

Для цитирования: Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Григорьевский Е.Д. Полимиксин в клинической практике онколога. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (3): 88–93. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-88-93.

For citation: Dmitrieva N.V., Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V., Bagirova N.S., Tereshchenko I.V., Grigorievsky E.D. Polymixin in oncology clinical practice. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (3): 88–93. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-88-93.

ПОЛИМИКСИН В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ОНКОЛОГА

Н.В. Дмитриева¹, И.Н. Петухова¹, З.В. Григорьевская¹, Н.С. Багирова¹,
И.В. Терещенко¹, Е.Д. Григорьевский²

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия¹

115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru¹

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России, г. Москва, Россия²

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. E-mail: zlatadoc@list.ru²

Аннотация

Цель исследования – представить современные данные об антибиотике из класса полимиксинов, активном в отношении мультирезистентных (MDR) грамотрицательных возбудителей госпитальных инфекций, включая *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. **Материал и методы.** В обзор включены данные клинических, а также *in vitro* исследований за период 1998–2017 гг. Поиск соответствующих источников производился в системах Medline, Cochrane Library, Elibrary и других. **Результаты.** Анализ данных показал наличие синергизма и аддитивной активности полимиксина в комбинации с карбапенемами, рифампицином, азитромицином, однако прямой корреляции полученных экспериментальными данными по эффективности добавления азитромицина и рифампицина нет, так как в клинической практике чаще всего используются комбинации с карбапенемами или другими антибиотиками. В клинических исследованиях при госпитальных пневмониях, в том числе ВАП, клиническая эффективность полимиксина В варьировала от 38 до 88 % при использовании его в комбинации с другими антибиотиками в зависимости от схемы лечения и основной патологии. Высокие нефро- и нейротоксичность полимиксина, наблюдавшиеся в ранних исследованиях, могут объясняться отсутствием понимания его токсикодинамики или использования неправильной дозы и не подтверждаются более поздними исследованиями. **Заключение.** Эффективность полимиксина В, возможность включения его в комбинации и меньшая, чем ранее ожидалось, токсичность способствовали «возрождению» препарата и включению в арсенал средств, активных при лечении MDR-грамотрицательных инфекций.

Ключевые слова: множественная лекарственная резистентность, MDR-грамотрицательные микроорганизмы, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, полимиксин В, онкологические больные.

Широкое распространение нозокомиальных инфекций, вызываемых бактериями с приобретенной резистентностью к почти всем доступным антибиотикам (множественно- и высокорезистентные штаммы), серьезно осложняет возможный выбор антибиотикотерапии у больных с инфекционными осложнениями [1, 2]. Особую актуальность эта проблема приобретает в онкологической клинике у больных с дефектами иммунной системы [3]. Недостаточное количество антибиотиков, активных в отношении множественно- (MDR) и высокорезистентных (XDR) штаммов грамотрицательных микроорганизмов, способствовало «возрождению» антибиотиков класса полимиксинов [4]. Полимиксин В и полимиксин Е (колистин) считаются

антибиотиками, дающими «последнюю возможность» (англ. – last resort) получения эффекта и применяемыми в качестве попытки отчаяния при лечении нозокомиальных инфекций, вызванных мультирезистентной грамотрицательной микрофлорой [5]. В нашей стране колистин доступен только в ингаляционной форме, в то время как полимиксин В имеется в лекарственной форме для парентерального введения. 1 миллиграмм полимиксина В сульфата эквивалентен 10 000 МЕ [4]. Полимиксин В *in vitro* обладает быстрой бактерицидной активностью в отношении основных MDR и XDR грамотрицательных бактерий, таких как *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*. Приобретенная устой-

