

## ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОЛИСТИНА (КОЛИСТИМЕТАТА НАТРИЯ) У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ.

\*Шабалова Л.А., \*\*Поликарпова С.В., \*Каширская Н.Ю., \*Капранов Н.И.

\* Москва, ГУ МГНЦ РАМН, НКО муковисцидоза.

\*\* Москва, ГКБ № 15 им. О.М.Филатова.

Сборник статей и тезисов VIII Национальный конгресс «Муковисцидоз у детей и взрослых», 5-6 июня, 2007, г. Ярославль, стр. 236-244.

Колистин (МНН - колистиметат натрия) является циклическим полипептидным антибиотиком, производится *Bacillus polymyxa*, подвидами *Colistin*. Относится к группе полимиксинов, включающей 5 химически различных компонентов: полимиксин А, В, С, D и Е. Колистин представляет собой смесь компонентов полимиксина Е1 и Е2 и оказывает бактерицидное действие на грамотрицательные микроорганизмы, находящиеся в стадии деления и покоя, путем изменения структуры и функции наружной и цитоплазматической мембраны. Колистин разрушает архитектуру клеточной стенки бактерии путем тесного связывания липосахаридными остатками и замещения ионов магния, необходимых для стабильности наружной мембраны. Он проникает в клетку через цитоплазматическую мембрану и вызывает необратимую утечку содержимого клетки и ее гибель. Препарат зарегистрирован и используется с 1960 года, но был ограничен в применении в начале 1970-х годов из-за первоначальных сообщений о его токсичности.

В настоящее время, учитывая наблюдаемый рост частоты выделения мультирезистентных к другим антибиотикам штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, применение колистина при синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом является оправданным и зачастую единственным решением.

Колистин более 10 лет используется в Дании и Англии ингаляционно и парентерально при заболеваниях дыхательных путей, вызванных *P. aeruginosa*, при муковисцидозе (1-2). Колистин находится в обращении в Германии с 1960 года и в Австрии с 1962 года, в том числе с 1993 года с показанием «Аэрозольная терапия при инфекциях дыхательных путей, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом». В специальной литературе препарат указывался еще до его формального включения в данную область применения как препарат, используемый в ингаляционной терапии для пациентов с муковисцидозом. Многие публикации и ведущие профессиональные общества (например, Европейская рабочая группа по антибиотической терапии муковисцидоза, Немецкое общество муковисцидоза и Общество Пауля Эрлиха по химиотерапии) рекомендуют колистин для ингаляций пациентам с муковисцидозом. Эффективность колистина подтверждена плацебо-контролируемыми клиническими исследованиями (1-6). Опыт применения колистина в России при лечении больных муковисцидозом ограничен из-за официального отсутствия препарата в стране.

Проблема антибиотикорезистентности *Pseudomonas aeruginosa* при муковисцидозе. Обоснование применения колистина (колистиметата натрия) у детей с муковисцидозом.

Проблема антибиотикорезистентности *P. aeruginosa* – микроорганизма, определяющего прогрессирование хронической бронхолегочной инфекции при муковисцидозе, - является чрезвычайно актуальной.

В Российском центре муковисцидоза на базе РДКБ МЗ РФ и ДГКБ № 13 им.Н.Ф. Филатова г. Москвы, совместно с лабораторией микробиологии ГКБ № 15 им. О.М. Филатова г. Москвы более 15 лет проводится мониторинг микрофлоры нижних дыхательных путей детей с муковисцидозом. Исследования выполняются с использованием «Автоматизированного рабочего места микробиолога, эпидемиолога и химиотерапевта» на базе планшетного фотометра iEMS-Reader (фирма «TERMO-Electron, Финляндия»). Автоматизацию обеспечивают 2 программы: Система микробиологического мониторинга «МИКРОБ» (СМММ и усовершенствованная версия СМММ-2) и «МИКРОБ-Автомат» (7-8). Ввод, статистическую обработку и анализ данных проводят с помощью «Системы микробиологического мониторинга «МИКРОБ» (8).

Определение чувствительности к антибактериальным препаратам, контроль качества определения чувствительности проводят в соответствии с методическими указаниями МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (2004), руководствуясь стандартами Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США (National Committee on Clinical Laboratory Standards - NCCLS), с 2005 года – Институт клинических и лабораторных стандартов – (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI) (2000, 2001, 2002, 2003).

