI: 10.1016/j.jcf.2009.04.005.
5. Smith S., Rowbotham N.J. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2022; (11): CD001021. DOI: 10.1002/14651858.CD001021.pub4.
6. Treggiari M.M., Rosenfeld M., Mayer-Hamblett N. et al. Early anti-pseudomonal acquisition in young patients with cystic fibrosis: rationale and design of the EPIC clinical trial and observational study. *Contemp. Clin. Trials.* 2009; 30 (3): 256–268. DOI: 10.1016/j.cct.2009.01.003.
7. Ratjen F., Munck A., Kho P., Angyalosi G. ELITE Study Group Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010; 65 (4): 286–291. DOI: 10.1136/thx.2009.121657.
8. GILEAD. U.S. Food and Drug Administration approves Cayston® (aztreonam for inhalation solution) for the improvement of respiratory symptoms in cystic fibrosis patients with *Pseudomonas aeruginosa*. 2010. Available at: <https://www.gilead.com/news/news-details/2010/us-food-and-drug-administration-approves-caystonr--aztreonam-for-inhalation-solution-for-the-improvement-of-respiratory--symptoms-in-cystic-fibrosis-patients-with-pseudomonas-aeruginosa>
9. Cayston [package insert]. Foster City, CA: Gilead Sciences, Inc.; 2014.
10. Retsch-Bogart G.Z., Quittner A.L., Gibson R.L. et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway *Pseudomonas* in cystic fibrosis. *Chest.* 2009; 135 (5): 1223–1232. DOI: 10.1378/chest.08-1421.
11. McCoy K.S., Quittner A.L., Oermann C.M. et al. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (9): 921–928. DOI: 10.1164/rccm.200712-1804oc.
12. Oermann C.M., Retsch-Bogart G.Z., Quittner A.L. et al. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of in-

- haled aztreonam lysine in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2010; 45 (11): 1121–1134. DOI: 10.1002/ppul.21301.
13. Assael B.M., Pressler T., Bilton D. et al. Inhaled aztreonam lysine vs. inhaled tobramycin in cystic fibrosis: a comparative efficacy trial. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (2): 130–140. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.07.006.
  14. Keating C.L., Zuckerman J.B., Singh P.K. et al. Pseudomonas aeruginosa susceptibility patterns and associated clinical outcomes in people with cystic fibrosis following approval of aztreonam lysine for inhalation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2021; 65 (3): e02327–20. DOI: 10.1128/AAC.02327-20.
  15. CFDB – Cystic Fibrosis DataBase. Inhaled antibiotics in cystic fibrosis. May 18, 2025. Code: 101-102. Available at: <https://www.cfdb.eu/en/topics/detail/code/101-102>
  16. Flume P.A., Clancy J.P., Retsch-Bogart G.Z. et al. Continuous alternating inhaled antibiotics for chronic Pseudomonas infection in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2016; 15 (6): 809–815. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.05.001.
  17. European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. Final assessment report for Cayston. Doc.Ref.: EMEA/461825/2009. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cayston-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cayston-epar-public-assessment-report_en.pdf)
  18. Varannai O., Gede N., Juhász M.F. et al. Therapeutic approach of chronic Pseudomonas infection in cystic fibrosis – a network meta-analysis. *Antibiotics* (Basel). 2021; 10 (8): 936. DOI: 10.3390/antibiotics10080936.
  19. Общая характеристика лекарственного препарата. Колистин, 80 мг, порошок для приготовления раствора для инъекций, инфузий и ингаляций (флаконы 1 000 000 ЕД). ЛП-№(005219)-(РГ-РУ) от 17.04.24. Доступно на: <https://al-farma.com/wp-content/uploads/pdf/ohlp-kolistimet-af-dlya-vrachei.pdf>
