



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписные индексы

По каталогу «Журналы России» на 2019 г. агентства «Роспечать»:

82125 – для индивидуальных подписчиков;

82126 – для организаций.

Подписка на сайте издателя

<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции

214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
www.cmac-journal.ru

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2019.

Содержание

Болезни и возбудители

- Макинтош Д.
253 Разработка вакцин против гонореи, сифилиса, хламидиоза, вируса простого герпеса, вируса иммунодефицита человека и вируса Зика
- Воронина О.Л., Кунда М.С., Рыжова Н.Н., Кутузова А.В., Аксенова Е.И., Карпова Т.И., Тартаковский И.С., Ющук Н.Д., Климова Е.А., Кареткина Г.Н., Чемерис О.Ю., Груздева О.А., Мелкумян А.Р., Орлова О.Е., Бурмистрова Е.Н.
261 Листерия: генотипирование как ключ к выявлению возможного источника заражения
- Муравьев А.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Куркова А.А., Цветкова И.А., Козлов Р.С. и исследовательская группа «SPECTRUM»
275 Эпидемиология серотипов *S. pneumoniae*, выделенных у лиц старше 18 лет: здоровых носителей, пациентов с острым средним отитом, внебольничной пневмонией и инвазивной пневмококковой инфекцией (исследование «SPECTRUM»)

Антимикробные препараты

- Елисеева Е.В., Азизов И.С., Зубарева Н.А.
282 Обзор международных согласительных рекомендаций по оптимальному использованию полимиксинов
- Козлов Р.С., Голуб А.В.
310 Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня – дать шанс на выживание человечества завтра

Антибиотикорезистентность

- Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Чагарян А.Н., Дехнич А.В., Козлов Р.С., Архипенко М.В., Беккер Г.Г., Гудкова Л.В., Ершова М.Г., Жолобова А.Ф., Зубарева Н.А., Исакова Л.М., Кречикова О.И., Морозова О.А., Москвитина Е.Н., Петрова Т.А., Сивая О.В., Чернявская Ю.Л.
317 Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017»
- Веселов А.В.
324 Резистентность *Candida glabrata* к эхинокандинам: некоторые аспекты проблемы
- Зубарева Л.М., Эйдельштейн И.А., Руднева Н.С., Романов А.В., Власова Т.А., Лавриненкова Ю.В., Суханова Л.Н., Ахмедова А.М., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Евстафьев В.В.
330 Распространенность ассоциированных с устойчивостью к макролидам мутаций у *Mycoplasma genitalium* среди пациентов с негонококковыми инфекциями, передающимися половым путем, в Смоленске и Туле

Опыт работы

- Шагинян И.А., Аветисян Л.Р., Чернуха М.Ю., Сиянова Е.А., Бурмистров Е.М., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Чучалин А.Г., Гинцбург А.Л.
340 Эпидемиологическая значимость молекулярной изменчивости генома изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, вызывающих хроническую инфекцию легких у больных муковисцидозом
- Демин М.В., Тихомиров Д.С., Бидерман Б.В., Глинщикова О.А., Дроков М.Ю., Сударики А.Б., Туполева Т.А., Филатов Ф.П.
352 Мутации в гене UL97 цитомегаловируса, ассоциированные с устойчивостью к ганцикловиру, у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
- Кецко Ю.Л., Жестков А.В., Гусякова О.А., Лунина А.В., Лямин А.В.
359 Влияние тинкториальных свойств микроорганизма на нутритивный статус и ближайший прогноз у пациентов с синдромом системной воспалительной реакции бактериального генеза
- Шамсиев Г.А., Хаммуд Ф.А., Закиров Ф.И., Попов Д.А., Лазарев Р.А., Абдуллоев О.К.
366 Случай успешного лечения инфекционного эндокардита митрального клапана, вызванного *Listeria monocytogenes*, после ранее выполненной операции на сердце

Обзор международных согласительных рекомендаций по оптимальному использованию полимиксинов

Елисеева Е.В.¹, Азизов И.С.², Зубарева Н.А.³

¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

² НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

³ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

Контактный адрес:

Екатерина Валерьевна Елисеева
Эл. почта: yeliseeff23@gmail.com

Ключевые слова: полимиксины, колистин, полимиксин В, рекомендации.

Полимиксины часто являются одними из немногих, а иногда единственными, антимикробными препаратами, сохраняющими *in vitro* активность в отношении проблемных резистентных возбудителей. Однако их применение связано с целым рядом дискуссионных вопросов, включая определение чувствительности, фармакокинетические и фармакодинамические параметры, оптимальные режимы дозирования, возможности комбинированной терапии. Ответы на эти вопросы максимально подробно изложены в международных согласительных рекомендациях по оптимальному использованию полимиксинов, разработанных следующими научными сообществами: Американской коллегией клинической фармации (ACCP), Европейским обществом по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID), Американским обществом по инфекционным болезням (IDSA), Международным обществом антиинфекционной фармакологии (ISAP), Обществом медицины критических состояний (SCCM) и Обществом фармацевтов по инфекционным заболеваниям (SIDP).

Review

Review of the international consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins

Eliseeva E.V.¹, Azizov I.S.², Zubareva N.A.³

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

² Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

³ Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm, Russia

Contacts:

Ekaterina V. Eliseeva
E-mail: yeliseeff23@gmail.com

Key words: polymyxins, colistin, polymyxin B, guidelines.

Polymyxins are often the only agents that remain *in vitro* active against extensively resistant bacterial pathogens. However, the use of polymyxins is compromised by the number of unresolved issues, including the technical aspects of antimicrobial susceptibility testing, pharmacokinetic and pharmacodynamics parameters, optimal dosing regimens, and combined use with other antibiotics. All of the aspects of polymyxin use are discussed in detail in recently published «International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins», that was endorsed by the following professional societies: American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Antiinfective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP).

Антибиотики из группы полимиксинов – колистин (полимиксин Е) и полимиксин В – стали доступными для применения в 1950-х гг., в связи с чем избежали современных процедур клинической разработки и регистрации. Клиническое применение этих препаратов получило «вторую жизнь» в последнее десятилетие, когда они взяли на себя важную роль антибиотиков для «терапии спасения» при инфекциях, вызванных экстремально резистентными грамотрицательными микроорганизмами. В клинической практике при этом сохраняется путаница из-за существования нескольких подходов для описания доз полимиксинов, различий в лекарственных формах,

устаревшей информации о препарате и сложностей с методиками определения чувствительности, что привело к отсутствию четкого понимания того, как оптимально использовать и дозировать колистин и полимиксин В. В данном обзоре представлены согласительные рекомендации по выбору препаратов и дозированию антибиотиков группы полимиксинов для их оптимального применения у взрослых, разработанные Американской коллегией клинической фармации (ACCP), Европейским обществом по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID), Американским обществом по инфекционным болезням (IDSA), Международным обществом

антиинфекционной фармакологии (ISAP), Обществом медицины критических состояний (SCCM) и Обществом фармацевтов по инфекционным заболеваниям (SIDP). Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID) поддерживает этот документ в качестве согласительного положения. Общие выводы в документе одобрены Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST). Рекомендации были опубликованы в журнале *Pharmacotherapy* 2019;39(1):10–39 (DOI: 10.1002/phar.2209).

В данных рекомендациях рассматриваются только два основных препарата из группы полимиксинов: колистин (полимиксин E) и полимиксин B.

Полимиксины обладают уникальным механизмом действия, который связан с нарушением целостности наружной клеточной и цитоплазматической мембран грамотрицательных бактерий, что, помимо быстрого бактерицидного действия, может потенцировать действие антибиотиков других классов [1]. Широкое клиническое применение полимиксинов недавно возобновилось, когда они стали рассматриваться в качестве препаратов для «терапии спасения» при грамотрицательных инфекциях, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и представителями порядка Enterobacterales с множественной лекарственной устойчивостью (MDR) и экстремальной лекарственной устойчивостью (XDR) [2].

С момента их повторного появления в клинической практике в 1980-х гг. и до настоящего времени сохраняется путаница в отношении применения полимиксинов из-за существующих различий между лекарственными формами. Колистин применяется в виде неактивного пролекарства – колистиметата (также известен как колистин метансульфонат [CMS]), в то время как полимиксин B применяется в виде его активной формы. Кроме того, для описания дозирования полимиксинов, в частности колистина, используются различные подходы, информация о продукте устарела, и остаются вопросы в отношении методик определения чувствительности к антимикробным препаратам [3, 4]. Таким образом, нет достаточной ясности в вопросе оптимального использования и дозирования колистина и полимиксина B [5, 6]. К сожалению, полимиксины являются препаратами с высокой нефротоксичностью, и часто при использовании обычных доз развивается острое повреждение почек (ОПП) [7, 8].

В ходе подготовки рекомендаций были рассмотрены исследования, опубликованные на английском языке до 31 декабря 2018 г.

Процесс оценки доказательности данных основывался на системе GRADE [9]. Некоторые положения были определены как не поддающиеся классификации, например, связанные с неклиническими данными (в частности рекомендации по определению пограничных значений минимальных подавляющих концентраций [МПК] *in vitro*), и поэтому не оценивались в соответствии с критериями GRADE. Некоторые рекомендации были отмечены как «Рекомендации наилучшей практики», например, если у рекомендаций не хватало доказательств из рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

Вопросы и рекомендации

Чувствительность и соотношение фармакокинетических/фармакодинамических параметров

1. Каким образом следует определять чувствительность и каковы пограничные значения минимальной подавляющей концентрации для полимиксинов при решении вопроса о терапии?

Рекомендация 1: Объединенная рабочая группа Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) и Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) по разработке пограничных значений для полимиксинов рекомендовала использование стандартного метода микроразведений в бульоне ISO20776-1 в качестве референтного метода для определения МПК колистина, который должен проводиться с использованием скорректированного по катионам бульона Мюллера – Хинтона без добавок, таких как полисорбат-80 [11, 12]. При этом необходимо использовать только колистина сульфат (не следует применять колистина метансульфонат – неактивное пролекарство, которое медленно распадается в растворе с образованием активного вещества) [11, 12]. Метод разведений в агаре, диско-диффузионный метод и метод градиентной диффузии в настоящее время не рекомендованы CLSI/EUCAST, так как сопровождаются недопустимо большим числом ошибок в сравнении с методом микроразведений [11–13]. Рекомендуется использование клинических пограничных значений для колистина, предложенных рабочей группой CLSI/EUCAST (Таблица 1).

Резюме доказательных данных. CLSI [14] и EUCAST [15] создали объединенную рабочую группу по определению чувствительности и пограничных значений для колистина [11, 12]. Полимиксин B данной группой не рассматривался. Объединенная рабочая группа CLSI/EUCAST рекомендовала клинические пограничные значения, которые были гармонизированы для *Acinetobacter* spp. и *P. aeruginosa*. Данные рекомендации были одобрены подкомитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам CLSI в 2016 г. [11, 12]. Рассматривались также пограничные значения для Enterobacteriaceae. Однако в связи с недостатком данных они установлены не были. Тем не менее были определены эпидемиологические точки отсечения (ECV) на основании данных по распределению значений МПК для *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *K. pneumoniae* и *Raoultella ornithinolytica*. Важно отметить, что CLSI рекомендует применять значения ECV только к этим видам, так как распределения значений МПК для штаммов дикого типа могут отличаться от других представителей порядка Enterobacterales. Таким образом, для *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. клинические пограничные значения МПК колистина, предложенные CLSI для категории «чувствительный», составляют – ≤ 2 мг/л, для категории «резистентный» – ≥ 4 мг/л [12]; EUCAST предложил пограничные значения МПК для *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa* и Enterobacterales (за исключением видов с природной устойчивостью) для категории «чувствительный» – ≤ 2 мг/л, для категории «резистентный» – > 2 мг/л (Таблица 1) [15]. Фактически

Таблица 1. Пограничные значения, рекомендованные CLSI/ EUCAST для колистина

Микроорганизм	МПК колистина, мг/л		
	Чувствительный	Промежуточный	Резистентный
CLSI*			
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 2	–	> 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 2	–	> 4
EUCAST			
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 2		> 2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 2		> 2
Enterobacteriaceae	≤ 2		> 2

* Для *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *K. pneumoniae* и *Raoultella ornithinolytica* CLSI считает количество клинических и фармакокинетических/фармакодинамических (ФК/ФД) данных недостаточным для установления ФК/ФД пограничных значений и приводит эпидемиологические точки отсечения (ECV), равные 2 мг/л, на основании данных по распределению значений МПК [11, 12].

единственным различием в точках зрения EUCAST и CLSI в вопросе определения чувствительности к полимиксинам является возможность клинической интерпретации результатов определения чувствительности энтеробактерий. В остальном же, включая методологию определения чувствительности и значения пограничных концентраций, рекомендации комитетов идентичны.

Направления будущих исследований. Исследования должны быть направлены в сторону разработки надежных методик тестирования колистина, более удобных, чем методы микроразведений. Необходима разработка быстрых методов определения резистентности к полимиксинам [16–18] и определение/гармонизация пограничных значений МПК для энтеробактерий. Поскольку пограничные значения для полимиксина В не установлены, то необходимы соответствующие исследования для изучения и определения клинических пограничных значений.

II. Существует ли целевой терапевтический ФК/ФД показатель для достижения максимальной эффективности колистина и полимиксина В?

Рекомендация 2: Для колистина площадь под кривой «время – концентрация в течение 24 ч. в равновесном состоянии» (ПФК_{ss,24 ч.}) должна составлять приблизительно 50 мг × ч/л, что будет отражать целевую усредненную концентрацию в плазме (C_{ss,avg}), равную 2 мг/л. Хотя данный целевой показатель может быть не оптимальным для инфекций нижних дыхательных путей, его следует рассматривать как максимально допустимый уровень с приемлемой переносимостью. Было показано, что концентрации выше указанной увеличивают как частоту, так и тяжесть ОПП.

Рекомендация 3: Для полимиксина В рекомендуются такие же целевые показатели, как и для колистина. Однако необходимо отметить, что данные по целевым показателям ПФК_{ss,24 ч.} для полимиксина В отсутствуют. Появляющиеся данные говорят об отличающемся от колистина токсикодинамическом (ТД) профиле полимиксина В. Некоторые данные указывают, что целевой по-

казатель ПФК_{ss,24 ч.} 50–100 мг × ч/л, соответствующий C_{ss,avg} 2–4 мг/л, может быть приемлемым с точки зрения токсичности.

Рекомендация 4: Рекомендуются, чтобы указанные выше показатели системного воздействия для полимиксина В и колистина рассматривались в качестве максимально возможных с точки зрения безопасности терапии. Хотя достижение данных показателей обеспечивало бактерицидность при текущих пограничных значениях МПК на моделях инфекции бедра у мышей и для колистина, и для полимиксина В, эффективность на модели пневмонии у мышей была достоверно ниже.

Резюме доказательных данных. Фармакодинамическая активность *in vitro* колистина и полимиксина В практически не различается [19–21]. Оба полимиксина демонстрируют быструю бактерицидную активность в отношении чувствительных штаммов *P. aeruginosa* [22, 23], *A. baumannii* [19, 20] и *K. pneumoniae* [24, 25]. Концентрации выше МПК приводят к исключительно быстрой начальной гибели бактерий с выраженным снижением числа колониеобразующих единиц на миллилитр (КОЕ/мл) уже через 5 мин. [22]. Умеренный постантибиотический эффект очевиден для высоких концентраций колистина и полимиксина В [22]. ФК/ФД параметры полимиксинов были исследованы на моделях *in vitro* и животных моделях. Для колистина исследования *in vitro* [26, 27] и исследования у животных [28, 29] указывают на соотношение площади под кривой «время – концентрация свободного препарата» к значению МПК (fПФК/МПК) в качестве ФК/ФД показателя, который лучше всего коррелирует с эффективностью. Меньшее количество доклинических данных доступно для полимиксина В [20, 21, 29, 30]. Однако они также позволили предположить, что fПФК/МПК является ФК/ФД показателем, который наилучшим образом коррелирует с антибактериальной активностью. Так как колистин и полимиксин В очень похожи по молекулярной структуре и активности *in vitro*, можно сделать обоснованный вывод, что ФК/ФД и целевые показатели полимиксина В приближаются к таковым колистина.

Исследования подтвердили показатель fПФК/МПК в качестве целевого для колистина как в системах *in vitro*, так и у животных. Последние исследования [29] системного применения колистина в отношении *A. baumannii* и *P. aeruginosa* на модели инфекции бедра и легких у мышей были проведены с целью определения целевых значений fПФК/МПК для различных уровней гибели бактерий и, как обсуждалось ранее, для установления пограничных значений МПК. Для колистина значения fПФК/МПК для достижения снижения числа бактерий на 2 log₁₀ в экспериментальной модели инфекции бедра варьировали в пределах 7,4–13,7 для *P. aeruginosa* и 7,4–17,6 для *A. baumannii*. Значения fПФК/МПК для достижения снижения числа бактерий на 1 log₁₀ в экспериментальной модели инфекции бедра варьировали в пределах 6,6–10,9 для *P. aeruginosa* и 3,5–13,9 для *A. baumannii*. Целевые значения fПФК/МПК для гибели бактерий на уровне 1 и 2 log₁₀ на модели инфекции легких были существенно выше. На самом деле для *A. baumannii* в целом было невозможно достичь даже бактериостатического эф-

фекта для двух из трех исследованных штаммов при использовании максимально переносимого режима дозирования колистина [29].

На основании этих данных целевой показатель $C_{ss,avg} = 2$ мг/мл, был рекомендован для системного применения колистина метансульфоната (CMS) [6, 32, 33]. Данный целевой показатель объясняется следующим. Во-первых, это различия в степени связывания с белками между плазмой мышей и пациентов в критическом состоянии [6, 32, 33]. Связывание с белками плазмы у человека составляет примерно 50%. Во-вторых, на основании модели инфекции бедра ожидается, что данный показатель системного воздействия обеспечит бактерицидную активность в отношении штаммов с МПК до 2 мг/л (пограничное значение, рекомендованное EUCAST и CLSI). Важно отметить, что даже если МПК для штамма будет < 2 мг/л, то это целевое значение, скорее всего, не будет оптимальным для системной терапии инфекции легких [29, 30]. В-третьих, считается нецелесообразным достижение более высокой $C_{ss,avg}$ колистина в плазме, так как фармакокинетические/токсикодинамические (ФК/ТД) данные продемонстрировали, что концентрации > 2 мг/л связаны с увеличением как частоты, так и степени тяжести ОПП [34–36]. В связи с этим, предлагаемые целевые концентрации колистина следует считать максимально переносимыми целевыми показателями. Наконец, даже если $C_{ss,avg}$ колистина в плазме в среднем < 2 мг/л может быть достаточной для штамма с низкими значениями МПК, чувствительность микроорганизма часто неизвестна на момент начала лечения, и, следовательно, целевое значение 2 мг/л является обоснованным при старте терапии колистином. Кроме того, учитывая неточности в определении чувствительности к полимиксинам, использование значения МПК причинного штамма в качестве ориентира для расчета режима дозирования может привести к субоптимальной эффективности [37].

Одна из научных групп [30] недавно сообщила результаты исследований ФК/ФД показателей системно применяемого полимиксина В в отношении *K. pneumoniae* на моделях инфекций бедра и легких у мышей. Целевые значения для снижения числа бактерий на $1 \log_{10}$ на модели инфекции бедра (fПФК/МПК 3,72–28,0) были аналогичны таковым колистина для той же степени бактерицидного эффекта. В отличие от колистина, гибель бактерий на уровне $2 \log_{10}$ на модели инфекции бедра не была достигнута даже при использовании наибольшей переносимой дозы полимиксина В. Как и колистин, полимиксин В был достоверно менее эффективен при инфекциях легких и не оказывал бактериостатического эффекта в отношении какого-либо штамма даже при использовании максимальной переносимой парентеральной дозы.

Для полимиксина В клинических данных по ФК/ФД мало, и как указано ранее, он, по всей видимости, отличается от CMS риском ОПП при текущем режиме дозирования. В отсутствие прямых количественных данных для определения соотношения «системное воздействие/токсичность» клиницистам следует учитывать результаты метаанализа 16 исследований, в которые был включен в общей сложности 971 пациент, получавший полимиксин В внутривенно (в/в) [38]. ФК показатели у

пациентов в этих исследованиях были воссозданы на основании характеристик пациентов и информации по дозированию в каждом из исследований и опубликованных ФК показателях полимиксина В. Значения 25, 50 и 75 перцентилей оцениваемого ПФК_{ss} полимиксина В составляли 46,7, 58,6 и 78,1 мг × ч/л соответственно. Важно отметить, что суммарно во всех исследованиях у 26,4% пациентов наблюдалось снижение клиренса креатинина (КК) на $\geq 50\%$. На основании этих результатов некоторые эксперты предлагают для полимиксина В целевое значение ПФК_{ss,24 ч.}, достигающее 100 мг × ч/л [39]. Однако, согласно недавно полученным на модели инфекции легких с системно применяемым полимиксином В в отношении *K. pneumoniae* данным [30], указанные более высокие показатели системного воздействия могут не обеспечивать гибель бактерий при пневмонии. Таким образом, польза (и истинный риск токсичности) этих более высоких показателей системного воздействия остается неясной, поэтому группа экспертов рекомендует для полимиксина В такие же значения, как и для колистина (ПФК_{ss} ≈ 50 мг × ч/л).