Нами был проведен анализ результатов бактериологического исследования бронхиального секрета детей с МВ в период с 2000 года по 2006 год. Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили с учётом морфологических, тинкториальных, культуральных и ферментативных

свойств. Штаммы *P. aeruginosa*, продуцировавшие слизь описывали как *P. aeruginosa muc.*, штаммы, не продуцирующие слизь, – как *P. aeruginosa*.

На рис. 1 представлена ведущая микрофлора нижних дыхательных путей, вызывающая хронический инфекционный бронхолегочный процесс у детей с МВ.

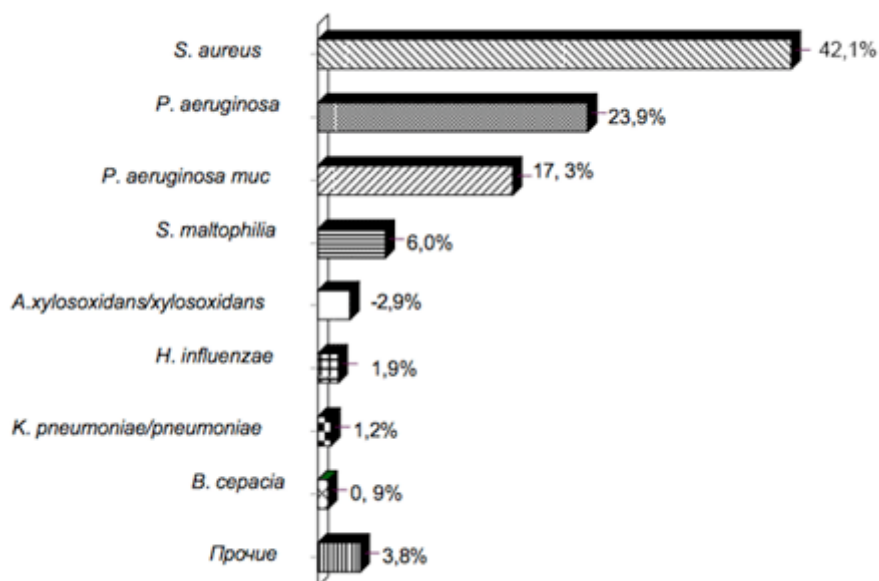


Рис. 1. Ведущая микрофлора нижних дыхательных путей детей с МВ (% от исследованных штаммов).

В рамках бактериологического мониторинга проводится анализ динамики антибиотикочувствительности приоритетных патогенов, выделенных из нижних дыхательных путей детей с МВ.

Данные по динамике устойчивости к антибиотикам штаммов *P. aeruginosa*, *P. aeruginosa muc.*, выделенных из бронхиального секрета детей с МВ в 2000 - 2006 гг., представлены в табл. 1 - 2 .

**Табл. 1. Динамика устойчивости к антибиотикам штаммов *P. aeruginosa*, выделенных из бронхиального секрета детей с МВ в 2000 - 2006 гг.**

Антибиотик	Соотношение числа устойчивых к общему числу штаммов микроорганизмов							
	2000-2001 гг.		2002-2003 гг.		2004-2005 гг.		2006 г.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Полимиксин В	0/232	0	0/199	0	0/275	0	0/190	0
Амикацин	16/208	7,7	24/186	12,9	97/305.	31,8	61/189	32,3
Ципрофлоксацин	10/217	4,6	28/196	14,3	55/278	19,8	32/179	17,9
Цефтазидим	31/232	13,3	36/199	18,1	98/287	34,1	56/203	27,6
Тобрамицин	38/199	19,1	35/185	18,9	97/283	34,3	62/200	31
Гентамицин	48/224	21,4	42/199	21,1	119/287	41,5	68/176	38,6
Карбенициллин	58/228	25,4	35/190	18,4	83/257	32,3	53/187	28,3

Цефоперазон	53/235	22,5	60/206	29,1	98/287	34,1	54/189	28,6
Цефепим	33/193	17,1	46/218	21,1	113/292	38,7	60/192	31,3
Меропенем	5/63	7,9	18/86	20,9	38/87	43,7	44/145	30,3
Имипенем / цила- статин	3/61	4,9	17/83	20,5	16/26	61,5	15/47	31,9
Цефотаксим	59/232	25,4	73/208	35,1	178/283	62,9	79/160	49,4
Цефтриаксон	60/240	25,0	82/207	39,6	190/283	67,1	97/188	51,6

В отношении штаммов *P. aeruginosa* (табл. 1) наблюдалось достоверное нарастание устойчивости к:

Аминогликозидам:

- амикацину с 7,7 -12,9% в 2000-2003 г до 31,8-32,3% в 2004-06 гг.
- тобрамицину с 19,1-18,9% в 2000-2003 г до 34,3-31% в 2004-06 гг.
- гентамицину с 21,4% - в 2000-2003 г до 41,5-38,6% в 2004-06 гг.