  20. Salanti G., Ades A.E., Ioannidis J.P.A. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J. Clin. Epidemiol.* 2011; 64 (2): 163–171. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.03.016.
  21. Guha A. Transport and deposition of particles in turbulent and laminar flow. *Annu. Rev. Fluid. Mech.* 2008; 40: 311–341. DOI: 10.1146/annurev.fluid.40.111406.102220.
  22. Lourenço R.V., Klimek M.F., Borowski C.J. Deposition and clearance of 2 micron particles in the tracheobronchial tree of normal subjects – smokers and nonsmokers. *J. Clin. Invest.* 1971; 50 (7): 1411–1420. DOI: 10.1172/JCI106624.
  23. Boe J., Dennis J.H., O'Driscoll B.R. et al. European Respiratory Society guidelines on the use of nebulizers. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (1): 228–242. DOI: 10.1183/09031936.01.00220001.
  24. Ratjen F., Munck A., Kho P., Angyalosi G. ELITE Study Group Treatment of early Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010; 65 (4): 286–291. DOI: 10.1136/thx.2009.121657.
  25. GILEAD. U.S. Food and Drug Administration approves Cayston® (aztreonam for inhalation solution) for the improvement of respiratory symptoms in cystic fibrosis patients with Pseudomonas aeruginosa. 2010. Available at: <https://www.gilead.com/news/news-details/2010/us-food-and-drug-administration-approves-cayston--aztreonam-for-inhalation-solution-for-the-improvement-of-respiratory--symptoms-in-cystic-fibrosis-patients-with-pseudomonas-aeruginosa>
  26. Cayston [package insert]. Foster City, CA: Gilead Sciences, Inc.; 2014.
  27. Retsch-Bogart G.Z., Quittner A.L., Gibson R.L. et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway Pseudomonas in cystic fibrosis. *Chest.* 2009; 135 (5): 1223–1232. DOI: 10.1378/chest.08-1421.
  28. McCoy K.S., Quittner A.L., Oermann C.M. et al. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (9): 921–928. DOI: 10.1164/rccm.200712-1804oc.
  29. Oermann C.M., Retsch-Bogart G.Z., Quittner A.L. et al. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2010; 45 (11): 1121–1134. DOI: 10.1002/ppul.21301.
  30. Assael B.M., Pressler T., Bilton D. et al. Inhaled aztreonam lysine vs. inhaled tobramycin in cystic fibrosis: a comparative efficacy trial. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (2): 130–140. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.07.006.
  31. Keating C.L., Zuckerman J.B., Singh P.K. et al. Pseudomonas aeruginosa susceptibility patterns and associated clinical outcomes in people with cystic fibrosis following approval of aztreonam lysine for inhalation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2021; 65 (3): e02327–20. DOI: 10.1128/AAC.02327-20.
  32. CFDB – Cystic Fibrosis DataBase. Inhaled antibiotics in cystic fibrosis. May 18, 2025. Code: 101-102. Available at: <https://www.cfdb.eu/en/topics/detail/code/101-102>
  33. Flume P.A., Clancy J.P., Retsch-Bogart G.Z. et al. Continuous alternating inhaled antibiotics for chronic Pseudomonas infection in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2016; 15 (6): 809–815. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.05.001.
  34. European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. Final assessment report for Cayston. Doc.Ref.: EMEA/461825/2009. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cayston-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cayston-epar-public-assessment-report_en.pdf)
  35. Varannai O., Gede N., Juhász M.F. et al. Therapeutic approach of chronic Pseudomonas infection in cystic fibrosis – a network meta-analysis. *Antibiotics* (Basel). 2021; 10 (8): 936. DOI: 10.3390/antibiotics10080936.

