

УДК: 616-08-035

Дубров С.А.

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНОЙ ГОСПИТАЛЬНОЙ ФЛОРОЙ. СТАРЫЕ ПРЕПАРАТЫ – НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

*Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца*

Выбор антибактериальной терапии у пациентов с вентилятор-ассоциированной пневмонией крайне непрост, что обусловлено высоким риском резистентности возбудителя к антибактериальным препаратам, а зачастую и невозможностью выбрать эффективный антибактериальный препарат вследствие поли- или панрезистентности возбудителя. **Целью** данного исследования было оценить эффективность применения продленной инфузии комбинации имипенема/циластатина и цефтазидима, как метода антибактериальной терапии вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов ОИТ. **Материалы и методы.** В исследование вошло 67 пациентов с тяжелой сочетанной травмой, у которых развилась вентилятор-ассоциированная пневмония, вызванная полирезистентными штаммами бактерий или микробными ассоциациями грамотрицательных патогенов. **Результаты.** Эрадикация возбудителя имела место у 23 пациентов (34,3%) на 8–10-е сутки от начала пролонгированной инфузии антибактериальных препаратов. Летальность пациентов во время пребывания в ОИТ составила 13,4%. Согласно результатам аутопсии, пневмония не была основной причиной смерти ни у одного из 9 умерших пациентов. **Выводы.** Применение методики продленной инфузии комбинации имипенема/циластатина и цефтазидима показало высокую клиническую и микробиологическую эффективность при лечении пациентов с вентилятор-ассоциированной пневмонией, вызванной полирезистентными штаммами грамотрицательных госпитальных бактерий, в том числе, их ассоциациями. **Ключевые слова:** полирезистентные бактерии, вентилятор-ассоциированная пневмония, пролонгированная инфузия антибиотиков, имипенем/циластатин, цефтазидим.

Развитие инвазивных медицинских технологий, с одной стороны позволило существенно расширить возможности лечения пациентов в критических состояниях, а с другой, стало одной из ведущих причин широкого распространения нозокомиальных инфекционных осложнений, вызванных полирезистентными штаммами бактерий (MDR). По определению большинства авторов, полирезистентными следует считать бактерии, резистентные к трем и более классам антибиотиков.

Данные исследований Esposito S., 2007, показывают, что почти 70% возбудителей

нозокомиальных инфекционных осложнений, являются полирезистентными [1].

В процессе генных мутаций, контакта микроорганизма с антибактериальными препаратами (АБП), зачастую необоснованного их применения, микроорганизмы усовершенствовали спектр механизмов развития резистентности к АБП, в частности, это синтез  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра (БЛРС), металло- $\beta$ -лактамаз (карбапенемаз)[2].

Непрерывно возрастающая резистентность микробной флоры к АБП наблюдается как в лечебных учреждениях, так и

вне стационаров, что в свою очередь, способствует росту заболеваемости и смертности пациентов, осложненному течению основного заболевания, приводит к увеличению сроков госпитализации, существенному росту экономических затрат, ограничивает возможности врача в выборе эффективного АБП для адекватной терапии нозокомиальных инфекционных осложнений.

Наиболее частыми возбудителями нозокомиальной пневмонии, согласно ряда исследований, являются представители грамотрицательной флоры – 62%, чаще всего продуценты БЛРС (*E. coli*; *Kl. pneumoniae*) и неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы (*Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*) [3, 4].

Выбор адекватной антибактериальной терапии, согласно современным представлениям, предполагает поиски путей повышения эффективности существующих на фармацевтическом рынке препаратов путем комбинированного их применения или поиска путей оптимизации фармакодинамических и фармакокинетических параметров препаратов, применяемых в клинической практике.

Препаратами для стартовой эмпирической антибактериальной терапии тяжелых нозокомиальных инфекционных осложнений считают карбапенемы, цефалоспорины III–IV поколения (в т.ч. защищенные), аминогликозиды и ряд других АБП, обладающих спектром активности в отношении наиболее актуальных возбудителей тяжелых нозокомиальных инфекций.

Все АБП можно разделить на две группы: концентрационно-зависимые (аминогликозиды, фторхинолоны) и время-зависимые  $\beta$ -лактамы антибиотиков: карбапенемы, цефалоспорины III и IV поколения, уреидопенициллины в комбинации с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз).

У концентрационно-зависимых антибиотиков бактерицидный эффект прямо

пропорционален их концентрации препарата в тканях, в то время, как эффективность время-зависимых АБП определяется главным образом временем, в течение которого концентрация АБП в тканях превышает его минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для данного возбудителя.

Время-зависимая активность АБП характерна для препаратов группы  $\beta$ -лактамов (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы), макролидов (кроме азитромицина), гликопептидов, ко-тримоксазола, клиндамицина, тетрациклинов, линезолида. В исследованиях, проведенных на животных, а затем и на здоровых добровольцах, наиболее эффективное подавление размножения бактерий отмечалось в тех случаях, когда концентрация карбапенемов превышала МПК в течение не менее 40% от интервала дозирования [3, 5]. Дальнейшее повышение концентрации  $\beta$ -лактамов не приводит к повышению их антимикробной активности. Таким образом, выбор оптимального режима дозирования АБП – позволяет создать максимально эффективную концентрацию препарата в плазме крови и в очаге инфекции, превышающую МПК для конкретного возбудителя. Ряд исследований оценки эффективности и безопасности применения продленной инфузии карбапенемов и цефалоспоринов показал высокую эффективность указанного терапевтического подхода [6].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить клиническую и микробиологическую эффективность продленной инфузии комбинации имипенема/циластатина и цефтазидима при лечении пациентов с тяжелой сочетанной травмой, осложненной вентилятор-ассоциированной пневмонией (ВАП), вызванной полирезистентными штаммами грамотрицательных бактерий, в том числе их ассоциациями.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Перспективное нерандомизированное когортное исследование, в которое вошли пациенты с тяжелой сочетанной травмой, пребывающие на длительной (более 120 часов) искусственной вентиляции легких (ИВЛ), осложненной развитием ВАП, вызванной полирезистентными штаммами грамотрицательных бактерий или их ассоциациями.

