



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.iaacmac.ru

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

Подписка на сайте издателя
<https://service.iaacmac.ru>

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

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://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

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2024.

Содержание

Болезни и возбудители

- Козлов Р.С., Каприн А.Д., Андреева И.В., Зикиряходжаев А.Д., Власова М.Ю., Дехнич А.В., Довгань Е.В., Коваленко Т.Н., Михайлов С.И., Стецюк О.У.
- 245** Практические рекомендации по применению антибиотиков при хирургии молочной железы: антибиотикопрофилактика и лечение инфекций области хирургического вмешательства и имплант-ассоциированных инфекций
- Мацвай А.Д., Безруков В.М., Николаева П.А., Стеценко И.Ф., Нурмуханова В.А., Дикая Г.С., Гордукова М.А., Галеева Е.В., Шипулин Г.А.
- 275** Опыт культивирования и молекулярно-генетическая характеристика полных геномов *Mycoplasma pneumoniae*, изолированных в России
- Белякова Е.Н., Шипулин Г.А.
- 286** Оспа обезьян: эпидемиологическая ситуация, диагностика, профилактика, новые вызовы и проблемы современности

Антимикробные препараты

- Рачина С.А., Федина Л.В., Стафеев А.Н., Кремнева А.О., Дехнич А.В.
- 302** Цефтобипрол медокарил: клинико-фармакологическая характеристика и возможности клинического применения
- Агеевец В.А.
- 311** Вторая жизнь полимиксина
- Козлов Р.С., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Дехнич А.В.
- 318** *In vitro* активность макролидных антибиотиков в отношении *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* в Российской Федерации: «Status praesens»

Антибиотикорезистентность

- Козлов Р.С., Палагин И.С., Иванчик Н.В., Трушин И.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., и исследовательская группа «ДАРМИС-2023»
- 328** Национальный мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ДАРМИС-2023»
- Шагабиева Ю.З., Шпилева М.В., Лагун К.М., Охлопкова О.В., Плахова К.И., Носов Н.Ю.
- 338** Генетическое разнообразие и антибиотикорезистентность *Neisseria gonorrhoeae* в России за период 2022–2023 гг.
- Ни О.Г., Шифман Е.М., Яковлев С.В., Быков А.О., Горбачева А.А., Круглов А.Н., Белоцерковский Б.З., Матюшков Н.С., Галата А.А., Проценко Д.Н.
- 345** Распространенность носительства генов, детерминирующих продукцию карбапенемаз, у пациентов, госпитализированных в Московский многопрофильный стационар
- Эйдельштейн И.А., Гуцин А.Е., Гладин Д.П., Романов А.В., Негашева Е.С., Фриго Н.В., Козлов Р.С., Потеев Н.Н., Козлова Н.С., Борухович Д.Г.
- 356** Высокая распространенность резистентности к макролидам и фторхинолонам у *Mycoplasma genitalium*, выделенных у пациентов из двух мегаполисов России – Москвы и Санкт-Петербурга в 2021–2024 гг.

Опыт работы

- Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Корниенко М.Н., Аветисян Л.Р., Бошьян Р.Е., Пульнова Н.Л., Кабикова О.Ф., Иванова М.Ю., Черешнева Е.В.
- 370** Участие *Pneumocystis jirovecii* в инфекционной и соматической патологии детей и взрослых при иммуносупрессии различного генеза
- Старкова Д.А., Гладышев Н.С., Полев Д.Е., Егорова С.А., Сварваль А.В.
- 378** Мутации в гене 23S рРНК, ассоциированные с устойчивостью к кларитромицину клинических изолятов *Helicobacter pylori* в Санкт-Петербурге
- Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Козлов А.В., Алексеев Д.В., Каюмов К.А., Бочкарёва П.В., Антипов В.А., Железнова А.И.
- 384** Межприборное сравнение аналитической чувствительности автоматических микробиологических анализаторов гемокультур

Вторая жизнь полимиксинов

Агеевец В.А.

ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Контактный адрес:
Владимир Андреевич Агеевец
Эл. почта: ageevets@list.ru

Ключевые слова: полимиксины,
полимиксин В, колистин.