Важно отметить, что рекомендуемые целевые ФК/ФД показатели системного воздействия были взяты из исследований, включающих монотерапию полимиксинами. В связи с этим целевые ФК/ФД показатели должны использоваться применительно к монотерапии полимиксинами. Недавно проведенные исследования на моделях инфекций в биореакторе с полыми волокнами, при высокой бактериальной нагрузке и в отсутствие иммунной системы, продемонстрировали парадоксальный эффект для полимиксинов: значительное повышение концентрации полимиксина В и колистина повышало уровень устойчивости к ним [20, 23, 40, 41]. Инокулюм-эффект был продемонстрирован для модели монотерапии полимиксинами при микробной нагрузке, соответствующей вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) или нозокомиальной пневмонии (НП) [20, 23, 40, 41].

Направления будущих исследований. Будущие исследования должны быть направлены на определение оптимальных показателей системного воздействия для установления взаимосвязей между показателями воздействия полимиксинов и клинической эффективностью или неэффективностью. Большая доля пациентов с неэффективностью терапии полимиксинами и другие связанные с пациентом факторы делают исключительно сложной задачу по установлению ФК/ФД взаимосвязей у пациентов в критическом состоянии. Целевые ФК/ФД показатели полимиксинов также следует рассматривать в контексте комбинированной терапии. Необходимо также оценка перспективности различных комбинированных режимов терапии.

Фармакокинетика полимиксинов

III. Следует ли при применении полимиксинов отдавать предпочтение какому-либо одному препарату?

Рекомендация 5: Рекомендовано наличие парентеральных форм выпуска и CMS, и полимиксина В, чтобы у клинициста была возможность выбора между этими двумя препаратами в зависимости от обстоятельств.

Рекомендация 6: Полимиксин В рекомендуется в качестве предпочтительного препарата для рутинного

системного применения при инвазивных инфекциях. Обоснованием данной рекомендации может быть тот факт, что полимиксин В обладает лучшими ФК характеристиками у человека, а также имеет меньший потенциал для развития нефротоксичности.

Рекомендация 7: Колистин рекомендуется в качестве предпочтительного полимиксина для терапии инфекций нижних мочевых путей, учитывая почечный клиренс пролекарства CMS, которое затем в мочевых путях превращается в активный колистин.

Резюме доказательных данных. Существует несколько клинико-фармакологических различий между CMS/колистином и полимиксином В при в/в введении [42, 43]. Для более подробной информации рекомендуется ознакомиться с опубликованными ранее обзорами, посвященными ключевым различиям между полимиксином В и колистином [42, 43]. Полимиксин В обладает лучшими ФК характеристиками в случае инфекций, при которых необходимо быстро достичь и затем поддерживать необходимую концентрацию в плазме. У тяжелых пациентов, получающих CMS в/в, происходит медленное повышение плазменных концентраций активного колистина. Даже при использовании нагрузочной дозы CMS для достижения достаточных плазменных концентраций активного колистина может потребоваться несколько часов. Полимиксин В не применяется в виде пролекарства, в связи с чем можно использовать в/в дозу для более быстрого достижения плазменной концентрации, которая может быть эффективной. Кроме того, для CMS выбор дозы более сложен, так как ФК CMS и образующегося при его применении активного колистина характеризуется значительной вариабельностью у разных пациентов [42, 43]. Более того, у пациентов с нормальной функцией почек ($КК > 80$ мл/мин) невозможно с уверенностью достичь $C_{ss,avg}$ колистина в плазме, равной 2 мг/л, т.е. концентрации, которая считается обоснованной начальной целевой концентрацией в ситуации, когда МПК неизвестна (см. Раздел II) [6, 32, 33], даже в случае применения CMS в максимальных разрешенных дозах (см. Раздел VI) [6, 32]. На фармакокинетику полимиксина В функция почек не оказывает такого влияния, в связи с чем возможно достичь $C_{ss,avg}$ полимиксина В в плазме, равной 2 мг/л, при использовании разрешенных доз даже у пациентов с $КК > 80$ мл/мин (см. Раздел XI) [44–47].

Риск ОПП при применении полимиксина В ниже [48–54], хотя на результаты сравнительных исследований могли оказать влияние различия в их дизайне [8, 42, 43]. Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) исходно более труден для колистина из-за необходимости сбора образцов таким образом, чтобы минимизировать продолжающееся превращение CMS в колистин *in vitro*. Тем не менее CMS может быть предпочтительным препаратом для в/в терапии инфекций мочевых путей. Концентрация колистина в моче после введения CMS (выводится в основном через почки) может быть высокой из-за превращения CMS в колистин в мочевых путях [4, 43, 55, 56]. С другой стороны, полимиксин В выводится преимущественно за счет непочечных механизмов (средняя концентрация в моче 4%) [44].

Направления будущих исследований. Хотя проспективные РКИ, сравнивающие парентеральные полимиксин В и колистин, у пациентов с различными инфекциями вряд ли будут проведены, любые сравнительные наблюдательные данные помогут в дальнейшем определить различия в эффективности и токсичности между обоими полимиксинами. В частности, представляют интерес хорошо контролируемые сравнительные исследования безопасности и эффективности колистина в сравнении с полимиксином В.

Внутривенное применение колистина*

IV. Какова взаимосвязь между различными единицами дозирования CMS?

Рекомендация 8: Рекомендуется, чтобы в используемой документации и при выписке рецептов дозы CMS были указаны в виде международных единиц (МЕ) или миллиграммов активности основания колистина (CBA) в зависимости от официально используемой в конкретной стране маркировки. Учитывая международный характер данных рекомендаций, дозы в следующих разделах выражены в приблизительных эквивалентах обоих из указанных вариантов. Коэффициент пересчета: 1 млн МЕ эквивалентен примерно 33 мг CBA.

Резюме доказательных данных. Колистин применяется парентерально в форме неактивного пролекарства – CMS. В различных странах используются два подхода к маркировке флаконов с CMS для парентерального применения и для указания доз для пациентов. Оба подхода основаны на микробиологической оценке. Парентеральные препараты CMS, доступные в Европе и некоторых других странах мира, маркируются с указанием МЕ, в то время как флаконы с парентеральным CMS в Северной и Южной Америке и ряде других стран маркируются с указанием CBA.

Как отмечено ранее, 1 млн МЕ соответствует примерно 33 мг CBA и примерно 80 мг химической формы CMS [57]. В связи с этим очень важно, чтобы дозы химической формы CMS не указывались при назначении в миллиграммах [4]. При ознакомлении с научной литературой клиницисты должны четко понимать, где приведенные в миллиграммах дозы имеют отношение к CBA, а где к химической форме CMS. Согласованное глобальное представление доз колистина крайне важно для обеспечения безопасного и эффективного использования препарата [58].

Направления будущих исследований. Требуется скорейшее проведение процедуры международного согла-

* В Российской Федерации в настоящее время зарегистрирована только одна лекарственная форма – «порошок для приготовления раствора для ингаляций», с одним официальным показанием к применению – «лечение инфекций дыхательных путей, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, при муковисцидозе». Хотя клинико-фармакологические характеристики данной лекарственной формы не исключают возможность ее внутривенного введения, обращаем внимание, что в официально одобренной в РФ инструкции по применению данного препарата указан только ингаляционный путь, а парентеральное применение не предусмотрено.

сования с целью создания последовательного подхода к представлению всех доз в МЕ или в миллиграммах СВА.

V. Следует ли применять в/в нагрузочную дозу в начале терапии CMS?

Рекомендация 9: Рекомендуется начинать в/в терапию CMS с нагрузочной дозы 300 мг СВА (≈ 9 млн МЕ) с инфузией в течение 0,5–1 ч. и затем вводить первую поддерживающую дозу через 12–24 ч.

Резюме доказательных данных. После начала терапии CMS у пациентов в критическом состоянии происходит медленное повышение плазменных концентраций активного колистина на протяжении нескольких часов или даже дней [33, 59–61], хотя есть данные и о более быстром росте концентрации [62]. Такие вариации, вероятно, связаны с различиями в химическом составе (степень метансульфонирования) между разными торговыми наименованиями или партиями применяемого у пациентов CMS [63]. Ситуация с применением нагрузочной дозы была бы более оправдана для торгового наименования или партии с более медленной конверсией. К сожалению, нет возможности узнать реальную скорость *in vivo* конверсии препарата из конкретной партии. Влияние нагрузочной дозы на риск развития ОПП не определено [52, 54, 64]. Принимая во внимание необходимость своевременного введения антибиотика, терапевтическая польза от нагрузочной дозы может оправдать связанный с ней потенциальный риск ОПП [65–67]. Время введения поддерживающей дозы должно основываться на интервале для поддерживающей дозы (т.е. если у пациента колистин вводится каждые 12 ч., то поддерживающая доза должна быть введена через 12 ч.).

Направления будущих исследований. Необходимо больше данных для определения различий между отдельными торговыми наименованиями или партиями препарата в зависимости от степени метансульфонирования и скорости конверсии в активный колистин. Необходимы дополнительные данные по эффективности и безопасности применения нагрузочных доз.

VI. Какова должна быть начальная суточная поддерживающая доза CMS у пациентов с нормальной функцией почек?

Рекомендация 10: У пациента с нормальной функцией почек рекомендуемая суточная доза составляет 300–360 мг СВА (≈ 9 –10,9 млн МЕ), разделенная на два введения, с продолжительностью инфузии 0,5–1 ч. с 12-часовыми интервалами. Мониторинг функции почек и коррекция суточной дозы должны проводиться в соответствии с рекомендациями в Таблице 2.

Резюме доказательных данных. Определение начальной суточной поддерживающей дозы требует принятие во внимание целевой усредненной равновесной концентрации ($C_{ss,avg}$) колистина в плазме. На основании доклинических данных по ФК/ФД в отношении *P. aeruginosa* и *A. baumannii* на моделях инфекции бедра у мышей и ECV для *K. pneumoniae* [11, 12, 14, 29, 68], клинических данных по ФК/ТД, определяющих взаимосвязь между системным воздействием колистина в плазме и риском развития ОПП у пациентов [34–36], и тем фактом, что МПК изолятов часто неизвестна на

Таблица 2. Суточные дозы CMS^a

КК, мл/мин ^b	Суточная доза CMS для достижения $C_{ss,avg}$ колистина в плазме, равной 2 мг/л ^c	
	мг СВА/сут	млн МЕ/сут
0	130	3,95
От 5 до < 10	145	4,40
От 10 до < 20	160	4,85
От 20 до < 30	175	5,30
От 30 до < 40	195	5,90
От 40 до < 50	220	6,65
От 50 до < 60	245	7,40
От 60 до < 70	275	8,35
От 70 до < 80	300	9,00
От 80 до < 90	340	10,3
≥ 90	360	10,9

СВА – активность основания колистина; CMS – колистина метансульфонат; $C_{ss,avg}$ – усредненная равновесная концентрация в плазме.

^a Для достижения целевой $C_{ss,avg}$, равной 2 мг/л, у пациентов с узким окном КК.

^b Для расчета КК должна использоваться скорректированная масса тела.

^c Суточная доза вводится в виде двух доз с интервалом 12 ч.

момент начала терапии, предлагаемое целевое значение $C_{ss,avg}$ колистина в плазме составляет 2 мг/л [6, 32]. Данный целевой показатель может быть адекватным для терапии инфекций относительно доступных локализаций, вызванных микроорганизмами с МПК колистина ≤ 2 мг/л. Тем не менее важно признать, что на модели инфекции легких у мышей, вызванной *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, эффективность системной терапии была ниже, чем на модели инфекции бедра у мышей [29]. В связи с этим, согласно доклиническим данным, $C_{ss,avg}$ колистина в плазме = 2 мг/л при в/в введении может быть недостаточной для терапии инфекции легких у тяжелых пациентов, особенно при наличии возбудителей с повышенными значениями МПК [6, 29].

Суточные дозы CMS для достижения целевой $C_{ss,avg}$ колистина в плазме, равной 2 мг/л (Таблица 2), были предложены на основании анализа ФК данных, полученных у более 200 пациентов в критическом состоянии с различной функцией почек [6]. У пациентов с КК > 90 мл/мин максимальная доза, равная 360 мг СВА ($\approx 10,9$ млн МЕ) в сутки, была предложена в связи с ограниченным клиническим опытом в отношении частоты и влияния на ОПП при применении более высоких суточных доз. Даже при применении предложенных суточных доз у пациентов с КК > 90 мл/мин (Таблица 2) только у 30–40% ожидается достижение $C_{ss,avg}$ колистина в плазме ≥ 2 мг/л [6, 61], хотя почти у 80% может быть достигнута $C_{ss,avg} \geq 1$ мг/л [6].

Несмотря на то что алгоритмы дозирования на основании массы тела были предложены в качестве альтернативы в инструкции по применению в США, аналогично используемым в текущем РКИ колистина, ФК данные не поддерживают необходимость дозирования на основании массы тела.

Направления будущих исследований. Предложения по выбору доз в Таблице 2 требуют валидации в независимых исследованиях. В частности, эти рекомендуемые дозы необходимо сравнить с применявшимися ранее более низкими дозами для обеспечения соответствующего баланса между безопасностью и эффективностью. Необходимы исследования для определения оптимальной стратегии дозирования у пациентов с КК > 80 мл/мин.

VII. Следует ли корректировать поддерживающую суточную дозу CMS у пациентов с почечной недостаточностью?

Рекомендация 11: Рекомендуется коррекция дозы CMS у пациентов с почечной недостаточностью, как указано в Таблице 2.

Резюме доказательных данных. Клиренс колистина и, как следствие, $C_{ss,avg}$ колистина в плазме, достигаемая при применении суточной дозы CMS, зависят от функции почек [6, 33, 62].

Таким образом, суточная доза CMS для достижения целевой $C_{ss,avg}$ колистина в плазме (2 мг/л) должна корректироваться в зависимости от функции почек. Режимы дозирования для пациентов с различной функцией почек представлены в Таблице 2.

Суточная доза делится на два введения с интервалом 12 ч., при этом каждая доза вводится в течение 0,5–1 ч. Если у пациента со сниженной функцией почек суточная доза не была уменьшена, то существует более высокая вероятность того, что $C_{ss,avg}$ колистина в плазме превысит 2 мг/л. С одной стороны, это может привести к более высокой антибактериальной активности, а с другой стороны – к большей вероятности ОПП.

Направления будущих исследований. Несмотря на то что коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью является необходимой процедурой, точная информация о полученных концентрациях требует проведения ТЛМ. Необходимы исследования для поиска оптимального подхода к ТЛМ, включая определение групп пациентов, у которых проведение ТЛМ будет иметь наибольшее значение.

VIII. Оказывает ли влияние заместительная почечная терапия на выбор в/в режима дозирования CMS?

Рекомендация 12: Для достижения целевой $C_{ss,avg}$ колистина в плазме = 2 мг/л у пациента на периодическом гемодиализе (IHD) рекомендуется применять следующую схему дозирования: в день без диализа вводить дозу CMS = 130 мг СВА/сут ($\approx 3,95$ млн МЕ/сут). В день диализа вводить вспомогательную дозу CMS = 40 мг СВА ($\approx 1,2$ млн МЕ) или 50 мг СВА ($\approx 1,6$ млн МЕ) для 3- или 4-часового сеанса IHD соответственно. Если возможно, вводится вспомогательная доза дополнительно к основной (недиализной) суточной дозе при следующем введении после завершения сеанса диализа. Рекомендуется проведение сеансов диализа как можно позже в пределах интервала дозирования CMS, чтобы минимальное количество CMS и образованного колистина выводилось за счет диализа.

Рекомендация 13: Для достижения целевого показателя $C_{ss,avg}$ колистина в плазме = 2 мг/л у пациентов, находящихся на медленном низкоэффективном продлен-

ном гемодиализе (SLED), мы рекомендуем добавление 10% дозы CMS к исходной суточной дозе на каждый час SLED.

Рекомендация 14: Для достижения целевого показателя $C_{ss,avg}$ колистина в плазме = 2 мг/л у пациентов, находящихся на постоянной заместительной почечной терапии (CRRT), рекомендуется применять СВА в дозе 440 мг в сутки ($\approx 13,3$ млн МЕ/сут). Это составляет 200 мг СВА каждые 12 ч. ($\approx 6,5$ млн МЕ каждые 12 ч.).

Резюме доказательных данных. Колистин метансульфонат и образованный колистин активно выводятся при использовании заместительной почечной терапии; меньший объем информации доступен для SLED, чем для коротких форм IHD и CRRT [6, 33, 70–77]. Вспомогательные дозы CMS необходимы пациентам, находящимся на IHD и CRRT. При IHD, SLED и CRRT в течение каждого часа выводится примерно 10% колистина, что обуславливает необходимость восполнения 10% суточной дозы на каждый час применения данных методик. Так как продолжительность CRRT (24 ч.) больше, чем продолжительность SLED (обычно 8–10 ч.) и IHD (3–4 ч.), вспомогательные дозы различаются в зависимости от типа диализа. Наблюдаемый клиренс колистина и, как следствие, требуемые дозы CMS выше у пациентов на CRRT, чем у пациентов с нормальной функцией почек [6, 33, 76]. Были предложены детальные подходы к дозированию у пациентов на заместительной почечной терапии [6, 75, 76].

Для достижения целевой $C_{ss,avg}$ колистина в плазме = 2 мг/л у пациентов, находящихся на SLED, рекомендовано добавлять 10% к основной суточной дозе на каждый час SLED. В качестве иллюстрации приведем следующий практический пример [6] для пациента с ежедневным 10-часовым ночным сеансом SLED и получающего CMS каждые 12 ч.:

- у пациента с КК ≈ 0 мл/мин доза CMS представляла бы сумму исходной дозы CMS (доза СВА = 130 мг/сут [$\approx 3,95$ млн МЕ/сут], Таблица 2) + вспомогательная доза = 10% исходной дозы на каждый час $\times 10$ ч.;
- таким образом, для данного пациента, доза СВА составила бы 260 мг/сут ($\approx 7,9$ млн МЕ/сут); в подобном случае наиболее удобным и безопасным может быть назначение 130 мг СВА каждые 12 ч. ($\approx 3,9$ млн МЕ каждые 12 ч.).

Направления будущих исследований. Необходимы исследования по применению колистина у пациентов на SLED, в частности, в отношении определения влияния различных диализных мембран на выведение колистина. Предшествующие рекомендации о SLED были основаны на выборках небольшого размера по использованию средне- и высокопоточных фильтров. По всей видимости, при применении низкопоточных фильтров можно ожидать снижения выведения препарата.

Внутривенное применение полимиксина В*

IX. Следует ли применять в/в нагрузочную дозу при старте терапии полимиксином В?

Рекомендация 15: Рекомендуется применение нагрузочной дозы 2,0–2,5 мг/кг полимиксина В на основании общей массы тела (ОМТ) (эквивалентно 20000–25000 МЕ/кг) в течение одного часа.

Резюме доказательных данных. Популяционное ФК исследование у тяжелых пациентов показало, что при режиме дозирования 1,25 мг/кг (эквивалентно 12500 МЕ/кг) каждые 12 ч. достигаемые плазменные концентрации полимиксина В после первой дозы составляли \approx 56–70% от концентрации в равновесном состоянии [44]. При использовании моделирования методом Монте-Карло было установлено, что при нагрузочной дозе 2,0 мг/кг (эквивалентно 20000 МЕ/кг) показатели воздействия в день 1 достигли бы 76–94% от показателей воздействия в равновесном состоянии [44]. В настоящее время недостаточно данных в отношении клинической безопасности и эффективности стратегии применения нагрузочной дозы полимиксина В. Однако в одном исследовании не было обнаружено взаимосвязи между нагрузочными дозами полимиксина В или колистина и нефротоксичностью (скорректированное отношение рисков [сОР] 0,78, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,42–1,46). В этом исследовании 36 пациентов получали усредненную нагрузочную дозу полимиксина В $1,9 \pm 0,5$ мг/кг [54]. С другой стороны, хотя это не было статистически значимым, нагрузочные дозы чаще применялись у пациентов с нефротоксичностью в сравнении с пациентами без этого нежелательного явления (2 из 6 [33,3%] и 7 из 68 [10,3%] соответственно; $p = 0,15$) [78]. Несмотря на то что применение нагрузочной

* В официально одобренной в Российской Федерации инструкции по применению полимиксина В указана следующая информация относительно внутривенного режима дозирования:

Для взрослых и детей (старше одного года) с нормальной функцией почек суточная доза – 1,5–2,5 мг/кг (принимая во внимание, что 1 мг очищенного полимиксина В основания эквивалентен 10000 ЕД полимиксина В) в два введения с интервалом 12 ч.

