



КОЛИСТИН

колистиметат натрия

Монография продукта

К о л и с т и н

Эффективность навсегда

Содержание	Стр.
1. Введение	3
2. Химическая формула	4
3. Пригодность к аэрозольной терапии	5
4. Микробиология	7
4.1. Механизм действия	7
4.2. Спектр действия и антибактериальная активность	7
4.3. Бактерицидная активность; постантибиотический эффект	11
4.4. Резистентность	11
5. Фармакокинетика	14
5.1. Фармакокинетика в сыворотке крови после ингаляции	14
5.2. Депозиция в легких, концентрация в мокроте	16
5.3. Выделение и метаболизм	17
5.4. Биодоступность	18
6. Клиническая эффективность	19
6.1. Эрадикация синегнойной палочки (<i>P.aeruginosa</i>) при ранней колонизации/инфекции	19
6.2. Лечебно-экономическое значение эрадикации на ранней стадии инфицирования	25
6.3. Поддерживающая терапия при хронической инфекции бактериями <i>P.aeruginosa</i>	25
6.4. Развитие резистентности	27
6.5. Общая оценка клинической эффективности Колистина	28
7. Переносимость	29
8. Способ применения	30
9. Приготовление раствора	33
10. Информация по применению Колистина	34
Инструкция по медицинскому применению препарата Колистин	35
11. Обобщенная характеристика препарата Колистин	40
12. Список литературы	41

1. Введение

В Европе на каждые 2'000 - 3'000 новорожденных приходится один случай муковисцидоза (CF), что позволяет охарактеризовать его как редкое заболевание (так называемое "Orphan Disease", частота заболевания < 5 / 10'000 человек). Муковисцидоз представляет собой заболевание с летальным исходом, для которого характерен аутосомно-рецессивный тип наследования.

Причиной заболевания принято считать мутации гена CFTR (трансмембранного регулятора муковисцидоза) на длинном плече хромосомы 7. На сегодняшний день уже известно 1.200 мутаций данного гена. Данное генетически обусловленное изменение хлорид-ионного канала влечет за собой нарушение в прохождении электролитов и приводит к тому, что секрет, выделяемый экзокринными железами, становится чрезмерно густым и вязким. В полости бронхов, контактирующей с внешним воздухом, это приводит к рецидивирующим инфекциям, которые сопровождаются повреждением слизистой оболочки бронхов. Заселение дыхательных путей бактериальной флорой происходит в разное время. В раннем детском возрасте зачастую регистрируются случаи колонизации золотистым стафилококком (*Staphylococcus aureus*) и гемофильной палочкой (*Haemophilus influenzae*). Так же рано происходит заселение синегнойной палочкой (*P.aeruginosa*). Согласно *Stern u соавт.*, ок. 20% больных муковисцидозом от 2 до 5 лет уже колонизированы/инфицированы *P.aeruginosa*. Во взрослом возрасте от этого страдают 75% пациентов. У больных муковисцидозом начало колонизации/инфицирования легких бактериями *P.aeruginosa* является самой важной причиной возникновения заболевания и смерти. Сегодня ученые (*Döring u соавт.*) единогласно придают первостепенное значение лечению антибиотиками. Во всех практикуемых методах лечения важное место отводится ингаляционной терапии. К наиболее распространенным средствам относятся колистиметат натрия и тобрамицин (*Döring u соавт., AG Mukoviszidose*).

Колистин представляет собой полимиксин (полипептидный антибиотик), производимый бациллой *Bacillus polymyxa* подвидами *colistinus*. Впервые полимиксины были описаны в 1947 году.

В РФ зарегистрированы и применяются 2 формы Колистина производства компании Грюненталь: в виде колистина сульфата, используемого преимущественно для подавления бактериальной флоры, и в виде колистиметата натрия, применяемого в том числе и для аэрозольной / ингаляционной терапии. Колистиметат натрия является активным (действующим) веществом препарата Колистин, производимого компанией Грюненталь.

2. Химическая формула

Колистин представляет собой циклический гептапептид с трипептидной боковой цепью, к которой ковалентно присоединена жирная кислота. Колистиметат натрия – это производное метансульфо кислоты Колистина, в котором каждая из аминогрупп в звеньях 5-диаминомасляной кислоты содержат метансульфо кислоту в виде натриевой соли (см. Рис. 1).



Молекулярный вес колистиметата натрия составляет ок. 1.750, эмпирическая суммарная формула: C₅₈H₁₀₅N₁₆Na₅O₂₈S₅.

Колистиметат натрия представляет собой белый или светло-желтый гигроскопический порошок без запаха, растворимый в воде и метиловом спирте, трудно растворимый в алкоголе и практически не растворимый в ацетоне и эфире.

Содержимое одного флакона Колистина (80 мг колистиметата натрия, что соответствует 1 млн ЕД) растворяется при встряхивании в 3 мл растворителя из прилагаемой ампулы (0,9% раствор натрия хлорида) в течение 1 минуты. При этом может наблюдаться незначительное пенообразование. Раствор должен быть чистым и бесцветным.

Показатель pH раствора 80 мг колистиметата натрия (т.е. содержимого 1-го флакона Колистина), растворенного в 3 мл растворителя, колеблется от 6,5 до 8,5. Осмотичность этого раствора составляет ок. 375 мОсмол/кг.

Колистин представляет собой смесь родственных полипептидов. Суммарная доля двух основных компонентов – Колистина А (полимиксин Е1) и Колистина В (полимиксин Е2) составляет более 85% (*Le Brun и соавт. 2000*). Полимиксины Е1 и Е2 отличаются друг от друга жирной кислотой (*Orwa и соавт.*).

80 мг колистиметата натрия соответствуют 1.000.000 ЕД

3. Пригодность к аэрозольной терапии

Колистин – это порошок для приготовления раствора для ингалятора (небулайзера). Порошок стерилен, состоит исключительно из активного вещества колистиметата натрия и не содержит вспомогательных веществ и консервантов. Для приготовления раствора используют 3 мл изотонического раствора хлорида натрия (прилагается). Готовый к применению низковязкий раствор для распылителя является слабо гипертоническим (молярное количество осмотически активных частиц на килограмм – ок. 375 мОсмол/кг) и имеет нейтральное значение pH. Тем самым раствор Колистина соответствует требованиям, предъявляемым *Weber и соавт.* к идеальному раствору антибиотиков для ингаляции (осмолярность > 150 и < 550 мОсмол/кг; содержание ионов > 13 и < 300 мМ, значение pH, как можно более близкое к нейтральному). Сниженное по сравнению с водой или раствором хлористого натрия поверхностное натяжение, равное прибл. 47 мН/м, упрощает образование капель жидкости во время распыления.

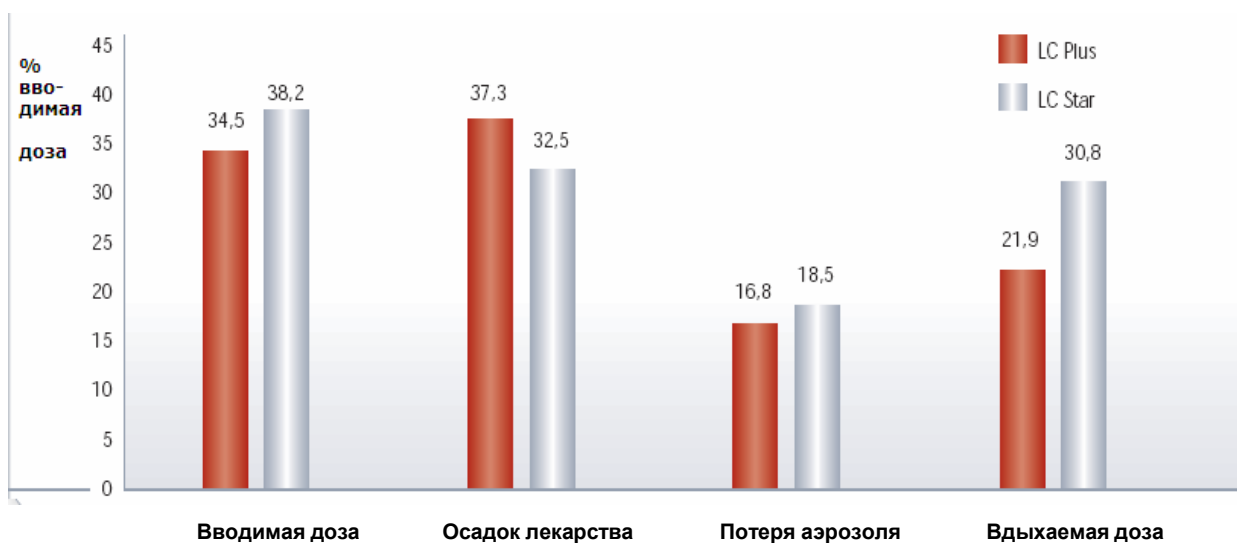
Для ингаляции антибиотиков наиболее часто используются приборы Pari LC Plus и Pari LC Star. Pari LC Plus в сочетании с компрессионным ингалятором Pari Master для колистиметата натрия производит частицы средним диаметром 3,9 μm ; Pari LC Star® – частицы диаметром 3,0 μm (*Balcke и соавт.*). Это позволяет достигать средние и глубокие отделы легкого. Ингалятор LC Plus в комбинации с компрессионным ингалятором Pari Boy на 3,8 μm производит частицы практически идентичной величины (*Byrne и соавт.*). Дополнительно эти же исследователи установили, что ингалятор HaloLite производит частицы размером 3 μm .

Кроме того, протестированные ингаляторы обнаруживают хорошие рабочие характеристики *in vitro*. При использовании LC Star (см. Рис. 2) наконечника распылителя достигают 30,8 \pm 1,2 % всей дозы в форме частиц размером < 5 μm (вдыхаемая доза), при использовании LC Plus – 21,9 \pm 1,5 % (*Balcke и соавт.*).

Эти показатели подтверждаются данными, полученными в результате исследований *Katz и соавт.* Ученые выяснили, что при использовании Pari LC Star (скорость напора в компрессионном ингаляторе 4,5 л/мин) в легкие попадает 29 % применяемой дозы.

Еще одно исследование было проведено *Müllinger и соавт.* с использованием системы распыления, запускаемой с помощью триггера (компрессор AKITA; распылитель Pari LC Star), где напор и объем ингаляционной субстанции контролируются прибором. С учетом установленной дозы и размера частиц (средний диаметр 2,8 μm) для данной комбинации был произведен расчет, направленный на то, чтобы в легкие попадало 55 % применяемой дозы.

Рис. 2. Распределение колистиметата натрия во время модельного дыхательного испытания (Balcke и соавт.)



Diot и соавт. проводили исследования удельной массовой антибактериальной активности колистиметата натрия по отношению к *P.aeruginosa* до и после распыления в стандартном реактивном распылителе ингаляционных растворов (Pari LL) и в стандартном ультразвуковом распылителе (DP 1000). Для определения активности после распыления был исследован колистиметат натрия, задержанный фильтром на наконечнике распылителя. Разница в значениях МИК (минимальной ингибиторной концентрации) до и после распыления составила менее 2 степеней разведений и тем самым оказалась несущественной. На основании этих результатов авторы пришли к выводу, что антибактериальная активность колистиметата натрия в процессе распыления не изменяется и что с этой точки зрения оба типа распыления пригодны для аэрозольной терапии с использованием колистиметата натрия. Химическая стабильность колистиметата натрия в ультразвуковых распылителях в течение не менее 20 минут была доказана также и для систем Schill Multisonic-pro и -LS-290 (*Filt GmbH*).

Выводы:

- Колистин обладает всеми физико-химическими свойствами, необходимыми для ингаляционной терапии. Он не содержит вспомогательных веществ и консервантов и тем самым не представляет дополнительной опасности для здоровья.
- Используя стандартные ингаляторы Pari LC Plus и LC Star, Колистин вдыхается в виде частиц размером в пределах от 1 до 5 μm , что позволяет им достигать средних и глубоких участков дыхательных путей.
- В зависимости от комбинации компрессор – распылитель в легкие проникает от 21% до 55% применяемой дозы.
- Для распыления Колистина подходят как реактивные, так и ультразвуковые распылители.
- Антибактериальная активность колистиметата натрия не понижается в результате распыления.

4. Микробиология

4.1 Механизм действия

Колистиметат натрия, являясь поверхностным биологически активным веществом, привязывается к клеточным мембранам бактерий, в результате чего меняется их структура и функция, что ведет к гибели бактериальной клетки (*Beringer*).

Благодаря такому механизму, отличающему коллистиметат натрия от других антибиотиков, данный препарат является эффективным даже в случае с обычно полирезистентными возбудителями.

Бактерицидный эффект коллистиметата натрия не зависит от метаболизма бактериальной клетки, т.е. коллистиметат натрия оказывает воздействие, как на активные возбудители, так и на возбудители, находящиеся в состоянии покоя. Такой принцип действия является одной из основных причин медленного развития резистентности в отношении Колистина (*Li и соавт. 2005*).

4.2 Спектр действия и антибактериальная активность

Колистиметат натрия – антибиотик узкого спектра действия, воздействующий на большинство часто встречающихся грамотрицательных возбудителей. Типичные минимальные ингибиторные концентрации для коллистиметата натрия приводятся в таблице ниже (*Catchpole и соавт*).

Организм	Число изолятов	МИК ₅₀ (мг/л)	МИК ₉₀ (мг/л)	Диапазон (мг/л)
Acinetobacter ssp.	23	1	2	1–128
Citrobacter ssp.	19	1	1	0,5–1
Enterobacter ssp.	47	1	> 128	0,5–128
E. coli	50	0,5	1	0,5–1
Klebsiella ssp.	50	1	8	0,5–16
Providencia ssp.	23	> 128	> 128	> 128
P. aeruginosa	94	2	4	0,5–32
Salmonella ssp.	12	1	1	1–2
Serratia ssp.	24	> 128	> 128	16–128
Shigella ssp	12	0,5	0,5	0,06–0,5

Как правило, к Колистину чувствительны следующие бактерии: *Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp., *E. coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa*, *Salmonella* spp. и *Shigella* spp. (*Beringer, Catchpole и соавт.*, *Duenas Diez и соавт.*, *Gales и соавт.*).