Конфликт интересов: статья подготовлена при финансовой поддержке компании ООО «Алфарма». В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании ООО «Алфарма».

Полимиксины – хорошо известный класс противомикробных препаратов, применяемых в клинической практике с 1950-х гг., но утративший свое клиническое значение на несколько десятилетий. Развитие антибиотикорезистентности привело к возвращению полимиксинов в практику и спровоцировало «взрывной рост» их потребления при лечении внутрибольничных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, устойчивыми к карбапенемам. В обзоре приведена характеристика полимиксинов, результаты клинических исследований и определено место полимиксина В и колистина в терапии пациентов с тяжелыми инфекциями в свете текущих данных по чувствительности возбудителей в России и актуальных клинических рекомендаций.

Review

The second life of polymyxins

Ageevets V.A.

Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

Contacts:
Vladimir A. Ageevets
E-mail: ageevets@list.ru

Key words: polymyxins, polymyxin B,
colistin.

Conflicts of interest: this article is supported by AlPharma. The opinion expressed in the article is that of the author and may not reflect the opinions of AlPharma.

Polymyxins are a well-known class of antimicrobial agents that have been used in clinical practice since the 1950s but lost their clinical significance for several decades. The rise of antibiotic resistance has led to the resurgence of polymyxins in practice and triggered an "explosive growth" in their use for treating hospital-acquired infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. This review provides a characterization of polymyxins, results from clinical studies, and defines the role of polymyxin B and colistin in the therapy of patients with severe infections considering current data on pathogen susceptibility in Russia and relevant clinical guidelines.

Введение

Полимиксины были описаны в 1947 г., как вторичные метаболиты почвенной грамположительной бактерии *Paenibacillus polymyxa* subsp. *Colistinus* [1]. В зависимости от штамма-продуцента выделяют пять основных препаратов группы полимиксинов: «А», «В», «С», «D» и «Е», из которых Полимиксин В и Полимиксин Е (он же колистин) применяются в России в настоящее время. Препараты данной группы уступили место β-лактамам в клинической практике, начиная с 1960-х гг. Причиной возвращения полимиксинов стало распространение грамотрицательных бактерий, прежде всего *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, де-

монстрирующих множественную резистентность, включая устойчивость к карбапенемам [2, 3].

Отсутствие перекрестной резистентности с антибиотиками других классов привело к сохранению чувствительности множественно-резистентных грамотрицательных внутрибольничных бактерий к полимиксинам. Данные *in vitro* о чувствительности грамотрицательных бактерий, демонстрирующих устойчивость к карбапенемам, показывают, что более половины внутрибольничных изолятов сохраняют чувствительность к колистину и полимиксину В, которые по микробиологической характеристике очень близки [4–6]. Препараты этой группы,

с точки зрения критериев интерпретации чувствительности, являются препаратами с наибольшей активностью, они уступают только новому комбинированному препарату азтреонаму-авибактаму, который не зарегистрирован пока в России. Несмотря на высокую активность *in vitro*, клиническое применение этих препаратов сопряжено с рядом особенностей и не рекомендуется в монотерапии [7, 8].

Механизм действия и механизмы формирования устойчивости к полимиксинам

Полимиксины обладают уникальным механизмом действия, основанным на электростатическом взаимодействии молекулы антибиотика, которая по своей сути является катионным детергентом, с фосфатной группой липида А наружной мембраны грамотрицательных бактерий. Препараты проявляют активность в отношении подавляющего числа грамотрицательных бактерий за исключением *Proteus* spp., *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Serratia marcescens*, *Burkholderia mallei*, *Burkholderia cepacia*, *Chromobacterium* spp., *Edwardsiella* spp., *Brucella*, *Legionella*, *Campylobacter*, *Vibrio cholera*, которые обладают природной резистентностью [8]. В основе природной резистентности лежат особенности строения липида А, который обладает сниженным отрицательным зарядом за счет модифицированного фосфоэтаноламина или 4-амино-4-деокси-L-арабинозы, недостаточным для электростатического взаимодействия с молекулой антибиотика. Механизм модификации мишени действия антибиотика, обеспечивающий формирование устойчивости есть и у бактерий с природной резистентностью, и у видов с природной чувствительностью, отличия заключаются лишь в конститутивной экспрессии в первом случае и индуцибельной экспрессии во втором. Механизм регуляции заряда наружной мембраны у бактерий является адаптацией к возможным изменениям катионного состава среды. Модификация заряда наружной мембраны происходит с помощью фермента фосфоэтаноламинтрансферазы. Формирование резистентности к полимиксинам чаще всего связано с хромосомными полиморфизмами, которые приводят к конститутивной продукции фосфоэтаноламинтрансферазы [9–13].