Максимальная суточная доза не должна превышать 2,5 мг/кг. У детей младше одного года с нормальной функцией почек при необходимости суточная доза может быть увеличена до 4 мг/кг, которую делят на два введения с интервалом 12 ч.

У пациентов с нарушением функции почек дозу препарата уменьшают и увеличивают интервал между введениями в соответствии с клиренсом креатинина (для более подробной информации см. инструкцию по применению препарата).

Обращаем внимание, что в Международных согласительных рекомендациях по применению полимиксинов, в отличие от официально одобренной в РФ инструкции по применению препарата полимиксин В, предлагается использование нагрузочной дозы, рекомендуемые поддерживающие дозы несколько выше и подчеркивается отсутствие необходимости коррекции режима дозирования препарата в зависимости от функции почек.

зочной дозы у всех пациентов представляется обоснованным, приоритет следует отдать больным в критическом состоянии, например, с сепсисом или септическим шоком. Данные по ФК не подтверждают ограничение верхней границы абсолютной дозы (т.е. представленной в миллиграммах) у пациентов с ожирением. Тем не менее опыт применения однократной дозы \geq 200 мг ограничен [78, 79]. Связанные с инфузиями нежелательные явления (боль в грудной клетке, парестезии, головокружение, одышка и гипоксемия) встречались при этом с общей частотой 0,9% (95% ДИ 0,2–3,2), но могли быть выше при применении более высоких доз [78].

Направления будущих исследований. Необходимы дополнительные исследования для определения безопасности и эффективности режимов с высокой начальной дозой полимиксина В. Хотя уже сообщалось о применении у пациентов доз, превышающих 3 мг/кг (эквивалентно 30000 МЕ/кг) [44, 78], требуется больше данных о безопасности, а также клиническом и микробиологическом значении подобных режимов.

X. Какова рекомендуемая начальная суточная поддерживающая доза полимиксина В у пациентов с нормальной функцией почек?

Рекомендация 16: Рекомендуется у пациентов с тяжелыми инфекциями применять следующий режим дозирования полимиксина В: 1,25–1,5 мг/кг (эквивалентно 12500–15000 МЕ/кг общей массы тела) каждые 12 ч. в виде 1-часовой инфузии.

Резюме доказательных данных. Принимая во внимание, что целевые показатели ППК/МПК для гибели бактерий на уровне $1 \log_{10}$ для полимиксина В в отношении *K. pneumoniae* [30] в целом показывают хорошую согласованность с соответствующими значениями для колистина в отношении *P. aeruginosa* и *A. baumannii* в модели инфекции бедра у мышей [29], а также учитывая сопоставимые свободные фракции (т.е. \approx 0,50) полимиксина В [44] и колистина [6] в плазме, $C_{ss,avg} = 2$ мг/л рассматривается как адекватный целевой показатель при выборе режима дозирования полимиксина В. Данное целевое значение может быть пересмотрено по мере получения информации из доклинических исследований в отношении ФК/ФД взаимосвязей для грамотрицательных бактерий и по результатам клинических исследований в отношении ФК/ФД взаимосвязей применительно к нефротоксичности.

При использовании доз 2,5 и 3,0 мг/кг/сут (эквивалентно 25000 и 30000 МЕ/кг/сут соответственно) у 90% пациентов, по результатам моделирования методом Монте-Карло, ожидается достижение ППК полимиксина В при равновесном состоянии на уровне как минимум 44,3 и 53,1 мг \times ч/л соответственно [44], что отвечает показателям $C_{ss,avg} = 1,8$ и 2,2 мг/л соответственно. Таким образом, в отношении штаммов с МПК полимиксина В 2 мг/л предполагаемая вероятность достижения целевого ФК/ФД показателя для гибели бактерий (*P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *K. pneumoniae*) на уровне $1 \log_{10}$ в модели инфекции бедра у мышей [29, 30] составит более 90% при любой стратегии дозирования. Принимая во внимание упомянутые ранее проблемы с антибактериальной активностью системно при-

меняемых полимиксинов при инфекциях легких [29, 30], может быть необходимым достижение более высоких плазменных концентраций для адекватной антимикробной активности в различных очагах инфекции. Однако, в связи с отсутствием данных по клинической безопасности, поддерживающие дозы выше 3 мг/кг/сут (эквивалентно 30000 МЕ/кг/сут) на данный момент не могут быть рекомендованы. Целевое значение 2 мг/л рекомендуется даже для штаммов с МПК ниже 2 мг/л у пациентов с тяжелыми инфекциями [80]. К сожалению, в условиях обычной микробиологической лаборатории показатели МПК на данном этапе не могут быть определены с достаточной точностью, и целевое значение 2 мг/л, таким образом, представляется обоснованным во всех ситуациях.

Данные по ФК не подтверждают ограничение верхней абсолютной дозы у пациентов с высокой общей массой тела. Тем не менее опыт применения дозы ≥ 200 мг ограничен [78, 79], при этом безопасность терапии при использовании таких доз может снижаться.

Нет специфических рекомендаций в отношении продолжительности инфузий. Однако в недавнем ФК анализе, отражающем реальную практику использования полимиксина В, длительность введения препарата в диапазоне от 1 до 4 ч. была безопасна у большинства пациентов [44–46, 81]. Так как возможно потенциальное благоприятное влияние на нефротоксичность более высоких значений разницы пиковой и базальной концентраций [82], инфузии в течение 1 ч. могут быть предпочтительнее более длительного введения, если они хорошо переносятся пациентами.

Направления будущих исследований. Необходимы дополнительные исследования для определения безопасности и эффективности, связанных с применением оптимальных поддерживающих режимов дозирования полимиксина В.

XI. Следует ли корректировать поддерживающую суточную дозу полимиксина В у пациента с почечной недостаточностью?

Рекомендация 17: Не рекомендуется коррекция суточных поддерживающих доз полимиксина В у пациентов с почечной недостаточностью.

Резюме доказательных данных. Полимиксин В обладает значимым почечным клиренсом, и клинические ФК исследования показали, что клиренс полимиксина В не зависит от КК [44–47]. В связи с этим нет ФК обоснования для коррекции доз в соответствии с функцией почек. Уменьшение доз у пациентов со сниженным КК будет приводить к более низким концентрациям полимиксина В в плазме. Инструкция по применению полимиксина В рекомендует снижение дозы «в сторону уменьшения у лиц с почечной недостаточностью»; однако неясно, какие данные лежат в основе этой рекомендации [83]. Более свежие данные по ФК, а также лучшее понимание метаболизма полимиксина В в почках, опровергают эту рекомендацию. В случае проведения ненужной коррекции дозы у пациентов существует риск создания недостаточной концентрации препарата и клинической неэффективности. Клинические данные в литературе поддерживают это утверждение, поскольку

дозы $\leq 1,2$ мг/кг/сут (эквивалентно 12000 МЕ/кг/сут или ниже), которые часто применялись у пациентов с почечной недостаточностью, были связаны с более высокими показателями летальности [80].

Направления будущих исследований. Следует пересмотреть содержащуюся в инструкции по применению препарата информацию о коррекции доз при почечной недостаточности, так как она не поддерживается текущими данными по ФК. Более того, необходимо проведение более крупных ФК исследований у пациентов с почечной недостаточностью с целью валидации приведенных здесь рекомендаций.

XII. Оказывает ли влияние заместительная почечная терапия на выбор в/в режима дозирования полимиксина В?

Рекомендация 18: Не рекомендуется коррекция ни нагрузочной, ни поддерживающей доз у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии.

Резюме доказательных данных. Существует только два сообщения о ФК полимиксина В у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии, и в обоих случаях речь идет о CRRT. Первый отчет касается двух пациентов, получавших непрерывный веновенозный гемодиализ (CVVHD), а второй включает описание одного пациента, получавшего непрерывную веновенозную гемодиализацию (CVVHF) [84]. У первых двух пациентов CVVHD сопровождался общим клиренсом полимиксина В на уровне 5,6% и 12,2% [79]. У пациента на CVVHF клиренс полимиксина В составил только 5,0% [84]. Данный уровень элиминации аналогичен степени выведения через почки у пациентов в критическом состоянии, не получающих экстракорпоральную поддержку (медиана 4%, диапазон 1,0–17,4%) [44]. Хотя данные ограничены указанными тремя случаями, они предполагают, что CVVHD и CVVHF вряд ли приведут к выведению более чем $\approx 12\%$ общего объема полимиксина В, что одинаково с процентным показателем, обнаруживаемым в моче у пациентов на заместительной почечной терапии [44]. Таким образом, на основании данных по ФК, у пациентов, получающих указанные виды CRRT, коррекция дозы не требуется.

Клинические данные также предполагают, что снижение дозы у пациентов на CVVHD потенциально может привести к уменьшению показателей системного воздействия и увеличению риска неблагоприятного исхода [85]. Применение более высоких суточных доз было связано с меньшими показателями 30-дневной летальности ($p = 0,04$). Так, по результатам многофакторного анализа, общая суточная доза ≥ 200 мг (эквивалентно ≥ 2 млн МЕ) была связана с меньшими показателями 30-дневной летальности [85]. Таким образом, на основании ограниченного объема данных по ФК, снижение дозы у пациентов, получающих заместительную почечную терапию, не только не рекомендуется, но и может быть потенциально вредным.

На настоящий момент нет доступных данных по ФК полимиксина В у пациентов на периодической заместительной почечной терапии.

Направления будущих исследований. Нет данных в отношении применения полимиксина В у пациентов, по-

лучающих IHD и SLED, с минимальным объемом данных для CRRT. Необходимо скорейшее проведение более крупных ФК исследований для дальнейшего уточнения рекомендаций по дозированию.

XIII. Какова роль терапевтического лекарственного мониторинга для колистина и полимиксина В?

Рекомендация 19: Рекомендуется, когда это возможно, проведение ТЛМ и оптимизация режима дозирования для колистина и полимиксина В.

Резюме доказательных данных. Полимиксины обладают характеристиками, которые предполагают позитивное влияние проведения ТЛМ. Дозирование препарата не может быть адекватно оптимизировано с использованием только клинического наблюдения и алгоритма дозирования, особенно в ранний период терапии. На основании большего объема данных для колистина есть подтвержденная взаимосвязь между ФК/ФД показателями и антибактериальной активностью [29], а также риском ОПП [34–36]. Терапевтическое окно является очень узким, так как ФК/ФД показатели, необходимые для достижения оптимального антибактериального эффекта, перекрывают концентрации, связанные с повышенным риском ОПП [6]. И значимая вариабельность ФК между отдельными пациентами не может быть адекватно предсказана без проведения ТЛМ (подобная вариабельность значимо выше для в/в колистина, чем для полимиксина В) [6, 44, 61].

Данные о применении ТЛМ с целью подбора дозы CMS доступны для небольшого числа пациентов [86, 87], в хорошо спланированных исследованиях польза ТЛМ продемонстрирована не была [4]. В отношении колистина очень важно быть уверенным, что взятие образцов, обращение с ними и проведение анализа осуществляются должным образом с целью минимизации *ex vivo* конверсии CMS в колистин [33, 59]. Для колистина при взятии образцов крови непосредственно перед введением следующей дозы (когда концентрация CMS наименьшая) вероятность получения результатов с искусственно завышенными уровнями колистина минимальна, но полностью не исключается. Для полимиксина В взятие образцов, обращение с ними и анализ для ТЛМ значимо менее сложны, так как полимиксин В применяется в виде активной формы, а не пролекарства. Как было указано ранее, с применением ТЛМ целевая концентрация составляет 2 мг/л для чувствительных микроорганизмов, независимо от предоставленных клинической микробиологической лабораторией значений МПК.

Направления будущих исследований. ТЛМ в реальном времени во время терапии полимиксинами необходим для получения максимально точной, пациент-специфичной информации о ФК. Такие данные будут способствовать возможности оптимизации дозы на уровне отдельного пациента.

XIV. Какие стратегии могут быть применены с целью снижения частоты острого повреждения почек у пациентов, получающих терапию колистином или полимиксином В?

Рекомендация 20: Рекомендуется, когда это возможно, избегать совместного применения нефротоксич-

ных препаратов у пациентов, получающих колистин или полимиксин В (Сильная рекомендация, умеренное качество данных).

Примечание: Эта рекомендация изначально имела низкий уровень доказательности в связи с наблюдательным характером данных. Однако качество данных было повышено в связи с постоянно высокой силой эффекта совместного применения нефротоксичных препаратов и частотой ОПП без существенных угроз для достоверности данных.

Резюме доказательных данных. Несомненно, нефротоксичность является наиболее клинически значимым, приводящим к ограничению дозы, нежелательным явлением для полимиксинов. По данным литературы, частота нефротоксичности варьирует в широких пределах – от 0% до более чем 60% – в основном в связи с гетерогенностью популяции пациентов, различиями в определениях нефротоксичности, широким диапазоном применяемых доз полимиксинов, а также разной тяжестью заболевания и присутствием/отсутствием других разнообразных факторов риска у исследуемых пациентов [34, 36, 50, 54, 88–91]. Современные исследования, в которых обычно используются одобренные дозы и определения ОПП, указывают частоту ассоциированной нефротоксичности в пределах 20–50% для обоих полимиксинов [34, 36, 50, 54, 88–91].

Разные исследователи выделяют различные факторы риска, однако несколько распространенных факторов встречаются во многих публикациях. Пожилой возраст рассматривается как фактор риска в целом ряде анализов, хотя так называемый возрастной предел для повышенного риска не определен. Масса тела пациента, независимо от применяемой дозы, была расценена как фактор риска нефротоксичности и для колистина [88], и для полимиксина В [92]. Хронические сопутствующие заболевания и наличие гипоальбуминемии рассматриваются как факторы риска нефротоксичности [88, 92]. Несмотря на то что эти факторы могут помочь клиницистам определить пациентов с наибольшим риском ОПП на фоне терапии полимиксинами, они вряд ли являются модифицируемыми.

Сопутствующее применение нефротоксичных препаратов является важным фактором риска ОПП. Хотя использование многих нефротоксичных препаратов было определено как потенциальный фактор риска, только некоторые из них рассматриваются как модифицируемые. Терапия ингибиторами кальциневрина (например, такролимус), экстренное применение петлевых диуретиков и вазопрессоров – все они были связаны с ассоциированной с полимиксинами нефротоксичностью. Тем не менее часто их применения нельзя избежать. С другой стороны, риски в/в применения диагностических контрастных веществ, назначения нестероидных противовоспалительных препаратов, терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и/или применения нефротоксичных антибиотиков (особенно ванкомицина) должны оцениваться клиницистами, и по возможности этого следует избегать [93, 94]. Несмотря на то что комбинированная терапия колистином и ванкомицином сопровождалась синергизмом *in vitro* [95], и отдельные клинические

данные предполагают возможную клиническую пользу данной комбинации [93, 94], результаты ряда анализов, проведенных и с колистином [94, 96], и с полимиксином В [89], показали, что комбинированная терапия с ванкомицином является независимым предиктором ассоциированного с полимиксинами ОПП. В связи с этим, применения такой комбинации следует избегать. Кроме того, исследования показали, что совместное с полимиксинами применение рифампицина увеличивает риск нефротоксичности [90]. Сопутствующая терапия аминогликозидами также была признана в качестве независимого предиктора, ассоциированного с колистином ОПП [91].

Направления будущих исследований. Данные, свидетельствующие о роли в профилактике ОПП целенаправленного исключения применения описанных ранее нефротоксичных препаратов, отсутствуют. Такая информация могла бы усилить качество доказательной базы для данной рекомендации. Необходимы дальнейшие исследования для оценки безопасности и эффективности комбинированной терапии полимиксинами и аминогликозидами. Своевременный мониторинг функции почек является важнейшим аспектом в обнаружении ОПП, связанного с полимиксинами. В связи с этим, дальнейшие исследования биомаркеров, которые имели бы способность быстро реагировать на повреждение почек, были бы очень полезны для оптимизации на основании параметров токсикодинамики.

Рекомендация 21: Рекомендуется избегать применения доз колистина и полимиксина В, превышающих указанные в данных рекомендациях, в отсутствие возможности проведения ТЛМ (Рекомендация наилучшей практики).

Примечание: Данная рекомендация не была оценена по системе GRADE. Нет данных в отношении проверки этой стратегии. Более высокие дозы имеют теоретические преимущества, однако сравнительные данные по их безопасности и эффективности таковых отсутствуют в доступной на настоящий момент литературе. Кроме того, несмотря на то что увеличение или снижение дозы на основании ТЛМ является рациональным подходом с позиций ФК, ФД и ТД, нет данных по эффективности и безопасности подобной стратегии.

Резюме доказательных данных. Наиболее важным фактором риска, ассоциированного с полимиксинами ОПП, является величина системной экспозиции. Более высокие дозы CMS неизменно определяются в качестве фактора риска, при этом дозы СВА выше 5 мг/кг/сут (эквивалентно ≈ 152000 МЕ/кг/сут) рассматриваются как имеющие наибольший риск. Подобным образом была определена взаимосвязь с абсолютными дозами полимиксина В 150, 200 [97] и 250 [80] мг/сут или выше. Не удивительно, что равновесные концентрации в сыворотке колистина также были связаны с ОПП. Усредненные равновесные концентрации 1,9–2,3 мг/л были связаны с большей степенью токсичности, чем более низкие концентрации [35], в то время как базальные концентрации в день 3 равные 3,33 и 2,42 мг/л или выше были связаны с развитием ОПП в дни 7 и 14 соответственно [34]. Важно отметить, что в последнем исследовании из 26 пациентов, у которых базальные кон-

центрации колистина были выше 2,2 мг/л в день 3, 17 (65%) и 22 (85%), имели токсические проявления в дни 7 и 14 соответственно [34]. Данные исследования ФК/ФД сохраняют в силе положение о максимальной переносимой дозе, описанной в более ранних рекомендациях, и мы не рекомендовали бы применение дозировок, сопровождающихся более высокими показателями воздействия.

Направления будущих исследований. Необходимы расширенные исследования, которые бы оценили соотношение пользы и риска при различных режимах дозирования и стратегиях применения полимиксинов.

Рекомендация 22: В странах, где доступны оба препарата, рекомендуется отдавать предпочтение полимиксину В с целью ограничения частоты ассоциированного с полимиксинами ОПП (Слабая рекомендация, низкое качество данных).

Примечание: Данная рекомендация получила низкий уровень доказательности данных в связи с лежащими в ее основе наблюдательными исследованиями. Относительная сопоставимость опубликованных литературных данных и частота ОПП между двумя полимиксинами были приняты во внимание с целью повышения уровня качества доказательности. Тем не менее они были уравновешены некоторыми данными, которые не показали преимуществ безопасности терапии полимиксином В. Кроме того, сравнительные исследования также имели модифицирующие факторы, такие как различные дозы колистина и полимиксина В, используемые при сравнении ОПП. Рекомендации не может быть присвоен статус сильной до получения результатов проспективных исследований оптимизации доз с адекватной статистической мощностью.

Резюме доказательных данных. В 1980-х гг., когда полимиксины повторно появились в клинической практике, одной из основных причин предпочтительного применения колистина (а не полимиксина) было исторически сложившееся (основанное скорее на слухах) убеждение, что колистин является более безопасным с точки зрения нефротоксичности. Современные данные опровергают это утверждение. Более того, существует предположение о большей безопасности полимиксина В с точки зрения нефротоксичности. Результаты исследований на почечно-клеточных культурах [98] и у животных [99] позволили предположить, что полимиксин В и колистин обладают одинаковым токсическим воздействием на почки, что можно было бы объяснить их одинаковой химической структурой.