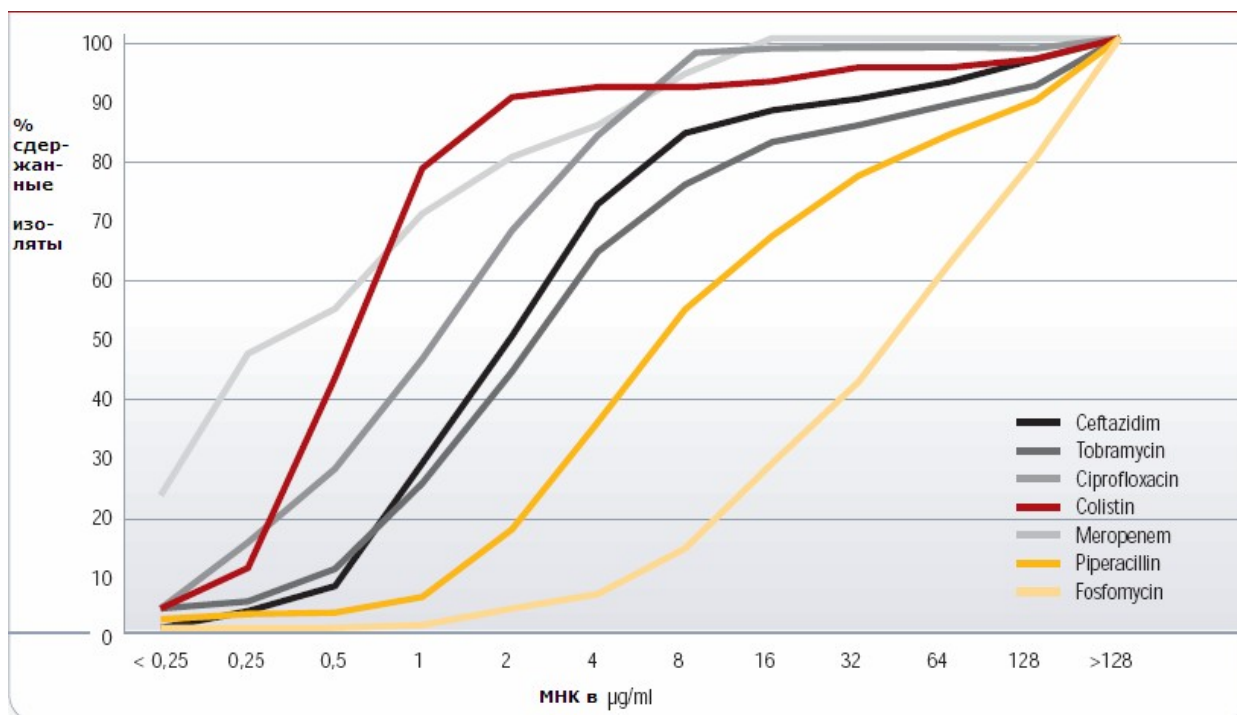
По-разному чувствительны бактерии *Stenotrophomonas maltophilia* (*Gales и соавт.*, *Henwood и соавт.*, *Hogardt и соавт.*, *Nicodemo и соавт.*, *Sattler и соавт.*) и бактерии кишечной группы (*Enterobacter*) (*Catchpole и соавт.*).

К резистентным относят: грамположительные бактерии, нейссерии, *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Serratia* spp. и *Burkholderia cepacia* (*Beringer, Catchpole и соавт.*).

Особое значение имеет эффективность колистиметата натрия в борьбе с синегнойной палочкой. Исследования *in vitro* по восприимчивости синегнойной палочки, содержащейся в образцах мокроты у больных муковисцидозом, к Колистину проводились в Германии *Schülin, Hogardt и соавт.* и *Marklein и соавт.*

С помощью метода агарного разведения *Schülin* исследовал активность семи различных антибиотиков по отношению к 385 изолятам *P.aeruginosa*, выделенным из 192 образцов мокроты 57 больных муковисцидозом. 229 изолятов были немукцидными, 156 мукцидными. Устойчивыми к Колистину, при пограничном показателе резистентности, равном > 2 мг/л, оказались только 3,2% мукцидных и 15,5% немукцидных изолятов. Наравне с меропенемом, Колистин был признан наиболее действенной субстанцией (см. Рис. 3 и Табл. 2).

Рис. 3: Активность *in vitro* Колистина по отношению к синегнойной палочке в сравнении



Таб. 2: Процентное соотношение резистентных немуюкоидных (229) и мукоюидных (156) изолятов синегнойной палочки (<i>Schülin</i>)		
Антибиотик	% резистентных изолятов	
	немуюкоидные	мукоюидные
Цефтазидим	16,1	6,4
Тобрамицин	18,8	18,6
Ципрофлоксацин	39,7	21,2
Колистин	15,3	3,2
Меропенем	0,4	1,3
Пиперацилин	17	14,7
Фосфомицин	62	51,9

Hogardt u соавт. исследовали активность Колистина *in vitro* по отношению к 401 штамму синегнойной палочки (220 немуюкоидных, 181 мукоюидных), 50 бактериям *Achromobacter xylosoxidans* и 50 *Stenotrophomonas maltophilia*, выделенным из секретов дыхательных путей больных муковисцидозом. Исследования проводились с помощью методов агарного разведения и микроразведения, причем при агарном разведении были обнаружены более высокие значения МИК, нежели при микроразведении. Результаты приводятся в Таблице 3. Полученное значение МИК90, равное 4 мг/л (для синегнойной палочки), полностью совпадает с результатами *Schülin*.

Таб. 3: Антибактериальная активность Колистина по отношению к изолятам <i>P.aeruginosa</i> , <i>Achromobacter xylosoxidans</i> и <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> у больных муковисцидозом (<i>Hogardt u соавт.</i>)							
Организм	Число (n)	Кумулятивный процент сдержанных штаммов (мг/л)					
		≥ 0,5	1	2	4	8	≤ 16
<i>P.aeruginosa</i>	401	0,2	3,2	56,3	92,5	95,0	100
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	50	6	10	24	54	68	100
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	50	6	12	14	36	56	100

Результаты, полученные *Schülin* и *Hogardt u соавт.*, также были подтверждены *Marklein u соавт.* Они исследовали активность Колистина и тобрамицина *in vitro* по отношению к 54 изолятам *P.aeruginosa* из образцов мокроты у 33 больных муковисцидозом. Здесь также применялся метод агарного разведения. *Marklein u соавт.* удалось установить высокую чувствительность *P.aeruginosa* по отношению к обоим ингаляционным антибиотикам, особенно к Колистину. Результаты представлены в Таблице 4.

Таб. 4: Антибактериальная активность Колистина и тобрамицина по отношению к 54 изолятам <i>P. aeruginosa</i> в образцах мокрот, взятых у больных муковисцидозом (<i>Marklein u соавт.</i>)										
Антибиотик	Кумулятивный процент сдержанных штаммов (мг/л)									
	< 0,5	< 1	< 2	< 4	< 8	< 16	< 32	< 64	128	≥ 128
Тобрамицин	0	7,5	20,8	35,8	60,4	83,0	88,7	92,5	94,3	100
Колистин	5,7	34,0	60,4	79,2	92,5	96,2	98,1	98,1	98,1	100

Christenson u соавт. смогли доказать 100%-ную восприимчивость к Колистину *in vitro* у 55 изолятов синегнойной палочки, выделенных у больных муковисцидозом. Для сравнения, по отношению к тобрамицину наблюдалась лишь 78%-ная чувствительность.

Manno u соавт. проводили исследования чувствительности 1315 мукоидных и немучоидных изолятов синегнойной палочки, выделенных у 224 пациентов муковисцидозного центра в период с 1993 по 1997 год. Все изоляты оказались восприимчивыми по отношению к Колистину. Следующей по активности субстанцией стал цефтазидим (86% чувствительных изолятов), далее следуют пиперацилин-тазобактам (81,7%), ацтреонам (80,3%), имипенем (80%), тобрамицин (73,7%) и ципрофлоксацин (72,4%).

Pitt u соавт. исследовал чувствительность 417 изолятов синегнойной палочки у больных муковисцидозом в 17 клиниках по отношению к 6 обычно прописываемым антибиотикам. В этом исследовании Колистин также показал себя самым эффективным антибиотиком. 97% протестированных штаммов были приостановлены 4 мг/л или меньшим количеством Колистина (см. Таблица 5).

Таб. 5: Процент чувствительных, промежуточных и резистентных изолятов синегнойной палочки (<i>Pitt u соавт.</i>)			
Антибиотик и предельные показатели (мг/л)	чувствительные	промежуточные	резистентные
Гентамицин (S m 1; R M 8)	13,2	40,0	47,0
Цефтазидим (S m 8; R M 16)	60,4	-	39,6
Пиперацилин (S m 16; R M 32)	68,1	-	31,9
Ципрофлоксацин (S m 1; R M 8)	43,6	26,6	29,7
Тобрамицин (S m 1; R M 8)	55,1	34,6	10,1
Колистин (S m 4; R M 8)	96,6	-	3,1

Hansen и соавт. исследовали 1052 образца мокроты с *P.aeruginosa*, выделенной у периодически колонизированных пациентов, и 3870 позитивных образца мокроты с *P.aeruginosa*, выделенной у хронически инфицированных больных муковисцидозом. У хронически инфицированных больных резистентные к Колистину штаммы удалось изолировать только в 14 образцах мокроты (0,4% изолятов хронически инфицированных больных). Все изоляты периодически колонизированных пациентов были чувствительны по отношению к Колистину.

4.3 Бактерицидная активность, постантибиотический эффект

Исследования *in vitro* по фармакодинамическим свойствам колистина сульфата и колестиметата натрия по отношению к изолятам *P.aeruginosa* у больных муковисцидозом, проведенные *Li и соавт.* (2001), показали, что обе субстанции обладают бактерицидным эффектом, зависящим от концентраций. Оба продукта оказывают быстрое бактерицидное воздействие, причем колестиметат натрия подавляет жизнедеятельность микроорганизмов медленнее, чем колистин сульфат. Оптимальный бактерицидный эффект наблюдается при приеме колестиметата натрия в концентрации, в 16 раз превышающей показатель МИК. При такой концентрации количество живых микроорганизмов в течение 4 часов опустилось с 10⁶ микроорганизмов/мл ниже уровня границы индикации. При использовании обеих форм был зафиксирован постантибиотический эффект, продолжающийся более одного часа. Существенно более продолжительный постантибиотический эффект описали *Antonopoulou и соавт.* при исследовании бактерии *Acinetobacter baumannii*. Для 8 полирезистентных изолятов он составил – при условии, что они в течение 5 часов подвергались воздействию уровня МИК, – $7,16 \pm 5,47$ часов, при 4-кратном МИК – $10,41 \pm 3,84$ часов.

Зависящий от концентраций бактерицидный эффект Колистина был подтвержден *Gunderson и соавт.* в фармакодинамической модели *in vitro*. При значениях C_{MAX} выше 3 мг/л ученые наблюдали у полирезистентного изолята синегнойной палочки сокращение живых микроорганизмов на 99,9% менее чем за 3 часа.

4.4 Резистентность

Как правило, резистентности к антибиотикам, установленные методом *in vitro* при воздействии уровня МИК, сравниваются с концентрациями в сыворотке, получаемыми при нормальной дозировке. Согласно результатам исследования, представленным в разделе 3.3, для колестиметата натрия решающее значение играет не столько время концентраций в сыворотке выше МИК, сколько C_{MAX} и/или AUC (площадь под кривой концентраций в сыворотке) выше МИК.

Так как Колистин доставляется в обход систематической циркуляции непосредственно к месту воздействия, то традиционное определение показателя резистентности в данном случае не подходит и должно быть пересмотрено. На то существуют следующие причины:

- Концентрации в мокроте, образующиеся после ингаляции Колистина, значительно превышают концентрации в сыворотке после внутривенного введения такой же дозы. Так, максимальные концентрации в мокроте после ингаляции 1 млн. ЕД колистиметата натрия при помощи распылителя Pari LC Plus составляют 184 мг/л (*Byrne и соавт.*), максимальные же концентрации в сыворотке после внутривенной инъекции 2 млн. ЕД колистиметата натрия находятся в пределах 12 мг/л (*Conway и соавт. 1997*) и 23 мг/л (*Reed и соавт.*). Таким образом, значения, образующиеся в мокроте, превышают концентрации в сыворотке и при половине дозы приближ. соответствуют фактору 10 концентрации в сыворотке. Теоретически уже с учетом одного этого аспекта предельный показатель можно было бы повысить до фактора 10.

- Мокрота и рост биопленки могут оказывать отрицательное ингибиторное действие на биологическую активность антибиотиков по отношению к синегнойной палочке. Значение этих результатов, полученных *in vitro*, для клинической практики до сих пор однозначно не доказано. Однако рост биопленки, способный ограничить проникающую способность антибиотиков, рассматривается как одна из возможных причин того, что при хронических инфекциях, эрадикация синегнойной палочки не представляется возможной (*Döring и соавт.*). В отношении колистиметата натрия исследования *in vitro* по влиянию мокроты или роста биопленки на антибактериальную активность по отношению к синегнойной палочке не проводились. Однако *Davies* и *Bruns* описали влияние мокроты на антибактериальную активность полимиксина В, родственного по химическому составу антибиотика. Эти авторы показали на примере 12 изолятов синегнойной палочки, что при наличии мокроты для бактерицидного эффекта необходимы в 10 раз большие концентрации. Если исходить из того, что эти данные применимы и к колистиметату натрия, то для сдерживания роста синегнойной палочки концентрации колистиметата натрия в мокроте должны превышать рассчитанные минимальные ингибиторные концентрации в 10 раз.

Это может означать, что при концентрациях в мокроте, равных 184 мг/л, синегнойная палочка с уровнем МИК 16 мг/л должна считаться чувствительной.

Самым существенным недостатком в оценке минимальных ингибиторных концентраций является тот факт, что, как и в случае со всеми другими антибиотиками, применяемыми при заражении легких *P.aeruginosa*, при использовании колистиметата натрия медики не располагают достаточным количеством данных, которые бы позволили с большой долей вероятности прогнозировать величину минимальных ингибиторных концентраций, дозировки и ожидаемый клинический эффект.

Это – за исключением ранней стадии заражения синегнойной палочкой – сложно выполняемая задача, ведь в отличие от случаев инфицирования дыхательных путей у людей, не болеющих

муковисцидозом, у которых эффективность можно измерять, ориентируясь на эрадикацию возбудителя, уничтожение синегнойной палочки у больных муковисцидозом едва ли возможно.

Более того, результаты исследований *Govan* и *Smith и соавт.* свидетельствуют о том, что проверка восприимчивости к антибиотикам не дает надежных сведений о клинической эффективности при поражении синегнойной палочкой больных муковисцидозом, т.к. результаты определения восприимчивости *in vitro* не соответствуют клиническому ответу при применении ни тобрамицина, ни Колистина.