Гены *mcr* (mobile colistin resistance)

Интерес к механизмам устойчивости к полимиксинам повысился одновременно с возвращением полимиксинов в клиническую практику. В 2015 г. была опубликована работа, посвященная первому обнаружению плазмиднолокализованного гена *mcr* [13]. С точки зрения самого механизма устойчивости, никаких неожиданностей не произошло. Был обнаружен ген с высокой гомологичностью хромосомному гену фосфоэтаноламинтрансферазы бактерий рода *Moraxella*. Позже были обнаружены еще девять вариантов генов *mcr*, мобилизованные с хромосом других бактерий [14–18]. Устойчивость к полимиксинам за счет приобретения плазмид с генами

фосфоэтаноламинтрансфераз, на момент первого обнаружения, уже сформировалась у 40% *Escherichia coli* выделяемых в животноводческих комплексах Китая, а также, в меньшей степени, в других странах, в том числе и России [19, 20]. Ретроспективно *E. coli* с приобретенной устойчивостью к полимиксинам обнаружены в коллекциях среди изолятов, выделенных примерно в тот период, когда закончилось клиническое применение полимиксинов. Причиной этому стало массовое потребление этих антибиотиков в животноводстве, в том числе как стимуляторов роста. Животноводческие комплексы являются оптимальным инкубатором для мобилизации новых детерминант резистентности, так как в них соблюдаются следующие условия: высокая плотность организмов, одновременно являющихся путем передачи в человеческую популяцию (мясная продукция), селективный прессинг антимикробными препаратами для контроля распространения инфекционных заболеваний, а также являющимися стимуляторами роста, и контакт с почвенным биоценозом, который является как местом обнаружения основных продуцентов антибиотиков (уместно вспомнить платформу Ваксмана на заре эры антибиотикотерапии), так и источником механизмов резистентности. Обнаружение детерминанты резистентности, локализованной на плазмиде, произошло уже на этапе широкого распространения этого гена [13]. После первого обнаружения последовали многочисленные публикации о выявлении изолятов, преимущественно *E. coli*, с генами *mcr*-типа [21]. Возросшая роль полимиксинов в клинической практике потребовала решительных мер по сдерживанию распространения этого механизма устойчивости. В Китае, Эстонии и многих других странах был введен запрет на применение полимиксинов в животноводстве, что привело к постепенному снижению частоты резистентных к полимиксинам изолятов в животноводческих хозяйствах. В Китае доля кишечных палочек с геном *mcr* в 2016 г. составила 45%, а после введения запрета к 2018 г. составила уже 19% [22]. Несмотря на то, что в России подобные меры не предпринимались, и *E. coli* с генами *mcr* выявляются как в животноводческих учреждениях, так и у пациентов отделений реанимации [23], а также среди внебольничных изолятов от здоровых людей, вклад этого механизма в общую картину резистентности к полимиксинам можно считать минимальным на фоне частоты устойчивых изолятов, у которых резистентность формируется из-за нарушений регуляции экспрессии собственных хромосомных фосфоэтаноламинтрансфераз [24]. Несмотря на устойчивость к полимиксинам около 5% внебольничной и до 25% внутрибольничной популяций бактерий (<https://amrcloud.net/ru/>), как за счет распространения генов устойчивости к полимиксинам на мобильных генетических элементах, так и за счет хромосомных полиморфизмов, колистин и полимиксин В показывают высокую активность *in vitro* и снова массово применяются в практике, став последней линией обороны против полирезистентных грамотрицательных бактерий (*P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *K. pneumoniae*) [9, 25].