Карбапенемам:

- имипенему с 4,9% в 2000-01 гг. до 20,5% в 2002-03 гг., 31,9% в 2006 г
- меропенему: с 7,9% в 2000-2001 гг. до 20,9% в 2002-03 гг., 30,3 в 2006 г

Цефалоспорином с антисинегнойным действием:

- цефтазидиму с 13,3-18,1%. г. в 2000-03 гг. до 34,1-27,6 % в 2004-06 гг.
- цефепиму с 17,1-21,1 %. г. в 2000-03 гг. до 38,7-31,3 % в 2004-06 гг.
- цефотаксиму с 25,4-35,1 %. г. в 2000-03 гг. до 62,9-49,4 % в 2004-06 гг.

Также прослеживалось достоверное нарастание устойчивости к ципрофлоксацину с 4,6% в 2000-2001 гг. до 14,1% в 2002-2003 гг. ( $p < 0,05$ ), со стабилизацией уровня резистентности на уровне 19,8-17,9% в 2004-2006 гг.

При этом резистентных к полимиксину В штаммов выявлено не было.

Аналогичные данные были получены при анализе динамики устойчивости штаммов *P. aeruginosa* тис. (табл.2): наблюдалось достоверное нарастание устойчивости к:

Аминогликозидам:

- амикацину с 14,7 -15% в 2000-2003 г до 27,9-42,9% в 2004-06 гг.
- тобрамицину с 22,3-17,6% в 2000-2003 г до 20,8-33,3% в 2004-06 гг.
- гентамицину с 24,7% - в 2000-2003 г до 28,9-49,3% в 2004-06 гг.

Карбапенемам:

- имипенему с 6,1%. в 2000-01 гг. до 16,7% - 43,5-25,8% в 2002-04-06 гг.
- меропенему: с 10% в 2000-01 до 19,1% -26,2-18,5 в 2002-06 гг.

Цефалоспорином с антисинегнойным действием:

- цефепиму с 22,6-21,1% в 2000-03 гг. до 30,4-37,9% в 2004-06 гг.
- цефотаксиму с 26% в 2000-01 гг. до 38,8-68,2-65,5% в 2002-06 гг.

Также прослеживалось достоверное нарастание устойчивости к ципрофлоксацину с 7,6% в 2000-2001 гг. до 11,2%-13,8-18,2 в 2002-2006 гг. Достоверного увеличения числа устойчивых штаммов к цефтазидиму не было.

Резистентных к полимиксину В штаммов выявлено не было.

**Табл. 2. Динамика устойчивости к антибиотикам штаммов *P. aeruginosa* muc., выделенных из бронхиального секрета детей с МВ в 2000 - 2006 гг.**

Антибиотик	Соотношение числа устойчивых к общему числу штаммов микроорганизмов							
	2000-2001 гг.		2002-2003 гг.		2004-2005 гг.		2006 г.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Полимиксин В	0/188	0	0/166	0	0/291	0	0/153	0
Амикацин	24/163	14,7	22/146	15,0	94/337	27,9	66/154	42,9
Ципрофлоксацин	13/170	7,6	16/143	11,2	41/298	13,8	26/143	18,2
Цефтазидим	36/172	20,9	27/148	18,2	79/316	25	50/170	29,4
Тобрамицин	33/148	22,3	24/136	17,6	66/317	20,8	56/168	33,3
Гентамицин	41/166	24,7	32/148	21,6	88/305	28,9	72/146	49,3
Карбенициллин	48/175	27,4	39/147	26,5	81/254	31,9	62/153	40,5
Цефепим	33/146	22,6	35/166	21,1	100/329	30,4	58/153	37,9
Меропенем	5/50	10,0	17/89	19,1	27/103	26,2	29/157	18,5
Имипенем/ цила-статин	3/49	6,1	14/84	16,7	10/23	43,5	16/62	25,8
Цефотаксим	45/173	26,0	59/152	38,8	212/310	68,2	76/116	65,5
Цефтриаксон	44/188	23,4	52/158	32,9	180/300	60	82/151	54,3

Опыт применения колистина (колистиметата натрия) и лечение детей с муковисцидозом в Российском центре муковисцидоза на базе РДКБ МЗ РФ и ДГКБ №13 г. Москвы.