Соответственно, при определении порога чувствительности и разграничении по признаку „восприимчивые“ - „резистентные“ для введения ингаляционного Колистина необходимо проявлять осторожность. И, тем не менее, на основании опыта, полученного в ходе клинических исследований (см. Раздел 6.1 и 6.2) и / или показателей *in vitro*, микроорганизмы, причастные к заражению легких при муковисцидозе, можно разделить следующим образом:

восприимчивые	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
резистентные	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Staphylococcus aureus</i>

Выводы по микробиологии:

- Механизм действия Колистина отличается от механизма действия других антибиотиков и потому эффективен даже по отношению к обычно полирезистентным возбудителям.
- Колистин обладает бактерицидным эффектом, зависящим от концентраций.
- Колистин – это антибиотик узкого спектра действия, направленный на борьбу с грамотрицательными, аэробными бактериями.
- Исследования *in vitro* подтверждают, что Колистин является одним из наиболее действенных антибиотиков против синегнойной палочки.
- Резистентность Колистина по отношению к синегнойной палочке также говорит о том, что Колистин является важным препаратом для аэрозольной терапии при заражении дыхательных путей синегнойной палочкой у больных муковисцидозом.
- Для ингаляционной терапии до сих пор не существует четких критериев для разграничения по признаку „восприимчивый“ - „резистентный“.

5. Фармакокинетика

5.1 Фармакокинетика в сыворотке крови после ингаляции

Данные по резорбции коллистиметата натрия после ингаляционного применения были опубликованы *Le Brun и соавт. (2002)*. Авторы описали 5 больных муковисцидозом, которым путем ингаляций посредством реактивного распылителя Ventstream в комбинации с компрессором Porta-Neb была введена разовая доза 160 мг коллистиметата натрия (~ 2 млн. ЕД). Средние пиковые концентрации в сыворотке у этих пациентов составили $51,0 \pm 24,4$ $\mu\text{г/л}$ (диапазон: 18 – 64 $\mu\text{г/л}$). Если сопоставить данные показатели с пиковыми концентрациями в сыворотке после внутривенного введения 2 млн. ЕД коллистиметата натрия (23 000 $\mu\text{г/л}$ *Reed и соавт.*, 15 700 $\mu\text{г/л}$ *Conway и соавт. 2000*, 12 300 $\mu\text{г/л}$ *Conway и соавт. 1997*), то можно исходить из того, что доля резорбции после ингаляции составила менее 1%.

Ratjen и соавт. исследовали доступные концентрации полимиксина Е1 в сыворотке и моче у 29 больных кистозным фиброзом после разовой ингаляции 160 мг коллистиметата натрия (~ 2 млн. ЕД) посредством распылителя Pari LC Star при использовании компрессора Pari Master. Содержание полимиксина Е1 во введенном препарате составляло 73 %. Полученные параметры приведены в Таблице 6. Средний показатель C_{MAX} для полимиксина Е1 после ингаляции Колистина с помощью Pari LC Star составил 177,6 $\mu\text{г/л}$. У трех больных концентрации не дотягивали до порога индикации, равного 30 $\mu\text{г/л}$. Самая высокая измеренная концентрация составила 387 $\mu\text{г/л}$. Эти концентрации хоть несколько и превышают те, о которых писали *Le Brun и соавт. (2002)*, но все равно значительно ниже концентраций, установленных после внутривенного введения. Таким образом, резорбция может составлять 1,4%, максимум 3%.

Максимальный сывороточный уровень был достигнут через 1,5 часа после ингаляции. Спустя 12 часов у 25 из 29 пациентов он упал ниже границы индикации, равной 30 $\mu\text{г/л}$ (см. Рисунок 4).

Кроме того, в ходе данного исследования была установлена тесная взаимосвязь между функцией легких больных и максимальными сывороточными концентрациями (см. Рисунок 5). Данные результаты подтверждают теорию о том, что у больных со сниженной функцией легких после ингаляции следует ожидать более низких эффективных концентраций в периферических участках легкого.

Рис. 4: Средние концентрации полимиксина Е1 ($\mu\text{г/л}$) в сыворотке у больных муковисцидозом после ингаляции 2 млн. ЕД колистиметата натрия

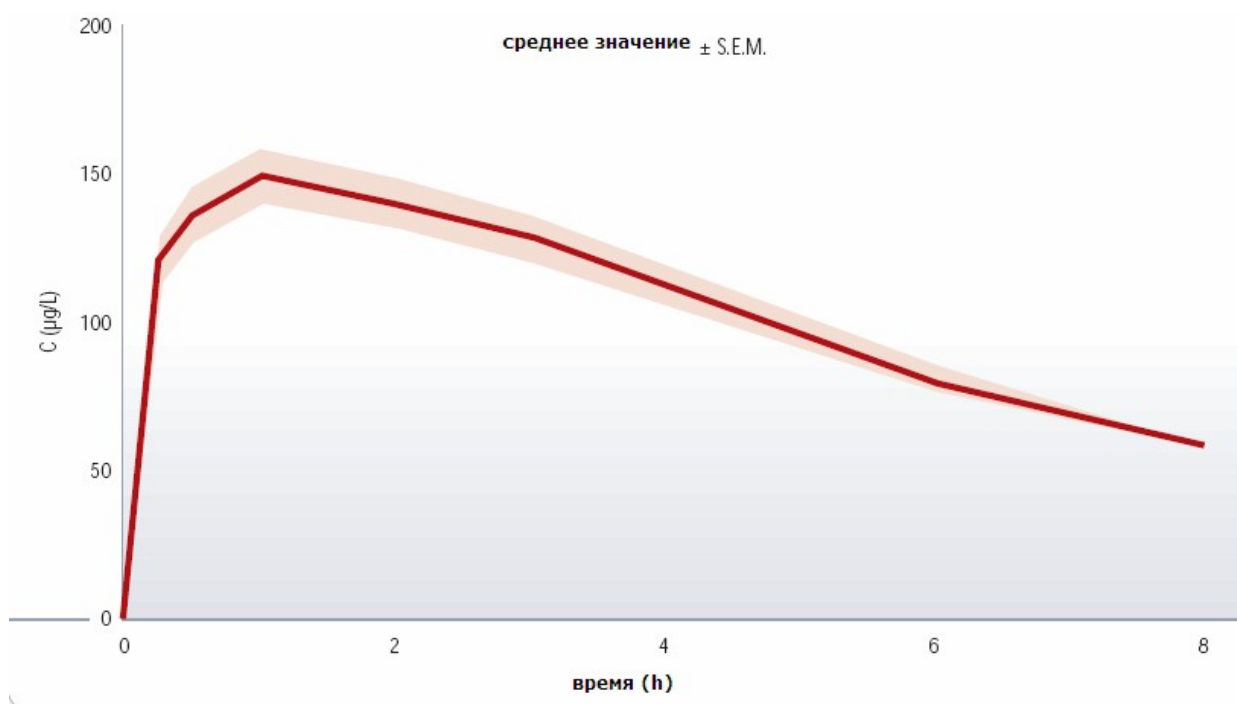
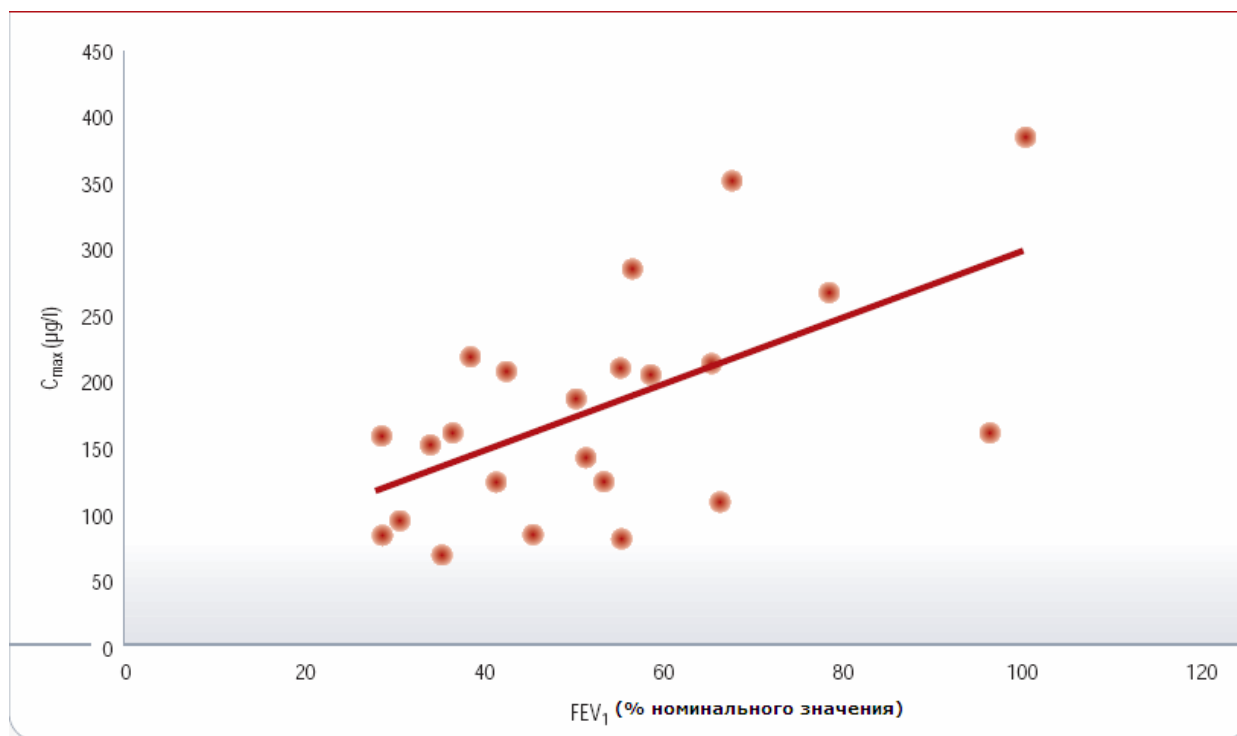


Рис. 5: Максимальные сывороточные концентрации полимиксина Е1 в зависимости от функции легких



Таб. 6: Фармакокинетика. Параметры полимиксина Е1 после ингаляции 2 млн. ЕД колистиметата натрия

	AUC (0–12) [h µg/ml]	T(max) [h]	C (max) [µg/ml]	t1/2 [h]	CL/f [ml/min]	Кумулятивные почечные выделения (%)
Среднее значение	913	1,47	177,6	4,09	787	3,8
SD	95,3	0,16	17,7	0,31	65,9	5,5

5.2 Депозиция в легких, концентрации в мокроте

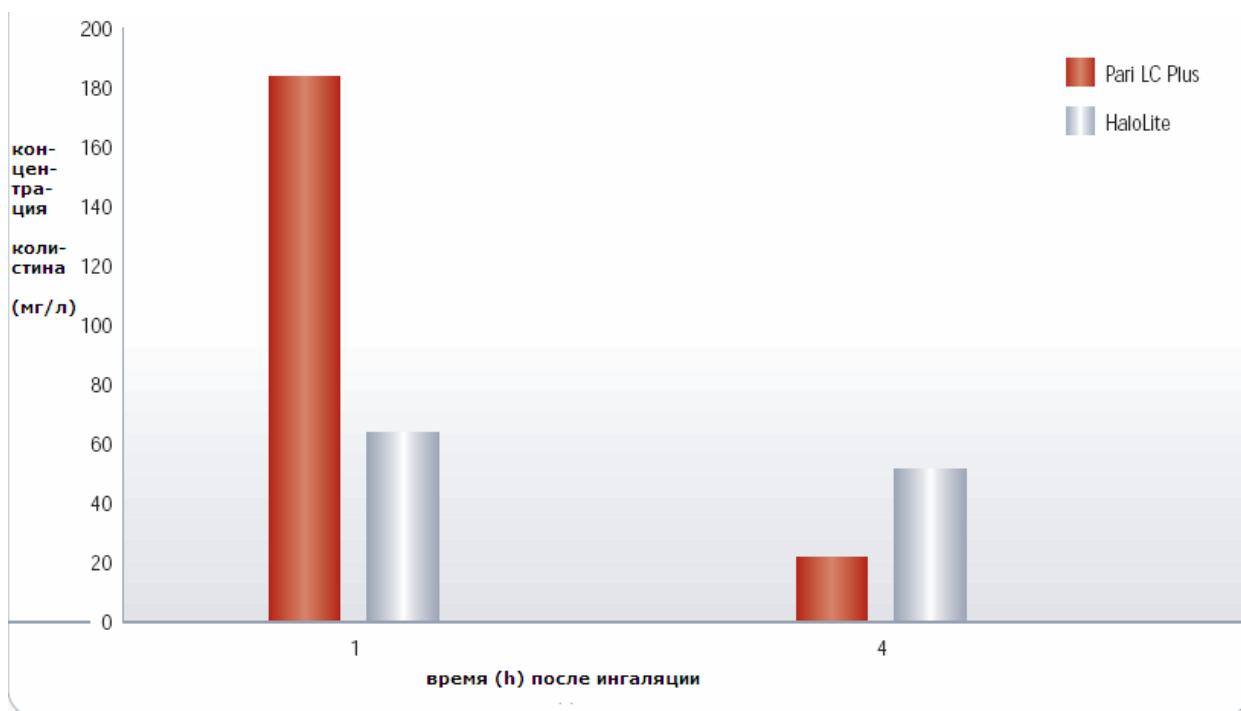
Сведения по депозиции колистиметата натрия в легких содержатся в публикациях *Gagnadoux и соавт.* и *Byrne и соавт.* *Gagnadoux и соавт.* изучали депозицию в легких у 4 больных муковисцидозом с помощью маркированного технецием раствора колистиметата натрия (1 млн. ЕД) при использовании реактивного распылителя Pari LL в сочетании с компрессором Pari Master и ультразвукового распылителя DP 100. Наблюдавшееся легочное осаждение при использовании DP 100 составило $11,4 \pm 2,0$ % (среднее значение \pm стандартная погрешность) введенной дозы, при использовании Pari LL – $17,5 \pm 10,5$ %.

Byrne и соавт. сравнили депозицию в легких после введения 1 млн. ЕД помеченного технецием колистиметата натрия в ходе перекрестного исследования у 15 больных муковисцидозом при использовании распылителя HaloLite и Pari LC Plus. Измерения производились каждый раз в конце 7-дневного лечения (суточная доза: 2 x 1 млн. ЕД колистиметата натрия). Оба курса лечения разделял перерыв для промывания в 7 дней. При использовании HaloLite уровень легочного депозиции относительно введенной дозы составил 4,9%, а при использовании Pari LC Plus - 15 %.