чивость этих микроорганизмов к полимиксину В по-прежнему встречается редко [6]. С позиции современного подхода, комбинированная терапия является предпочтительной в лечении инфекций, вызванных *MDR* и *XDR* микроорганизмами, так как более эффективна и снижает вероятность развития резистентности в сравнении с монотерапией [5, 7]. Комбинации полимиксина В с другими антибиотиками в исследованиях *in vitro*, синергизм и аддитивная активность полимиксинов в сочетании с другими антибиотиками были продемонстрированы в ряде исследований. Так, комбинация полимиксина В и рифампицина, изученная на пяти различных изолятах *MDR A. baumannii*, была синергидной в трех и аддитивной в двух случаях [8]. В исследовании J. Yoon et al. (2004) на 8 различных изолятах *A. baumannii* тройная комбинация полимиксин В-рифампицин-имипенем была синергидной по отношению ко всем изолятам [9]. Причем при изучении зависимости гибели бактерий от времени экспозиции антибиотика (англ. — time-kill study) было показано, что все исследуемые микроорганизмы элиминировались в течение 24 ч, чего не наблюдалось при использовании каждого антибиотика в отдельности [9].

Также был продемонстрирован *in vitro* эффект комбинации полимиксина В и азитромицина или рифампицина в отношении 24 штаммов *A. baumannii* [10]. При комбинации азитромицина 4 мг/л с полимиксином В отмечался синергизм в отношении 20 изолятов, включая два резистентных к полимиксину штамма, а в отношении 4 изолятов наблюдался аддитивный эффект. Комбинация рифампицина (1 мг/л) и полимиксина В продемонстрировала синергизм в отношении половины изолятов и аддитивный эффект у остальных [10]. В другом исследовании изучалась комбинация полимиксина В и рифампицина в отношении 16 штаммов *K. pneumoniae* — продуцента карбапенемазы КРС-2, включая 6 отличающихся штаммов и 10 изолятов, представляющих собой 2 других риботипа [11]. Комбинация полимиксина В (1 мг/л) с рифампицином (1 мг/л) была синергидна в отношении 15 из 16 изолятов. Комбинация полимиксина В (0,5 × МИК) с имипенемом (4 мг/л) была синергидна в отношении 10 из 16 изолятов, но была антагонистической для трех изолятов. При этом добавление имипенема (4 мг/л) к комбинации полимиксина В (0,5 × МИК) и рифампицина (1 мг/л) было неэффективно [11]. В исследовании D. Landman et al. (2005) на 10 изолятах *MDR P. aeruginosa*, включающих 7 различных риботипов, был показан синергизм полимиксина В в сочетании с азитромицином в концентрации 4 мг/л в отношении 6 изолятов, полимиксина В в комбинации с имипенемом 4 мг/л в отношении двух изолятов и с рифампицином 1 мг/л — в отношении одного изолята. Наиболее эффективной была комбинация из трех лекарственных препаратов [12]. Следует

иметь в виду, что прямой корреляции полученных экспериментальным путем данных по эффективности добавления азитромицина или рифампицина к полимиксину В нет. В клинических исследованиях использовались другие комбинации, которые следует тщательно изучить и при необходимости применять в связи с ограниченным арсеналом антибиотиков, действующих на мультирезистентные грамотрицательные бактерии.