Отличия полимиксина В и колистина

Начиная с 1947 г. были описаны пять разных полимиксинов, названия которых менялись. На сегодняшний день в клинической практике используются два препарата: полимиксин В и недавно зарегистрированный в России колистин для внутривенных инъекций, который соответствует рекомендациям Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST). До 2020 г. был зарегистрирован только колистин в форме «порошок для приготовления раствора для ингаляций», с одним официальным показанием к применению – «лечение инфекций дыхательных путей, вызванных *P. aeruginosa*, при муковисцидозе». Данные препараты отличаются только одной аминокислотной заменой. По микробиологическим характеристикам данные препараты схожи. Оценка минимальных подавляющих концентраций (МПК) этих препаратов не показывает существенной разницы. При этом критериев интерпретации для полимиксина В в EUCAST сейчас нет [3, 9].

Полимиксины не являются структурно гомологичными субстанциями, а представляют смесь соединений. Полимиксин В и колистин состоят из гетерогенной группы химически связанных молекул, различающихся по жирной ацильной группе на N-конце. Основными компонентами полимиксина В являются полимиксин В1 (жирная ацильная группа: (S)-6-метилоктаноил) и полимиксин В2 (жирная ацильная группа: 6-метилгептаноил), в то время как основными компонентами колистина являются колистин А (жирная ацильная группа: (S)-6-метилоктаноил) и колистин В (жирная ацильная группа: 6-метилгептаноил), которые составляют примерно 70–80% активных компонентов. Точные пропорции каждого компонента могут различаться между производителями, а также между партиями одного и того же производителя [26–28].

В клинической области разница между этими препаратами большая, связанная в первую очередь с различиями фармакокинетических параметров. Колистин, используемый в клинической практике, является пролекарством – колистиметат (он же колистин метансульфонат CMS), требуется время чтобы пролекарство превратилось в активное вещество. Полимиксин В является активным веществом. При введении сопоставимых доз внутривенно, с точки зрения фармакокинетики, колистин имеет преимущество в случае инфекции мочевых путей [29]. Для колистина ренальный клиренс является основным путем выведения препарата из организма. У полимиксина В неренальный клиренс более выражен, и концентрация в моче будет существенно ниже, чем у колистина. Из практических преимуществ можно отметить следующие: возможность для колистина комбинировать парентеральное и ингаляционное введение; низкий уровень связи с белками крови – 10% (полимиксин В – 50%), более понятная дозировка при парентеральном введении (не надо рассчитывать на кг/массы тела, как у полимиксина В); полимиксин В растворяется

только декстрозой 5% или 10%, что ограничивает возможности применения. Декстроза противопоказана при ряде заболеваний и состояний, а именно: гипергликемия, сахарный диабет, гиперчувствительность, гиперлактацидемия, гипергидратация, послеоперационные нарушения утилизации глюкозы; отек мозга, отек легких, острая левожелудочковая недостаточность, гипертоническая кома. Для колистиметата натрия требуется меньший объем растворителя: 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида; для полимиксина В – 300–500 мл 5% раствора декстрозы. Таким образом, колистин имеет ряд практических преимуществ перед полимиксином В, в том числе в случае инфекций мочевых путей [30].

Определение чувствительности к полимиксинам

Методикам оценки чувствительности к полимиксинам было уделено много внимания после возрастания роли этих препаратов в клинической практике, и результаты оказались неудобными для практических лабораторий [31]. Оценка чувствительности с помощью диско-диффузионного метода признана непригодной. Единственным корректным вариантом согласно рекомендациям EUCAST является метод серийных микроразведений, который доступен единичным лабораториям, занимающимся рутинной диагностикой. Альтернативный гипотетический подход – скрининг генетических детерминант, обеспечивающих резистентный фенотип, но вклад приобретенных генов *msr-1*–*msr-10* в общую картину минимальный, а поймать все возможные полиморфизмы в генах метаболических путей, связанных с модификациями липида А, не представляется возможным. Корректность результатов, которые получаются с применением автоматических анализаторов, перепроверяется, некоторые производители закрыли результаты интерпретации чувствительности к колистину в своих панелях. Так или иначе, к результатам оценки чувствительности следует относиться с осторожностью, особенно когда значения близки к клиническим точкам отсечения. Институт клинических и лабораторных стандартов (CLSI) предлагает очень простой подход для оценки чувствительности к колистину в формате серийных макроразведений, но с применением дисков вместо субстанции антибиотика. Тест применим для Enterobacterales и *P. aeruginosa*. Для проведения оценки МПК требуется взять четыре стеклянные пробирки, наполнить их 10 мл бульона Мюллера-Хинтона, сбалансированного по содержанию катионов. После этого в одну из пробирок вносится диск колистина с нагрузкой 10 мг, во вторую два диска, в третью – 4 диска. Таким образом среда в пробирках с концентрациями антибиотика 0 мг/л, 1 мг/л, 2 мг/л и 4 мг/л. В пробирки вносится 50 мкл инокулюма в 0,9% NaCl оптической плотностью 0,5 по стандарту МакФарланда. Инкубация проводится, как и для других методов, в течение 16–20 ч. [32]. С помощью данного метода можно валидировать результаты, получаемые другими методами в лабораторной практике.