Тем не менее когда в шести доступных клинических исследованиях оценивалась сравнительная частота нефротоксичности между полимиксинами, в пяти из них отмечалось как минимум предположение о повышенной и/или более тяжелой нефротоксичности при применении колистина [48, 49, 52, 54, 98, 100]. Одно, ставшее исключением, исследование имело ограничение, связанное с небольшим числом участников (только 30 и 39 пациентов, получавших полимиксин В и CMS соответственно, были доступны для оценки ОПП) [48, 49, 50–52, 54]. Систематический обзор и метаанализ [53] резюмирует опубликованные данные исследований и позволяют предположить, что полимиксин В связан с

меньшей частотой развития ОПП. Таким образом, до получения новых данных клиницистам следует отдавать предпочтение полимиксину В с целью снижения риска ассоциированного с полимиксинами ОПП. Исключением может быть терапия инфекций мочевых путей, где CMS/колистин будут предпочтительными препаратами из-за ФК особенностей.

Направления будущих исследований. Основные области будущих приоритетных направлений включают проспективные сравнительные исследования, оценивающие частоту ОПП при оптимизации дозирования полимиксина, изучающие механизмы потенциальной дискордантной частоты токсичности между препаратами и определяющие различия оптимизированных режимов дозирования полимиксина в частоте нежелательных явлений, не связанных с нефротоксичностью, прежде всего, нейротоксичности. Кроме того, требуются дальнейшие исследования, сравнивающие нейротоксичность и гиперпигментацию кожи (т.е., потемнение кожи лица, ушей, шеи и верхней части грудной клетки и головы во время терапии [101]) при применении полимиксина В в сравнении с колистином.

Рекомендация 23: До получения новых данных не рекомендуется рутинное применение антиоксидантов в качестве основных средств для снижения ассоциированной с полимиксинами нефротоксичности (Слабая рекомендация, очень низкое качество данных).

Примечание: Качество доказательных данных было определено как низкое изначально, поскольку данные рандомизированных контролируемых и наблюдательных исследований, использованные для оценки, имели недостаточную статистическую мощность. Эти данные обладали множеством потенциальных причин снижения качества (риск систематической ошибки, несоответствия, косвенности, неточности и ошибки, связанные с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования) и поэтому были расценены как доказательства очень низкого качества. Рекомендация относилась к слабой, учитывая, что данные на животных моделях говорили в пользу протективного эффекта при отсутствии в целом риска вреда для пациента при назначении антиоксидантов.

Резюме доказательных данных. Отмечается возрастание интереса к использованию антиоксидантов, особенно аскорбиновой кислоты, принимая во внимание нефропротективный механизм у пациентов на терапии полимиксинами. Это связано с результатами доклинических наблюдений, показавших, что при обусловленной полимиксинами нефротоксичности окислительный стресс, связанный с активными формами кислорода, инициирует апоптоз почечных клеток. Данные исследований на животных моделях подтверждают протективную роль аскорбиновой кислоты: было показано, что ее применение может снижать апоптоз тканей почек и последующее повреждение канальцев [102].

Клинические данные о влиянии аскорбиновой кислоты на ограничение нефротоксического эффекта малочисленны и показывают противоречивые результаты. В одном исследовании [103] оценивалась частота нефротоксичности при использовании нового режима дозирования на основании последних данных по ФК. Хотя

это и не являлось основной целью анализа, но и двухфакторный (30% vs 67%, $p < 0,05$), и многофакторный (скорректированное отношение шансов [сОШ] 0,27; 95% ДИ 0,13–0,57) показали, что совместное применение аскорбиновой кислоты оказывало протективное действие в отношении нефротоксичности. С другой стороны, в небольшом рандомизированном клиническом исследовании, включившем 28 пациентов, не удалось достичь благоприятного эффекта от приема аскорбиновой кислоты в дозе 4 г/сут в отношении частоты нефротоксичности, ассоциированной с колистином [104]. В связи с этим, хотя это и представляется интересной опцией, текущие данные недостаточны для обоснования рекомендации в пользу рутинного применения аскорбиновой кислоты или других антиоксидантов для предупреждения ОПП, ассоциированного с полимиксинами.

Направления будущих исследований. Необходимы адекватно статистически спланированные и имеющие достаточный контроль исследования для оценки влияния аскорбиновой кислоты или других антиоксидантов на частоту и/или тяжесть ассоциированной с полимиксинами нефротоксичности.

XV. Если у пациента развивается ОПП на терапии колистином или полимиксинами В, следует ли снизить дозу?

Рекомендация 24: Рекомендуется в случае развития ОПП на терапии колистином снижение суточной дозы до соответствующей скорректированной в зависимости от функции почек дозировки для достижения $C_{ss,avg}$ колистина в плазме = 2 мг/л (Таблица 2).

Рекомендация 25: Не рекомендуется снижение дозы, за исключением рекомендаций по дозированию колистина в зависимости от функции почек, особенно у пациентов с ОПП, когда колистин или полимиксин В применяются для лечения жизнеугрожающей инфекции, инвазивной инфекции, или же когда этиологически значимый патоген имеет МПК выше 1 мг/л (Сильная рекомендация, низкое качество данных). Если МПК причинного возбудителя и/или патогенез инфекции предполагают, что достижение более низкой плазменной концентрации будет адекватным, следует рассмотреть возможность снижения дозы для достижения другой $C_{ss,avg}$ колистина (Рекомендация наилучшей практики).

Рекомендация 26: Рекомендуется рассмотреть замену терапии при развитии ОПП, если наличие инфекции сомнительно или доступны другие менее нефротоксичные препараты (Рекомендация наилучшей практики).

Резюме доказательных данных. Несмотря на то что клинические данные по ФК говорят в пользу коррекции дозы при ОПП для колистина, они не указывают на это в отношении полимиксина В [6, 44, 45]. Результаты исследований колистина указывают на значительное перекрытие «терапевтических» и «нефротоксических» концентраций полимиксина в плазме у пациентов с ОПП [34–36]. Также важно отметить, что ОПП может быть последствием непосредственно инфекции в случае неадекватной антимикробной терапии [105].

Обоснование рекомендации об отсутствии необходимости снижения доз полимиксина В в условиях нарушения функции почек связано с формированием очень

низких плазменных концентраций полимиксина В при использовании сниженных дозировок. Хотя снижение дозы вполне может снизить риск токсичности, это, с другой стороны, отрицательным образом скажется на эффективности терапии, что было показано в опубликованных исследованиях. В отношении полимиксина В есть данные, свидетельствующие о том, что более высокие дозы, даже в случае ОПП, улучшают исходы. В одном ретроспективном исследовании, включившем 276 пациентов, был показан низкий риск внутрибольничной летальности (сОШ 0,43; 95% ДИ 0,23–0,79; $p = 0,007$) у пациентов, получавших высокие дозы полимиксина В (200 мг/сут или более), несмотря на развитие средне-тяжелого или тяжелого повреждения почек, определяемого как увеличение креатинина сыворотки на $\geq 100\%$ от исходных значений или потребность в гемодиализе [97]. В более крупном многоцентровом проспективном когортном исследовании, включившем 410 пациентов, применение полимиксина В в дозе ≥ 150 мг/сут было связано со статистически незначимым протективным эффектом в отношении 30-дневной летальности (сОР 0,74; 95% ДИ 0,51–1,07; $p = 0,11$) у пациентов с ОПП в соответствии с критериями RIFLE [92].

У получающих комбинированную терапию клинически стабильных пациентов с менее тяжелыми инфекциями или у пациентов с инфекцией, вызванной патогенами с МПК 1 мг/л или ниже, следует снизить дозу колистина в случае развития ОПП. У таких пациентов, получающих колистин, может быть достигнута более низкая равновесная концентрация в плазме путем пропорциональной коррекции суточных доз (Таблица 2) или с помощью приведенного алгоритма дозирования [6]. Рекомендуется модифицировать дозу для получения равновесной концентрации равной 1,5 мг/л.

Для полимиксина В при аналогичном клиническом сценарии, как было описано выше для колистина, вероятно обосновано снижение дозы до нижнего порога, указанного в инструкции по применению. Доказательная база в пользу этой стратегии для полимиксина В и колистина в настоящее время отсутствует, но такой подход рассматривается как предпочтительный, так как вероятность достижения только субтерапевтических показателей воздействия препарата значительно снижается, а продолжающееся ухудшение функции почек может отрицательно повлиять на клинические исходы. Для принятия решения, продолжать или нет терапию полимиксинами у пациентов с ОПП и микробиологически неподтвержденной инфекцией, также следует использовать клиническую оценку. Потенциальная польза продолжения терапии должна быть соотнесена с возможными рисками ухудшения ОПП для каждого конкретного случая.

Направления будущих исследований. Несмотря на то что появляются исследования взаимосвязи между показателями воздействия колистина и полимиксина В и токсичностью, точный профиль ФК/ФД еще предстоит выяснить, поскольку он связан со сроками и началом нефротоксичности. Также необходимы данные по четким модификациям доз в условиях ОПП и оценки их влияния на прогрессирование и/или разрешение ОПП и клиническую эффективность.

Применение полимиксинов в комбинациях с другими АБ

По многим причинам комбинированная терапия может иметь преимущества. Во-первых, в настоящее время четко показано, что плазменные концентрации колистина являются субоптимальными у многих пациентов, даже в случае применения максимальных предусмотренных инструкцией доз [6, 33, 59–61]. Аналогичным образом концентрации полимиксина В в плазме крови пациентов, получающих даже максимальные предусмотренные инструкцией дозы, не всегда достаточны для достижения высокой клинической эффективности, например, при пневмонии [44]. Во-вторых, невозможно просто увеличить суточные дозы CMS или полимиксина В в связи с риском нефротоксичности [8, 52, 90]. В-третьих, появляющиеся новые данные, полученные на животных моделях инфекций легких, демонстрируют неудовлетворительный клинический ответ *in vivo* на полимиксина при монотерапии [29, 30]. Наконец, во всем мире отмечается рост резистентности к полимиксинам, по крайней мере у энтеробактерий, согласно недавно опубликованным данным о клинической неэффективности и возникновении резистентности на фоне монотерапии [106–109]. Учитывая сообщения о находящемся на мобильных генетических элементах генах, отвечающих за резистентность к колистину [16–18, 110, 111], и взаимосвязь между устойчивостью к колистину и повышенным риском внутрибольничной летальности [106], необходимы стратегии оптимизации применения полимиксинов, включая использование комбинированной терапии [41, 111–113]. Есть обоснование для комбинации полимиксинов с другими антибиотиками с учетом механизма действия. Так, повышение проницаемости клеточной мембраны при действии полимиксинов повышает активность антибиотиков, имеющих внутриклеточные мишени действия [109, 114–111].

К сожалению, опубликованные результаты сравнений комбинированной терапии и монотерапии сложны для интерпретации в связи с ограничениями во многих исследованиях [117, 118]. Первый тип таких ограничений связан с характеристиками популяции пациентов в критическом состоянии, у которых развиваются инфекции, вызванные резистентными к карбапенемам грамотрицательными бактериями. Это, как правило, сложные пациенты с предсуществующими фоновыми заболеваниями, у которых имеют место исключительно высокая частота неэффективности терапии и летальности, независимо от связанного с самой инфекцией исхода. Так как основной исход во многих анализах был представлен летальностью от всех причин, определение эффективности комбинированной терапии в сравнении с монотерапией на основании этого исхода затруднительно. Кроме того, у пациентов, которым требуется терапия полимиксинами, часто имеет место задержка начала адекватной антибиотикотерапии, что может ограничить клинический эффект применяемых стратегий лечения. Более того, найти данные, сравнивающие монотерапию и комбинированную терапию, где минимизировано воздействие сопутствующей антибиотикотерапии, нереально, так как находящиеся в критическом состоянии пациенты

часто получают эмпирическую терапию в отношении сопутствующих инфекций с использованием целого ряда антимикробных препаратов. Некоторые из этих антибиотиков, такие как ванкомицин, лишены собственной активности против грамотрицательных патогенов, но демонстрируют синергизм с полимиксинами *in vitro* в связи с изменениями на уровне клеточной стенки и мембраны [94]. Это может привести к потенциальному сценарию, когда пациенты в группе так называемой монотерапии могут не получать в действительности режим терапии одним препаратом. Другой характеристикой, делающей эти данные трудными для интерпретации, является частое объединение вместе различных типов резистентных к карбапенемам микроорганизмов. Предполагается, что все устойчивые к карбапенемам возбудители, классифицированные дихотомически в соответствии с пограничными значениями МПК, идентичны и будут одинаково отвечать на терапию, независимо от механизма резистентности и конкретного показателя МПК, однако маловероятно, что события будут развиваться именно так.

Кроме того, несмотря на то что последние исследования были инициированы с целью изучения терапии оптимизированными дозами полимиксинов, большинство имеющихся к настоящему времени публикаций не описывают дозирование полимиксинов или препаратов для комбинированной терапии, включают случаи применения субоптимальных доз полимиксинов, и/или не указывают четко на коррекцию дозировок в зависимости от функции почек или значений МПК полимиксинов и/или других антибиотиков, применявшихся в режимах комбинированной терапии. Это еще более осложняется тем фактом, что в подавляющем большинстве предшествующих исследований комбинированной терапии применялся колистин, а не полимиксин В, последний из которых имеет более благоприятный и предсказуемый профиль ФК. Большинство анализов являются ретроспективными наблюдательными исследованиями, которые имеют неустранимые недостатки (например, искажение результатов в зависимости от показания), что затрудняет четкую интерпретацию данных [117].

Наконец, очень важно учитывать локализацию инфекций. В то время как в большинстве клинических исследований с CRE оценивались инфекции кровотока, в большей части исследований с карбапенеморезистентными *A. baumannii* (CRAB) и карбапенеморезистентными *P. aeruginosa* (CRPA) изучалась пневмония. Применяемые парентерально полимиксины показали меньшую эффективность в модели инфекции легких у мышей в сравнении с моделями инфекции бедра [29, 30]. Таким образом, несмотря на то что приведенные ниже клинические данные направлены на попытку создания доказательной базы выбора монотерапии полимиксинами или их комбинации с другими антибиотиками, включение в исследования различных клинических форм инфекций затрудняет интерпретацию результатов.

В данном разделе описаны опубликованные доказательные данные по монотерапии полимиксинами в сравнении с комбинированной терапией для трех возбудителей: CRE, CRAB и CRPA. При этом рассмотрены доказательные данные в отношении двух сценариев комбинированной терапии. При первом полимиксины

комбинируются с препаратом, к которому возбудитель инфекции *in vitro* чувствителен. При втором полимиксины комбинируются с препаратом, к которому возбудитель инфекции не чувствителен *in vitro*.

Важно отметить, что эксперты, принимавшие участие в создании данных рекомендаций, не пришли к единодушному выводу по вопросам комбинированной терапии. Это связано с целым рядом факторов, включая ограничения опубликованных исследований, отсутствие четких клинических данных и оценки соотношения рисков/пользы для комбинированной терапии в сравнении с монотерапией. В связи с этим авторами было принято решение провести голосование по рекомендациям с P27 по P32, некоторые эксперты от голосования воздержались. В отдельных случаях рекомендации были обозначены экспертной группой как «рекомендации наилучшей практики», в частности, в ситуациях, когда эти рекомендации либо не соответствуют уже опубликованным данным, либо недостаточно информации, полученной в рамках РКИ, и рекомендации представляют лишь мнение большинства членов группы экспертов.

Рекомендации 27–32 не предназначены для использования в качестве рекомендаций для выбора оптимальной терапии устойчивых к карбапенемам микроорганизмов и не советуют преимущественное использование терапии на основе полимиксина для этих возбудителей. Эти рекомендации в большей степени касаются сценариев, когда врач уже решил использовать терапию на основе полимиксина и пытается сделать выбор между монотерапией и комбинированной терапией.

XVI. Следует ли использовать монотерапию или комбинированную терапию с полимиксином В или колистином для лечения пациентов с инфекциями, вызванными CRE?

Рекомендация 27: Для лечения инвазивных инфекций, вызванных CRE, мы рекомендуем применение полимиксина В или колистина в комбинации с одним или более дополнительными препаратами, в отношении которых возбудитель демонстрирует МПК, указывающую на чувствительность (Сильная рекомендация, очень низкое качество данных; группа экспертов проголосовала 14–1 в пользу комбинированной терапии).

Примечание: Качество доказательных данных изначально было низким, учитывая наблюдательный характер исследований. Затем качество было снижено до очень низкого по двум причинам. Во-первых, результаты в пользу комбинированной терапии были противоречивыми. Хотя несколько исследований показали благоприятное влияние комбинированной терапии на летальность, другие не смогли показать этого, а наиболее современные данные предполагают, что такая польза может быть ограничена только тяжелыми пациентами. Во-вторых, хотя исследования этих комбинаций включали колистин в качестве потенциальной терапии, не все комбинированные режимы были на нём основаны, что затрудняет определение точной роли комбинированной терапии с использованием полимиксинов из других комбинированных схем лечения.

Рекомендация 28: Если второй активный препарат, к которому на основании МПК чувствителен этиологи-

чески значимый штамм CRE, недоступен, мы рекомендуем использовать полимиксин В или колистин в комбинации со вторым и/или третьим препаратом, к которому возбудитель *in vitro* нечувствителен (например, карбапенем), но предполагается наличие синергизма с полимиксинами. Предпочтение следует отдать препарату с наименьшей МПК относительно пограничного значения для категории «чувствительный» (Рекомендация наилучшей практики; группа экспертов проголосовала 14–1 в пользу комбинированной терапии).

Резюме доказательных данных. По всей видимости, наиболее убедительные доказательства в поддержку комбинированной терапии полимиксинами получены по результатам серии ретроспективных наблюдательных исследований, оценивавших исходы у пациентов, получавших комбинированную или монотерапию инфекций кровотока, вызванных продуцирующими карбапенемазы (в основном КРС) штаммами *Enterobacteriaceae* [119–122].

Два важных результата требуют комментария. Во-первых, комбинированная терапия в каждом из детально описанных здесь исследований определялась как дополнительное назначение препарата, к которому чувствителен этиологически значимый патоген в соответствии со значением МПК. Во-вторых, модели мультивариантного анализа оценивающие «комбинированную терапию», также включали пациентов, получавших режимы без применения полимиксинов. Также необходимо отметить, что нет опубликованных результатов адекватно спланированных РКИ для оценки того, превосходит ли терапия полимиксинами (полимиксин В или колистин) в комбинации с другим активным препаратом монотерапию полимиксином В или колистином при инфекции, вызванной CRE.

Два небольших исследования предположили пользу комбинированной терапии при инфекциях кровотока, вызванных CRE [119, 120]. Хотя оба исследования имели ограничение по числу пациентов, они показали существование однозначной взаимосвязи между комбинированной терапией и выживаемостью (ассоциированная с инфекцией летальность – 0/20 [0%] vs 7/15 [47%], $p = 0,001$; 28-дневная летальность по всем причинам – 2/15 [13%] vs 11/19 [57%], $p = 0,01$, для пациентов, получающих комбинированную терапию и монотерапию соответственно). Взаимосвязь режимов комбинированной терапии с выживаемостью оставалась статистически значимой при проведении мультивариантного анализа (ОШ 0,07; 95% ДИ 0,009–0,71). Анализ [123] лечения 125 пациентов с инфекциями кровотока, вызванными КРС-продуцирующим *K. pneumoniae*, подтвердил эти результаты: комбинированная терапия колистин + меропенем + тигециклин была независимо связана с выживаемостью (ОШ 0,11; 95% ДИ 0,02–0,69), в сравнении с монотерапией. В дальнейшем эти результаты были подтверждены в рамках двух крупных когортных исследований [121, 124], включавших пациентов с инфекциями, вызванными карбапенемазопродуцирующими штаммами энтеробактерий, в которых монотерапия (в сравнении с комбинированной терапией) была связана с более высоким риском летального исхода при мультивариантном анализе. Необходимо отметить, что эти два когортных ис-

следования подчеркнули потенциальное преимущество комбинации колистина и меропенема в случае, если МПК меропенема была ≤ 8 мг/л [121]. Интересно, что недавно полученные результаты исследования INCREMENT [122], которое включило 437 пациентов с инфекциями кровотока, вызванными CRE, позволили предположить, что истинная польза комбинированной терапии может быть ограничена пациентами с более тяжелым течением заболевания. В этом анализе комбинированная терапия была связана с меньшей летальностью в сравнении с монотерапией в подгруппе с высоким баллом при оценке вероятности летального исхода (30 [48%] из 63 vs 64 [62%] из 103; скорректированное отношение рисков (сОР) 0,56; 95% ДИ 0,34–0,91), что не было отмечено в подгруппе с низким баллом при оценке вероятности летального исхода (17 [24%] из 72 vs 21 [20%] из 105; скорректированное отношение шансов (сОШ) 1,21; 95% ДИ 0,56–2,56; $p = 0,62$). Важно отметить, что в большинстве случаев имели место инфекции кровотока.