В клинических исследованиях по лечению резистентных грамотрицательных инфекций получены интересные данные. В клиническом исследовании полимиксин В применяли у 60 пациентов с внутрибольничными инфекциями (в большинстве случаев при вентилятор-ассоциированных пневмониях), вызванными *A. baumannii*. Внутривенную дозу полимиксина В корректировали в соответствии с клиренсом креатинина (КК): при КК 20–50 мл/мин вводили 75 % от общей суточной дозы, равной 2,5 мг/кг; при КК менее 20 мл/мин вводили 33 % от общей суточной дозы [13]. Общая летальность в исследуемой группе составила 20 %. Элиминация бактерий имела место у 88 % пациентов; исследование антибиотикочувствительности показало, что в оставшихся случаях персистировавшие бактерии по-прежнему были чувствительны к полимиксину. При этом 90 % больных получали комбинированное лечение полимиксином В и одним из антибиотиков, активных в отношении синегнойной палочки и *A. baumannii* [13]. В другое исследование были включены пациенты, получившие только комбинированную терапию [14]. Из них в отделениях реанимации и интенсивной терапии находились 92 % пациентов, у 88 % — проводилась ИВЛ. У всех пациентов были инфекции дыхательных путей, вызванные *A. baumannii* (55 %), *P. aeruginosa* (41 %) и *Alcaligenes xylosoxidans* (3 %). Только 7 штаммов *A. baumannii* и 5 штаммов *P. aeruginosa* были устойчивы ко всем антибиотикам, за исключением полимиксина В. Поскольку все пациенты одновременно получали и другие антибиотики, оценить эффективность полимиксина В было затруднительно. Общая летальность составила 48 %. В процессе дальнейшего наблюдения были получены 22 культуры микроорганизмов, причем в 9 случаях наблюдался достигнутый поздно (на фоне длительной терапии) микробиологический эффект. Устойчивости к полимиксину В во время лечения не наблюдалось [14]. К.Р. Holloway et al. (2006) опубликовали результаты лечения 37 пациентов с инфекциями, вызванными чувствительными к полимиксину штаммами *A. baumannii* [15]. Терапию полимиксином В получали 33 больных, в 27 случаях проводилась монотерапия данным препаратом. В основном лечение проводилось по поводу ВАП. На фоне лечения полимиксином В умерли 9 (27 %) пациентов. Микробиологический эффект был достигнут у 17 (81 %) пациентов из 21 [15]. В другом исследовании 13 пациентов по-

лучали внутривенное лечение полимиксином В по поводу инфекций, вызванных *MDR* штаммами *P. aeruginosa*, продуцирующими металло-бета-лактамазы [16]. Общая летальность составила 54 %. Из шести пациентов, получавших полимиксин В по поводу ВАП, четверо (67 %) умерли в течение 30 дней после начала терапии [16]. G.H. Pereira et al. (2007) описали результаты лечения 19 пациентов, получавших ингаляционный полимиксин В [17]. У 14 из 19 больных имела место нозокомиальная пневмония, а 11 больным проводилась ИВЛ. Все они одновременно получали полимиксин В внутривенно. *P. aeruginosa* была выделена в 11 из 14 случаев. У 13 (94 %) больных отмечался хороший клинический эффект при лечении пневмонии. Несмотря на это, 9 (64 %) из 14 пациентов умерли во время пребывания в стационаре. Интересно, что некоторые из пациентов ранее не отвечали на терапию внутривенным полимиксином В. Это свидетельствует о необходимости дополнительного исследования фармакокинетики в/в и ингаляционной формы полимиксина В у больных пневмонией [17]. M. Ostronoff et al. (2006) описали два случая успешного лечения целлюлита/флегмоны, вызванных *MDR P. aeruginosa* (один из которых был осложнен бактериемией), у пациентов с нейтропенией. Полимиксин В сочетали с рифампицином. Доза полимиксина В составляла 1,0 мг/кг внутривенно каждые 12 ч [18]. В наблюдательном исследовании Crusio R. et al. (2014) оценивали различные комбинации полимиксина В при инфекциях, вызванных карбапенем-резистентными грамотрицательными бактериями, в том числе *A.baumannii* (n=34), *K.pneumoniae* (n=25), *P.aeruginosa* (n=11), и смешанной грамотрицательной микрофлорой (n=34). Бактериемия присутствовала у 5 больных.

Клиническая и микробиологическая эффективность, а также летальность во время пребывания в стационаре и через 6 мес оценивались в 5 лечебных группах (рис. 1). Достоверных различий в летальности в зависимости от схемы лечения не отмечено. Во время пребывания в стационаре летальность зависела от возраста больного, тяжести инфекции и оценки больного по шкале Charlson [19]. В целом, несмотря на то, что терапия полимиксином В в комбинации с другими антибиотиками при тяжелых инфекциях, вызванных *MDR* и *XDR* грамотрицательными бактериями, представляется привлекательным вариантом, достаточного количества клинических данных, показывающих преимущество комбинаций перед монотерапией полимиксином В, нет [6].