Международные согласительные рекомендации по оптимальному использованию полимиксинов и новый зарегистрированный колистин в дозировке 4,5 МЕ

В клинической практике 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. Так как данная группа препаратов стала «последней линией обороны», были разработаны рекомендации по выбору и применению полимиксинов. В разработке этих рекомендаций принимали участие: Американская коллегия клинической фармации (ACCP), Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID), Американское общество по инфекционным болезням (IDSA), Международное общество антиинфекционной фармакологии (ISAP), Общество медицины критических состояний (SCCM) и Общество фармацевтов по инфекционным заболеваниям (SIDP). Оригинальные рекомендации опубликованы в журнале *Pharmacotherapy* [33], а обзор на русском языке опубликован в журнале «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия» (Елисеева Е.В. и соавт., DOI: 10.36488/смас.2019.4.282-309).

Повторно рассматривать согласительные рекомендации не кажется рациональным, тем не менее стоит уделить внимание тем разделам, где рекомендации касаются еще не зарегистрированного в 2019 г. в России колистина для внутривенных инъекций. На сегодняшний день колистин стал доступен в форме и дозировках, соответствующих европейским рекомендациям, ниже приведены основные выдержки из согласительных рекомендаций.

- «Рекомендация 7: Колистин рекомендуется в качестве предпочтительного полимиксина для терапии инфекций нижних мочевых путей, учитывая почечный клиренс пролекарства (колистин метансульфонат, CMS), которое затем в мочевых путях превращается в активный колистин».
- Рекомендация 8 касается путаницы обозначений этих препаратов, что может стать причиной ошибок в применении: «рекомендуется, чтобы в используемой документации и при выписке рецептов дозы CMS были указаны в виде международных единиц (МЕ) или миллиграммов активности основания колистина (СВА) 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 СВА.».
- Рекомендация по дозировке приводится под номером 10: «У пациента с нормальной функцией

почек рекомендуемая суточная доза составляет 300–360 мг СВА (\approx 9–10,9 млн МЕ), разделенная на 2 введения, с продолжительностью инфузии 0,5–1 ч. с 12-часовыми интервалами. Мониторинг функции почек и коррекция суточной дозы должны проводиться в соответствии с табличными значениями».

В России в 2024 г. зарегистрирован препарат КОЛИСТИН-АФ в форме порошка для приготовления раствора для внутривенного введения 4500000 ЕД. Таким образом, европейские согласительные рекомендации в тех разделах, которые касались внутривенного применения колистина стали иметь практическое значение для клинической практики в России. Новая дозировка оптимизирует терапию, приведя ее максимально к международным и российским рекомендациям: колистиметат натрия 9 млн МЕ/сут в/в делится на 2 введения (по 4,5 млн МЕ). При жизнеугрожающих инфекциях нагрузочная доза составляет 9 млн МЕ, затем суточная доза 9 млн МЕ/сут в/в в 2 введения.

Дополнительным практическим преимуществом перед дозировками в 1 или 2 млн МЕ может быть уменьшение числа этапов и действий и связанных с ними подсчетов, что значительно снижает риск ошибок [34–36] и вероятность заражения флакона для одноразового применения, которая составляет до 4,85% даже при соблюдении всех правил асептики [37].