К сожалению, из-за официального отсутствия Колистина (колистиметата натрия) в нашей стране у нас есть лишь ограниченный опыт его ингаляционного применения при хронической синегнойной инфекции.

Учитывая важность профилактики развития хронической колонизации *P. aeruginosa*, колистин в ингаляциях в сочетании с ципрофлоксацином per os с целью эрадикации *P. aeruginosa* при первых ее высевах мы применяли у 6 детей. Схема антибиотикотерапии для профилактики развития хронической колонизации *Ps. aeruginosa* представлена в таблице 3. У всех 6 детей отмечалась стойкая (1,5-2 года) санация мокроты от *P. aeruginosa*. У 3 пациентов колистин применяли в случае 2-х высевов *P. aeruginosa* в течение 6 мес., при этом у 1 пациента получена стойкая в течение 2-х лет санация мокроты, у 1 пациента сохранялся непостоянный высев *Ps. aeruginosa*, у 1 пациента развилась хроническая синегнойная инфекция. Побочных эффектов при ингаляциях колистина не было.

**Табл. 3. Схема АТ для профилактики развития хронической колонизации *P. aeruginosa* (1)**

Частота высева <i>P. Aeruginosa</i>	Ингаляции коли-стина	Ципрофлоксацин мг/кг/сут. per os	Длительность курса (в неделях)
1-й высев	1 млн ЕД x 2р/дн	25-50	3

2-й высеv	2 млн ЕД x 3р/дн	25-50	3
3-и высева за 6 месяцев	2 млн ЕД x 3р/дн	25-50	12
Больные, ранее получавшие в/в курсы противо-синегнойной терапии, у которых в течение нескольких месяцев отсутствует высеv <i>P. Aeruginosa</i>	2 млн ЕД x 3р/дн	25-50	3

### Согласно Инструкции по медицинскому применению препарата Колистин (Colistin)

(Регистрационный номер: ЛС-002329 от 08.12.2006)

**Показанием к применению колистина** является лечение инфекций дыхательных путей, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, при муковисцидозе.

#### Противопоказания

- повышенная чувствительность к колестиметату натрия или полимиксину В.
- детский возраст до 6 лет.

*С осторожностью:* бронхиальная астма, нарушение функции почек, кровохарканье, беременность, период лактации.

#### Способ применения и дозы

- Ингаляционно. Суточная доза препарата для взрослых и детей старше 6 лет составляет от 2 млн ЕД до 6 млн ЕД в зависимости от тяжести заболевания. Обычно используются дозы 1 млн ЕД 2 раза в день с интервалом в 12 часов.
- Продолжительность санационной терапии при первичной колонизации/инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, составляет от 3 недель до 3 месяцев. Временных ограничений продолжительности ингаляционной терапии при хронической синегнойной инфекции не существует.
- У пациентов с нарушением функции почек дозу препарата снижать не требуется.

#### К побочным действиям относятся:

- *Аллергические реакции* - ангионевротический отек.
- *Со стороны нервной системы* - головокружение, парестезии.
- *Со стороны дыхательной системы* - бронхоспазм (очень часто ( $\geq 10\%$ )), усиление кашля, усиление образования мокроты, мукозит (воспаление слизистой оболочки дыхательных путей), фарингит, одышка.
- *Со стороны желудочно-кишечного тракта* - тошнота, изжога.
- *Со стороны мочеполовой системы* - острая почечная недостаточность.

#### В связи с возможными побочными эффектами при применении колистина необходимо придерживаться некоторых мер предосторожности:

Поскольку ингаляционные лекарственные препараты, в том числе Колистин, у чувствительных пациентов могут вызывать острую бронхоконстрикцию, применение первой дозы Колистина для ингаляций следует осуществлять под наблюдением опытного медицинского персонала. При этом ингаляции должно предшествовать применение бронхолитика, если оно входит в режим терапии данного пациента. До и после ингаляции Колистина следует измерить форсированный объем выдоха за 1 секунду (ФОВ1), измерить пикфлоуметром пиковую скорость выдоха. Если у пациента, не получающего бронхолитики, имеются признаки медикаментозно обусловленной бронхиальной обструкции, при следующем применении Колистина следует повторить пробу, добавив бронхолитик. Применение Колистина следует проводить непосредственно после физиотерапевтических процедур на грудной клетке. Между ингаляциями дорназы альфа и ингаляцией Колистина необходимо сделать перерыв.