Производилась подробная оценка токсичности препарата. Нефро- и нейротоксичность являются наиболее частыми токсическими эффектами при парентеральном введении полимиксинов [19, 20]. При этом токсичность, наблюдавшаяся в ранних клинических исследованиях с использованием колистиметата натрия (полимиксина Е), скорее всего, объясняется отсутствием понимания его фармакокинетики, фармакодинамики и токсикодинамики, а также неверно выбранной дозировкой [19]. Также следует отметить, что большинство исследований, посвященных оценке токсичности полимиксинов, проводили с использованием метансульфоната колистина, и они не обязательно отражают токсичность полимиксина В [6].

Основываясь на данных систематического обзора «старых» публикаций и ограниченного количества последних публикаций, M.E. Falagas et al. (2006) пришли к выводу, что показатели нефротоксичности при применении полимиксинов в

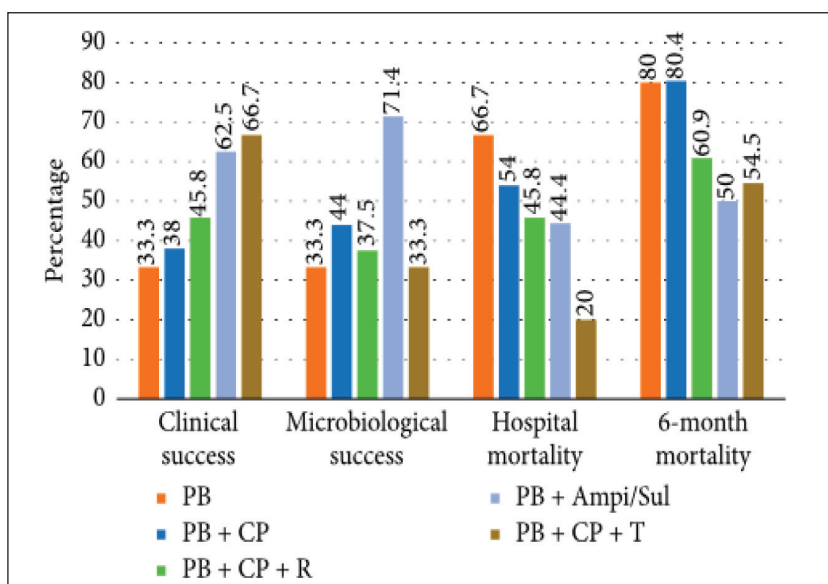


Рис. 1. Сравнение эффективности и смертности при использовании различных комбинаций полимиксина В (по оси абсцисс, слева направо: клинический эффект, микробиологический эффект, смертность во время пребывания в стационаре, смертность через 6 мес; по оси ординат – процент).

Примечания: PB – полимиксин В, CP – карбапенем, R – рифампицин, Ampi/Sul – ампициллин-сульбактам, T – тигециклин)

последних исследованиях были значительно ниже, чем в более ранних [20]. Показатели почечной токсичности в недавних исследованиях варьировали от 0 до 37 % [20], а для полимиксина В – в пределах 10–21 % [6]. Поэтому клиницисты должны внимательно относиться к возможному развитию нефротоксичности; следует корректировать дозу полимиксинов в соответствии с почечной функцией, по возможности избегать одновременного введения других потенциально нефротоксичных препаратов, а также проводить мониторинг с целью выявления нарушения функции почек [6]. Нейротоксичность полимиксинов встречается значительно реже, чем нефротоксичность, протекает более мягко и разрешается после прекращения терапии [20]. Тем не менее при введении полимиксинов наблюдались головокружение, генерализованная мышечная слабость, парестезии лица и периферические парестезии, частичная глухота, зрительные нарушения, вертиго, спутанность сознания, галлюцинации, судороги и атаксия, хотя в большинстве исследований, в которых были выявлены эти побочные явления, использовался колистин (метансульфонат) [20]. В последних исследованиях нейротоксичность также встречалась реже по сравнению с более ранними исследованиями [6]. За последние 15 лет не было зарегистрировано индуцированных полимиксинами нервно-мышечной блокады или апноэ [20]. Судороги и нейромышечная слабость, возможно, связанные с полимиксином В, были зарегистрированы в двух случаях [14]. К.Р. Holloway et al. (2006) наблюдали связанные с в/в введением полимиксина В изменение психического статуса в одном (3 %) случае и дистальные парестезии в другом (3 %) случае [15]. Другие побочные реакции включали сыпь, зуд, дерматит и лекарственную лихорадку, что, вероятно, связано с высвобождением гистамина под действием полимиксина В [20]. Недавно был описан случай рабдомиолиза, потенциально