Помимо этого, *Byrne и соавт.* (Рис. 6) определили концентрации колистиметата натрия в мокроте. Через 1 и 4 часа по окончании ингаляции 1 млн. ЕД (ок. 80 мг) при использовании HaloLite в мокроте были обнаружены концентрации, равные 64,2 и 51,8 мг/л соответственно, при использовании Pari LC Plus вместе с компрессором Pari Boy – 183,6 и 22,8 мг/л. Данные величины превышают типичные значения МИК90 для Колистина в 10-50 раз (см. Раздел 4.2). При этом необходимо учитывать, что показатели сильно варьируются у разных больных.

В ходе исследований, проведенных *Ratjen и соавт.*, пиковые концентрации в мокроте наблюдались спустя час после ингаляции 2 млн. ЕД колистиметата натрия. Через 12 часов после ингаляции концентрации Колистина в мокроте составляли еще более 4 мг/л.

Рис. 6: Средние концентрации Колистина (мг/л) в мокроте больных муковисцидозом после ингаляции 1 млн. ЕД колистиметата натрия



5.3 Выделение и метаболизм

После внутривенного применения выведение происходит преимущественно путем клубочковой фильтрации. В течение 8 часов ок. 60 % введенной дозы выделяется с мочой в неизменной форме (*Reed и соавт.*). То же самое в принципе касается и усвоенной части дозы, поступившей путем ингаляции.

Та часть колистиметата натрия, что не была усвоена после ингаляции, по всей вероятности выделяется в первую очередь с отхаркиваемой мокротой.

Полупериод всасывания для колистиметата натрия после внутривенного введения у больных муковисцидозом со здоровыми почками составляет в состоянии гомеостаза ок. 2 часов (*Li и соавт., 2003*). Для Колистина после внутривенной инъекции колистиметата натрия был определен полупериод всасывания, равный 3,5 часам (*Reed и соавт.*). В организме колистиметат натрия частично гидролизует в активную форму Колистина (*Li и соавт., 2004*).

5.4 Биодоступность

Исследований по абсолютной биодоступности ингаляционного колистиметата натрия не проводилось. Однако сопоставление максимальных сывороточных концентраций после ингаляционного и внутривенного введения колистиметата натрия (см. Раздел 5.1) позволяет судить о том, что доля резорбции после ингаляции составляет не более 3%.

Информация по резорбции была также получена в ходе исследования *Jensen и соавт.* У 18 пациентов, которые на протяжении 90 дней ежедневно вдыхали 2 x 1 млн. ЕД колистиметата натрия, в последний день лечебного курса в моче Колистина выявлено не было (граница количественного измерения – 2,5 мг/л). И хотя объем мочи, выделенной за последние 24 часа, не сообщался, если брать за основу средний суточный объем мочи 1,5 литров, то через почки могло быть выделено не более 3,75 мг Колистина (граница количественного измерения x объем мочи). Это соответствует 5,6% дневной дозы Колистина, равной 66,6 мг (максимальная доза, которая может быть выведена через почки). Поскольку колистиметат натрия выделяется через почки большей частью в неизменном виде, то эти данные могут дать достоверную оценку системной экспозиции препарата. Действительное выделенное количество может быть гораздо меньше, чем 5,6% введенной дозы, что подтверждает оценку, сделанную на основании сравнения сывороточных концентраций после ингаляции и внутривенной инъекции.

Выделение Колистина с мочой после разовой ингаляции 2 млн. ЕД колистиметата натрия исследовались также и *Ratjen и соавт.* В ходе данного исследования удалось описать концентрации препарата в моче с учетом веса мочи у 25 из 28 пациентов после ингаляции посредством Pari LC Star (компрессор Pari Master). У 3 пациентов концентрации в моче были ниже границы индикации (< 30 µг/мл). Полученные результаты указывают на то, что системно абсорбируется в среднем $3,8 \pm 5,5$ % вдыхаемой дозы.

Выводы по фармакокинетике:

- Резорбция колистиметата натрия после ингаляции Колистина может сильно варьироваться в зависимости от индивидуальных особенностей больного. Кроме всего прочего, показатель зависит также от работы легких пациента.
- Сывороточные концентрации после ингаляции гораздо ниже концентраций, наблюдающихся после внутривенного применения такой же дозы.
- В среднем системно абсорбируется менее 5% вдыхаемой дозы.
- Ингаляция Колистина приводит к концентрациям в мокроте, намного превышающим минимальные ингибиторные концентрации для *Pseudomonas aeruginosa*.

6. Клиническая эффективность

Колистиметат натрия уже более 15 лет применяется в Дании и Англии как ингаляционная терапия больных муковисцидозом с заболеваниями дыхательных путей в результате заражения синегнойной палочкой (*Frederiksen u соавт., Hoiby u соавт., Littlewood u соавт.*).

6.1 Эрадикация синегнойной палочки при ранней колонизации/инфекции

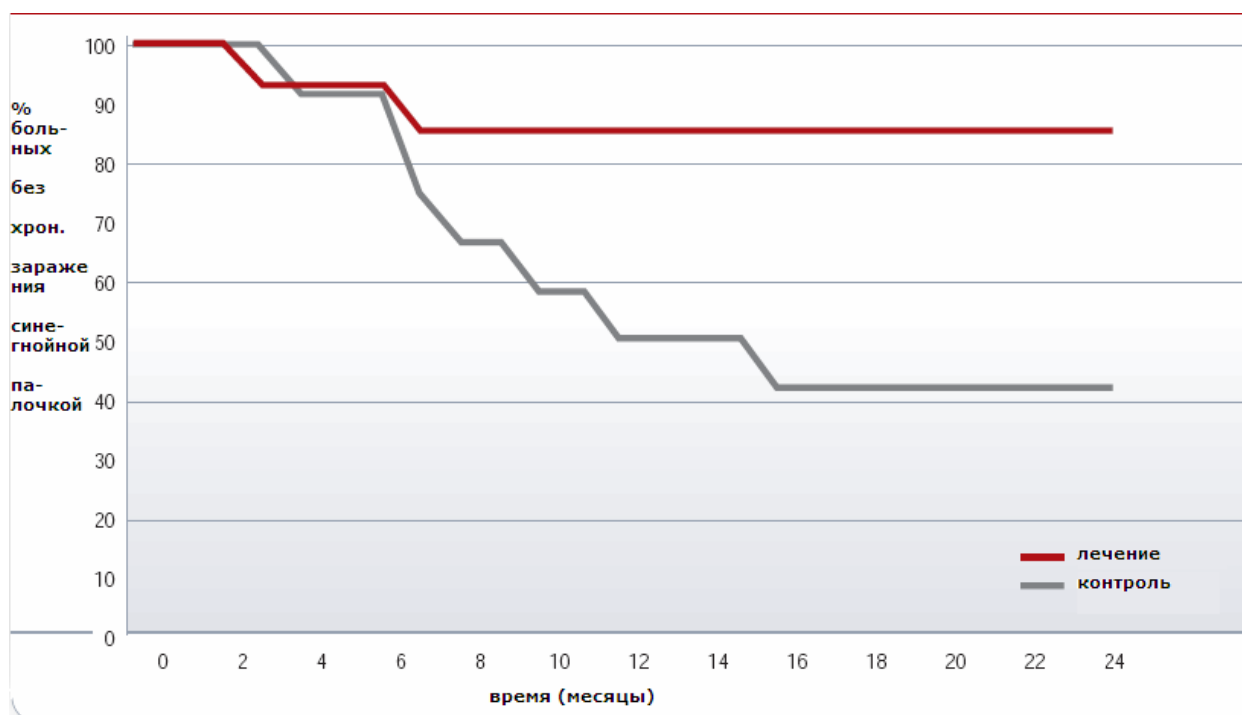
Синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) остается наиболее распространенным и самым серьезным патогеном для больных муковисцидозом. Стратегии, нацеленные на предотвращение или замедление хронизации заражения синегнойной палочкой, должны стать важной составляющей лечения, поскольку хронизация связана с прогрессирующим ухудшением работы легких, повышенной необходимостью в уходе и лечении, а также с сокращающейся продолжительностью жизни (*Jones, Kosorok u соавт.*). При первичной колонизации/заражении легких синегнойной палочкой при муковисцидозе этот возбудитель фенотипически похож на внешние изоляты, т.е., он не относится к слизиобразующим (немукоидный) и, как правило, восприимчив к антибиотикам. В такой ситуации синегнойная палочка еще с большой степенью вероятности (см. ниже) может быть уничтожена. Переход из слизиобразующей в слизиобразующую форму может произойти уже через три месяца после заражения (*Govan u Deretic*), но у большинства больных в среднем происходит после 12 месяцев (*Hoiby u соавт.*). На этой стадии у синегнойной палочки начинается рост биопленки, в которой микроколонии укладываются в полисахаридную матрицу, защищающую их от атак антибиотиков и иммунной системы. На этом этапе эрадикация синегнойной палочки уже невозможна.

Littlewood u соавт. лечили 7 детей (Ø возраст 6,5 лет) с диагнозом «ранняя стадия колонизации синегнойной палочкой», давая 2 x 0,5 млн. ЕД колистиметата натрия/день. Во время контрольных анализов мокроты по окончании терапии обнаружилось значительное снижение числа бактерии *Pseudomonas aeruginosa* по сравнению с результатами до начала исследования (до начала лечения *pseudomonas*-позитивными были 25 из 59 образцов мокроты = 42 %, по окончании лечебного курса – только 8 из 130 = 6%).

Valerius u соавт. провели рандомизированное исследование 26 детей, ранее не лечившихся антибиотиками, чтобы получить ответ на вопрос, можно ли предупредить возникновение хронической инфекции после начального появления синегнойной палочки путем применения антибиотиков. 14 детей (Ø возраст 8,6 лет) получали 2 x 1 млн. ЕД колистиметата натрия / день и 2 x 250–750 мг препарата ципрофлоксацин перорально/день на протяжении 3 недель. Такая комбинация давалась в течение всего периода наблюдения, длившегося 27 месяцев, при каждом последующем обнаружении синегнойной палочки. Ежемесячно брались на анализ пробы мокроты. Контрольная группа из 12 детей (средний возраст 10,8 лет), не получала антибиотиков. Авторам удалось продемонстрировать (см. Рисунок 7), что инфекция в группе,

получавшей лечение, намного реже переходила в хроническую форму (2 из 14 пациентов = 14 %), чем в контрольной группе, не подвергавшейся лечению (7 из 12 пациентов = 58 %).

Рис. 7: Кумулятивный процент пациентов без хронического заражения *P.aeruginosa*



Griese и соавт. также говорит о возможности эрадикации синегнойной палочки в результате комбинационного лечения, включающего ингаляционный колистиметат натрия (2 x 1 млн. ЕД/день) и пероральный ципрофлоксацин, начатого после первичного обнаружения бактерий в мокроте.

Frederiksen и соавт. исследовали эффективность ингаляционного колистиметата натрия в сочетании с пероральным ципрофлоксацином у 48 больных (Ø возраст 7,4 лет), у которых наблюдалась первичная колонизация бактериями *Pseudomonas*, и сопоставили полученные данные с данными лечения группы из 43 пациентов, полученными ранее. В зависимости от частотности обнаружения синегнойной палочки пациентов лечили следующим образом:

Этап 1. Бактерия *Pseudomonas* выделена впервые:

Колистиметат натрия 2 x 1 млн. ЕД/день и пероральный ципрофлоксацин 25–50 мг/кг массы тела/день на протяжении 3 недель

Этап 2. Бактерия *Pseudomonas* выделена более одного раза:

Колистиметат натрия 3 x 2 млн. ЕД/день и пероральный ципрофлоксацин 25–50 мг/кг массы тела/ день на протяжении 3 недель

Этап 3. Бактерия *Pseudomonas* выделена в третий раз за 6 месяцев:

Колистиметат натрия 3 x 2 млн. ЕД/день и пероральный ципрофлоксацин 25–50 мг/кг массы тела/ день на протяжении 3 месяцев.

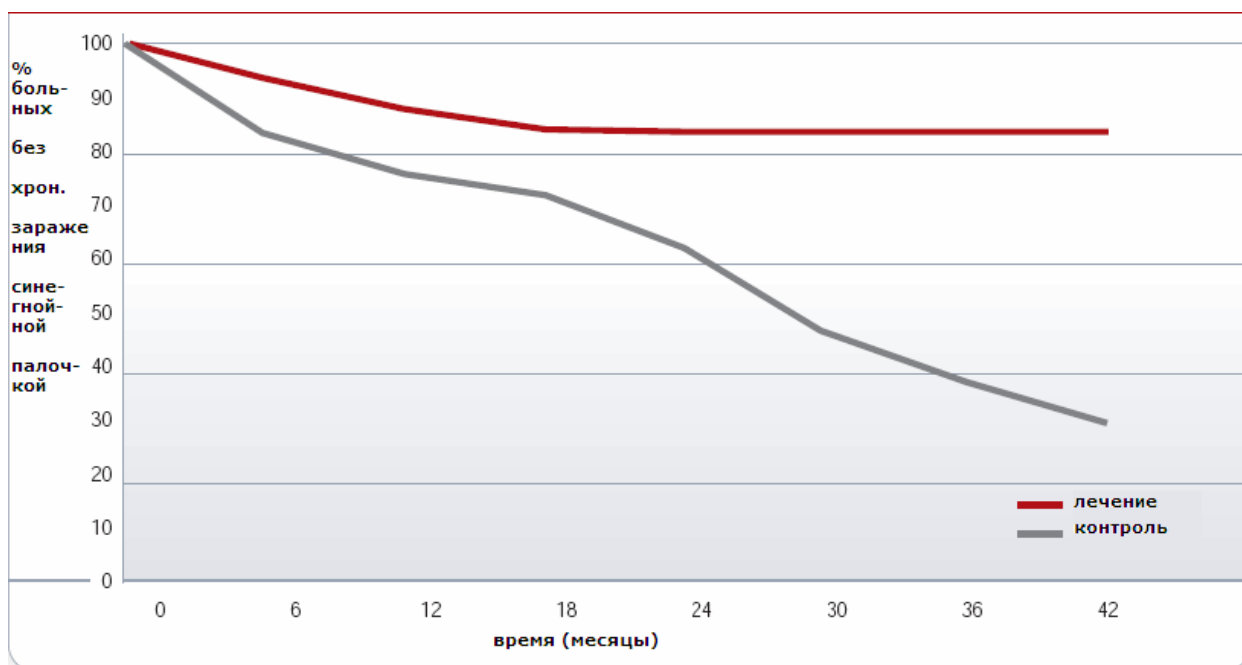
Средний период наблюдения составил в группе, подвергавшейся лечению, 30 месяцев, в контрольной группе – 28 месяцев.