Синергизм полимиксинов с другими классами антибактериальных препаратов

Полимиксины, несмотря на прекрасные результаты оценки чувствительности *in vitro*, в качестве препаратов для монотерапии остаются дискуссионными, это связано и с низкими концентрациями, достижимыми в очаге инфекции, в том числе и из-за нефротоксичности, и сложностями оценки чувствительности к этим препаратам в лабораторной практике, а также явлениями гетерорезистентности. Вместе с увеличением объемов потребления полимиксинов наблюдается и рост числа резистентных изолятов. С другой стороны, их механизм действия, основанный на разрушении внешней мембраны грамотрицательных бактерий, обеспечивает синергизм с другими классами антибактериальных препаратов, чьи мишени действия находятся за наружной мембраной. В частности, *in vitro* показан синергический эффект полимиксинов с ванкомицином по отношению к грамотрицательным бактериям [25]. Важно разделять данные о чувствительности комбинаций антибактериальных препаратов *in vitro* и результатами клинических исследований. Так как группа пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, у которых развивается инфекция через 48 ч. после госпитализации крайне разнообразна по особенностям и тяжести сопутствующих заболеваний, это очень усложняет анализ клинических данных и затрудняет попытки сделать однозначные выводы [38–40].

Международные согласительные рекомендации 2019 г. приводят следующие указания на случай приня-

тия решения о терапии полимиксинами (приведены выдержки из обзора Елисеева Е.В. и соавт. 2019 г., DOI: 10.36488/стмас.2019.4.282-309):

- «Рекомендация 27: для лечения инвазивных инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, 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 28: если второй активный препарат, к которому на основании МПК чувствителен этиологически значимый штамм карбапенеморезистентных энтеробактерий, 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 29: Для лечения инвазивных инфекций, вызванных карбапенеморезистентными *A. baumannii*, 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 31: для лечения инвазивных инфекций, вызванных карбапенеморезистентными *P. aeruginosa*, рекомендуется применение полимик-

сина В или колистина в комбинации с одним или более дополнительными препаратами, в отношении которых возбудитель демонстрирует МПК, указывающую на чувствительность».

- «Рекомендация 32: если недоступен второй активный препарат, к которому на основании МПК чувствителен этиологически значимый штамм карбапенеморезистентной *P. aeruginosa*, 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» [33].

Заключение

Применение полимиксинов в комбинированной терапии, в том числе с карбапенемами, поддерживается большим числом микробиологических исследований. Тем не менее, экстраполяция этих данных на клиническую практику остается полем для дискуссий, что связано с различиями фармакодинамических и фармакокинетических эффектов препарата в организме и различных концентраций бактерий и лекарств в конкретном месте инфекции. В сложившейся в России неблагоприятной ситуации с распространением карбапенеморезистентных *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, появление в арсенале практической медицины препаратов колистина для внутривенного применения в дозировке 4500000 ЕД является существенным расширением инструментов для борьбы с множественно-резистентными бактериями и обеспечивает возможность выбора из полимиксинов в зависимости от конкретного случая.

Литература

1. Benedict R.G., Langlykke A.F. Antibiotic activity of *Bacillus polymyxa*. J Bacteriol. 1947;54:24. PMID: 20344246.
2. 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;6:589-601. DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70580-1
3. Cai Y., Lee W., Kwa A.L. Polymyxin B versus colistin: an update. Expert Rev Anti Infect Ther. 2015;13:1481-1497. DOI: 10.1586/14787210.2015.1093933
4. Falagas M.E., Rafailidis P.I. Re-emergence of colistin in today's world of multidrug-resistant organisms: personal perspectives. Expert Opin Investig Drugs. 2008;17:973-981. DOI: 10.1517/13543784.17.7.973
5. Azzopardi E.A., Boyce D.E., Thomas D.W., Dickson W.A. Colistin in burn intensive care: back to the future? Burns. 2013;39:7-15. DOI: 10.1016/j.burns.2012.07.015
6. Andrade F.F., Silva D., Rodrigues A., Pina-Vaz C. Colistin update on its mechanism of action and resistance, present and future challenges. Microorganisms. 2020;8(11):1716. DOI: 10.3390/microorganisms8111716
7. Lenhard J.R., Nation R.L., Tsuji B.T. Synergistic combinations of polymyxins. Int J Antimicrob Agents. 2016;48:607-613. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.09.014
8. Jayol A., Nordmann P., Brink A., Poirel L. Heteroresistance to colistin in *Klebsiella pneumoniae* associated with alterations in the PhoPQ regulatory system. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59:2780-2784. DOI: 10.1128/AAC.05055-14
9. Mohapatra S.S., Dwibedy S.K., Padhy I. Polymyxins, the last-resort antibiotics: mode of action, resistance emergence, and potential solutions. J Biosci. 2021;46. DOI: 10.1007/s12038-021-00209-8
10. Deris Z.Z., Akter J., Sivanesan S., Roberts K.D., Thompson P.E., Nation R.L., et al. A secondary mode of action of polymyxins against Gram-negative bacteria involves