связанного с внутривенно введенным колистином (метансульфонатом), однако он требует дальнейшего изучения [21]. Риск врожденных аномалий у младенцев, матери которых получали парентеральный полимиксин В во время беременности, маловероятен [22]. Однако эта оценка основана на одном клиническом исследовании. В целом имеются очень ограниченные данные о тератогенном действии полимиксина В у экспериментальных животных, что требует дополнительных исследований [6].

Таким образом, в последние годы в медицинской практике отмечается возрождение полимиксина В, использование которого обусловлено ограниченным спектром антибиотиков для лечения мультирезистентных грамотрицательных инфекций. Это особенно актуально для онкологической клиники, где у всех больных имеются дефекты иммунной системы и развитие инфекций, вызванных множественно- и высокорезистентными штаммами, может быть фатальным. Исследования, проводимые в мире, продемонстрировали, что применение полимиксина В в монотерапии или в комбинациях с карбапенемами, рифамипицином и некоторыми другими препаратами может быть эффективно в отношении нозокомиальных инфекций, вызванных множественно- и высокорезистентными штаммами, продуцентами карбапенемаз – *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *K. pneumoniae*. При этом данные последних исследований свидетельствуют о меньшем числе побочных эффектов, чем результаты ранних исследований, что может быть связано с более адекватным дозированием и делает желательным проведение современных ФК-ФД исследований. Использование комбинированной терапии с включением полимиксина В в онкологическом стационаре у больных с инфекционными осложнениями, вызванными резистентными штаммами грамотрицательных микроорганизмов, оправдано и необходимо.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Шильникова И.И., Терещенко И.В., Григорьевский Е.Д., Дмитриева Н.В. Нозокомиальные инфекции у онкологических больных: проблема нарастающей резистентности грамотрицательных микроорганизмов. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (1): 91–97. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-91-97.
2. Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Дьякова С.А., Дмитриева Н.В. Эпидемиология внутрибольничных инфекций в онкологическом стационаре, вызванных высокорезистентными (XDR) штаммами *A. baumannii*. Сибирский онкологический журнал. 2016; 15 (3): 62–66. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-3-62-66.
3. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Григорьевская З.В., Дьякова С.А., Терещенко И.В., Соколова Е.Н. Распространенность нозокомиальных микроорганизмов в онкологической клинике. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (9): 619–620.
4. Evans M.E., Feola D.J., Rapp R.P. Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant gram-negative bacteria. Ann Pharmacother. 1999; 33: 9607.
5. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Громова Е.Г. Сепсис. Избранные вопросы диагностики и лечения. М.: АБВ-пресс, 2018. 161–202.
6. Zavascki A.P., Goldani L.Z., Li J., Nation R.L. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. J Antimicrob Chemother. 2007; 60: 1206–121.