Исследование показало, что на начальной стадии колонизации бактериями *Pseudomonas* агрессивная терапия может предупредить или замедлить наступление хронического заражения синегнойной палочкой. Лишь у 16 % находившихся на лечении пациентов инфекция перешла в хроническую форму (в контрольной группе 72 %) (см. Рисунок 8). Характерно, что в группе, подвергавшейся лечению, у пациентов, получавших антибиотики более 3 месяцев (этап 3), период до повторного инфицирования был дольше, чем пациенты в других группах с более коротким сроком проведения терапии, несмотря на то, что они были чаще инфицированы синегнойной палочкой и проходили курс лечения антибиотиками ранее.

Далее было продемонстрировано, что по сравнению с контрольной группой в группе лечения значительно улучшилась работа легких (см. Таблица 7).

Комбинированное лечение ингаляционным коллистиметатом натрия и пероральным ципрофлоксацином также привело к значительному сокращению койко-дней (группа, проходившая терапию, – 11 дней/пациент/год; контрольная группа 17 дней/пациент/год).

Рис. 8: Кумулятивный процент пациентов без хронического заражения синегнойной палочкой



Таб. 7: Изменение функции легких в процентах от номинального значения через 1 и 2 года после начала проведения исследования

	через 1 год		через 2 года	
	лечение	контроль	лечение	контроль
FVC	12%	- 3%	16%	- 8%
FEV1	5%	- 5%	3%	- 6%

Tacetti и соавт. провели курс лечения 58 пациентов, у которых в мокроте впервые были обнаружены бактерии *P.aeruginosa*. Средний возраст пациентов составлял 8,9 лет. Сначала в течение 3 недель пациенты получали колестиметат натрия ингаляционным путем (дети младше 6 лет 2 x 1 млн. ЕД в день, дети старше 6 лет 2 x 2 млн. ЕД в день) и дополнительно пероральный ципрофлоксацин (суточная доза: 30 мг/кг массы тела). Если по истечении 3 недель бактерии *P.aeruginosa* не исчезали, срок лечения продлевался до трех месяцев, причем суточная доза для всех пациентов поднималась до 2 x 2 млн. ЕД

У 47 пациентов (81%) эрадикация *P.aeruginosa* была достигнута. У 24 (51%) пациентов из этих 47 за девятилетний период наблюдения была выявлена однократная либо многократная реколонизация бактерией *P.aeruginosa*. Генотипизация изолятов *P.aeruginosa* (n=50) у 16 из этих пациентов показала, что в 73% случаев речь идет о реколонизации бактериями иного генотипа, чем у исходного изолята. Таким образом, можно говорить именно об эрадикации *P.aeruginosa*, а не об уменьшении количества бактерий ниже уровня предельно-обнаруживаемой концентрации.

Промежуток времени между эрадикацией *P.aeruginosa* и их повторным появлением равняется в среднем 18 месяцам (от 4 до 80 месяцев).

Длительность паузы позволяет предположить, что выбранный режим лечения оказал благотворное влияние на клиническое состояние пациентов. Для проверки данного предположения в течение 5 лет у 18 пациентов, подвергавшихся эрадикативной терапии, регулярно замерялся объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (FEV₁). Данный показатель сопоставлялся с данными, полученными в ходе обследования 18 пациентов, больных хроническим муковисцидозом, того же пола и возраста. В результате выяснилось, что в группе эрадикативной терапии ухудшение функции легких (FEV₁/год = -1,63 ± 1,60%) проходило значительно медленнее, чем в группе пациентов, не подвергавшихся лечению (FEV₁/год = -4,69 ± 2,95%).

Кроме этого, в ходе исследования было доказано, что эрадикация *P.aeruginosa* путем ингаляции колестиметата натрия не приводит к увеличению количества других бактерий и грибов в дыхательных путях.

Munck и соавт. лечили 19 пациентов, подвергшихся первичной колонизации бактериями *P.aeruginosa*, сначала в течение 18-21 дня комбинацией лекарств, состоящей из цефтазидима (n=18) или имипенема (n=1) и тобрамицина, затем в течение не менее двух месяцев ингаляциями колестиметата натрия (суточная доза: дети младше двух лет 1 млн. ЕД; от 7 до 14 лет – 2 млн. ЕД; старше 14 лет – 3 млн. ЕД). При помощи данной терапии удалось добиться полной эрадикации бактерий у всех пациентов.

Все 19 пациентов подверглись повторной колонизации бактериями *P.aeruginosa* в течение последующих 3-25 месяцев ($\bar{X} \pm 5,7$ месяцев). У 14 пациентов не наблюдалось генетического родства между исходным и последующим изолятами, что позволяет сделать вывод об успешной эрадикации бактерий и их повторном появлении под воздействием нового инфекционного очага. У 5 пациентов оба изолята имели идентичный генотип. Данный факт позволяет предположить, что взятые ранее пробы были недостаточно эффективными при выявлении бактерий, либо сделать вывод о существовании устойчивого внешнего источника заражения.

Случаев перехода инфекции в хроническую форму за 4,5 года наблюдений выявлено не было.

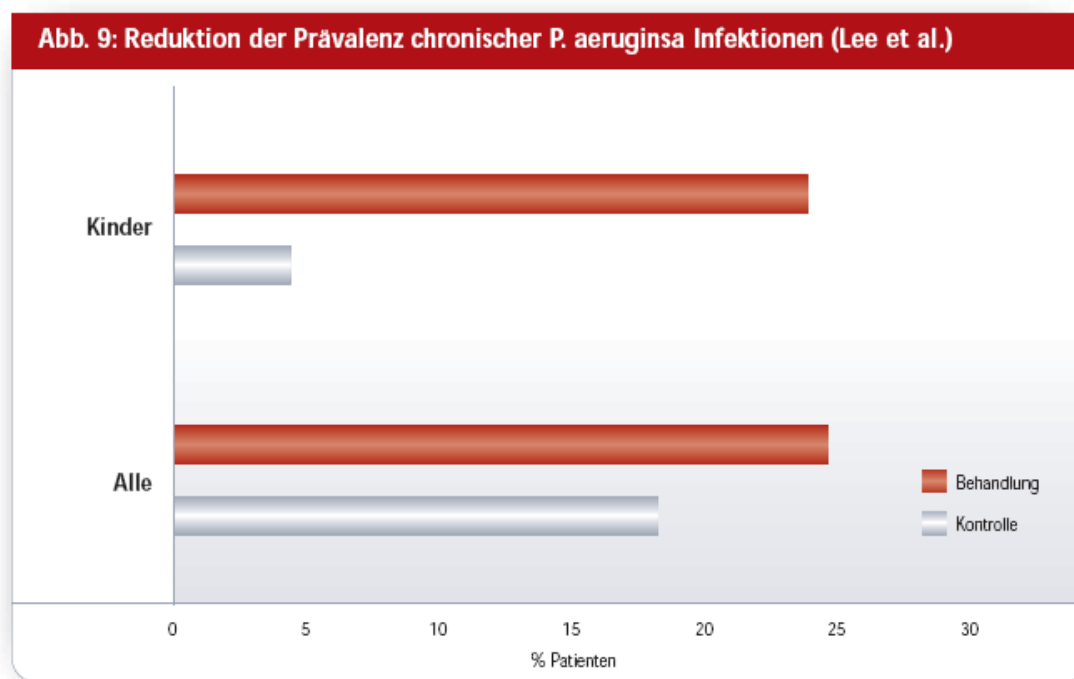
Hoiby u соавт. сообщают, что, начиная с 1989 г., они со значительным успехом используют агрессивную терапию (ципрофлоксацин перорально и ингаляции колистиметата натрия), описанную *Fredriksen u соавт.*, в центре лечения муковисцидоза в Копенгагене. За прошедшее время произошли радикальные изменения эпидемиологии хронических заболеваний легких, вызванных *P.aeruginosa*. По сообщению врачей, начиная с 1990 года, случаи хронического инфицирования данными бактериями не зафиксированы. Наибольших промежутков между периодами инфицирования удалось достичь при 3-месячном курсе лечения. Хронические инфекции наблюдаются в указанном медицинском центре только у пациентов старше 14 лет. Как сообщают *Hoiby u соавт.*, в ходе лечения не было зафиксировано и случаев инфицирования другими бактериями. В отличие от случаев хронических заболеваний, при интермитирующем инфицировании не наблюдалось понижения резистентности организма к инфекции, что, по мнению авторов, объясняется общим более низким количеством возбудителей и, следовательно, низкой вероятностью их мутации при интермитирующем поражении.

В ходе лечения не было зафиксировано случаев опасных побочных эффектов.

Вопрос возможности предотвращения либо замедления процесса хронического инфицирования бактериями *P.aeruginosa* за счет интенсивной терапии на ранней стадии рассматривался также *Lee u соавт.* Начиная с 1998 года, они использовали 3-месячную эрадикационную терапию, состоящую из перорального ципрофлоксацина (суточная доза: 2 x 15-25 мг/кг массы тела) и ингаляций колистиметата натрия (суточная доза: дети младше двух лет 2 x 1 млн. ЕД; старше 2 лет – 2 x 2 млн. ЕД). Эффективность эрадикации увеличилась с 56% до 74%. Интервал между эрадикацией первичного изолята и появлением вторичного изолята составлял при этом в среднем 24,6 месяца.

Ретроспективный анализ показал, что, начиная с 1990 года, количество пациентов, хронически инфицированных *P.aeruginosa*, в лечебном центре понизилось с 24,5% до 18,1%. Особенно эффективной описанная терапия оказалась при лечении пациентов в возрасте до 11 лет, среди которых количество пациентов с хронической формой инфекции понизилось с 23,4% до 4,3% (см. Рис. 9).

Рис. 9: Уменьшение количества случаев хронического инфицирования бактериями *P.aeruginosa* (Lee и соавт.).



Кол-во пациентов в процентах

- Группа лечения
- Группа контроля

Kinder дети

Alle все пациенты

Davidson u соавт. и *Lillquist u соавт.* из детского клинического центра лечения муковисцидоза г. Ванкувер также уже в течение десяти лет применяют схему агрессивной терапии при первичном обнаружении *P.aeruginosa*. Курс лечения состоит из двухнедельного приема пиперацилина и тобрамицина внутривенно, затем трехнедельного приема ципрофлоксацина перорально и ингаляций колестиметата натрия в течение 3-6 месяцев. Терапия была применена в 67 случаях первичного инфицирования. Эрадикация бактерий была достигнута в 85% случаев. В 28 случаях после эрадикации первичной инфекции наблюдалась реколонизация, период времени между эрадикацией первичной инфекции и появления вторичной равнялся в среднем 26 месяцам (от 1 до 5 лет).

В результате врачебной интервенции процент детей с хронической формой инфекции *P.aeruginosa* понизился с 44% в 1995 году до 14% в 2004 году. Тем самым врачам удалось значительно понизить риск развития хронической инфекции. Авторам также удалось установить, что в случае успешной эрадикации первичной инфекции функция легких пациентов оставалась на уровне, сравнимом с состоянием легких у людей, которые не подвергались инфицированию, и значительно лучше, чем у пациентов с хронической формой инфекции.

6.2. Лечебно-экономическое значение эрадикации на ранней стадии инфицирования

Возможность экономии средств из бюджета здравоохранения за счет успешной эрадикации инфекций на ранней стадии подробно исследовался *Tacetti u соавт.* (см. таблицу 8). В этих целях врачи сравнили затраты на приобретение антибиотиков при лечении пациентов на ранней стадии развития инфекции и аналогичными затратами на лечение пациентов такого же возраста с хронической формой инфекции за одинаковый промежуток времени. Для лечения первой группы в течение семи лет понадобилось 104 курса лечения антибиотиками (0,32 курса лечения из расчета пациент/год). Общая сумма расходов составила 34'681 евро (105,4 евро из расчета пациент/год). Для лечения второй группы пришлось использовать 683 курса лечения (2,1 курса лечения из расчета пациент/год) общей стоимостью в 1'767'025 евро (5'371 евро из расчета пациент/год).

Расходы на эрадикацию бактерий на ранней стадии составили всего лишь 2% от расходов на внутривенные антибиотики при лечении пациентов с хронической формой инфекции!

Таблица 8: Расходы на антибиотики при эрадикации на ранней стадии и лечении хронической формы инфекции (*Tacetti u соавт.*)

	ранняя эрадикация	хроническая инфекция
Кол. пациентов	47	47
Кол. курсов лечения	104	683
Кол. курсов лечения из расчета пациент/год	0,32	2,1
Общая сумма расходов (в евро)	34'681	1'767'025
Расходы из расчета пациент/год (в евро)	105,4	5'371,0

Вопрос влияния статуса колонизации/инфекции *P.aerugenosa* на уровень затрат при лечении исследовал также *Baumann u соавт.* из Ганновера. По их данным, затраты на лечение пациентов (n=56), не подвергшихся колонизации, составил в среднем 10'681 евро. При лечении пациентов (n=67) с хронической формой инфекции – 36421 евро. При лечении пациентов (n=15) с интермитирующей формой инфекции – 17'476 евро. Авторы приходят к выводу, что замедление темпов перехода инфекции в хроническую форму у одного пациента на один год позволяет сберечь более 25'000 евро.

6.3. Поддерживающая терапия при хронической инфекции бактериями *P.aerugenosa*

Jensen u соавт. провели проспективное рандомизированное исследование с участием 40 пациентов (средний возраст 14 лет) для сравнения эффективности лечения колистиметатом натрия и плацебо (изотонный раствор поваренной соли) хронической инфекции *P.aerugenosa*. Курс лечения длился три месяца, суточная доза препарата составляла 2 x 1 млн. ЕД В группе,

получавшей колистиметат натрия, наблюдалось существенное улучшение состояния пациентов по сравнению с группой, получавшей плацебо. Кроме того, лучшие показатели были зарегистрированы и в отношении количества пациентов, успешно закончивших курс лечения (18 vs. 11 пациентов), при этом в группе, получавшей плацебо, в четырех случаях понадобился переход на внутривенное лечение. Среди пациентов, закончивших курс лечения, показатель FVC был значительно ниже у пациентов, получавших колистиметат натрия (7% vs. 18%). Также и в отношении понижения показателя FEV₁ лучший результат (пусть и маловажный с точки зрения статистики) был зарегистрирован в группе, получавшей колистиметат натрия (11% vs. 17%). Показатель МИК колистиметата натрия за время проведения эксперимента не изменялся, суперинфекции не наблюдались.