На основании доступных литературных данных группа экспертов рекомендует при применении полимиксинов для лечения инвазивных инфекций, вызванных CRE, использовать один или более дополнительных препаратов с *in vitro* активностью в отношении возбудителя. Обоснование этой рекомендации базируется на доступных наблюдательных данных, предполагающих меньшую летальность в случае комбинированной терапии, а также опасениях в отношении развития резистентности при использовании монотерапии. Необходимо отметить, что ни одно из упомянутых выше исследований не оценивало влияние режимов комбинированной терапии на развитие резистентности к полимиксинам, при этом в них использовались старые критерии интерпретации чувствительности к меропенему, которые в настоящее время изменены EUCAST/CLSI [12, 15].

Было проведено несколько исследований, в которых оценивалось влияние комбинированной терапии, включающей второй препарат, к которому был нечувствителен возбудитель, на исходы у пациентов с инвазивными инфекциями, вызванными CRE. По всей видимости, наилучшим подтверждением потенциальной пользы такой стратегии могут быть недавно опубликованные результаты РКИ, где сравнивалась монотерапия колистином и комбинация колистина и меропенема для лечения резистентных к карбапенемам грамотрицательных патогенов [125]. В этом исследовании только у девяти (2%) пациентов изоляты имели МПК меропенема ≤ 8 мг/л. Показатели клинической неэффективности и 28-дневной летальности были ниже у пациентов, получавших комбинацию колистина и меропенема, в сравнении с монотерапией колистином (неэффективность – 18/39 [46%] vs 23/34 [68%]; $p = 0,19$; 28-дневная летальность – 21% vs 35%; $p = 0,24$), однако статистически значимых различий достигнуто не было [125]. В связи с недостатком данных четко разрешающих проблему CRE и ранее упомянутых вопросов/ограничений при монотерапии, мы рекомендуем в случае, если нет доступного *in vitro* активного в отношении причинного возбудителя препарата, назначить в комбинации с полимиксином второй и/или третий препарат, к которому возбудитель нечув-

ствителен *in vitro*. Принимая во внимание недостаток данных, эта рекомендация была отнесена к категории «Рекомендация наилучшей практики».

Направления будущих исследований. В настоящее время во втором проходящем сейчас РКИ сравнивается монотерапия колистином и комбинированная терапия при лечении инвазивных инфекций, вызванных резистентными к карбапенемам грамотрицательными патогенами (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01597973?term=NCT01597973&rank=1>). Данные этого исследования должны помочь в обозначении роли комбинированной терапии при лечении инфекций CRE. Более того, принимая во внимание потенциальные преимущества полимиксина В над колистином, необходимы клинические данные, оценивающие влияние комбинированных режимов терапии на основе полимиксина В. Будущие исследования должны также оценить роль локализации инфекции в достижении эффективности комбинированной терапии.

XVII. Следует ли использовать монотерапию или комбинированную терапию с полимиксином В или колистином для лечения пациентов с инфекциями, вызванными CRAB?

Рекомендация 29: Для лечения инвазивных инфекций, вызванных CRAB, мы рекомендуем применение полимиксина В или колистина в комбинации с одним или более дополнительными препаратами, в отношении которых возбудитель демонстрирует МПК, указывающую на чувствительность (Рекомендация наилучшей практики; группа экспертов проголосовала 10–5 в пользу комбинированной терапии).

Рекомендация 30: Если второй активный препарат, к которому на основании МПК чувствителен этиологически значимый штамм CRAB, недоступен, мы рекомендуем использовать полимиксин В или колистин в виде монотерапии (Слабая рекомендация, умеренное качество данных; группа экспертов проголосовала 8–7 в пользу монотерапии).

Примечание: Изначально качество доказательных данных для этой рекомендации было обозначено как «высокое» на основании упомянутых ранее РКИ. Однако окончательно оно было определено как «умеренное» в связи с открытым дизайном РКИ, применением «нецелевых» режимов терапии и относительно низким числом пациентов в исследованиях с применением рифампина и фосфомицина. Сила рекомендации указана как «слабая», в связи с разделением мнений в группе экспертов по поводу оптимального ведения таких пациентов, методологических ограничений исследований, отсутствием терапевтического лекарственного мониторинга для оптимизации концентрации полимиксина и проблем с дозированием в исследовании с рифампином.

Резюме доказательных данных. Возможно, больше, чем для любого другого микроорганизма, упомянутого в этих рекомендациях, ретроспективные литературные данные о CRAB касательно комбинированной терапии в сравнении с монотерапией практически не поддаются интерпретации из-за несоответствия нозологий, плохо описанной процедуры дозирования и отсутствия ясности в отношении времени старта терапии (и далее вре-

мени до адекватной терапии). Кроме того, опубликованные в литературе данные часто не вносят ясность в отношении того, имеет ли место инфекция или колонизация, так как очаг инфекции часто описывается, например, как «респираторный» без четкого объяснения, каким образом была диагностирована инфекция. Как уже обсуждалось ранее, учитывая тяжесть состояния исследуемых пациентов и отсутствие четкого определения инфекции, первичная конечная точка оценки летальности (от всех причин, внутрибольничная или 30-дневная) является субоптимальной, так как существует большое число сопутствующих рисков летального исхода. В этих исследованиях часто непонятно, когда случай смерти однозначно связан с исследуемой инфекцией.

Таким образом, рассмотренные в этом разделе исследования ограничены тремя рандомизированными открытыми исследованиями, которые сравнивали применение колистина или второго препарата, к которому был нечувствителен возбудитель, включая рифампин, фосфомицин или меропенем [125–137]. Некоторые штаммы в исследованиях с рифампином и фосфомицином были расценены как чувствительные к этим препаратам. Однако применительно к данным рекомендациям группа экспертов приняла решение расценить данные изоляты как нечувствительные в связи с отсутствием общепринятых подходов к определению чувствительности к этим препаратам для ацинетобактера, а также с отсутствием стратегий оптимизации доз для данных препаратов [126, 127]. В настоящее время нет проспективных рандомизированных исследований, в которых изучались бы комбинации полимиксинов с препаратами, в отношении которых этиологически значимый патоген был бы *in vitro* чувствителен согласно значениям МПК. Таким образом, нет клинических данных, оценивающих комбинированную терапию полимиксинами и вторым активным *in vitro* препаратом, в связи с чем категория «Рекомендация наилучшей практики» для использования этой стратегии экстраполирована из результатов исследований в отношении CRE. Три РКИ сравнивали монотерапию и комбинированную терапию с включением препарата, в отношении которого возбудитель был нечувствительным.

Первым из трех открытых РКИ, сравнивающих комбинации препаратов с монотерапией, было проспективное рандомизированное исследование [126], включившее 210 пациентов, получавших колистин или колистин + рифампин для терапии жизнеугрожающих инфекций, вызванных MDR штаммами *A. baumannii*. Для колистина не применялась нагрузочная доза, и максимальная поддерживающая суточная доза была ниже рекомендуемой в настоящее время. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 либо в группу монотерапии колистином – 2 млн МЕ каждые 8 ч. в/в, либо в группу колистин + рифампин 600 мг каждые 12 ч. в/в. МПК колистина была $\leq 0,5$ мг/л для всех штаммов на момент включения пациентов в исследование. Этот анализ позволил сделать вывод, что 30-дневная летальность была одинакова между группами комбинированной терапии и монотерапии (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,46–1,69; $p = 0,71$), несмотря на значимо более высокие показатели микробиологической эффективности у пациентов, получавших комбинацию колистина с рифампином ($p = 0,034$).

Ни у одного из пациентов в данном исследовании не было выделено устойчивых к колистину штаммов. Такие показатели более высокой микробиологической эффективности соответствуют и результатам небольшого рандомизированного исследования ($n = 43$), в котором сравнивалась терапия колистином и комбинацией колистина с рифампином, где время до эрадикации возбудителя было ниже в группе колистин + рифампин в сравнении с монотерапией колистином (3,1 vs 4,5 дней; $p = 0,029$) [128]. Важно подчеркнуть, что, хотя рифампин и демонстрирует синергизм с полимиксинами *in vitro*, для него характерен целый ряд субоптимальных фармакологических характеристик. Помимо проблемы лекарственных взаимодействий, связанных с индукцией метаболизма лекарственных средств, рифампин ассоциирован с нежелательными лекарственными реакциями, включая гепатотоксичность. В одном из исследований [126] была отмечена статистически незначимая более высокая частота гепатотоксичности на терапии колистин + рифампин (20,8% в группе колистин + рифампин vs 11,9% в группе колистина; $p = 0,13$). В действительности 10 пациентам в группе комбинированной терапии потребовалась отмена терапии рифампином в связи с этим нежелательным явлением. В открытых исследованиях у пациентов, получающих формально «монотерапию», трудно избежать применения препаратов, которые могут обеспечить пользу при сочетании с полимиксинами. В качестве примера: около 70% пациентов в группах монотерапии и комбинированной терапии получали и другие антибиотики, не учитывавшиеся при анализе результатов, включая меропенем (чаще назначался при монотерапии, чем в группе комбинированной терапии [15,9% vs 3,9%, соответственно]).

В другом открытом проспективном рандомизированном исследовании у 94 пациентов с инфекциями, вызванными CARB, участники были рандомизированы в группы монотерапии колистином и комбинации колистин + фосфомицин [127]. Некоторые пациенты в обеих группах получали другие антибиотики; например, 17,0% и 8,5% пациентов в группах монотерапии и комбинированной терапии соответственно получали карбапенемы. Не было отмечено значимых различий между группами монотерапии и комбинированной терапии в показателях связанной с инфекцией летальности (23,1% vs 16,3%; $p = 0,507$), или летальности от всех причин (57,4% vs 46,8%; $p = 0,41$). Следует отметить, что микробиологическая эффективность в первые 72 ч. (65,7% vs 78,8%; $p = 0,028$) и к концу лечения (84,5% vs 100%; $p = 0,023$) чаще отмечалась в группе комбинированной терапии.

В недавно проведенном крупнейшем на настоящий момент РКИ (исследование AIDA) [125] сравнивалась монотерапия колистином с комбинацией колистина (9 млн МЕ или 300 мг СВА/сут) и высокой дозы меропенема в виде продленной инфузии для лечения инфекции, вызванной резистентными к карбапенемам грамотрицательными патогенами. Хотя в данное исследование были включены штаммы CRE и резистентные к карбапенемам изоляты *P. aeruginosa*, у 312 из 406 включенных пациентов (77%) были выделены штаммы CARB.

Не было отмечено значимого различия в частоте клинической неэффективности или 28-дневной летальности между группами монотерапии и комбинированной терапии во всей когорте (156/198 [79%] vs 152/208 [73%]; $p = 0,17$ для клинической неэффективности; 43% vs 45%; $p = 0,78$ для 28-дневной летальности) или в подгруппе пациентов с инфекциями *A. baumannii* (125/151 [83%] vs 81%; $p = 0,64$ для клинической неэффективности; 46% vs 52%; $p = 0,40$ для летальности). В общей сложности у 94% пациентов в этом исследовании имела место бактериемия или пневмония с почти равномерным распределением между ними. Важно отметить, что не было также значимого различия между группами в частоте обнаружения резистентности к колистину в клинических образцах ко дню 28 (6% для монотерапии vs 5% для комбинированной терапии; $p = 0,77$) или микробиологической неэффективности (31% для монотерапии vs 35% для комбинированной терапии; $p = 0,49$).

Подводя итог, можно сделать вывод, что имеющиеся данные, сравнивающие монотерапию с комбинированной терапией, не свидетельствуют об однозначной пользе добавления второго препарата, к которому возбудитель является нечувствительным. Таким образом, рекомендация, основанная на доказательных данных, говорит в пользу монотерапии. Имели место существенные дебаты и разногласия по поводу этой рекомендации среди членов группы экспертов. Многие участники выразили опасения, что даже несмотря на то что клинические данные не говорят в пользу комбинированной терапии, ограничения по ФК/ФД параметрам полимиксинов и развитие резистентности представляют серьезные проблемы. Небольшое число пациентов и большой процент участников с пневмонией в исследованиях с рифампином и фосфомицином, равно как и ограничения исследования AIDA (т.е., открытый дизайн, большое число пациентов, получавших лечение в связи с пневмонией и низкие баллы по шкале SOFA), были причинами того, что многие члены экспертной группы проголосовали за комбинированную терапию. Тем не менее результаты финального голосования были в пользу монотерапии.

Направления будущих исследований. Проходящее в настоящее время двойное слепое РКИ поможет пролить свет на роль комбинаций в терапии грамотрицательных инфекций, включая вызванных CRAB. Необходимы клинические данные, оценивающие влияние комбинаций на основе полимиксина В. Будущие исследования должны также быть нацелены на изучение влияния локализации инфекционного процесса на относительную эффективность комбинированной терапии в сравнении с монотерапией.

XVIII. Следует ли использовать монотерапию или комбинированную терапию с полимиксином В или колистином для лечения пациентов с инфекциями, вызванными CRPA?

Рекомендация 31: Для лечения инвазивных инфекций, вызванных CRPA, рекомендуется применение полимиксина В или колистина в комбинации с одним или более дополнительными препаратами, в отношении которых возбудитель демонстрирует МПК, указывающую

на чувствительность (Рекомендация наилучшей практики; группа экспертов проголосовала 14–1 в пользу комбинированной терапии).

Рекомендация 32: Если недоступен второй активный препарат, к которому на основании МПК чувствителен этиологически значимый штамм CRPA, рекомендуется использовать полимиксин В или колистин в комбинации со вторым и/или третьим препаратом, к которому нечувствителен возбудитель (карбапенем). Предпочтение следует отдать препарату с наименьшей МПК относительно пограничного значения для категории «чувствительный» (Рекомендация наилучшей практики; группа экспертов проголосовала 11–4 в пользу комбинированной терапии).

Резюме доказательных данных. Очень небольшой объем данных имел отношение к сравнительным исходам при монотерапии полимиксинами и комбинированной терапии инфекций, вызванных MDR/XDR штаммами *P. aeruginosa*. Основным ограничением доступных в литературе данных является их ретроспективный и наблюдательный характер, и тот факт, что при анализе штаммы *P. aeruginosa* часто объединялись с другими устойчивыми к карбапенемам изолятами. Таким образом, многие исследования трудны для интерпретации в отношении оценки независимого влияния комбинированной терапии с полимиксинами на инфекции, вызванные *P. aeruginosa*. Данный раздел включает только те анализы, которые специально сфокусированы на исходах инфекций, обусловленных *P. aeruginosa*.

В одноцентровом ретроспективном исследовании, включившем 74 пациента с НП, вызванной MDR штаммами *P. aeruginosa*, которые получали терапию полимиксином В, не было статистически достоверного различия в частоте клинического излечения между пациентами, получавшими комбинацию полимиксина В с другим препаратом (чаще имипенем), и пациентами, получавшими монотерапию полимиксином В (14/28 [50%] vs 21/46 [46%]; $p = 0,71$) [129]. В дополнительном ретроспективном одноцентровом исследовании из 258 пациентов с подтвержденными инфекциями (чаще пневмония), вызванными MDR штаммами грамотрицательных патогенов, частота клинического излечения при инфекции *P. aeruginosa* на монотерапии колистином и комбинированной терапии колистин + меропенем, колистин + пиперациллин/тазобактам, колистин + ампициллин/сульбактам или колистин + другие препараты составила 75,0% (9/12), 85,7% (24/28), 60% (6/10), 100% (1/1) и 64,7% (11/17) соответственно [130]. В ретроспективном многоцентровом исследовании среди 89 пациентов с онкологическими заболеваниями и инфекцией *P. aeruginosa* (в основном пневмония) только 15 получали терапию колистином (17%). Смертельные исходы имели место у 3 из 8 пациентов (37,5%), получавших монотерапию колистином, и у 4 из 7 пациентов (57,1%), получавших комбинацию колистина с другим препаратом, чаще с бета-лактамами ($p = 0,8$) [131]. В многоцентровом ретроспективном исследовании [132] авторы сравнивали полимиксин В в комбинации с другими препаратами и монотерапию полимиксином В для лечения инфекцией, вызванных *A. baumannii* и *P. aeruginosa* (в основном респираторные инфекции) у 101 пациента

в критическом состоянии. Большинство инфекций были вызваны *A. baumannii* (83 [82,2%]) и только 18 (17,8%) были обусловлены *P. aeruginosa*. В целом, 3 из 18 пациентов с инфекциями *P. aeruginosa* получали комбинированную терапию, все они выжили; 14 из 15 пациентов, получавших монотерапию полимиксином В, умерли в пределах 30 дней ($p = 0,005$) [132].

Были опубликованы результаты одноцентрового ретроспективного когортного исследования у 34 пациентов с инфекциями костей и суставов, вызванными MDR штаммами *P. aeruginosa*; у 15 пациентов (44,1%) были инфекции искусственных суставов и у 19 (55,9%) был остеоартрит. Пациенты получали антибиотики в/в в течение 6 недель [133]. Комбинированная терапия (в основном колистин + бета-лактамы) была связана с более высокими показателями излечения в сравнении с монотерапией колистином или бета-лактамом (11/15 [73,3%] vs 6/19 [31,6%] соответственно; $p = 0,016$) [133]. Наконец, было проведено одноцентровое проспективное исследование [134] у 91 пациента с инфекциями (наиболее часто пневмония и инфекции мочевых путей), вызванными чувствительными к колистину штаммами *P. aeruginosa*, которые получали терапию колистином. Не было отмечено взаимосвязи между получающими монотерапию или комбинированную терапию и показателями клинической неэффективности и летальности [134].

Небольшое число дискордантных результатов, в большинстве случаев ретроспективных, и несоответствия в отношении других препаратов, включаемых в комбинированные схемы, не позволяют сделать однозначный вывод относительно комбинированной терапии инфекции *P. aeruginosa* с использованием полимиксина в сравнении с монотерапией. До тех пор пока не появятся дополнительные данные, группа экспертов рекомендует использовать полимиксинами для лечения инвазивных инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, в комбинации с одним или несколькими дополнительными препаратами, в отношении которых возбудитель демонстрирует показатели МПК, указывающие на чувствительность. Обоснование данной рекомендации базируется на экстраполяции доступных доказательных данных в отношении CRE и потенциального риска клинической неэффективности или возникновения резистентности при использовании монотерапии. Если нет доступных препаратов, к которым чувствителен возбудитель, следует использовать дополнительные препараты, к которым на основании значений МПК возбудитель нечувствителен, при этом предпочтение следует отдать препарату с наименьшей МПК относительно пограничного значения.

Направления будущих исследований. Необходимы дополнительные данные, даже наблюдательного характера, оценивающие исходы монотерапии полимиксинами в сравнении с комбинированной терапией для MDR/XDR штаммов *P. aeruginosa*. Исследователи должны предоставить четкое описание дозировок полимиксинов, других применяемых антимикробных препаратов, а также показатели чувствительности возбудителя к антибиотикам, включенным в схемы лечения для конкретного штамма. В рамках будущих исследований также следует рассмотреть влияние локализа-

ции инфекции на относительную эффективность комбинированной терапии.

XIX. Следует ли использовать ингаляционные полимиксины у пациентов с НП/ВАП, и если да, то какой из препаратов предпочтительнее?

Рекомендация 33: У пациентов, которым требуется в/в терапия полимиксинами в связи с подозреваемой или подтвержденной НП/ВАП, вызванной XDR штаммами грамотрицательных бактерий, мы рекомендуем вспомогательную ингаляционную терапию полимиксинами (Слабая рекомендация, низкое качество данных).

Рекомендация 34: Для ингаляционной терапии полимиксинами рекомендованными препаратами являются и колистин, и полимиксин В (Слабая рекомендация, очень низкое качество данных).