7. Garg S.K., Singh O., Juneja D., Tyagi N., Khurana A.S., Qamra A., Motlekar S., Barkate H. Resurgence of Polymyxin B for MDR/XDR Gram-Negative Infections: An Overview of Current Evidence. Crit Care Res Pract. 2017; 2017: 3635609. doi: 10.1155/2017/3635609.
8. Tascini C., Menichetti F., Bozza S., Del Favero A., Bistoni F. Evaluation of the activities of two-drug combinations of rifampicin, polymyxin B and ampicillin/sulbactam against *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother. 1998 Aug; 42 (2): 270–1.
9. Yoon J., Urban C., Terzian C., Mariano N., Rahal J.J. In vitro double and triple synergistic activities of polymyxin B, imipenem, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother. 2004 Mar; 48 (3): 753–7.
10. Manikal V.M., Landman D., Saurina G., Oyedra E., Lal H., Quale J. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. Clin Infect Dis. 2000; 31: 101–6.
11. Bratu S., Tolane P., Karumudi U., Quale J., Mooty M., Nichani S., Landman D. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: molecular epidemiology and in vitro activity of polymyxin B and other agents. J Antimicrob Chemother. 2005; 56: 128–32.
12. Landman D., Bratu S., Alam M., Quale J. Citywide emergence of *Pseudomonas aeruginosa* strains with reduced susceptibility to polymyxin. B. J Antimicrob Chemother. 2005; 55: 954–7.
13. Ouderkirk J.P., Nord J.A., Turett G.S., Kislak J.W. Polymyxin B nephrotoxicity and efficacy against nosocomial infections caused by

multiresistant gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Aug; 47 (8): 2659–62.

14. Sobieszcyk M.E., Furuya E.Y., Hay C.M., Pancholi P., Della-Latta P., Hammer S.M., Kubin C.J. Combination therapy with polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 54: 566–9.

15. Holloway K.P., Roupheal N.G., Wells J.B., King M.D., Blumberg H.M. Polymyxin B and doxycycline use in patients with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in the intensive care unit. *Ann Pharmacother.* 2006; 40: 1939–45.

16. Zavascki A.P., Barth A.L., Fernandes J.F., Moro A.L., Gonçalves A.L., Goldani L.Z. Reappraisal of *Pseudomonas aeruginosa* hospital-acquired pneumonia mortality in the era of metallo- β -lactamase-mediated multidrug resistance: a prospective observational study. *Crit Care.* 2006; 10: R114.

17. Pereira G.H., Muller P.R., Levin A.S. Salvage treatment of pneumonia and initial treatment of tracheobronchitis caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli with inhaled polymyxin B. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007; 58: 235–40.

18. Ostronoff M., Ostronoff F., Sucupira A., Souto Maior A.P., Caniza M., Florêncio R., Domingues M.C., Calixto R., Mattias K. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in neutropenic patients successfully

treated with a combination of polymyxin B and rifampin. *Int J Infect Dis.* 2006; 10: 339–40.

19. Crusio R., Rao S., Changawala N., Paul V., Tiu C., van Ginkel J., Chapnick E., Kupfer Y. Epidemiology and outcome of infections with carbapenem-resistant gram-negative bacteria treated with Polymyxin B-based combination therapy. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases.* 2014; 46 (1): 1–8.

20. Li J., Nation R.L., Turnidge J.D., Milne R.W., Coulthard K., Rayner C.R., Paterson D.L. Colistin: re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6: 589–60.

21. Falagas M.E., Kasiakou S.K. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006; 10: R27.

22. Evagelopoulou P., Katsaros A., Myrianthefts P., Karatzas S., Boutzouka E., Fildissis G., Baltopoulos G. Colistin and rhabdomyolysis: a causative agent or an innocent bystander. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 556–7.

23. Kazy Z., Puho E., Czeizei A.E. Parenteral polymyxin B treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2005; 20: 181–2.

Поступила 22.03.18
Принята в печать 16.04.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дмитриева Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБНУ «РОНЦ им. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru. SPIN-код: 4727-2018. Autor ID (РИНЦ): 243733. Autor ID (SCOPUS): 56338598600.

Петухова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: irinapet@list.ru. SPIN-код: 1265-2875. Autor ID (РИНЦ): 710090. Autor ID (SCOPUS): 6701329760.

Григорьевская Злата Валерьевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: zlatadoc@list.ru. SPIN-код: 4416-5191. Autor ID (РИНЦ): 710236. Autor ID (SCOPUS): 57200538935.

Багирова Наталья Сергеевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: nbagirova@mail.ru. SPIN-код: 1991-2017. Autor ID (РИНЦ): 266234. Autor ID (SCOPUS): 6603332319.