У пациентов с нарушением функции почек следует тщательно следить за возможностью развития побочных эффектов со стороны нервной системы и регулярно контролировать функцию почек.

При одновременном применении Колистина с ингаляционными средствами для наркоза (эфиром, галотаном), миорелаксантами или курареподобными препаратами (тубокурарином, сукцинилхолином) следует тщательно следить за возможностью развития нейротоксических реакций.

Приготовленный раствор Колистина не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

При одновременном применении потенциально нефротоксических препаратов (аминогликозиды, цефалоспорины, циклоспорин) и Колистина возможно усиление нефротоксичности.

При лечении Колистином в редких случаях возможно появление резистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*. После отмены и/или модификации терапии возможно восстановление эффективности препарата.

Таким образом, колистин (колистиметат натрия) может с успехом применяться:

- для профилактики развития хронической синегнойной инфекции при первых высевах *Pseudomonas aeruginosa* – ингаляционно как монотерапия так и в комбинации с оральным применением ципрофлоксацина
- при хронической синегнойной инфекции - длительно ингаляционно
- при легочном обострении у больных муковисцидозом, вызванному мультирезистентными штаммами *Pseudomonas aeruginosa* - внутривенно

Поскольку колистин, у чувствительных пациентов может вызывать острую бронхоконстрикцию, применение первой дозы следует осуществлять под наблюдением медицинского персонала под контролем ОФВ1, показателей пифлоуметрии. Если у пациента, не получающего бронхолитики, имеются признаки медикаментозно обусловленной бронхиальной обструкции, при следующем применении колистина следует повторить пробу, добавив бронхолитик.

Учитывая возможность нейтрализации колистина действием ДНК-содержащего бронхиального секрета, перед ингаляцией колистина следует провести кинезитерапию дыхательных путей. Между ингаляциями дорназы альфа и ингаляцией колистина необходимо сделать перерыв.

Частота нефротоксичных и тяжелых нейротоксичных побочных явлений при внутривенном применении колистеметата натрия значительно ниже, чем об этом сообщалось ранее (9-10). На основании проведенных фармакокинетических и фармакодинамических исследований предложены новые режимы внутривенного дозирования колистина, позволяющие повысить его эффективность и свести к минимуму частоту токсичных явлений. В то же время у пациентов с нарушением функции почек следует тщательно следить за возможностью развития побочных эффектов и регулярно контролировать функцию почек. При ингаляционном применении колистина его нежелательные побочные эффекты по данным Lindemann, 2000 (11) оказались настолько малы, что ими можно пренебречь.

#### **Список литературы.**

- Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 1997; 23:330-5.
- Littlewood JM, Koch C, Lambert PA et al. A ten year review of Colomycin. *Respiratory Medicine* 2000; 94:632-40.
- Doring G, Conway SP, Elborn S et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur. Respir. Journal*: 1-35.
- Jensen T, Pedersen S, Game S, Heilmann C, Hoiby N, Koch C Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1987; 19:831-8.
- Littlewood JM, Miller MG, Ghoneim AT, Ramsden CH. Nebulised colomycin for early *Pseudomonas* colonisation in cystic fibrosis. *The Lancet* 1985:865.
- Jensen T, Pedersen S, Game S, Heilmann C, Hoiby N, Koch C Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1987; 19:831-8.
- Скала Л. З., Нехорошева А. Г. Поликарпова С. В. Традиции и новации в микробиологическом анализе // Доклад на научно-практическом симпозиуме «Клиническая лаборатория на пороге XXI века» - М., 1999. - С. 9.

- Нехорошева А. Г., Скала Л. З., Поликарпова С. В., Винокуров А. Е., Скаженик В. Ю. Использование усовершенствованных коммерческих микро-ла-тестов для идентификации микроорганизмов различных групп в клинической микробиологии // Клиническая лабораторная диагностика. - 2000. -№ 3.- С. 51-54.
  - Conway SP, Pond MN, Watson A, Etherington C, Robey HL, Goldmann MH. Intravenous Colistin sulphomethate in acute respiratory exacerbations in adult patients with cystic fibrosis. Thorax 1997; 52:987-93.
  - Ledson MJ, Gallagher MJ, Cowperthwaite C, Convery RP, Walshaw MJ. Four years' experience of intravenous colomycin in an adult cystic fibrosis unit. Eur. Respir. J 1998; 12:592-4.
  - Lindemann H. Stellungnahme zum heutigen Stellenwert von Colistin in der Therapie der Mukoviszidose (Cystische Fibröse) 2000.
-