Hodson и соавт. провели открытое исследование эффективности ингаляционного колистиметата натрия (суточная доза: 2 x 1 млн. ЕД) по сравнению с ингаляционным тобрамицином (суточная доза: 2 x 300 мг) в ходе четырехнедельного курса лечения пациентов (n=115), больных муковисцидозом и пораженных бактериями *P.aeruginosa*.

По окончании терапии в группе, которая получала тобрамицин, было зарегистрировано улучшение функции легких (FEV₁ поднялся на 7,6%). В группе, получавшей колистиметат натрия, существенных изменений функции легких не наблюдалось (FEV₁ вырос на 0,36%). В обеих группах было обнаружено незначительное, но очень важное с точки зрения целей эксперимента понижение уровня концентрации бактерий в мокроте (при лечении колистиметатом натрия 0,6 log₁₀ колонии-образующих единиц (КОЕ) на мл; при лечении тобрамицином 0,86 log₁₀ КОЕ/мл). Частотность побочных действий в обеих группах была примерно одинаковой.

Следует отметить определенные недостатки проведенного исследования. В группе, получавшей колистиметат натрия, наблюдался значительно более высокий процент пациентов, получавших данный препарат в течение 6 месяцев до начала исследования (82% в группе колистиметат натрия и 48% в группе тобрамицина). Причем только малая часть их этих 48% получала ингаляционный тобрамицин. Также следует отметить очень низкую дозировку колистиметата натрия (использовалась минимальная рекомендованная дозировка), факт использования различных распылителей (Ventsream в группе колистиметат натрия и Pari LC Plus в группе тобрамицина), а также факт использования в группе тобрамицина дорназы альфа, которая может повысить проникающую способность антибиотика.

Еще одним недостатком исследования является его незначительная продолжительность. Эффективность в отношении функции легких и уменьшения концентрации бактерий в мокроте была проверена по истечении 4 недель, т.е. рекомендуемого цикла лечения тобрамицином. Таким образом, в исследовании не была выдержана рекомендуемая 28-дневная пауза по окончании периода лечения.

Perpati и соавт. провели курс лечения 14 пациентов со стабильной картиной болезни при помощи дорназы альфа и ингаляционного тобрамицина, выдерживая цикл «28 дней лечения – 28 дней паузы». Во время паузы пациенты получали колистиметат натрия (суточная доза: 2 x 1 млн. ЕД). Исследование продолжалось 6 месяцев. Врачам удалось доказать, что использование колистиметата натрия во время пауз цикла лечения тобрамицином улучшает клиническую картину и способствует насыщению легких кислородом.

6.4. Развитие резистентности

Govan проанализировал воздействие 4-недельного курса ингаляционной терапии тобрамицином (суточная доза: 2 x 300 мг) и колистиметатом натрия (суточная доза: 2 x 1 млн. ЕД) на уровень показателя МИК для изолятов *P.aeruginosa* у пациентов с хронической формой инфицирования данными бактериями. Клиническая эффективность данной терапии была описана в *Hodson и соавт.* (см. раздел 6.2). У 38% пациентов в начале курса лечения показатель МИК составлял более чем 4 мг/л. По завершению курса лечения он вырос до 49%.

В группе, получавшей колистиметат натрия, в начале курса лечения были выявлены 34% пациентов, у которых показатель МИК составлял свыше 4 мг/л. На протяжении всего курса лечения данный показатель не изменялся. Вызывает интерес тот факт, что в результате приема колистиметата натрия количество пациентов, у которых в ходе лечения тобрамицином показатель МИК составлял свыше 4 мг/л, понизилось с 27% до 16%.

Согласно данным исследования, в ходе лечения двумя антибиотиками за время проведения эксперимента не наблюдалось суперинфицирования бактериями *Burkholderia cepacia*. Также не было замечено увеличения концентрации бактерий *Stenotrophomonas maltophilia* и *Alcaligenes xylosoxidans*.

Marklein и соавт. в течение 397 дней обследовали 8 пациентов, в чьей мокроте на момент первичного обследования были выявлены *P.aeruginosa*. За все время исследование не было выявлено случаев повышения показателя МИК для тобрамицина или Колистина, которые могли бы свидетельствовать о развитии резистентности у бактерий в результате ингаляционной терапии.

Tamm и соавт. проанализировали характер возникновения резистентности в изолированных *P.aeruginosa* в процессе долгосрочной терапии 44 взрослых колистиметатом натрия (суточная доза: 2 x 1 млн. ЕД). У 86% пациентов (38 из 44) перед началом исследования имелась резистентность к аминогликозидам. В ходе лечения данная резистентность осталась у 43% пациентов (19 из 44). У пяти из этих пациентов развилась резистентность к колистиметату натрия, которая исчезла в течение 1-6 месяцев после прекращения лечения колистиметатом натрия. В рамках пилотного исследования этих пяти пациентов *Tamm* исследовал воздействие колистиметата натрия на количественный рост бактерий в мокроте. При этом обнаружилось, что количество живых возбудителей понизилось с 16,8 млн./мл мокроты до 2,9 млн./мл мокроты.

Схожее исследование было проведено *Bauloff и соавт.* В ходе данного исследования проводилось лечение 20 пациентов, больных муковисцидозом и ожидающих трансплантации легких, при помощи колистиметата натрия (суточная доза: 2 x 1 млн. ЕД). Пациенты были отобраны по признаку содержания в их мокроте панрезистентных, т.е. обладающих резистентностью не менее чем к одному антибиотику из двух различных групп, изолятов *P.aeruginosa*. В качестве контрольной группы использовались 10 пациентов, не проходивших курс лечения колистиметатом натрия. У всех 20 пациентов, которым был назначен колистиметат натрия, в течение последующих 45 ± 20 дней были обнаружены чувствительные бактерии. В контрольной группе чувствительные псевдомонады были обнаружены только у трех пациентов (=30%). Кроме того, в контрольной группе появление таких бактерий зарегистрировано значительно позже, чем в группе лечения (через 144 ± 48 дней).

6.5. Общая оценка клинической эффективности Колистина

Исследования с применением ингаляционного колистиметата натрия показали, что: при использовании данного антибиотика отдельно либо в комбинации с пероральным ципрофлоксацином для лечения первичной инфекции *P.aeruginosa* эрадикация возбудителя достигается примерно в 80% случаев, и при этом:

- промежуток времени с момента эрадикации до повторного появления в организме бактерий составляет в среднем 1-2 года;
- использование Колистина не приводит к появлению других возбудителей;
- использование Колистина может предотвратить либо замедлить развитие хронической формы инфекции;
- функция легких имеет значительно лучшие показатели, чем при хронической инфекции;
- достигается сокращение длительности стационарного лечения и курсов терапии;
- появляется возможность существенно понизить уровень расходов на лечение;
- Колистин позволяет предотвратить либо замедлить ухудшение функции легких (показателей FEV₁ и FVC) при развитии хронической формы инфекции (и способствует понижению концентрации бактерий в мокроте);
- изоляты *P.aeruginosa* на протяжении всего курса лечения не приобретают резистентности к Колистину;
- Колистин может понизить резистентность бактерий к другим антибиотикам.

7. Переносимость

Hoiby и соавт., обладающие 15-летним опытом применения агрессивной эрадикационной терапии при помощи Колистина и цiproфлоксацина для лечения первичной инфекции *P.aeruginosa*, сообщают, что данный тип лечения не имеет серьезных побочных действий.

Наиболее частым осложнением при использовании ингаляционного колистиметата натрия является бронхиальная обструкция (понижение FEV₁ более чем на 10%). В специальной литературе сообщается о возможном понижении показателя на 34% (*Cunningham и соавт.*, *Dodd и соавт.*, *Hodson и соавт.*). Реакция наступает непосредственно после ингаляции либо в течение 30 минут после нее. Степень осмотичности ингаляционного раствора, как представляется, не влияет на частоту появления бронхиальной обструкции, но может обусловить изменения промежутка времени, за который достигается максимальное сокращение показателя FEV₁ (*Dodd и соавт.*). Предварительная ингаляция бронхолитика позволяет сократить длительность реакции и уменьшить степень ее тяжести (*Beringer, Alotzman и соавт.*).

В исследовании, проведенном *Hodson и соавт.*, при использовании колистиметата натрия наблюдалось меньшее количество отрицательных реакций в дыхательных путях (36%, 22 из 62 пациентов), чем при использовании ингаляционного тобрамицина (49%, у 26 из 53 пациентов). При использовании колистиметата натрия наиболее частыми побочными реакциями были кашель (17,7%), выделение мокроты (12,9%), одышка (11,3%), фарингит (4,8%). За время исследования врачи не установили никаких клинически значимых изменений функции почек.

Сведения о переносимости препарата содержатся также в следующих публикациях:

Jensen и соавт. исследовали две группы пациентов (каждая по 20 человек), одна из которых получала ингаляции 3 мл физиологического соляного раствора, вторая – ингаляции колистиметата натрия. Они сообщают лишь об одном случае жжения языка. В группе плацебо побочные реакции были отмечены у трех человек (1 случай кашля, 2 случая неприятного вкуса).

Frederiksen и соавт. провели курс лечения с использованием колистиметата натрия ± пероральный цiproфлоксацин. Они сообщают о четырех случаях побочных реакций, обусловленных приемом цiproфлоксацина и ни об одном, связанном с приемом колистиметата натрия.

Littlelwood и соавт. сообщают, что все пациенты (n = 7) благополучно перенесли прием лекарства.

О таком же результате сообщают и *Valerius и соавт.*, проводившие исследование 14 пациентов.

8. Способ применения

В соответствии с консенсусным положением Европейского общества по изучению муковисцидоза (*Döring u соавт.*) способ применения антибиотика (пероральный, парентеральный либо ингаляционный способы) зависит от клинической ситуации.

Ингаляционный способ применения рекомендуется для:

- эрадикационной терапии на ранней стадии инфицирования/колонизации *P.aeruginosa* отдельно либо в комбинации с пероральным ципрофлоксацином;
- поддерживающей терапии при хронической инфекции *P.aeruginosa*, возможно в комбинации с парентеральными антибиотиками.
- Ингаляционное применение не рекомендуется при резком обострении хронической формы инфекции *P.aeruginosa*.

Пригодность Колистина для аэрозольной терапии:

Колистин представляет собой порошок для приготовления раствора. Порошок стерилен и содержит действующее вещество колистиметат натрия в чистом виде без каких-либо вспомогательных веществ либо консервантов. Содержимое одного флакона с Колистином (80 мг колистиметата натрия) растворяется в 3 мл раствора натрия хлорида (прилагается) в течение 1 минуты. При этом допускается появление легкой пены. В результате получается бесцветный прозрачный низковязкий слегка гипертонический (ок. 370 мОсмол/кг) раствор. Данный раствор имеет нейтральный pH-показатель и пониженный уровень поверхностного натяжения по сравнению с водой либо раствором хлорида натрия (ок. 47 мН/м), что способствует образованию маленьких капель жидкости при распылении. В ходе сравнительного анализа при помощи метода лазерной дифракции удалось установить, что доля содержания капель размером меньше 5 μm (показатель FPF) в растворе колистиметата натрия на 3-5% выше, чем в растворе хлорида натрия (*Study Report G023.02, неопубликованные данные*).

Пригодность приборов, используемых для аэрозольной терапии:

Diot u соавт. исследовали удельномассовую антибактериальную активность колистиметата натрия по отношению к бактериям *P.aeruginosa* до и после распыления при помощи стандартного реактивного распылителя (Pari LL) и стандартного ультразвукового распылителя (DP 1000). Для сравнения использовался колистиметат натрия, собранный с фильтров распылителя. Различия показателя МИК до и после распыления оказались незначительными (менее двух титров), что позволило сделать вывод о пригодности к использованию обоих типов распылителей.

Наиболее часто для распыления антибиотиков используются приборы Pari LC Plus и Pari LC Star. Первый из них в комбинации с компрессором Pari Master создает частицы Колистина со средним диаметром 3,9 μm , второй – диаметром 3,0 μm (*Balcke u соавт.*). Тем самым возникает возможность попадания препарата в средние и нижние отделы легких. Оба протестированных прибора показали также высокую эффективность при испытании *in vitro*. При использовании

распылителя Pari LC Star $30,8\% \pm 1,2\%$ использованной дозы на выходе имело форму частиц диаметром менее $5 \mu\text{m}$, при использовании Pari LC Plus – $21,9\% \pm 1,5\%$ использованной дозы. Другие типы распылителей также пригодны в случае, если показатель FPF равняется не менее чем 60%.

Подготовка к применению препарата

Ввиду возможности наступления бронхиальной обструкции и вызванного муковисцидозом мукостаза, которые могут помешать равномерному распределению антибиотика и вызвать связывание положительно заряженного Колистина отрицательно заряженными нуклеиновыми кислотами и гликопротеинами, содержащимися в мокроте, перед распылением Колистина пациент должен принять бронходилататор, дорназу альфа и/или соляной раствор. Также необходимо провести физиотерапию грудной клетки.

В связи с тем, что данные о взаимодействии Колистина и дорназы альфа отсутствуют, необходимо, чтобы между приемом дорназы альфа и Колистина прошло некоторое время (*Conway and Watson*).

Ингаляция при помощи распылителя (*Nährlich u coaem.*)

В момент ингаляции пациент должен сидеть либо стоять прямо и расслабившись. Ингаляцию следует начинать, когда из распылителя начнет появляться распыленный раствор. Насадка распылителя вводится между зубами пациента на спинку языка и плотно обхватывается губами. Пациент должен вдыхать медленно, глубоко и только через насадку (оптимальная продолжительность вдоха 4 секунды). Вдох через рот можно облегчить за счет использования носового зажима. По возможности пациент должен сделать паузу перед выдохом (3-10 секунд), затем медленно и глубоко выдохнуть. Ингаляция заканчивается, когда иссякает поток распыляемого раствора.

Очистка и дезинфекция реактивного распылителя:

Правила очистки и дезинфекции приборов для распыления коллистиметата натрия не отличаются от стандартных указаний для всех ингаляционных медикаментов. При очистке и дезинфекции необходимо придерживаться инструкций производителя.

В целях избежания опасности заражения инфекцией, а также обеспечения безупречного функционирования прибора, производитель рекомендует чистить и дезинфицировать прибор после каждого использования.

Для этого распылитель необходимо разобрать.

Указания по очистке и дезинфекции могут отличаться в зависимости от производителя и предназначения прибора (для лечения одного пациента либо применения в клинике).