Терешенко Инна Васильевна, научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия), in.ter68@inbox.ru. SPIN-код: 3185-9586. Autor ID (РИНЦ): 929834. Autor ID (SCOPUS): 57193277015.

Григорьевский Евгений Дмитриевич, студент 5-го курса, лечебный факультет, ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: mrjake916@gmail.com. SPIN-код: 9407-3958. Autor ID (SCOPUS): 57500542289.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

POLYMYXIN IN ONCOLOGY CLINICAL PRACTICE

**N.V. Dmitrieva¹, I.N. Petukhova¹, Z.V. Grigorievskaya¹, N.S. Bagirova¹,
I.V. Tereshchenko¹, E.D. Grigorievsky²**

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia¹
24, Kashirskoe Shosse, 115448-Moscow, Russia.
E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru¹

I.M. Seshenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia²
8, Trubetskaya Street, 119991-Moscow, Russia. E-mail: zlatadoc@list.ru²

Abstract

The purpose of the study was to present data on polymyxin-based antibiotics with activity against infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria, such as *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*. **Material and methods.** The review includes data from clinical as well as in vitro studies for the period 1998–2017. The search for relevant sources was carried out in the Medline, Cochrane Library, Elibrary and other databases. **Results.** The analysis of the data showed the presence of synergism and additive activity of polymyxin in combination with carbapenems, rifampicin and azithromycin. However, experimental data showed no direct positive correlation between combination of polymyxin and azithromycin/rifampicin. In clinical studies, in hospital-acquired pneumonia, including ventilator-associated pneumonia, the clinical response rate of polymyxin B combined with other antibiotics ranged from 38 % to 88 %. High nephro-

and neurotoxicity of polymyxin observed in previous studies can be explained by a lack of understanding of its toxicodynamics or the use of an incorrect dose. **Conclusion.** Polymyxin B in combination with other antibiotics is a promising treatment against infectious complications caused by multidrug resistant Gram-negative bacteria.

Key words: multidrug resistance, Gram-negative bacteria, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, polymyxin B, cancer patients.