- the inhibition of NADH-quinone oxidoreductase activity. *J Antibiot (Tokyo)*. 2014;67:147-151. DOI: 10.1038/ja.2013.111
11. Velkov T., Thompson P.E., Nation R.L., Li J. Structure-activity relationships of polymyxin antibiotics. *J Med Chem*. 2010;53:1898-1916. DOI: 10.1021/jm900999h
 12. Falagas M.E., Kasiakou S.K. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1333-1341. DOI: 10.1086/429323
 13. 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;16:161-168. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7
 14. Xavier B.B., Lammens C., Ruhel R., Kumar-Singh S., Butaye P., Goossens H., et al. Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, *mcr-2*, in *Escherichia coli*, Belgium, June 2016. *Euro Surveill*. 2016;21(27). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.27.30280
 15. Ling Z., Yin W., Shen Z., Wang Y., Shen J., Walsh T.R. Epidemiology of mobile colistin resistance genes *mcr-1* to *mcr-9*. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75:3087-3095. DOI: 10.1093/jac/dkaa205
 16. Zhang X., Zhang B., Guo Y., Wang J., Zhao P., Liu J., et al. Colistin resistance prevalence in *Escherichia coli* from domestic animals in intensive breeding farms of Jiangsu Province. *Int J Food Microbiol*. 2019;291:87-90. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2018.11.013
 17. Ma F., Shen C., Zheng X., Liu Y., Chen H., Zhong L., et al. Identification of a novel plasmid carrying *mcr-4.3* in an *Acinetobacter baumannii* strain in China. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(6):e00133-19. DOI: 10.1128/AAC.00133-19
 18. Borowiak M., Fischer J., Hammerl J.A., Hendriksen R.S., Szabo I., Malorny B. Identification of a novel transposon-associated phosphoethanolamine transferase gene, *mcr-5*, conferring colistin resistance in *d*-tartrate fermenting *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Paratyphi B. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:3317-3324. DOI: 10.1093/jac/dkx327
 19. Wise M.G., Estabrook M.A., Sahn D.F., Stone G.G., Kazmierczak K.M. Prevalence of *mcr*-type genes among colistin-resistant Enterobacteriaceae collected in 2014-2016 as part of the INFORM global surveillance program. *PLoS One*. 2018;13:e0195281. DOI: 10.1371/journal.pone.0195281
 20. Tarabai H., Valcek A., Jamborova I., Vazhov S.V., Karyakin I.V., Raab R., et al. Plasmid-mediated *mcr-1* colistin resistance in *Escherichia coli* from a black kite in Russia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(9):e01266-19. DOI: 10.1128/AAC.01266-19
 21. Hussein N.H., Al-Kadmy I.M.S., Taha B.M., Hussein J.D. Mobilized colistin resistance (*mcr*) genes from 1 to 10: a comprehensive review. *Mol Biol Rep*. 2021;48:2897-2907. DOI: 10.1007/s11033-021-06307-y
 22. Shen C., Zhong L.L., Yang Y., Doi Y., Paterson D.L., Stouffer N., et al. Dynamics of *mcr-1* prevalence and *mcr-1*-positive *Escherichia coli* after the cessation of colistin use as a feed additive for animals in China: a prospective cross-sectional and whole genome sequencing-based molecular epidemiological study. *Lancet Microbe*. 2020;1:e34-e43. DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30005-7
 23. Sulian O., Ageevets V., Lazareva I., Gostev V., Popov D., Vostrikova T., et al. Co-production of MCR-1 and NDM-1 by *Escherichia coli* sequence type 31 isolated from a newborn in Moscow, Russia. *Int J Infect Dis*. 2020;101:4-5. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.09.1422
 24. Hamel M., Rolain J.M., Baron S.A. The history of colistin resistance mechanisms in bacteria: progress and challenges. *Microorganisms*. 2021;9(2):442. DOI: 10.3390/microorganisms9020442
 25. Nwabor O.F., Chukamnerd A., Terbothakun P., Nwabor L.C., Surachat K., Roytrakul S., et al. Synergistic effects of polymyxin and vancomycin combinations on carbapenem- and polymyxin-resistant *Klebsiella pneumoniae* and their molecular characteristics. *Microbiol Spectr*. 2023;11:e0119923. DOI: 10.1128/spectrum.01199-23
 26. Orwa J.A., Govaerts C., Busson R., Roets E., Van Schepdael A., Hoogmartens J. Isolation and structural characterization of colistin components. *J Antibiot (Tokyo)*. 2001;54:595-599. DOI: 10.7164/antibiotics.54.595
 27. Orwa J.A., Govaerts C., Busson R., Roets E., Van Schepdael A., Hoogmartens J. Isolation and structural characterization of polymyxin B components. *J Chromatogr A*. 2001;912:369-373. DOI: 10.1016/S0021-9673(01)00585-4
 28. He J., Ledesma K.R., Lam W.Y., Figueroa D.A., Lim T.P., Chow D.S., et al. Variability of polymyxin B major components in commercial formulations. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35:308-310. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.11.005
 29. 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
 30. Bergen P.J., Landersdorfer C.B., Zhang J., Zhao M., Lee H.J., Nation R.L., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 'old' polymyxins: what is new? *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;74:213-223. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.07.010
 31. Matuschek E., Ahman J., Webster C., Kahlmeter G. Antimicrobial susceptibility testing of colistin – evaluation of seven commercial MIC products against standard broth microdilution for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter* spp. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:865-870. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.11.020
 32. Simner P.J., Bergman Y., Trejo M., Roberts A.A., Marayan R., Tekle T., et al. Two-site evaluation of the colistin broth disk elution test to determine colistin *in vitro* activity against Gram-negative bacilli. *J Clin Microbiol*. 2019;57(2):e01163-18. DOI: 10.1128/JCM.01163-18
 33. Tsuji B.T., Pogue J.M., Zavascki A.P., Paul M., Daikos G.L.,