Для очистки приборов LC Plus и LC Star, которые используются для лечения одного пациента, фирма Pari рекомендует разобрать распылитель и в течение 5 минут мыть теплой водопроводной водой (температура ок. 40°C) с использованием моющего средства. Затем следует тщательно прополоскать детали теплой водой и удалить скопившуюся в деталях воду.

После очистки прибор необходимо продезинфицировать либо опустить детали на 15 минут в кипящую воду. При этом необходимо избегать использования жесткой воды.

Для сушки детали необходимо разложить на чистой, сухой, впитывающей воду подкладке и сушить их в течение не менее 4 часов до полного высыхания. Для ускорения процесса сушки можно воспользоваться феном. До начала сборки прибора все детали должны полностью высохнуть.

Правила очистки приборов для распыления Колистина ничем не отличаются от стандартных указаний для очистки приборов при использовании медикаментов такого типа.

Так как правила очистки и дезинфицирования отличаются в зависимости от типа прибора и цели его использования, в инструкции по применению лекарства и в специальных медицинских данных для врачей указывается лишь сам факт необходимости очистки и дезинфекции прибора и дается ссылка на инструкцию по эксплуатации производителя.

9. Приготовление раствора



Удалите оранжевый колпачок флакона.



Проткните иглой шприца резиновую пробку стеклянного флакона с Колистином и **медленно** впрысните жидкость во флакон.



Слегка постукивая пальцем, стряхните капли жидкости, которые могут накопиться в наконечнике ампулы.



Осторожно потрясите флакон.

Содержимое растворится в течение примерно 1 минуты. Необходима осторожность, чтобы избежать возникновения большого количества пены.



Отломите наконечник ампулы, воспользовавшись салфеткой, чтобы избежать порезов.



Наберите раствор в шприц



Наберите жидкость из ампулы в специально приготовленный шприц.



Перелейте раствор в нижний отдел распылителя.

10. Информация по применению препарата Колистин

Внимательно ознакомьтесь с содержанием инструкции по применению, прежде чем использовать препарат.

Информация для Вашего пациента:

- Не выбрасывайте инструкцию по применению. Возможно, она Вам понадобится.
- За дальнейшей информацией обращайтесь к Вашему врачу.
- Данное лекарство назначено только Вам и не может быть передано для использования третьим лицам. Оно может повредить другому пациенту, даже если у него такая же картина болезни, как и у Вас.

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата Колистин (Colistin)

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛС-002329

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Колистин

Международное непатентованное название: колистиметат натрия

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: порошок для приготовления раствора для ингаляций

СОСТАВ: 1 флакон препарата содержит - активное вещество: колистиметат натрия 80,0 мг, что соответствует 1000000 ЕД.

ОПИСАНИЕ: белый или почти белый гигроскопичный порошок.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Антибиотик-полипептид циклический.

КОД АТХ: J01XB01

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика.

Колистиметат натрия является циклическим полипептидным антибиотиком, образуемым *Bacillus polymyxa*, подвидами *colistinus*. Колистиметат представляет собой производное метансульфоновой кислоты колистина. Колистиметат натрия оказывает бактерицидное действие в отношении грамотрицательных бактерий, в основе которого лежит изменение структуры и нарушение функции цитоплазматической и наружной мембран вследствие нарушения процессов поляризации мембранных структур. При определении границ чувствительности в отношении применения колистиметата натрия путем ингаляции по критериям «чувствительный или резистентный» требуется осторожность.

К препарату обычно чувствительны: *Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp. У ряда микроорганизмов может развиваться приобретенная устойчивость: *Achromobacter xylosoxidans*, *Enterobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*.

Обычно устойчивы к препарату следующие микроорганизмы: *Burkholderia cepacia*, грамотрицательные кокки, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, грамположительные бактерии (напр. *Staphylococcus aureus*), анаэробные бактерии.

При тяжелых инфекциях или неэффективности противомикробного лечения необходимо учитывать местные географические особенности распространения резистентности, а также необходимо микробиологическое выявление патогенного микроорганизма и его тестирование на предмет чувствительности к препарату Колистин.

Между препаратом Колистин и полимиксином Б существует полная перекрестная устойчивость. Однако между препаратом Колистин и другими антибиотиками этого не наблюдается.

Фармакокинетика.

Всасывание

Всасывание колистиметата натрия после ингаляции имеет сильные индивидуальные различия. Зарегистрированные значения максимальной концентрации колистиметата натрия в сыворотке крови после ингаляции в дозе 2 млн ЕД лежат в пределах от концентрации ниже предела определения до 0,53 мг/л. При сравнении этих показателей с концентрацией препарата в сыворотке крови после парентерального введения можно сделать вывод о том, что всасывание его незначительно, что также подтверждается фактом того, что после ингаляции 2 млн ЕД колистиметата натрия среднее значение общей почечной экскреции составляет приблизительно 4%.

Через промежуток времени от 1 до 4 часов после ингаляции 1-2 млн ЕД колистиметата натрия концентрация его в мокроте составляет 16-183 мг/л. В легких задерживается около 15% введенной

дозы.

Распределение

Проникновение препарата Колистин в ткани и жидкости организма ограничено, в том числе в спинномозговую жидкость через воспаленные мозговые оболочки. Концентрации в моче в 20- 40 раз превышают таковые в сыворотке. Связывание с белками плазмы крови невелика (менее 10%). Период полувыведения из сыворотки крови 2-3 часа. Колистиметат натрия проникает через плаценту.

Выведение

После внутривенного введения около 60 % введенной дозы выводится почками в неизменном виде, где максимальные концентрации достигаются через 2 - 4 ч после введения. Это, предположительно, также относится и к части, абсорбированной при ингаляционном пути введения. Колистиметат натрия, не абсорбированный после ингаляции, предположительно, в основном выводится с мокротой.

Кинетика в отдельных подгруппах пациентов

В связи с низкой системной биодоступностью при ингаляциях препарата Колистин, риск задерживания препарата в организме больных с почечной недостаточностью оценивается как низкий.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Ингаляционное применение препарата Колистин показано для лечения инфекций дыхательных путей, вызванных чувствительными к колистиметату натрия грамотрицательными бактериями, в особенности *Pseudomonas aeruginosa*, например при муковисцидозе.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к колистиметату натрия или полимиксину Б;
- злокачественная миастения (миастения gravis);
- детский возраст до 6 лет.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Кровохарканье, нарушение функции почек, порфирия, гиперреактивность бронхов (см. раздел "Особые указания"), одновременное применение с потенциально нефротоксическими или нейротоксическими препаратами (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами").

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ

Колистиметат натрия проникает через плацентарный барьер. Во время беременности, колистиметат натрия в связи с риском развития нефро- и нейротоксических реакций у плода, следует применять только по "жизненным" показаниям и после консультации с лечащим врачом. Колистиметат натрия выделяется с материнским молоком. При необходимости применения колистиметата натрия в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить. Попадание колистиметата натрия с материнским молоком в организм ребенка может приводить к дисбалансу микрофлоры кишечника с развитием диареи и колонизации кишечника *Blastomyces spp.* Следует учитывать возможность развития сенсбилизации.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Применяется ингаляционно, например через небулайзер. Раствор для ингаляций необходимо приготовить непосредственно перед проведением процедуры ингаляции. Суточная доза препарата для взрослых и детей старше 6 лет составляет от 2 млн ЕД до 6 млн ЕД в зависимости от тяжести заболевания. Обычно применяют по 1 млн ЕД 2 раза в сутки с интервалом в 12 часов. При развитии устойчивости патогена, доза может быть повышена до 3 раз в сутки по 2 млн ЕД.

Продолжительность санационной терапии при первичной колонизации/инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, составляет от 3 недель до 3 месяцев. Временных ограничений продолжительности терапии при хронической инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, не существует.

У больных с нарушением функции почек дозу препарата снижать не требуется (также см. раздел "Особые указания").

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Для оценки частоты развития побочных реакций используется следующая градация:

Очень часто: $\geq 1/10$

Часто: $\geq 1/100 - < 1/10$

Нечасто: $\geq 1/1000 - < 1/100$

Редко: $\geq 1/10000 - < 1/1000$

Очень редко: $\leq 1/1000$

Недостаточно данных: на основании имеющихся данных невозможно оценить частоту.

Очень часто

Со стороны дыхательной системы - бронхоспазм, одышка, усиление кашля, усиление образования мокроты, мукозит дыхательных путей, фарингит.

Недостаточно данных

Инфекции и инвазии - кандидоз полости рта, при длительном применении возможна пролиферация резистентных микроорганизмов.

Со стороны иммунной системы - реакции повышенной чувствительности, такие как сыпь, зуд, ангионевротический отек.

Со стороны нервной системы - головокружение, парестезии.

Со стороны желудочно-кишечного тракта - тошнота, ощущение жжения языка, неприятные вкусовые ощущения.

Со стороны мочеполовой системы - острая почечная недостаточность.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При ингаляционном использовании препарата Колистин поступление колестиметата натрия в системный кровоток и, следовательно, риск развития интоксикации крайне незначительны. До настоящего времени не отмечалось сообщений о развитии подобных реакций. При случайном приеме препарата внутрь развитие токсических эффектов маловероятно, поскольку колестиметат натрия очень мало абсорбируется из желудочно-кишечного тракта.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

При одновременном применении потенциально нефротоксичных препаратов (аминогликозиды, цефалоспорины, циклоспорин, петлевые диуретики, в т.ч. фуросемид, этакриновая кислота и др.) лечение препаратом Колистин должно проводиться с осторожностью из-за возможности усиления нефротоксичности.

При одновременном применении препарата Колистин с ингаляционными средствами для наркоза, миорелаксантами центрального и периферического действия и аминогликозидами, возрастает риск блокады нервно-мышечной передачи.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Как и при лечении другими антибиотиками, на фоне применения препарата Колистин могут появляться штаммы устойчивых микроорганизмов. После отмены и/или замены терапии возможно восстановление эффективности препарата.

Колистин в качестве ингаляционной монотерапии не следует применять для лечения обострений хронической инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*.

Ингаляционное применение препарата Колистин может вызвать острый бронхоспазм у больных с повышенной чувствительностью. В связи с этим введение первой дозы препарата Колистин для ингаляций следует осуществлять под наблюдением опытного медицинского персонала, имеющего опыт в лечении муковисцидоза, при этом ингаляции должно предшествовать применение бронхолитика, если это входит в режим лечения данного больного.

До и после ингаляции препарата Колистин следует измерить объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1). Если у больного, не получающего бронхолитики, имеются признаки медикаментозно обусловленной бронхиальной обструкции, при следующем применении препарата

Колистин следует повторить пробу (ОФВ1), добавив бронхолитик.

В случае применения при кровохаркании необходимо учитывать соотношение риска и пользы, так как ингаляции препарата Колистин могут усилить кашель.

У больных с нарушением функции почек следует тщательно следить за возможностью развития побочных эффектов со стороны нервной системы и регулярно контролировать функцию почек. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов, принимающих совместно нефротоксические препараты, необходимо регулярно мониторировать функцию почек.

Совместное применение нейротоксичных препаратов следует проводить с осторожностью под наблюдением врача.

При порфирии необходимо принимать во внимание то, что применение препарата Колистин может усилить клинические проявления этого заболевания.

При проведении ингаляционного лечения дорназой альфа и препаратом Колистин необходимо сделать перерыв между ингаляциями.

Указания к правильному использованию:

Для использования антибиотиков в виде аэрозоля рекомендуется спреевые распылители / небулайзеры (струйного типа или ультразвуковые), которые при использовании с соответствующим компрессором должны создавать большинство частиц для вдоха диаметром не более 5 мкм (для наиболее эффективного поглощения легкими). При использовании и уходе за распылителем/ небулайзером и компрессором необходимо следовать инструкциям производителя. Стандартные распылители / небулайзеры создают непрерывный аэрозольный поток, поэтому частицы распыляемого коллистиметата натрия могут испаряться в окружающую среду. Чтобы избежать этого, рекомендуется пользоваться стандартными небулайзерами в хорошо проветриваемых помещениях. Применение соответствующих фильтров/ клапанов поможет минимизировать испарение коллистиметата натрия в атмосферу.

1. Флакон с порошком вскрывается путем удаления алюминиевого колпачка с контролем первого вскрытия и открыванием резиновой пробки.

2. Ампула с 3 мл физиологического раствора, прилагающегося как растворителя, вскрывается с использованием пилки или устройства для открывания ампул.

3. Содержимое ампулы полностью переливается во флакон с порошком. Порошок растворяется путем легкого встряхивания. Сильного взбалтывания следует избегать в связи с избыточным образованием пены.

4. Раствор переливается в небулайзер и применяется путем ингаляций согласно инструкции производителя небулайзера. Процедура ингаляции считается законченной, когда после полного использования 3 мл раствора для ингаляции.

5. Процедуру ингаляции препарата Колистин пациент выполняет в положении сидя или стоя вертикально, в нормальном спокойном состоянии, производя как можно более глубокие вдохи через мундштук небулайзера. Облегчить вдох через рот позволяет использование зажима для носа.

6. После каждого использования мундштук следует промыть и продезинфицировать, при этом следует соблюдать инструкции производителя.

У больных, получающих такие виды ингаляционной терапии, как бронходилататоры, ингаляционное применение препарата Колистин следует проводить непосредственно после их применения, а также после физиотерапевтических процедур на грудной клетке.

Приготовленный раствор препарата Колистин не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Раствор должен быть свежеприготовленным непосредственно перед ингаляцией. Препарат следует хранить в оригинальной упаковке для защиты содержимого от воздействия света. Содержимое флакона предназначено только для однократного применения, неиспользованный остаток препарата подлежит утилизации.

Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами Колистин может изменить быстроту реакции, например, из-за возможности развития головокружения, поэтому в период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими

повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, нельзя употреблять алкоголь.

ФОРМА ВЫПУСКА

Порошок для приготовления раствора для ингаляций по 1000000 ЕД активного вещества во флакон бесцветного стекла укупоренный резиновой пробкой и закатанный алюминиевым колпачком с контролем первого вскрытия.

По 3,0 мл натрия хлорида раствора 0,9 % в ампулу бесцветного стекла тип I по Евр.Ф. На ампулу нанесены точка для разлома и два кольца.

1 флакон и 1 ампулу с растворителем помещают в контурную ячейковую упаковку, которую укладывают с инструкцией по применению в пачку картонную.

По 60, 100 флаконов с препаратом и 60, 100 ампул с растворителем помещают с инструкциями по применению в коробку картонную с перегородками или решетками (для стационаров).

СРОК ГОДНОСТИ:

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЙ

При температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: Кселлия Фармасьютикалс АпС (Далсландсгаде 11, 2300 Копенгаген С, Дания) для Форест Лабораториз Недерланд Б.В. (Ньютонлаан 115, 3584 ВН Утрехт, Нидерланды).