Резюме доказательных данных. Было проведено РКИ, сравнивающее эмпирическую ингаляционную терапию CMS с плацебо [135]. Пациенты были рандомизированы в группы терапии, в первой из которой применялся изотонический раствор для ингаляций в объеме 4 мл, а во второй – CMS в дозе эквивалентной 75 мг активности основания колистина, восстановленный в 4 мл изотонического раствора для ингаляций, который сразу же вводился с помощью струйного или ультразвукового небулайзера в течение 10 мин. или до опорожнения контейнера с раствором [135]. Режим и продолжительность терапии системными антибиотиком(ами) выбирались лечащим врачом пациента. В данном исследовании не было продемонстрировано благоприятного влияния на клиническое излечение или летальность дополнительного ингаляционного применения CMS [135]. Второе РКИ было проведено среди 149 взрослых пациентов в критическом состоянии, у которых имела место ВАП, вызванная грамотрицательными патогенами [136]. Пациенты были рандомизированы в группы терапии, в первой из которых участники получали 4 млн МЕ ингаляционного CMS через небулайзер в течение 30 мин. 3 раза в сутки в дополнение к в/в введению меропенема в дозе 1 г 3 раза в сутки, во второй группе пациенты получали CMS в/в в виде нагрузочной дозы 9 млн МЕ с последующим введением 4,5 млн МЕ 2 раза в течение 24 ч. в дополнение к в/в введению меропенема в дозе 1 г 3 раза в сутки. Частота клинического излечения была 67,1% в группе ингаляционной терапии и 72% в группе в/в терапии ($p = 0,59$). При назначении в виде монотерапии или в комбинации, ингаляционный CMS был сравним по эффективности с в/в режимом. Пациенты в группе ингаляционной терапии имели значимо меньшую частоту острой почечной недостаточности [136]. С другой стороны, проведенный в 2015 г. метаанализ обнаружил улучшение клинического ответа (ОШ 1,57; 95% ДИ 1,14–2,15) со снижением показателей летальности (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,51–1,01) при вспомогательной ингаляционной терапии CMS. Единственным плюсом дополнительного ингаляционного применения полимиксинов являлась более высокая частота эрадикации возбудителя [137]. После этого метаанализа было опубликовано только одно ретроспективное когортное исследование у пациентов педиатрического профиля, которое выявило те же самые результаты в отношении клинического ответа [138].

Большинство включенных в метаанализ исследований были сфокусированы на MDR патогенах, преимущественно *Pseudomonas*, *Acinetobacter* и CRE [137]. В большинстве случаев выделялись резистентные к карбапенемам или чувствительные только к колистину штаммы. Во многих случаях ингаляционные полимиксины добавлялись только после получения результатов культурального исследования. В связи с этим ранняя эффективная эмпирическая антимикробная терапия, которая является критически важной для благоприятных исходов НП/ВАП, могла быть неадекватной даже среди пациентов, получавших полимиксины ингаляционно.

Предполагается, что колистин при в/в введении может рассматриваться для применения у пациентов с пневмонией, вызванной XDR штаммами. Плохие результаты при использовании более низкой в/в дозы и большая частота нефротоксичности при применении более высоких доз [139], проблемы с безопасностью, когда для комбинированной терапии используются другие нефротоксичные препараты, а также плохой ответ на терапию полимиксинами в доклинических исследованиях на модели инфекции легких у мышей – все эти факторы говорят в пользу рассмотрения ингаляционного введения полимиксинов в дополнение к в/в терапии полимиксинами. Применение ингаляционного CMS, в основном в виде монотерапии без какой-либо в/в терапии, в отношении всех случаев ВАП, вызванной XDR штаммами *Pseudomonas* и *Acinetobacter*, сопровождалось одинаковыми результатами в сравнении с в/в терапией [140]. Увеличение нефротоксичности сложно для детекции в рамках метаанализа [137], поскольку во всех исследованиях не исключалось использование в/в колистина в различных дозах в дополнение к ингаляционному введению, но совокупная частота возникновения нефротоксичности была высокой в большинстве исследований. Более свежие исследования, включая недавно проведенный метаанализ ингаляционного применения CMS, а также ретроспективный обзор, сравнивающий 95 хирургических пациентов в критическом состоянии, у которых была диагностирована ВАП, вызванная *A. baumannii*, поддерживают идею о том, что ингаляционный CMS может быть менее нефротоксичен и обеспечивать сходные клинические результаты в сравнении с применяемым в/в CMS [141]. Стоит упомянуть систематический обзор, в котором комбинация ингаляционного и в/в CMS превосходила монотерапию в/в CMS в отношении выживаемости и клинического излечения при лечении пневмонии, вызванной *A. baumannii*, у тяжелых пациентов [142, 143]. Эти рекомендации в значимой степени основаны на фармакологических показателях.

В большинстве исследований типа «случай-контроль», а также в РКИ [135, 136] применялся CMS. Не было проведено прямых сравнений CMS и полимиксина В и, по всей видимости, они обладают одинаковым нежелательными явлениями, которые в основном представлены бронхоспазмом. Важно отметить, что было высказано предположение о том, что ингаляционная терапия CMS может иметь значимое целевое преимущество над в/в. Очень высокие концентрации активного колистина в ЖВА были отмечены после

ингаляционного введения CMS у пациентов в критическом состоянии. Концентрации колистина в ЖВА после ингаляционного введения (от 9,53 до 1137 мг/л) оказались намного выше таковых в плазме (от 0,15 до 0,73 мг/л) после в/в введения CMS [146]. Как правило, 9% дозы CMS достигает альвеол [146]. Уровни колистина, которые достигаются в альвеолярной жидкости в конце 8-часового интервала дозирования, могут быть ниже МПК для MDR патогенов, что увеличивает риск неэффективности [147]. Тем не менее было показано, что колистин связывается с секреторным муцином в мокроте или эпителиальным муцином, который выстилает дыхательные пути, что может снижать антибактериальную эффективность ингаляционно или в/в применяемого колистина [148]. Более того, основной проблемой является фактическая доставка препарата в составе аэрозоля [149]. Экспериментальные исследования показали значимую вариабельность в количестве препарата, который депонируется на альвеолярном уровне у пациентов на искусственной вентиляции [150]. Опрос показал, что 30% врачей отделений интенсивной терапии в Европе и Франции применяли ингаляционные антибиотики как минимум один раз в два месяца [151]. Однако большинство из них не изменяли настройки аппарата ИВЛ для оптимизации доставки антибиотика до уровня альвеол. В связи с этим оптимизация параметров вентиляции и возможностей генератора аэрозоля, вероятно, сыграла гораздо большую роль в клиническом ответе в исследованиях, в которых использовались полимиксины.

Важно отметить, что ESCMID недавно опубликовало документ по применению антибиотиков с помощью небулайзера у взрослых, находящихся на инвазивной механической вентиляции [152]. В целом указанный документ рекомендует избегать применения антибиотиков с помощью небулайзера в клинической практике в связи со слабым уровнем доказательности в отношении их эффективности и высокой вероятностью недооценки риска нежелательных явлений (в частности осложнений со стороны дыхательной системы). Так, в документе ESCMID предлагается избегать рутинного добавления антибиотиков, вводимых с помощью небулайзера, таких как колистин, к обычной в/в антибиотикотерапии, которая уже включает в себя в/в колистин для лечения ВАП, вызванной резистентными патогенами.

Тем не менее авторы согласительных рекомендаций по применению полимиксинов решили более высоко оценить потенциальную пользу дополнительной ингаляционной терапии полимиксинами, которая перевешивала потенциальные риски. Они включают в себя более высокую оценку данных рандомизированных контролируемых исследований у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей, вызванными XDR штаммами грамотрицательных бактерий, у которых был проведен курс в/в терапии полимиксинами, имели место высокие показатели летальности и клинической неэффективности. Несмотря на то что существуют проблемы с безопасностью и плохое качество доказательных данных в отношении ингаляционной терапии полимиксинами, авторы рекомендаций считают, что потенциальная польза перевешивает возможные риски, что лежит в основе рекомендации.

Направления будущих исследований. Необходимы проспективные клинические исследования, оценивающие вспомогательную ингаляционную терапию полимиксинами в дополнение к в/в терапии. Необходимы фармакокинетические и ФК/ФД исследования при инфекции легких с использованием ингаляционной терапии, вспомогательной аэрозольной терапией в комбинации с в/в терапией полимиксинами и вспомогательной аэрозольной терапией в комбинации с в/в полимиксинами и с другими в/в антибиотиками. Также необходимы сравнительные исследования между ингаляционным применением полимиксина В и колистина.

Инtrateкальное и интравентрикулярное введение полимиксинов

XX. Следует ли рассмотреть инtrateкальное и интравентрикулярное введение полимиксинов при менингите или вентрикулите?

Рекомендация 35: Интравентрикулярное (ИВТ) или инtrateкальное (ИТК) введение полимиксинов в дозах 125000 МЕ CMS ($\approx 4,1$ мг СВА) или 5 мг (50000 МЕ) полимиксина В в сутки с сопутствующим в/в полимиксином рекомендовано при вентрикулите или менингите, вызванном MDR и XDR штаммами грамотрицательных патогенов.

Рекомендация 36: В связи с ограниченным опытом применения полимиксина В, CMS является предпочтительным препаратом для ИВТ и ИТК введения.

Резюме доказательных данных. Нозокомиальные вентрикулит и менингит встречаются все чаще, в связи с увеличением частоты нейрохирургических манипуляций. Наиболее частыми возбудителями являются стафилококки, а также MDR и XDR штаммы грамотрицательных патогенов (*A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*) в зависимости от локальных эпидемиологических данных [153, 154]. Терапевтическое лечение становится все более сложным из-за растущей частоты выделения MDR штаммов, а в некоторых случаях колистин или полимиксин В являются единственными доступными антимикробными препаратами, активными в отношении возбудителей менингита [155]. Колистин обладает ограниченной способностью к проникновению в спинномозговую жидкость (СМЖ), при этом только 5% от уровня колистина в плазме обнаруживается в СМЖ после в/в введения [156]. В случае менингита были отмечены повышенные концентрации колистина в СМЖ (34–67% от уровней колистина в сыворотке) после в/в введения, однако концентрации колистина в СМЖ на уровне лишь 0,5 мг/л были получены в присутствии менингита, предполагая потенциально субтерапевтические концентрации колистина в СМЖ после в/в введения [157]. Тем не менее ИВТ введение колистина у девяти нейрохирургических пациентов с инфекциями, вызванными XDR штаммами грамотрицательных бактерий, привело к достижению расчетных равновесных концентраций колистина в СМЖ в диапазоне от 3,0 до 12,2 мг/л; у восьми пациентов, которым CMS вводился ИВТ в дозах 60000–125000 МЕ (соответствует 1,8–4,1 мг СВА) в сутки, базальные концентрации в СМЖ находились в пределах

2,0 и 9,7 мг/л [158]. Таким образом, полученные концентрации в СМЖ у этих пациентов постоянно превышали пограничное значение МПК колистина = 2 мг/л, при этом клиренс колистина в СМЖ зависел от количества дренированной СМЖ. Очевидно, что введение SMS непосредственно в СМЖ приводит к концентрациям колистина, которые невозможно безопасно получить только при в/в введении. Информация о фармакокинетике полимиксина В в СМЖ отсутствует.

Было показано превосходство комбинированного лечения с в/в и ИВТ терапией колистином с большим потенциалом эрадикации грамотрицательных патогенов в СМЖ без признаков накопления препарата с течением времени [159]. Доза полимиксина для интравентрикулярного введения разводится в 3–4 мл изотонического раствора и вводится после удаления равного объема СМЖ. После введения полимиксина желудочковый дренаж промывается 2 мл изотонического раствора, чтобы минимизировать дозу, оставшуюся в дренаже, и вводится через внешний желудочковый дренаж, который зажат в течение 1 ч. Интратекально полимиксин вводится через поясничный дренаж [160]. Рекомендованная Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) и Американским обществом по инфекционным болезням (IDSA) суточная доза колистина для ИВТ/ИТК введения составляет 125000 МЕ (\approx 4,1 мг СВА) [57, 153], в то время как полимиксина В – 50000 МЕ для взрослых, согласно рекомендациям IDSA [153].

Был проведен систематический обзор доказательных данных в отношении клинической эффективности и безопасности ИВТ или ИТК введения колистина [159–176]. В общей сложности было включено 234 случая нозокомиального грамотрицательного вентикулита или менингита, в отношении которых применялось ИВТ или ИТК введение колистина или полимиксина В. Интравентрикулярный или ИТК колистин применялся в 87% случаев, в то время как полимиксин В – в оставшихся 13%. В большинстве случаев (90%) ИВТ/ИТК полимиксины вводились один раз в сутки. Монотерапия ИВТ/ИТК полимиксинами имела место в 24 случаях, в то время как в остальных ситуациях назначался целый ряд других парентеральных антибиотиков (включая полимиксины). Медиана дозы SMS, вводимой ИВТ или ИТК, была равна 125000 МЕ (\approx 4,1 мг СВА) в сутки, в то время как для полимиксина В она составляла 50000 МЕ (5 мг) в сутки со средней продолжительностью 18 дней. В случае вентикулита антимикробные препараты вводились через вентрикулярный дренаж с последующим его закрытием на 60 минут. Благоприятные исходы были отмечены в 85% случаев: 144 из 167 случаев (86%), вызванных *A. baumannii*, 39 из 46 (85%), вызванных *P. aeruginosa*, и 17 из 21 (81%), вызванных *K. pneumoniae*. Токсические проявления имели место в 16 случаях (7%), представленные в большинстве своем химическим вентикулитом или менингитом – 2 и 9 случаев соответственно. Судороги были отмечены в 3 случаях, онемение конечностей – в 2 и синдром конского хвоста – в 1 случае [159–161].

Направления будущих исследований. Существует исключительная необходимость в получении любых данных, даже наблюдательных по своему характеру, оценивающих ИВТ и ИТК введение полимиксинов с целью совершенствования рекомендаций, приведенных в этом разделе.

Заключение

В силу практически полного отказа от применения полимиксинов в клинической практике с 1990-х гг. длительное время вопросы устойчивости к колистину оставались вне поля зрения клинических микробиологов. В отдельных случаях устойчивость к колистину рассматривалась как дополнительный дифференциальный признак, используемый для видовой идентификации микроорганизмов. Ренессанс препаратов группы полимиксинов наступил в начале второго десятилетия 21 века, когда проблема PDR и XDR вышла за пределы понятия «единичный клинический случай» и приобрела реальные очертания, в результате чего полимиксины получили статус жизнеспасающих препаратов.

В России, по данным ресурса AMRmap [177], первые случаи устойчивости *P. aeruginosa* к колистину регистрировались еще в середине 2000-х гг. В дальнейшем одновременно со снижением доли *P. aeruginosa* в этиологической структуре возбудителей госпитальных инфекций и увеличением доли энтеробактерий и *Acinetobacter* spp. с 2011 г. стали регистрироваться первые случаи устойчивости к колистину среди представителей порядка Enterobacteriales и у *A. baumannii*. Между тем, доля нозокомиальных штаммов *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, устойчивых к полимиксинам, остается в России достаточно низкой [181, 182]. С 2010 г. число колистино-резистентных изолятов энтеробактерий в российских стационарах начало прогрессивно увеличиваться и в 2016 г. составляло 6,3%. До 2013 г. все случаи устойчивости к полимиксинам у энтеробактерий были связаны с мутациями хромосомных генов. Первое упоминание о выявлении плазмидной устойчивости к полимиксинам в России имело место в рамках глобального эпидемиологического исследования SENTRY [183]. По данным исследования МАРАФОН, в период 2015–2016 гг. плазмидно-детерминированная устойчивость к полимиксинам регистрировалась в отдельных случаях. Интересно отметить, что случаи выявления *mcr-1* позитивных изолятов были зарегистрированы как при госпитальных инфекциях, так и во внебольничной среде [179], в том числе и среди клонов высокого эпидемиологического риска [180], что указывает на высокую вероятность распространения штаммов с плазмидными механизмами устойчивости в госпитальной среде, а также подтверждает общемировой тренд к широкому распространению подобных изолятов во внебольничных условиях [16]. Это позволяет ожидать существенного увеличения числа подобных изолятов в России в будущем, что требует повышения доступности диагностических средств для выявления устойчивости к полимиксинам.

Литература

- Li J., Nation R.L., Turnidge J.D., Milne R.W., Coulthard K., Rayner C.R., et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis.* 2006;9:589-601. DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70580-1
- Lim L.M., Ly N., Anderson D., Yang J.C., Macander L., Jarkowski A. 3rd, et al. Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamics, and dosing. *Pharmacotherapy.* 2010;12:1279-1291. DOI: 10.1592/phco.30.12.1279
- Nation R.L., Li J., Turnidge J.D. The urgent need for clear and accurate information on the polymyxins. *Clin Infect Dis.* 2013;11:1656-1657. DOI: 10.1093/cid/cit522
- Nation R.L., Li J., Cars O., Couet W., Dudley M.N., Kaye K.S., et al. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. *Lancet Infect Dis.* 2015;2:225-234. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70850-3
- Onufrak N.J., Rao G.G., Forrest A., Pogue J.M., Scheetz M.H., Nation R.L., et al. Critical need for clarity in polymyxin B dosing. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(5). pii:e00208-17. DOI: 10.1128/AAC.00208-17
- Nation R.L., Garonzik S.M., Thamlikitkul V., Giamarellos-Bourboulis E.J., Forrest A., Paterson D.L., et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically ill patients. *Clin Infect Dis.* 2017;5:565-571. DOI: 10.1093/cid/ciw839
- Pogue J.M., Ortwin J.K., Kaye K.S. Optimal usage of colistin: are we any closer? *Clin Infect Dis.* 2015;12:1778-1780. DOI: 10.1093/cid/civ723
- Zavascki A.P., Nation R.L. Nephrotoxicity of polymyxins: is there any difference between colistimethate and polymyxin B? *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(3). pii:e02319-16. DOI: 10.1128/AAC.02319-16
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E., Kunz R., Falck-Ytter Y., Alonso-Coello P., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;7650:924-926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD
- ISO. Clinical laboratory testing and *in vitro* diagnostic test systems – susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices – Part 1: Reference method for testing the *in vitro* activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases. ISO 20776-1:2006.
- EUCAST. Recommendations for MIC determination of Colistin (polymyxin E) as recommended by the joint CLSI-EUCAST Polymyxin Breakpoints Working Group. EUCAST, 2016. Available at: www.eucast.org/ast_of_bacteria/guidance_documents/. Accessed January 24, 2019.
- CLSI. Available at: <https://clsi.org/media/1700/clsi-news-winter-2016.pdf>. Accessed January 24, 2019.
- Hindler J.A., Humphries R.M. Colistin MIC variability by method for contemporary clinical isolates of multidrug-resistant gram-negative bacilli. *J Clin Microbiol.* 2013;51(6):1678-1684. DOI: 10.1128/JCM.03385-12.14
- CLSI. M100-S27. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: 26th Informational Supplement. Wayne, PA: CLSI; 2017.
- EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.1. 2017. Available at: www.eucast.org/clinical_breakpoints/. Accessed January 24, 2019.
- Liu Y.Y., Wang Y., Walsh T.R., Yi L.X., Zhang R., Spencer J., et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis.* 2016;2:161-168. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7
- Mediavilla J.R., Patrawalla A., Chen L., Chavda K.D., Mathema B., Vinnard C., et al. Colistin- and carbapenem-resistant *Escherichia coli* harboring mcr-1 and bla_{NDM-5}, causing a complicated urinary tract infection in a patient from the United States. *MBio.* 2016;7(4). pii:e01191-16. DOI: 10.1128/mBio.01191-16
- McGann P., Snesrud E., Maybank R., Corey B., Ong A.C., Clifford R., et al. *Escherichia coli* harboring mcr-1 and bla_{CTX-M} on a novel IncF plasmid: first report of mcr-1 in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;7:4420-4421. DOI: 10.1128/AAC.01103-16
- Li J., Rayner C.R., Nation R.L., Owen R.J., Spelman D., Tan K.E., et al. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;9:2946-2950. DOI: 10.1128/AAC.00103-06
- Tsuiji B.T., Landersdorfer C.B., Lenhard J.R., Cheah S.E., Thamlikitkul V., Rao G.G., et al. Paradoxical effect of polymyxin B: high drug exposure amplifies resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;7:3913-3920. DOI: 10.1128/AAC.02831-15
- Tam V.H., Schilling A.N., Vo G., Kabbara S., Kwa A.L., Wiederhold N.P., et al. Pharmacodynamics of polymyxin B against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;9:3624-3630. DOI: 10.1128/AAC.49.9.3624-3630.2005
- Bergen P.J., Li J., Nation R.L., Turnidge J.D., Coulthard K., Milne R.W. Comparison of once-, twice- and thrice-daily dosing of colistin on antibacterial effect and emergence of resistance: studies with *Pseudomonas aeruginosa* in an *in vitro* pharmacodynamic model. *J Antimicrob Chemother.* 2008;3:636-642. DOI: 10.1093/jac/dkm511
- Ly N.S., Yang J., Bulitta J.B., Tsuiji B.T. Impact of two-component regulatory systems PhoP-PhoQ and PmrA-PmrB on colistin pharmacodynamics in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;6:3453-3456. DOI: 10.1128/AAC.06380-11
- Bulman Z.P., Satlin M.J., Chen L., Kreiswirth B.N., Shin B.S., Walsh T.J., et al. New polymyxin B dosing strategies to fortify old allies in the war against KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(4). pii: e02023-16. DOI: 10.1128/AAC.02023-16
- Deris Z.Z., Yu H.H., Davis K., Soon R.L., Jacob J., Ku C.K., et al. The combination of colistin and doripenem is synergistic against *Klebsiella pneumoniae* at multiple inocula and suppresses colistin resistance in an *in vitro* pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;10:5103-5112. DOI: 10.1128/AAC.01064-12
- Bergen P.J., Bulitta J.B., Forrest A., Tsuiji B.T., Li J., Nation R.L. Pharmacokinetic/pharmacodynamic investigation of colistin against *Pseudomonas aeruginosa* using an *in vitro* model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;9:3783-3789. DOI: 10.1128/AAC.00903-09
- Khan D.D., Friberg L.E., Nielsen E.I. A pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK/PD) model based on *in vitro* time-kill data predicts the *in vivo* PK/PD index of colistin. *J Antimicrob Chemother.* 2016;7:1881-1884. DOI: 10.1093/jac/dkw057
- Hengzhuang W., Wu H., Ciofu O., Song Z., Høiby N. *In vivo* pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistin and imipenem in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(5):2683-2690. DOI: 10.1128/AAC.06486-11
- Cheah S.E., Wang J., Nguyen V.T., Turnidge J.D., Li J., Nation R.L. New pharmacokinetic/pharmacodynamic studies of systemically administered colistin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in mouse thigh and lung infection