Поступила: 03.09.25

Принята к печати: 15.09.25

## References

1. Kondratyeva E.I., Amelina E.L., Krasovskiy S.A. et al. [Cystic fibrosis]. In: Chuchalin A.G., ed. [Respiratory medicine: a manual]. 3<sup>rd</sup> Ed. Moscow: Pul'moMedia; 2024. Vol. 2: 291–324. DOI: 10.18093/978-5-6048754-6-9-2024-2-291-324 (in Russian).
2. De Rose V. Mechanisms and markers of airway inflammation in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (2): 333–340. DOI: 10.1183/09031936.02.00229202.
3. Blanchard A.C., Waters V.J. Microbiology of cystic fibrosis airway disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 40 (6): 727–736. DOI: 10.1055/s-0039-1698464.
4. Heijerman H., Westerman E., Conway S. et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2009; 8 (5): 295–315. DOI: 10.1016/j.jcf.2009.04.005.
5. Smith S., Rowbotham N.J. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2022; (11): CD001021. DOI: 10.1002/14651858.CD001021.pub4.
6. Treggiari M.M., Rosenfeld M., Mayer-Hamblett N. et al. Early anti-pseudomonal acquisition in young patients with cystic fibrosis: rationale and design of the EPIC clinical trial and observational study. *Contemp. Clin. Trials.* 2009; 30 (3): 256–268. DOI: 10.1016/j.cct.2009.01.003.
7. Ratjen F., Munck A., Kho P., Angyalosi G. ELITE Study Group Treatment of early Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010; 65 (4): 286–291. DOI: 10.1136/thx.2009.121657.
8. GILEAD. U.S. Food and Drug Administration approves Cayston® (aztreonam for inhalation solution) for the improvement of respiratory symptoms in cystic fibrosis patients with Pseudomonas aeruginosa. 2010. Available at: <https://www.gilead.com/news/news-details/2010/us-food-and-drug-administration-approves-cayston--aztreonam-for-inhalation-solution-for-the-improvement-of-respiratory--symptoms-in-cystic-fibrosis-patients-with-pseudomonas-aeruginosa>
9. Cayston [package insert]. Foster City, CA: Gilead Sciences, Inc.; 2014.
10. Retsch-Bogart G.Z., Quittner A.L., Gibson R.L. et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway Pseudomonas in cystic fibrosis. *Chest.* 2009; 135 (5): 1223–1232. DOI: 10.1378/chest.08-1421.
11. McCoy K.S., Quittner A.L., Oermann C.M. et al. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (9): 921–928. DOI: 10.1164/rccm.200712-1804oc.
12. Oermann C.M., Retsch-Bogart G.Z., Quittner A.L. et al. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2010; 45 (11): 1121–1134. DOI: 10.1002/ppul.21301.
13. Assael B.M., Pressler T., Bilton D. et al. Inhaled aztreonam lysine vs. inhaled tobramycin in cystic fibrosis: a comparative efficacy trial. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (2): 130–140. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.07.006.
14. Keating C.L., Zuckerman J.B., Singh P.K. et al. Pseudomonas aeruginosa susceptibility patterns and associated clinical outcomes in people with cystic fibrosis following approval of aztreonam lysine for inhalation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2021; 65 (3): e02327–20. DOI: 10.1128/AAC.02327-20.
15. CFDB – Cystic Fibrosis DataBase. Inhaled antibiotics in cystic fibrosis. May 18, 2025. Code: 101-102. Available at: <https://www.cfdb.eu/en/topics/detail/code/101-102>
16. Flume P.A., Clancy J.P., Retsch-Bogart G.Z. et al. Continuous alternating inhaled antibiotics for chronic Pseudomonas infection in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2016; 15 (6): 809–815. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.05.001.
17. European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. Final assessment report for Cayston. Doc.Ref.: EMEA/461825/2009. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cayston-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cayston-epar-public-assessment-report_en.pdf)
18. Varannai O., Gede N., Juhász M.F. et al. Therapeutic approach of chronic Pseudomonas infection in cystic fibrosis – a network meta-analysis. *Antibiotics* (Basel). 2021; 10 (8): 936. DOI: 10.3390/antibiotics10080936.
19. [General characteristics of the medicinal product. Colistin, 80 mg, powder for solution for injection, infusion, and inhalation (1,000,000 U vials)]. LP-No.(005219)-(RG-RU) dated April 17, 2024. Available at: <https://al-farma.com/wp-content/uploads/pdf/ohlp-kolistimet-af-dlya-vrachei.pdf> (in Russian).
20. Salanti G., Ades A.E., Ioannidis J.P.A. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J. Clin. Epidemiol.* 2011; 64 (2): 163–171. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.03.016.
21. Guha A. Transport and deposition of particles in turbulent and laminar flow. *Annu. Rev. Fluid. Mech.* 2008; 40: 311–341. DOI: 10.1146/annurev.fluid.40.111406.102220.
22. Lourenço R.V., Klimek M.F., Borowski C.J. Deposition and clearance of 2 micron particles in the tracheobronchial tree of normal subjects – smokers and nonsmokers. *J. Clin. Invest.* 1971; 50 (7): 1411–1420. DOI: 10.1172/JCI106624.
23. Boe J., Dennis J.H., O'Driscoll B.R. et al. European Respiratory Society guidelines on the use of nebulizers. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (1): 228–242. DOI: 10.1183/09031936.01.00220001.

Received: September 03, 2025

Accepted for publication: September 15, 2025

### Информация об авторах / Authors Information

**Амелина Елена Львовна** — к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru (SPIN-код: 6341-4662; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

**Elena L. Amelina**, Candidate of Medicine, Head of the Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru (SPIN: 6341-4662; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

**Титова Елена Леонидовна** — к. м. н., учредитель и медицинский директор Общества с ограниченной ответственностью «СинерМед»; тел.: (985) 925-91-90; e-mail: elena.titova132@gmail.com

**Elena L. Titova**, Candidate of Medicine, Founder and Medical Director of "SinerMed" Limited Liability Company; tel.: (985) 925-91-90; e-mail: elena.titova132@gmail.com

**Кагазев Резуан Уматиевич** — аспирант лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (965) 496-28-82; e-mail: kagazhevru.64@gmail.com (SPIN-код: 1438-9376; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2500-663X>)

**Rezuan U. Kagazhev**, Postgraduate Student, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (965) 496-28-82; e-mail: kagazhevru.64@gmail.com (SPIN-code: 1438-9376; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2500-663X>)

### Участие авторов

**Амелина Е.Л.** — идея написания статьи, сбор и обработка материала, написание текста

**Титова Е.Л.** — идея написания статьи, написание и редактирование текста

**Кагазев Р.У.** — сбор и обработка материала, написание текста  
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы при подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

### Authors Contribution

**Amelina E.L.** — idea of the article, collection and processing of the material, writing the text

**Titova E.L.** — idea of the article, writing and editing the text

**Kagazhev R.U.** — collection and processing of the material, writing the text  
All authors made a significant contribution to the search and analysis for the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.