Претензии направлять по адресу:

ООО "Фармвэй"

115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2, подъезд 6, 2 этаж.

Тел.: 8 (495) 644 0904; Факс: 8 (495) 225 9300

11. Обобщенная характеристика препарата Колистин

Колистин является антибиотиком группы полимиксинов и содержит полимиксин Е (Колистин).

Колистин разрешен к применению в качестве аэрозольной терапии при хронической инфекции *P.aeruginosa* у пациентов, больных муковисцидозом.

Колистин обладает необходимыми физико-химическими качествами для ингаляционного применения. Раствор Колистина готовится непосредственно перед ингаляцией и не содержит вспомогательных веществ и консервантов.

Колистин оказывает бактерицидное воздействие на грамотрицательные микроорганизмы, эффективность которого зависит от степени его концентрации. Он является одним из самых эффективных антибиотиков для подавления бактерий *P.aeruginosa*.

Ингаляция Колистина приводит к повышению его концентрации в мокроте до уровня, в 10-50 раз превышающего показатель МИК для *P.aeruginosa*. Менее 5% принятой дозы Колистина абсорбируется системно.

Исследования показали, что использование Колистина отдельно либо в комбинации с пероральным ципрофлоксацином для лечения первичной инфекции *P.aeruginosa* приводит к эрадикации возбудителя в 80% случаев. Тем самым удается избежать перехода инфекции в хроническую стадию либо существенно его замедлить.

При хронической инфекции Колистин понижает степень концентрации бактерий в мокроте и, тем самым, останавливает либо замедляет ухудшение функции легких. При терапии Колистином резистентность у возбудителей, как правило, не развивается.

Колистин представляет собой порошок колистиметата натрия для приготовления раствора во флаконах по 1 млн ЕД, в комплекте с растворителем (0,9% раствор натрия хлорида) в ампулах по 3 мл.

В РФ зарегистрированы и поставляются следующие упаковки:

1) 1 флакон и 1 ампула с растворителем помещены в пачку картонную вместе с инструкций по применению. 10 пачек объединены в группировочную упаковку с помощью прозрачной полиэтиленовой пленки.

2) Картонная коробка с перегородками (решетками), содержащая 100 (60) флаконов с порошком, 100 (60) ампул с растворителем и инструкцию по применению.

12. Список литературы

AG Mukoviszidose der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie: Aktuelle Aspekte der Prävention und Therapie bei CF Patienten mit Pseudomonasinfektion. *Monatsschr Kinderheilkd* **150** (2002) 1224 – 1232.

Alothman G.A. и соавт.: Bronchial constriction and inhaled colistin in cystic fibrosis. *Chest* **127** (2005) 522 – 529.

Antonopoulou A. и соавт.: Postantibiotic effect (PAE) of colistin on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Ag* **24**, Suppl 2 (2004) S 205

Balcke A. и соавт.: Performance characteristics of colistimethate sodium solution (Colistin) nebulised by jet nebulisers compared to the novel electronic inhaler (eFlow®). Abstract P0211, 27th European Cystic Fibrosis Conference, Birmingham, 2004.

Bauloff G.S. и соавт.: Use of aerosolized colistin sodium in cystic fibrosis patients awaiting lung transplantation. *Transplantation* **64** (1997) 748 – 752.

Baumann U. и соавт.: Cost of care and clinical condition in paediatric cystic fibrosis patients. *J Cystic Fibros* **2** (2003) 84 – 90.

Beringer P.: The clinical use of colistin in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* **7** (2001) 434 – 440.

Byrne N.M. и соавт.: Comparison of lung deposition of colomycin using the HaloLite and the Pari LC Plus nebulisers in patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* **88** (2003) 715 – 718.

Catchpole C.R. и соавт.: A reassessment of the in vitro activity of colistin sulphomethate sodium. *J Antimicrob Chemother* **39** (1997) 255 – 260.

Christenson J.C. и соавт.: In vitro activity of meropenem, imipenem, cefepime and цефтазидиме against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother* **45** (2000) 899 – 901.

Conway S.P. и соавт.: Intravenous colistin sulphomethate in acute respiratory exacerbations in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* **52** (1997) 987 – 993.

Conway S.P. und Watson A.: Nebulised bronchodilators, corticosteroids, and rhDNase in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* **52**, Suppl 2 (1997) S64 – S68.

Conway S.P. и соавт.: Safety and tolerability of bolus intravenous Colistin in acute respiratory exacerbations in adults with cystic fibrosis. *Ann Pharmacother* **34** (2000) 1238 – 1242.

55

Cunningham S. и соавт.: Bronchoconstriction following nebulised colistin in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* **84** (2001) 432 – 433.

Davidson G. и соавт.: Pulmonary function and *Pseudomonas aeruginosa* colonization in pediatric CF patients after aggressive treatment of *Pseudomonas aeruginosa* „First Growth“. *J Cystic Fibros* **4**, Suppl. 1 (2005) S60.

- Davies S.D. und Bruns W.T.: Effects of sputum from patients with cystic fibrosis on the activity in vitro of 5 antimicrobial drugs on *Pseudomonas aeruginosa*. *Am Rev Respir Dis* **117** (1978) 176 – 178.
- Diot P. и соавт.: Nebulization and anti-*Pseudomonas aeruginosa* activity of Colistin. *Eur Respir J* **10** (1997) 1995 – 1998.
- Dodd M.E. и соавт.: Effect of tonicity of nebulised colistin on chest tightness and pulmonary function in adults with cystic fibrosis. *Thorax* **52** (1997) 656 – 658.
- Döring G. и соавт.: Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Resp J* **16** (2002) 749 – 767.
- Duenas Diez A.I. и соавт.: Susceptibility of rh *Acinetobacter calcoaceticus*-A. *baumannii* complex to imipenem, meropenem, sulbactam and colistin. *Int J Antimicrob Ag* **23** (2004) 487 – 493.
- Filt GmbH: Untersuchungen zur Ultraschallverneblung von Colistin parenteral (Grünenthal). 25. Juni 1998.
- Frederiksen B. и соавт.: Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* **23** (1997) 330 – 335.
- Gagnadoux F. и соавт.: Déposition pulmonaire des aerosols de colistine dans la mucoviscidose. *Rev Mal Resp* **13** (1996) 55 – 60.
- Gales A.C. и соавт.: Contemporary assessment of antimicrobial susceptibility testing methods for polymyxin B and colistin: review of available interpretative criteria and quality control guidelines. *J Clin Microbiol* **39** (2001) 183 – 190.
- Gebrauchsanweisung Pari LC Familie, Stand März 2004.
- Govan J.R.W. und Deretic V.: Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. *Microbiol Rev* **60** (1996) 539 – 574.
- Govan J.R.W.: Insights into cystic fibrosis microbiology from the European tobramycin trial in cystic fibrosis. *J Cystic Fibros* **1**, Suppl. 2 (2002) S203 – S208.
- Griese M. и соавт.: Eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* colonization in patients with cystic fibrosis. *Eur J Med Res* **7** (2002) 79 – 80.
- Gunderson B.W. и соавт.: Synergistic activity of colistin and цефтазидиме against multiantibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Ag Chemother* **47** (2003) 905 – 909.
- Hansen C.R. и соавт.: Experience from 15 years of inhaled colistin in treatment of *P. aeruginosa* in a CF-clinic. *J Cyst Fibr* **4**, Suppl 1 (2005) S54.
- Henwood C.J. и соавт.: Antibiotic resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* in the UK, and in vitro evaluation of tigecycline (GAR-936). *J. Antimicrob Chemother* **49** (2002) 479 – 487.

- Hodson M.E. и соавт.: A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J* **20** (2002) 658 – 664.
- Hogardt M. и соавт.: Pitfalls of polymyxin antimicrobial susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother* **54** (2004) 1057 – 1061.
- Hoiby N. и соавт.: Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Cystic Fibros* **4**, Suppl. 1 (2005) S49 – S54.
- Jensen T. и соавт.: Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J Antimicrob Chemother* **19** (1987) 831 – 838.
- Jones A.M.: Eradication therapy for early *Pseudomonas aeruginosa* infection in CF. Many questions still unanswered. *Eur Respir J* **26** (2005) 373 – 375.
- Katz S.L. и соавт.: Nebulizer choice for inhaled Colistin treatment in cystic fibrosis. *Chest* **119** (2001) 250 – 255.
- Kosorok M.R. и соавт.: Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr Pulmonol* **32** (2001) 277 – 287.
- Le Brun P.P.H. и соавт.: High performance liquid chromatographic method for determination of colistin in serum. *Ther Drug Monit* **22** (2000) 589 – 593.
- Le Brun P.P.H. и соавт.: Dry powder inhalation of antibiotics in cystic fibrosis therapy: part 2. Inhalation of a novel colistin dry powder formulation: a feasibility study in healthy volunteers and patients. *Eur J Pharm Biopharm* **54** (2002) 25 – 32.
- Lee T.W.R. и соавт.: Reduction in prevalence of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection at a regional pediatric cystic fibrosis center. *Pediatr Pulmonol* **37** (2004) 104 – 110.
- Li J. и соавт.: In vitro pharmacodynamic properties of colistin and colistin methanesulfonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Ag Chemother* **45** (2001) 781 – 785.
- Li J. и соавт.: Steady-state pharmacokinetics of intravenous colistin methanesulphonate in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* **52** (2003) 987 – 992.
- Li J. и соавт.: Pharmacokinetics of colistin methanesulphonate and colistin in rats following an intravenous dose of colistin methanesulphonate. *J Antimicrob Chemother* **53** (2004) 837 – 840.
- Li J. и соавт.: Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Ag* **25** (2005) 11 – 25.
- Lillquist Y.P. и соавт.: Pulmonary function outcome after aggressive intervention protocol for first growth *Pseudomonas aeruginosa*: 9-year experience 1995–2004. *Pediatr Pulmonol* **38**, Suppl 27 (2004) 290.

- Littlewood J.M. и соавт.: Nebulised colomycin for early *Pseudomonas* colonisation in cystic fibrosis. *Lancet* **i** (1985) 865.
- Manno G. и соавт.: Antimicrobial use and *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility profile in a cystic fibrosis center. *Int J Antimicrob Ag* **25** (2005) 193 – 197.
- Marcos P. и соавт.: Toxicity of Colistin: Much ado about nothing. Abstract, 40th ICAAC, Toronto, 2000.
- Marklein G. и соавт.: Lokale Antibiotikatherapie durch Inhalation von Tobramycin oder Colistin bei Patienten mit zystischer Fibrose. *Atemw.-Lungenkrkh* **31** (2005) 431 – 443.
- Müllinger B. и соавт.: In vitro based comparison of deposition efficiency of two inhalation systems for inhalation of colistin. 28th European Cystic Fibrosis Conference, Kreta 2005, Poster 204.
- Munck A. и соавт.: Genotypic characterization of *Pseudomonas aeruginosa* strains recovered from patients with cystic fibrosis after initial and subsequent colonization. *Pediatr Pulmonol* **32** (2001) 288 – 292.
- Nährlich L.M. и соавт.: Leitfaden Inhalation bei Mukoviszidose. 1. Auflage 2005, Herausgeber: Mukoviszidose e. V.
- Nicodemo A.C. и соавт.: In vitro susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates: comparison of disc difusión, Etest and agar dilution methods. *J Antimicrob Chemother* **53** (2004) 604 – 608.
- Orwa J.A. и соавт.: Development and validation of a liquid chromatography method for analysis of colistin sulphate. *Chromatographia* **51** (2000) 433 – 436.
- Perpati G. и соавт.: Long term effect of inhaled colomycin on exercise capacity in adult patients with cystic fibrosis. *J Cystic Fibros* **4**, Suppl. 1 (2005) S54.
- Pitt T.L. и соавт.: Survey of resistance of *Pseudomonas aeruginosa* from UK patients with cystic fibrosis to six commonly prescribed antimicrobial agents. *Thorax* **58** (2003) 794 – 796.
- Ratjen F. и соавт.: Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother*, zur Publikation eingereicht.
- Reed M.D. и соавт.: The pharmacokinetics of colistin in patients with cystic fibrosis. *J Clin Pharmacol* **41** (2001) 645 – 654.
- Sattler C.A. и соавт.: Nonrespiratory *Stenotrophomonas maltophilia* infections at a children hospital. *Clin Infect Dis* **31** (2000) 1321 – 1330.
- Schülin T.: In vitro activity of aerosolized agents colistin and tobramycin and five intravenous agents against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from cystic fibrosis patients in southwestern Germany. *J Antimicrob Chemother* **49** (2002) 404 – 406.
- Smith A.L. и соавт.: Susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates and clinical response to parenteral antibiotic administration. *Chest* **123** (2003) 1495 – 1502.

Stern M. и соавт.: Qualitätssicherung Mukoviszidose – Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten 2003. Zentrum für Qualitätsmanagement im Gesundheitswesen, Oktober 2004.

Study Report PK716A: Determination of colistin in human serum, urine and sputum samples collected during the clinical study referenced GD-COL 01.

Taccetti G. и соавт.: Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* **26**. (2005) 458 – 461.

Tamm M. и соавт.: Inhalatives Colistin bei zystischer Fibrose. *Schweiz Med Wochenschr* **130** (2000) 1366 – 1372.

Valerius N.H. и соавт.: Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet* **338** (1991) 725 – 726.

Wagener J.S. и соавт.: Aerosol delivery and safety of recombinant human deoxyribonuclease in young children with cystic fibrosis: a bronchoscopic study. *J Pediatr* **133** (1998) 486 – 491.

Weber A. и соавт.: Effect of nebulizer type and antibiotic concentration on device performance. *Pediatr Pulmonol* **23** (1997) 249 – 260.

Актуальность информации: апрель 2013 г.

Эксклюзивный дистрибьютор препарата **КОЛИСТИН**
на территории Российской Федерации:



141002, Московская область, г. Мытищи
Новомытищинский пр-т, д. 5, корп. 1А, 1Б
Тел. / факс: 8 (495) 933 03 85
эл. почта: info@rinpharm.com
web: www.rinpharm.com

По вопросам фармаконадзора
обращайтесь в **ООО "Фармвэй"**:

115035, г. Москва, ул. Садовническая,
дом 82, строение 2, подъезд 6, этаж 2

Телефон: 8 (495) 644 09 04
Факс: 8 (495) 225 93 00
эл. почта: pv@pharmway.info
web: www.pharmway.info

Эта монография и другая информация для врачей и пациентов
также доступны на специализированном сайте:

www.colistin.ru