- models: smaller response in lung infection. *J Antimicrob Chemother.* 2015;12:3291-3297. DOI: 10.1093/jac/dkv267
30. Landersdorfer C.B., Wang J., Wirth V., Chen K., Kaye K.S., Tsuji B.T. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of systemically administered polymyxin B against *Klebsiella pneumoniae* in mouse thigh and lung infection models. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(2):462-468. DOI: 10.1093/jac/dkx409
 31. Sader H.S., Rhomberg P.R., Farrell D.J., Jones R.N. Differences in potency and categorical agreement between colistin and polymyxin B when testing 15,377 clinical strains collected worldwide. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015;4:379-381. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.08.013
 32. Nation R.L., Garonzik S.M., Li J., Thamlikitkul V., Giamarellos-Bourboulis E.J., Paterson D.L., et al. Updated US and European dose recommendations for intravenous colistin: how do they perform? *Clin Infect Dis.* 2016;5:552-558. DOI: 10.1093/cid/civ964
 33. Garonzik S.M., Li J., Thamlikitkul V., Paterson D.L., Shoham S., Jacob J., et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;7:3284-3294. DOI: 10.1128/AAC.01733-10
 34. Sorli L., Luque S., Grau S., Berenguer N., Segura C., Montero M.M., et al. Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: a prospective observational cohort study. *BMC Infect Dis.* 2013;13:380. DOI: 10.1186/1471-2334-13-380
 35. Forrest A., Garonzik S.M., Thamlikitkul V., Giamarellos-Bourboulis E.J., Paterson D.L., Li J., et al. Pharmacokinetic/toxicodynamic analysis of colistin-associated acute kidney injury in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(11). pii:e01367-17. DOI: 10.1128/AAC.01367-17
 36. Horcajada J.P., Sorli L., Luque S., Benito N., Segura C., Campillo N., et al. Validation of a colistin plasma concentration breakpoint as a predictor of nephrotoxicity in patients treated with colistin methanesulfonate. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;6:725-727. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.08.020
 37. Mouton R.W., Muller A.E., Canton R., Giske C., Kahlmeter G., Turnidge J. MIC-based dose adjustment: facts and fables. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(3):564-568. DOI: 10.1093/jac/dkx427
 38. Forrest A., Silveira F.P., Thamlikitkul V., Garonzik S.M., Mandragos K., Shoham S., et al. Toxicodynamics for colistin-associated changes in creatinine clearance. *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2014*, Washington, DC, 2014.
 39. Lakota E.A., Landersdorfer C.B., Nation R.L., Li J., Kaye K.S., Rao G.G., et al. Personalizing polymyxin B dosing using an adaptive feedback control algorithm. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(7):e00483-18. DOI: 10.1128/AAC.00483-18
 40. Bulitta J.B., Yang J.C., Yohann L., Ly N.S., Brown S.V., D'Hondt R.E., et al. Attenuation of colistin bactericidal activity by high inoculum of *Pseudomonas aeruginosa* characterized by a new mechanism-based population pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;5:2051-2062. DOI: 10.1128/AAC.00881-09
 41. Ly N.S., Bulman Z.P., Bulitta J.B., Baron C., Rao G.G., Holden P.N., et al. Optimization of polymyxin B in combination with doripenem to combat mutator *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;5:2870-2880. DOI: 10.1128/AAC.02377-15
 42. Kwa A., Kasiakou S.K., Tam V.H., Falagas M.E. Polymyxin B: similarities to and differences from colistin (polymyxin E). *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5:811-821. DOI: 10.1586/14787210.5.5.811
 43. Nation R.L., Velkov T., Li J. Colistin and polymyxin B: peas in a pod, or chalk and cheese? *Clin Infect Dis.* 2014;59:88-94. DOI: 10.1093/cid/ciu213
 44. Sandri A.M., Landersdorfer C.B., Jacob J., Boniatti M.M., Dalarosa M.G., Falci D.R., et al. Population pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients: implications for selection of dosage regimens. *Clin Infect Dis.* 2013;57(4):524-531. DOI: 10.1093/cid/cit334
 45. Thamlikitkul V., Dubrovskaya Y., Manchandani P., Ngamprasertchai T., Boonyasiri A., Babic J.T., et al. Dosing and pharmacokinetics of polymyxin B in patients with renal insufficiency. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;61(1). pii: e01337-16. DOI: 10.1128/AAC.01337-16
 46. Zavascki A.P., Goldani L.Z., Cao G., Superti S.V., Lutz L., Barth A.L., et al. Pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients. *Clin Infect Dis.* 2008;10:1298-1304. DOI: 10.1086/592577
 47. Kwa A.L., Abdelraouf K., Low J.G., Tam V.H. Pharmacokinetics of polymyxin B in a patient with renal insufficiency: a case report. *Clin Infect Dis.* 2011;10:1280-1281. DOI: 10.1093/cid/cir137
 48. Oliveira M.S., Prado G.V., Costa S.F., Grinbaum R.S., Levin A.S. Polymyxin B and colistimethate are comparable as to efficacy and renal toxicity. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;4:431-434. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2009.07.018
 49. Akajagbor D.S., Wilson S.L., Shere-Wolfe K.D., Dakum P., Charurat M.E., Gilliam B.L. Higher incidence of acute kidney injury with intravenous colistimethate sodium compared with polymyxin B in critically ill patients at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis.* 2013;9:1300-1303. DOI: 10.1093/cid/cit453
 50. Phe K., Lee Y., McDanel P.M., Prasad N., Yin T., Figueroa D.A., et al. *In vitro* assessment and multicenter cohort study of comparative nephrotoxicity rates associated with colistimethate versus polymyxin B therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;5:2740-2746. DOI: 10.1128/AAC.02476-13
 51. Tuon F.F., Rigatto M.H., Lopes C.K., Kamei L.K., Rocha J.L., Zavascki A.P. Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B or colistin methanesulfonate sodium. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;4:349-352. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.12.002
 52. Rigatto M.H., Oliveira M.S., Perdigo-Neto L.V., Levin A.S., Carrilho C.M., Tanita M.T., et al. Multicenter prospective cohort study of renal failure in patients treated with colistin versus polymyxin B. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;4:2443-2449. DOI: 10.1128/AAC.02634-15
 53. Vardakas K.Z., Falagas M.E. Colistin versus polymyxin B for the treatment of patients with multidrug-resistant gram-negative infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2017;2:233-238. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.07.023
 54. Crass R.L., Rutter W.C., Burgess D.R., Martin C.A., Burgess D.S. Nephrotoxicity in patients with or without cystic fibrosis treated with polymyxin B compared to colistin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(4). pii:e02329-16. DOI: 10.1128/AAC.02329-16
 55. Couet W., Gregoire N., Gobin P., Saulnier P.J., Frasca D., Marchand S., et al. Pharmacokinetics of colistin and colistimethate sodium after a single 80-mg intravenous dose of CMS in young healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;6:875-879. DOI: 10.1038/clpt.2011.48
 56. Luque S., Escano C., Sorli L., Li J., Campillo N., Horcajada J.P., et al. Urinary concentrations of colistimethate and formed colistin after intravenous administration in patients with multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(8). pii:e02595-16. DOI: 10.1128/AAC.02595-16

57. European Medicines Agency. Assessment report on polymyxin-based products. Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC. Available at: www.ema.europa.eu/documents/referral/polymyxin-article-31-referral-assessment-report_en.pdf. Accessed January 24, 2019.
58. Nation R.L., Li J., Cars O., Couet W., Dudley M.N., Kaye K.S., et al. Consistent global approach on reporting of colistin doses to promote safe and effective use. *Clin Infect Dis*. 2014;1:139-141. DOI: 10.1093/cid/cit680
59. Plachouras D., Karvanen M., Friberg L.E., Papadomichelakis E., Antoniadou A., Tsangaris I., et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;8:3430-3436. DOI: 10.1128/AAC.01361-08
60. Mohamed A.F., Karaiskos I., Plachouras D., Karvanen M., Pontikis K., Jansson B., et al. Application of a loading dose of colistin methanesulfonate in critically ill patients: population pharmacokinetics, protein binding, and prediction of bacterial kill. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;8:4241-4249. DOI: 10.1128/AAC.06426-11
61. Karaiskos I., Friberg L.E., Pontikis K., Ioannidis K., Tsagkari V., Galani L., et al. Colistin population pharmacokinetics after application of a loading dose of 9 MU colistin methanesulfonate in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;12:7240-7248. DOI: 10.1128/AAC.00554-15
62. Gregoire N., Mimos O., Megarbane B., Comets E., Chatelier D., Lasocki S., et al. New colistin population pharmacokinetic data in critically ill patients suggesting an alternative loading dose rationale. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(12):7324-7330. DOI: 10.1128/AAC.03508-14
63. He H., Li J.C., Nation R.L., Chen G., Lee H.J., Tsuji B.T., et al. Pharmacokinetics of four different brands of colistimethate and formed colistin in rats. *J Antimicrob Chemother*. 2013;10:2311-2317. DOI: 10.1093/jac/dkt207
64. Shields R.K., Anand R., Clarke L.G., Paronish J.A., Weirich M., Perone H., et al. Defining the incidence and risk factors of colistin-induced acute kidney injury by KDIGO criteria. *PLoS One*. 2017;3:e0173286. DOI: 10.1371/journal.pone.0173286
65. Kumar A., Roberts D., Wood K.E., Light B., Parrillo J.E., Sharma S., et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;6:1589-1596. DOI: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
66. Luna C.M., Aruj P., Niederman M.S., Garzón J., Violi D., Prignoni A., et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2006;1:158-164. DOI: 10.1183/09031936.06.00049105
67. Kumar A., Ellis P., Arabi Y., Roberts D., Light B., Parrillo J.E., et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009;5:1237-1248. DOI: 10.1378/chest.09-0087
68. EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. MIC distributions and ECOFFs. Available at: www.eucast.org/mic_distributions_and_ecoffs/. Accessed January 24, 2019.
69. Pogue J.M., Ortwine J.K., Kaye K.S. Clinical considerations for optimal use of the polymyxins: a focus on agent selection and dosing. *Clin Microbiol Infect*. 2017;4:229-233. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.02.023
70. Marchand S., Frat J.P., Petitpas F., Lemaître F., Gobin P., Robert R., et al. Removal of colistin during intermittent haemodialysis in two critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*. 2010;8:1836-1837. DOI: 10.1093/jac/dkq185
71. Markou N., Fousteri M., Markantonis S.L., Zidianakis B., Hroni D., Boutzouka E., et al. Colistin pharmacokinetics in intensive care unit patients on continuous venovenous haemodiafiltration: an observational study. *J Antimicrob Chemother*. 2012;10:2459-2462. DOI: 10.1093/jac/dks257
72. Karvanen M., Plachouras D., Friberg L.E., Paramythiotou E., Papadomichelakis E., Karaiskos I., et al. Colistin methanesulfonate and colistin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;1:668-671. DOI: 10.1128/AAC.00985-12
73. Luque S., Sorli L., Li J., Collado S., Barbosa F., Berenguer N., et al. Effective removal of Colistin methanesulphonate and formed colistin during intermittent haemodialysis in a patient infected by polymyxin-only-susceptible *Pseudomonas aeruginosa*. *J Chemother*. 2014;2:122-124. DOI: 10.1179/1973947813Y.0000000104
74. Mariano F., Leporati M., Carignano P., Stella M., Vincenti M., Biancone L. Efficient removal of colistin A and B in critically ill patients undergoing CVVHDF and sorbent technologies. *J Nephrol*. 2015;5:623-631. DOI: 10.1007/s40620-014-0143-3
75. Jacobs M., Gregoire N., Megarbane B., Gobin P., Balayn D., Marchand S., et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulphonate (CMS) and colistin in critically ill patients with acute renal failure requiring intermittent haemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(3):1788-1793. DOI: 10.1128/AAC.01868-15
76. Karaiskos I., Friberg L.E., Galani L., Ioannidis K., Katsouda E., Athanassa Z., et al. Challenge for higher colistin dosage in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;3:337-341. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.06.008
77. Strunk A.K., Schmidt J.J., Baroke E., Bode-Böger S.M., Martens-Lobenhoffer J., Welte T., et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics and total removal of colistin in a patient with acute kidney injury undergoing extended daily dialysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;7:2008-2010. DOI: 10.1093/jac/dku075
78. John J.F., Falci D.R., Rigatto M.H., Oliveira R.D., Kremer T.G., Zavascki A.P. Severe infusion-related adverse events and renal failure in patients receiving high-dose intravenous polymyxin B. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(1). pii:e01617-17. DOI: 10.1128/AAC.01617-17
79. Sandri A.M., Landersdorfer C.B., Jacob J., Boniatti M.M., Dalarosa M.G., Falci D.R., et al. Pharmacokinetics of polymyxin B in patients on continuous venovenous haemodialysis. *J Antimicrob Chemother*. 2013;3:674-677. DOI: 10.1093/jac/dks437
80. Nelson B.C., Eiras D.P., Gomez-Simmonds A., Loo A.S., Satlin M.J., Jenkins S.G., et al. Clinical outcomes associated with polymyxin B dose in patients with bloodstream infections due to carbapenem-resistant Gram-negative rods. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;11:7000-7006. DOI: 10.1128/AAC.00844-15
81. Kwa A.L., Lim T.P., Low J.G., Hou J., Kurup A., Prince R.A., et al. Pharmacokinetics of polymyxin B1 in patients with multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;2:163-167. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2007.08.008
82. Abdelraouf K., Braggs K.H., Yin T., Truong L.D., Hu M., Tam V.H. Characterization of polymyxin B-induced nephrotoxicity: implications for dosing regimen design. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;9:4625-4629. DOI: 10.1128/AAC.00280-12
83. Polymyxin B [package insert]. Big Flats, NY: Xellia Pharmaceuticals; 2015.
84. Baird J.S. Polymyxin B and haemofiltration in an adolescent with leukaemia. *J Antimicrob Chemother*. 2014;5:1434. DOI: 10.1093/jac/dkt522

85. Rigatto M.H., Falci D.R., Lopes N.T., Zavascki A.P. Clinical features and mortality of patients on renal replacement therapy receiving polymyxin B. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;2:146-150. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.11.007
86. Spapen H.D., Honore P.M., Gregoire N., Gobin P., de Regt J., Martens G.A., et al. Convulsions and apnoea in a patient infected with New Delhi metallo-beta-lactamase-1 *Escherichia coli* treated with colistin. *J Infect*. 2011;6:468-470. DOI: 10.1016/j.jinf.2011.07.008
87. Bode-Boger S.M., Schopp B., Troger U., Martens-Lobenhoffer J., Kalousis K., Mailänder P. Intravenous colistin in a patient with serious burns and borderline syndrome: the benefits of therapeutic drug monitoring. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;4:357-360. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.06.009
88. Gauthier T.P., Wolowich W.R., Reddy A., Cano E., Abbo L., Smith L.B. Incidence and predictors of nephrotoxicity associated with intravenous colistin in overweight and obese patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;5:2392-2396. DOI: 10.1128/AAC.00028-12
89. Dubrovskaya Y., Prasad N., Lee Y., Esaian D., Figueroa D.A., Tam V.H. Risk factors for nephrotoxicity onset associated with polymyxin B therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2015;6:1903-1907. DOI: 10.1093/jac/dkv014
90. Pogue J.M., Lee J., Marchaim D., Yee V., Zhao J.J., Chopra T., et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin Infect Dis*. 2011;9:879-884. DOI: 10.1093/cid/cir611
91. Temocin F., Erdinc S., Tulek N., Demirelli M., Bulut C., Ertem G. Incidence and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity. *Jpn J Infect Dis*. 2015;4:318-320. DOI: 10.7883/yoken.JID.2014.223
92. Rigatto M.H., Behle T.F., Falci D.R., Freitas T., Lopes N.T., Nunes M., et al. Risk factors for acute kidney injury (AKI) in patients treated with polymyxin B and influence of AKI on mortality: a multicentre prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2015;5:1552-1557. DOI: 10.1093/jac/dku561
93. Petrosillo N., Giannella M., Antonelli M., Antonini M., Barsic B., Belancic L., et al. Clinical experience of colistin-glycopeptide combination in critically ill patients infected with Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;2:851-858. DOI: 10.1128/AAC.00871-13
94. Garnacho-Montero J., Amaya-Villar R., Gutierrez-Pizarra A., Espejo-Gutiérrez de Tena E., Artero-González M.L., Corcia-Palomo Y., et al. Clinical efficacy and safety of the combination of colistin plus vancomycin for the treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Chemotherapy*. 2013;3:225-231. DOI: 10.1159/000356004
95. Gordon N.C., Png K., Wareham D.W. Potent synergy and sustained bactericidal activity of a vancomycin-colistin combination versus multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;12:5316-5322. DOI: 10.1128/AAC.00922-10
96. Rattanaumpawan P., Ungprasert P., Thamlikitkul V. Risk factors for colistin-associated nephrotoxicity. *J Infect*. 2011;2:187-190. DOI: 10.1016/j.jinf.2010.11.013
97. Elias L.S., Konzen D., Krebs J.M., Zavascki A.P. The impact of polymyxin B dosage on in-hospital mortality of patients treated with this antibiotic. *J Antimicrob Chemother*. 2010;10:2231-2237. DOI: 10.1093/jac/dkq285
98. Phe K., Shields R.K., Tverdek F.P., Aitken S.L., Guervil D.J., Lam W.M., et al. Predicting the risk of nephrotoxicity in patients receiving colistimethate sodium: a multicentre, retrospective, cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:3585-3587. DOI: 10.1093/jac/dkw329
99. Roberts K.D., Azad M.A., Wang J., Horne A.S., Thompson P.E., Nation R.L., et al. Antimicrobial activity and toxicity of the major lipopeptide components of polymyxin B and colistin: last-line antibiotics against multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *ACS Infect Dis*. 2015;11:568-575. DOI: 10.1021/acsinfecdis.5b00085
100. Tuon F.F., Aragao B.Z., Santos T.A., Gasparetto J., Cordova K., Abujamra M. Acute kidney injury in patients using amikacin in an era of carbapenem-resistant bacteria. *Infect Dis (Lond)*. 2016;11-12:869-871. DOI: 10.1080/23744235.2016.1205215
101. Zavascki A.P., Manfro R.C., Maciel R.A., Falci D.R. Head and neck hyperpigmentation probably associated with Polymyxin B therapy. *Ann Pharmacother*. 2015;49(10):1171-1172. DOI: 10.1177/1060028015595643
102. Yousef J.M., Chen G., Hill P.A., Nation R.L., Li J. Ascorbic acid protects against the nephrotoxicity and apoptosis caused by colistin and affects its pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother*. 2012;2:452-459. DOI: 10.1093/jac/dkr483
103. Dalfino L., Puntillo F., Ondok M.J., Mosca A., Monno R., Coppolecchia S., et al. Colistin-associated acute kidney injury in severely ill patients: a step toward a better renal care? A prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2015;12:1771-1777. DOI: 10.1093/cid/civ717
104. Sirijatuphat R., Limmahakhun S., Sirivatanauksorn V., Nation R.L., Li J., Thamlikitkul V. Preliminary clinical study of the effect of ascorbic acid on colistin-associated nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;6:3224-3232. DOI: 10.1128/AAC.00280-15
105. Zarjou A., Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2011;6:999-1006. DOI: 10.1681/ASN.2010050484
106. Rojas L.J., Salim M., Cober E., Richter S.S., Perez F., Salata R., et al. Colistin resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: laboratory detection and impact on mortality. *Clin Infect Dis*. 2016;64(6):711-718. DOI: 10.1093/cid/ciw805
107. Marchaim D., Chopra T., Pogue J.M., Perez F., Hujer A.M., Rudin S., et al. Outbreak of colistin-resistant, carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in metropolitan Detroit, Michigan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;2:593-599. DOI: 10.1128/AAC.01020-10
108. Qureshi Z.A., Hittle L.E., O'Hara J.A., Rivera J.I., Syed A., Shields R.K., et al. Colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*: beyond carbapenem resistance. *Clin Infect Dis*. 2015;9:1295-1303. DOI: 10.1093/cid/civ048
109. Lenhard J.R., Thamlikitkul V., Silveira F.P., Garonzik S.M., Tao X., Forrest A., et al. Polymyxin-resistant, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* is eradicated by a triple combination of agents that lack individual activity. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(5):1415-1420. DOI: 10.1093/jac/dkx002
110. Bulman Z.P., Ly N.S., Lenhard J.R., Holden P.N., Bulitta J.B., Tsuji B.T. Influence of rhlR and lasR on polymyxin pharmacodynamics in *Pseudomonas aeruginosa* and implications for quorum sensing inhibition with azithromycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(4). pii: e00096-16. DOI: 10.1128/AAC.00096-16
111. Smith N.M., Bulman Z.P., Sieron A.O., Bulitta J.B., Holden P.N., Nation R.L., et al. Pharmacodynamics of dose-escalated 'front-loading' polymyxin B regimens against polymyxin-resistant mcr-1-harboring *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. 2017;8:2297-2303. DOI: 10.1093/jac/dkx121
112. Bulman Z.P., Chen L., Walsh T.J., Satlin M.J., Qian Y., Bulitta J.B., et al. Polymyxin combinations combat *Escherichia coli* harboring mcr-1 and bla_{NDM-5}: preparation for a postantibiotic era. *MBio*. 2017;8(4). pii:e00540-17. DOI: 10.1128/mBio.00540-17
113. Zhao M., Bulman Z.P., Lenhard J.R., Satlin M.J., Kreiswirth B.N., Walsh T.J., et al. Pharmacodynamics of colistin and fosfomicin: a 'treasure trove' combination combats KPC-producing *Klebsiella*