- Forrest A., et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019;39:10-39. DOI: 10.1002/phar.2209
34. Adapa R.M., Mani V., Murray L.J., Degnan B.A., Ercole A., Cadman B., et al. Errors during the preparation of drug infusions: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2012;109:729-734. DOI: 10.1093/bja/aes257
35. Cousins D.H., Sabatier B., Begue D., Schmitt C., Hoppe-Tichy T. Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France. *Qual Saf Health Care*. 2005;14:190-195. DOI: 10.1136/qshc.2003.006676
36. Westbrook J.I., Rob M.I., Woods A., Parry D. Errors in the administration of intravenous medications in hospital and the role of correct procedures and nurse experience. *BMJ Qual Saf*. 2011;20:1027-1034. DOI: 10.1136/bmjqs-2011-000089
37. Baniyadi S., Dorudinia A., Mobarhan M., Karimi Gamishan M., Fahimi F. Microbial contamination of single- and multiple-dose vials after opening in a pulmonary teaching hospital. *Braz J Infect Dis*. 2013;17:69-73. DOI: 10.1016/j.bjid.2012.09.005
38. 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;57:5104-5111. DOI: 10.1128/AAC.01230-13
39. Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2019;69:S565-S575. DOI: 10.1093/cid/ciz830
40. Cheng A., Chuang Y.C., Sun H.Y., Sheng W.H., Yang C.J., Liao C.H., et al. Excess mortality associated with colistin-tigecycline compared with colistin-carbapenem combination therapy for extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: a multicenter prospective observational study. *Crit Care Med*. 2015;43:1194-1204. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000933