REFERENCES

1. Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Shilnikova I.I., Tereshchenko I.V., Grigorievsky E.D., Dmitrieva N.V. Nosocomial infections in cancer patients: problem of increasing resistance of gram-negative microorganisms. *Siberian Journal of Oncology*. 2017; 16 (1): 91–97. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-91-97. [in Russian]
2. Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Dyakova S.A., Dmitrieva N.V. Epidemiology of nosocomial infections caused by highly resistant *A. baumannii* strains. *Siberian Journal of Oncology*. 2016; 15 (3): 62–66. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-3-62-66. [in Russian]
3. Dmitrieva N.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Grigorievskaya Z.V., Dyakova S.A., Tereshchenko I.V., Sokolova E.N. The prevalence of nosocomial microorganisms in the oncology clinic. *Clinical laboratory diagnostics*, 2016; 61 (9): 619–620. [in Russian]
4. Evans M.E., Feola D.J., Rapp R.P. Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant gram-negative bacteria. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 960–7.
5. Dmitrieva N.V., Petukhova I.N., Gromova E.G. Sepsis. Selected issues of diagnosis and treatment. Moscow: ABV-press, 2018. 161–202. [in Russian]
6. Zavascki A.P., Goldani L.Z., Li J., Nation R.L. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60: 1206–121.
7. Garg S.K., Singh O., Juneja D., Tyagi N., Khurana A.S., Qamra A., Motlekar S., Barkate H. Resurgence of Polymyxin B for MDR/XDR Gram-Negative Infections: An Overview of Current Evidence. *Crit Care Res Pract*. 2017; 2017: 3635609. doi: 10.1155/2017/3635609.
8. Tascini C., Menichetti F., Bozza S., Del Favero A., Bistoni F. Evaluation of the activities of two-drug combinations of rifampicin, polymyxin B and ampicillin/sulbactam against *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 1998 Aug; 42 (2): 270–1.
9. Yoon J., Urban C., Terzian C., Mariano N., Rahal J.J. In vitro double and triple synergistic activities of polymyxin B, imipenem, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Mar; 48 (3): 753–7.
10. Manikal V.M., Landman D., Saurina G., Oyden E., Lal H., Quale J. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis*. 2000; 31: 101–6.
11. Bratu S., Tolaney P., Karumudi U., Quale J., Mooty M., Nichani S., Landman D. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: molecular epidemiology and in vitro activity of polymyxin B and other agents. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 56: 128–32.
12. Landman D., Bratu S., Alam M., Quale J. Citywide emergence of *Pseudomonas aeruginosa* strains with reduced susceptibility to polymyxin. *B. J Antimicrob Chemother*. 2005; 55: 954–7.
13. Ouderkirk J.P., Nord J.A., Turett G.S., Kislak J.W. Polymyxin B nephrotoxicity and efficacy against nosocomial infections caused by multiresistant gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Aug; 47 (8): 2659–62.
14. Sobieszczyk M.E., Furuya E.Y., Hay C.M., Pancholi P., Della-Latta P., Hammer S.M., Kubin C.J. Combination therapy with polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 54: 566–9.
15. Holloway K.P., Roupael N.G., Wells J.B., King M.D., Blumberg H.M. Polymyxin B and doxycycline use in patients with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in the intensive care unit. *Ann Pharmacother*. 2006; 40: 1939–45.
16. Zavascki A.P., Barth A.L., Fernandes J.F., Moro A.L., Gonçalves A.L., Goldani L.Z. Reappraisal of *Pseudomonas aeruginosa* hospital-acquired pneumonia mortality in the era of metallo- β -lactamase-mediated multidrug resistance: a prospective observational study. *Crit Care*. 2006; 10: R114.
17. Pereira G.H., Muller P.R., Levin A.S. Salvage treatment of pneumonia and initial treatment of tracheobronchitis caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli with inhaled polymyxin B. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007; 58: 235–40.
18. Ostronoff M., Ostronoff F., Sucupira A., Souto Maior A.P., Caniza M., Florêncio R., Domingues M.C., Calixto R., Matias K. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in neutropenic patients successfully treated with a combination of polymyxin B and rifampin. *Int J Infect Dis*. 2006; 10: 339–40.
19. Crusio R., Rao S., Changawala N., Paul V., Tiu C., van Ginkel J., Chapnick E., Kupfer Y. Epidemiology and outcome of infections with carbapenem-resistant gram-negative bacteria treated with Polymyxin B-based combination therapy. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2014; 46 (1): 1–8.
20. Li J., Nation R.L., Turnidge J.D., Milne R.W., Coulthard K., Rayner C.R., Paterson D.L. Colistin: re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6: 589–60.
21. Falagas M.E., Kasiakou S.K. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006; 10: R27.
22. Evagelopoulou P., Katsaros A., Myrianthefts P., Karatzas S., Boutzouka E., Fildissis G., Baltopoulos G. Colistin and rhabdomyolysis: a causative agent or an innocent bystander. *Intensive Care Med*. 2007; 33: 556–7.
23. Kazy Z., Puho E., Czeizel A.E. Parenteral polymyxin B treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2005; 20: 181–2.

Received 22.03.18
Accepted 16.04.18

ABOUT THE AUTHORS

Natalia V. Dmitrieva, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru. Autor ID (SCOPUS): 56338598600.

Irina N. Petukhova, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: irinapet@list.ru. Autor ID (SCOPUS): 6701329760.

Zlata V. Grigorievskaya, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: zlatadoc@list.ru. Autor ID (SCOPUS): 57200538935.

Natalia S. Bagirova, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: nbagirova@mail.ru. Autor ID (SCOPUS): 6603332319.

Inna V. Tereshchenko, Research fellow, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: in.ter68@inbox.ru. Autor ID (SCOPUS): 57193277015.

Evgeny D. Gricirievsky, 5-th year student, I.M. Seshenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). E-mail: mrjake916@gmail.com. Autor ID (SCOPUS): 57500542289.

This study required no funding.

The authors declare that they have no conflict of interest.