- pneumoniae*. J Antimicrob Chemother. 2017;7:1985-1990. DOI: 10.1093/jac/dkx070
114. Landersdorfer C.B., Ly N.S., Xu H., Tsuji B.T., Bulitta J.B. Quantifying subpopulation synergy for antibiotic combinations via mechanism-based modeling and a sequential dosing design. Antimicrob Agents Chemother. 2013;5:2343-2351. DOI: 10.1128/AAC.00092-13
 115. Lenhard J.R., Smith N.M., Bulman Z.P., Tao X., Thamlikitkul V., Shin B.S., et al. High dose ampicillin/sulbactam combinations combat polymyxin-resistant *Acinetobacter baumannii* in a hollow-fiber infection model. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(3). pii: e01268-16. DOI: 10.1128/AAC.01268-16
 116. Ly N.S., Bulitta J.B., Rao G.G., Landersdorfer C.B., Holden P.N., Forrest A., et al. Colistin and doripenem combinations against *Pseudomonas aeruginosa*: profiling the time course of synergistic killing and prevention of resistance. J Antimicrob Chemother. 2015;5:1434-1442. DOI: 10.1093/jac/dku567
 117. Paul M., Carmeli Y., Durante-Mangoni E., Mouton J.W., Tacconelli E., Theuretzbacher U., et al. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother. 2014;9:2305-2309. DOI: 10.1093/jac/dku168
 118. Zusman O., Avni T., Leibovici L., Adler A., Friberg L., Stergiopoulou T., et al. Systematic review and meta-analysis of *in vitro* synergy of polymyxins and carbapenems. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(10):5104-5111. DOI: 10.1128/AAC.01230-13
 119. Zarkotou O., Pournaras S., Tselioti P., Dragoumanos V., Pitiriga V., Ranellou K., et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. Clin Microbiol Infect. 2011;12:1798-1803. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03514.x
 120. Qureshi Z.A., Paterson D.L., Potoski B.A., Kilayko M.C., Sandovsky G., Sordillo E., et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. Antimicrob Agents Chemother. 2012;4:2108-2113. DOI: 10.1128/AAC.06268-11
 121. Daikos G.L., Tsaousi S., Tzouveleki L.S., Anyfantis I., Psychogiou M., Argyropoulou A., et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. Antimicrob Agents Chemother. 2014;4:2322-2328. DOI: 10.1128/AAC.02166-13
 122. Gutierrez-Gutierrez B., Salamanca E., de Cueto M., Hsueh P.R., Viale P., Paño-Pardo J.R., et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2017;7:726-734. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30228-1
 123. Tumbarello M., Viale P., Viscoli C., Trecarichi E.M., Tumietto F., Marchese A., et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. Clin Infect Dis. 2012;7:943-950. DOI: 10.1093/cid/cis588
 124. Tumbarello M., Trecarichi E.M., De Rosa F.G., Giannella M., Giacobbe D.R., Bassetti M., et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. J Antimicrob Chemother. 2015;70(7):2133-2143. DOI: 10.1093/jac/dkv086
 125. Paul M., Daikos G.L., Durante-Mangoni E., Yahav D., Carmeli Y., Benattar Y.D., et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2018;18(4):391-400. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30099-9
 126. Durante-Mangoni E., Signoriello G., Andini R., Mattei A., De Cristoforo M., Murino P., et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. Clin Infect Dis. 2013;3:349-358. DOI: 10.1093/cid/cit253
 127. Sirijatuphat R., Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. Antimicrob Agents Chemother. 2014;9:5598-5601. DOI: 10.1128/AAC.02435-13
 128. Aydemir H., Akduman D., Piskin N., Comert F., Horuz E., Terzi A., et al. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. Epidemiol Infect. 2013;6:1214-1222. DOI: 10.1017/S095026881200194X
 129. Furtado G.H., d'Azevedo P.A., Santos A.F., Gales A.C., Pignatari A.C., Medeiros E.A. Intravenous polymyxin B for the treatment of nosocomial pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Int J Antimicrob Agents. 2007;30:315-319. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.05.017
 130. Falagas M.E., Rafailidis P.I., Ioannidou E., Alexiou V.G., Matthaiou D.K., Karageorgopoulos D.E., et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. Int J Antimicrob Agents. 2010;35:194-199. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.10.005
 131. Samonis G., Vardakas K.Z., Kofteridis D.P., Dimopoulou D., Andrianaki A.M., Chatzinikolaou I., et al. Characteristics, risk factors and outcomes of adult cancer patients with extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. Infection. 2014;42:721-728. DOI: 10.1007/s15010-014-0635-z
 132. Rigatto M.H., Vieira F.J., Antochevis L.C., Behle T.F., Lopes N.T., Zavascki A.P. Polymyxin B in combination with antimicrobials lacking *in vitro* activity versus polymyxin B in monotherapy in critically ill patients with *Acinetobacter baumannii* or *Pseudomonas aeruginosa* infections. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59:6575-6580. DOI: 10.1128/AAC.00494-15
 133. Ribera A., Benavent E., Lora-Tamayo J., Tubau F., Pedrero S., Cabo X., et al. Osteoarticular infection caused by MDR *Pseudomonas aeruginosa*: the benefits of combination therapy with colistin plus b-lactams. J Antimicrob Chemother. 2015;70:3357-3365. DOI: 10.1093/jac/dkv281
 134. Sorli L., Luque S., Segura C., Campillo N., Montero M., Esteve E., et al. Impact of colistin plasma levels on the clinical outcome of patients with infections caused by extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. BMC Infect Dis. 2017;17:11. DOI: 10.1186/s12879-016-2117-7
 135. Rattanaumpawan P., Lorsutthitham J., Ungprasert P., Angkasekwinai N., Thamlikitkul V. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother. 2010;12:2645-2649. DOI: 10.1093/jac/dkq360
 136. Abdellatif S., Trifi A., Daly F., Mahjoub K., Nasri R., Ben Lakhal S. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial. Ann Intensive Care. 2016;6(1):26. DOI: 10.1186/s13613-016-0127-7
 137. Valachis A., Samonis G., Kofteridis D.P. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and metaanalysis. Crit Care Med. 2015;3:527-533. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000771
 138. Polat M., Kara S.S., Tapisiz A., Tezer H., Kalkan G., Dolgun A. Treatment of ventilator-associated pneumonia using intravenous colistin alone or in combination with inhaled colistin in critically ill children. Paediatr Drugs. 2015;4:323-330. DOI: 10.1007/s40272-015-0133-5

139. Kalin G., Alp E., Coskun R., Demiraslan H., Gündogan K., Doganay M. Use of high-dose IV and aerosolized colistin for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: do we really need this treatment? *J Infect Chemother.* 2012;6:872-877. DOI: 10.1007/s10156-012-0430-7
140. Lu Q., Luo R., Bodin L., Yang J., Zahr N., Aubry A., et al. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology.* 2012;6:1335-1347. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31827515de
141. Vardakas K.Z., Voulgaris G.L., Samonis G., Falagas M.E. Inhaled colistin monotherapy for respiratory tract infections in adults without cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51:1-9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.05.016
142. Jung S.Y., Lee S.H., Lee S.Y., Yang S., Noh H., Chung E.K., et al. Antimicrobials for the treatment of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients: a systemic review and Bayesian network meta-analysis. *Crit Care.* 2017;21:319. DOI: 10.1186/s13054-017-1916-6
143. Jang J.Y., Kwon H.Y., Choi E.H., Lee W.Y., Shim H., Bae K.S. Efficacy and toxicity of high-dose nebulized colistin for critically ill surgical patients with ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Crit Care.* 2017;40:251-256. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.04.004
144. Klick J.M., du Moulin G.C., Hedley-Whyte J., Teres D., Bushnell L.S., Feingold D.S. Prevention of gram-negative bacillary pneumonia using polymyxin aerosol as prophylaxis. II. Effect on the incidence of pneumonia in seriously ill patients. *J Clin Invest.* 1975;3:514-519. DOI: 10.1172/JCI107957
145. Feeley T.W., Du Moulin G.C., Hedley-Whyte J., Bushnell L.S., Gilbert J.P., Feingold D.S. Aerosol polymyxin and pneumonia in seriously ill patients. *N Engl J Med.* 1975;10:471-475. DOI: 10.1056/NEJM197509042931003
146. Boisson M., Jacobs M., Gregoire N., Gobin P., Marchand S., Couet W., et al. Comparison of intrapulmonary and systemic pharmacokinetics of Colistin methanesulfonate (CMS) and colistin after aerosol delivery and intravenous administration of CMS in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;12:7331-7339. DOI: 10.1128/AAC.03510-14
147. Athanassa Z.E., Markantonis S.L., Fousteri M.Z., Myrianthefs P.M., Boutzouka E.G., Tsakris A., et al. Pharmacokinetics of inhaled colistimethate sodium (CMS) in mechanically ventilated critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2012;11:1779-1186. DOI: 10.1007/s00134-012-2628-7
148. Huang J.X., Blaskovich M.A., Pelingon R., Ramu S., Kavanagh A., Elliott A.G., et al. Mucin binding reduces colistin antimicrobial activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(10):5925-5931. DOI: 10.1128/AAC.00808-15
149. Wenzler E., Fraidenburg D.R., Scardina T., Danziger L.H. Inhaled antibiotics for Gram-negative respiratory infections. *Clin Microbiol Rev.* 2016;3:581-632. DOI: 10.1128/CMR.00101-15
150. Rouby J.J., Bouhemad B., Monsel A., Brisson H., Arbelot C., Lu Q.; Nebulized Antibiotics Study Group. Aerosolized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: lessons from experimental studies. *Anesthesiology.* 2012;6:1364-1380. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182755d7a
151. Ehrmann S., Roche-Campo F., Sferrazza Papa G.F., Isabey D., Brochard L., Apiou-Sbirlea G.; REVA research network. Aerosol therapy during mechanical ventilation: an international survey. *Intensive Care Med.* 2013;6:1048-1056. DOI: 10.1007/s00134-013-2872-5
152. Rello J., Sole-Lleonart C., Rouby J.J., Chastre J., Blot S., Poulakou G., et al. Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(9):629-639. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.04.011
153. Tunkel A.R., Hasbun R., Bhimraj A., Byers K., Kaplan S.L., Scheld W.M., et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis.* 2017;64(6):e34-e65. DOI: 10.1093/cid/ciw861
154. Kim B.N., Peleg A.Y., Lodise T.P., Lipman J., Li J., Nation R., et al. Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species. *Lancet Infect Dis.* 2009;4:245-255. DOI: 10.1016/S1473-3099(09)70055-6
155. Karaiskos I., Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;10:1351-1370. DOI: 10.1517/14656566.2014.914172
156. Markantonis S.L., Markou N., Fousteri M., Sakellaridis N., Karatzas S., Alamanos I., et al. Penetration of colistin into cerebrospinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;11:4907-4910. DOI: 10.1128/AAC.00345-09
157. Antachopoulos C., Karvanen M., Iosifidis E., Jansson B., Plachouras D., Cars O., et al. Serum and cerebrospinal fluid levels of colistin in pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;9:3985-3987. DOI: 10.1128/AAC.01799-09
158. Imberti R., Cusato M., Accetta G., Marinò V., Procaccio F., Del Gaudio A., et al. Pharmacokinetics of colistin in cerebrospinal fluid after intraventricular administration of colistin methanesulfonate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;8:4416-4421. DOI: 10.1128/AAC.00231-12
159. Falagas M.E., Bliziotis I.A., Tam V.H. Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with gram-negative meningitis: a systematic review of the available evidence. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;1:9-25. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.08.024
160. 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;6:499-508. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.02.006
161. Bargiacchi O., De Rosa F.G. Intrathecal or intraventricular colistin: a review. *Infez Med.* 2016;1:3-11. PMID: 27031890
162. Piparsania S., Rajput N., Bhatambare G. Intraventricular polymyxin B for the treatment of neonatal meningo-ventriculitis caused by multi-resistant *Acinetobacter baumannii* – case report and review of literature. *Turk J Pediatr.* 2012;5:548-554. PMID: 23427525
163. Hoenigl M., Drescher M., Feierl G., Valentin T., Zarfel G., Seeber K., et al. Successful management of nosocomial ventriculitis and meningitis caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in Austria. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2013;3:e88-90. DOI: 10.1155/2013/613865
164. Remes F., Tomas R., Jindrak V., Vanis V., Setlik M. Intraventricular and lumbar intrathecal administration of antibiotics in postneurosurgical patients with meningitis and/or ventriculitis in a serious clinical state. *J Neurosurg.* 2013;6:1596-1602. DOI: 10.3171/2013.6.JNS122126
165. Karagoz G., Kadanali A., Dede B., Sahin O.T., Comoglu S., Altug S., et al. Extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* ventriculitis and meningitis treated with intrathecal colistin. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;1:93-94. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.09.007
166. Bargiacchi O., Rossati A., Car P., Brustia D., Brondolo R., Rosa F., et al. Intrathecal/intraventricular colistin in external ventricular device-related infections by multi-drug resistant gram negative

- bacteria: case reports and review. *Infection*. 2014;5:801-809. DOI: 10.1007/s15010-014-0618-0
167. Santos A.S., Iraneta A., Matos M., Brito M.J. Intraventricular colistin in gram-negative ventriculoperitoneal shunt infection in two pediatric patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;12:2219-2220. DOI: 10.1007/s00701-015-2588-0
 168. Schiaroli E., Pastucci M.B., Cassetta M.I., Fallani S., Castrioto C., Pirro M., et al. Management of meningitis caused by multi drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: clinical, microbiological and pharmacokinetic results in a patient treated with colistin methanesulfonate. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2015;1:e2015055. DOI: 10.4084/MJHID.2015.055
 169. Shofty B., Neuberger A., Naffaa M.E., Binawi T., Babitch T., Rappaport Z.H., et al. Intrathecal or intraventricular therapy for post-neurosurgical gram-negative meningitis: matched cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2016;1:66-70. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.09.023
 170. Shrestha G.S., Tamang S., Paneru H.R., Shrestha P.S., Keyal N., Acharya S.P., et al. Colistin and tigecycline for management of external ventricular device-related ventriculitis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Neurosci Rural Pract*. 2016;3:450-452. DOI: 10.4103/0976-3147.176194
 171. De Bonis P., Lofrese G., Scoppettuolo G., Spanu T., Cultrera R., Labonia M., et al. Intraventricular versus intravenous colistin for the treatment of extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Eur J Neurol*. 2016;1:68-75. DOI: 10.1111/ene.12789
 172. Souhail D., Bouchra B., Belarj B., Laila R., Mohammed F., Nassirou O.M., et al. Place of colistin-rifampicin association in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis: a case study. *Case Rep Infect Dis*. 2016;2016:8794696. DOI: 10.1155/2016/8794696
 173. Fotakopoulos G., Makris D., Chatzi M., Tsimirea E., Zakyntinos E., Fountas K. Outcomes in meningitis/ventriculitis treated with intravenous or intraventricular plus intravenous colistin. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;3:603-610; discussion 610. DOI: 10.1007/s00701-016-2702-y
 174. Inamasu J., Ishikawa K., Oheda M., Nakae S., Hirose Y., Yoshida S. Intrathecal administration of colistin for meningitis due to New Delhi metallo-beta-lactamase 1 (NDM-1)-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Infect Chemother*. 2016;3:184-186. DOI: 10.1016/j.jiac.2015.10.007
 175. Ceylan B., Arslan F., Sipahi O.R., Sunbul M., Ormen B., Hakyemez I.N., et al. Variables determining mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* meningitis/ventriculitis treated with intrathecal colistin. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;153:43-49. DOI: 10.1016/j.clineuro.2016.12.006
 176. Singh R.K., Bhoi S.K., Kalita J., Misra U.K. Multidrug-resistant *Acinetobacter* meningitis treated by intrathecal colistin. *Ann Indian Acad Neurol*. 2017;1:74-75. DOI: 10.4103/0972-2327.199908.
 177. Kuzmenkov A.Yu., Trushin I.V., Avramenko A.A., Edelstein M.V., Dekhnich A.V., Kozlov R.S. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2017;19(2):84-90. Russian. (Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017;19(2):84-90.)
 178. Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Ivanchik N.V., Skleenova E.Yu., Shajdullina E.R., Azyzov I.S., et al. Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacteriales isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study "MARATHON 2015-2016". *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2019;21(2):147159. Russian. (Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Склеенова Е.Ю., Шайдуллина Э.Р., Азизов И.С. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2015-2016. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(2):147159.) DOI: 10.36488/смас.2019.2.147159
 179. Ageevets V., Lazareva I., Mrugova T., Gostev V., Lobzin Y., Sidorenko S. IncX4 plasmids harbouring mcr-1 genes: Further dissemination. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019;18:166-167. DOI: 10.1016/j.jgar.2019.07.002
 180. Azizov I., Shek E., Sukhorukova M., Edelstein M.V. Plasmid-mediated resistance to colistin in clinical isolates of *Klebsiella* spp. and *Escherichia coli*: results of large retrospective surveillance in Russia. *Proceedings of the 29th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2019. #P1413. DOI: 10.13140/RG.2.2.34812.59527
 181. Edelstein M.V., Shek E.A., Sukhorukova M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Shajdullina E.R., et al. Antimicrobial resistance, carbapenemase production and genotypes of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON 2015-2016». *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2019;21(2):160-170. Russian. (Эйдельштейн М.В., Шек Е.А., Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Шайдуллина Э.Р. и соавт. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015-2016». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(2):160170.) DOI: 10.36488/смас.2019.2.160170
 182. Shek E.A., Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Shajdullina E.R., et al. Antimicrobial resistance, carbapenemase production, and genotypes of nosocomial *Acinetobacter* spp. isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study "MARATHON 2015-2016". *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2019;21(2):171-180. Russian. (Шек Е.А., Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Шайдуллина Э.Р. и соавт. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015-2016». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(2):171180.) DOI: 10.36488/смас.2019.2.171180
 183. Castanheira M., Griffin M., Lalitagauri A., Deshpande M., Jones R., Flamm R. Detection of mcr-1 among *Escherichia coli* clinical isolates collected worldwide as part of the SENTRY antimicrobial surveillance program in 2014 and 2015. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60:5623-5624. DOI: 10.1128/AAC.01267-16