Исследование проводили в отделении интенсивной терапии (ОИТ) клинической больницы №17 г. Киева в период с января 2009 г. по октябрь 2014 г. В исследование было включено 67 пациентов с диагнозом вентилятор-ассоциированной пневмонии. Определение чувствительности к АБП проводили с использованием диско-диффузионного метода, после выделения чистой культуры возбудителя.

Для проведения микробиологического исследования производили забор бронхоальвеолярной жидкости (БАЛ) во время выполнения фибробронхоскопии (ФБС). Забор мокроты для бактериологического исследования проводили не реже одного раза в 4–6 суток. Диагностически значимыми считали титры выделенных возбудителей при количественном определении более  $10^5$  колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл исследуемого материала. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки производили не реже 1 раза в 2–3 дня. Диагноз пневмонии устанавливали на основании объективизированной балльной шкалы Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS).

Критериями исключения были: беременность, наличие подтвержденного иммунодефицита, отказ пациента (законного представителя – при отсутствии продуктивного контакта с пациентом) от участия в данном исследовании, противопоказания к применению имипенема/циластатина, выделение чувствительных к карбапенемам и/или цефалоспорином III–IV

поколения штаммы микроорганизмов, выделение при бактериологическом исследовании резистентной грамположительной флоры.

Причиной госпитализации и проведения длительной ИВЛ у всех пациентов была тяжелая сочетанная травма. При необходимости проведения длительной ИВЛ пациентам была произведена нижняя трахеостомия. Всем пациентам проводили мониторинг артериального давления, ЧСС, ЭКГ, насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом неинвазивно ( $SpO_2$ ) или инвазивно ( $SaO_2$ ), аксилярной температуры тела, показателей водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния, выполняли исследование газового состава крови. Ежедневно проводили контроль показателей клинического анализа крови: количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, наличие незрелых форм лейкоцитов, биохимических показателей крови (уровень мочевины, креатинина, клиренс креатинина, показатели билирубина и его фракций, трансаминаз, общего белка и глюкозы крови).

Тяжесть травматических повреждений оценивали по шкале травмы ISS, степень нарушения сознания – по шкале ком Глазго (ШКГ), оценку тяжести состояния проводили по шкале APACHE-II.

Пациентам, включенным в исследование имипенем/циластатин вводили путем продленной 4-х часовой инфузии, используя шприцевой насос. Для инфузии использовали 1% раствор в суточной дозе 3 гр. При сохраненной выделительной функции почек (клиренс креатинина  $\geq 41$  мл/мин) препарат вводили со скоростью 25 мл/час.

Цефтазидим у пациентов с клиренсом креатинина  $\geq 50$  мл/мин вводили в виде 1% раствора по 1г трижды в сутки, также в виде продленной 3-х часовой инфузии. В указанных выше дозировках, АБП получили 63 пациента (94,0%), без клинических и

лабораторных признаков почечной недостаточности.

При клиренсе креатинина  $\leq 40$  мл/мин, согласно инструкции по применению, суточную дозу имипенема/циластатина снижали до 2 г, в этом случае использовали пролонгированную 4-х часовую инфузию антибиотика 4 раза в сутки по 500 мг 1% раствора, скорость инфузии составляла 12,5 мл/час.

Цефтазидим у пациентов с нарушенной выделительной функцией почек (при клиренсе креатинина 31–50 мл/мин) препарат вводили по 1 г два раза в сутки. В таком режиме дозирования АПБ было 4 пациента (6,0%).

**Критериями для прекращения антибиотикотерапии были:**

1. Нормализация температуры тела на протяжении 2–3 суток.
2. Положительная рентгенологическая динамика.
3. Снижение количества лейкоцитов и сдвига формулы влево.
4. Снижение уровня прокальцитонина до нормальных значений\*.
5. Отрицательный результат посева мокроты.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследование вошло 67 пациентов, из них 51 мужчина (76,1%) и 16 женщин (23,9%). Средний возраст пациентов составил  $42,5 \pm 12,6$  лет. Пациенты, которые вошли в исследование не имели существенных отличий по степени тяжести травмы по шкале ISS (от 19 до 51 балла), тяжести общего состояния по шкале APACHE-II (от 16 до 23 баллов), степени нарушения сознания по ШКГ (от 4 до 11 баллов) (Табл. 1).

Диагноз пневмонии у всех пациентов установлен с использованием объективизированной бальной шкалы CPIS. Тяжесть пневмонии по шкале CPIS составила в среднем  $7,8 \pm 1,3$  бала (от 6 до 9).

\* в тех случаях, когда выполняли исследование (всего 8 пациентов (11,9%)).

**Таблица 1. Характеристика показателей тяжести общего состояния, степени**

Показатель	Данные
Возраст, годы	$42,5 \pm 12,6$
ISS, балы	$29,2 \pm 10,4$
APACHE II, балы	$18,3 \pm 4,7$
ШКГ, балы	$6,9 \pm 2,8$

Результаты бактериологического исследования мокроты были получены через 72–96 ч от момента забора материала и доставки его в бактериологическую лабораторию. У всех пациентов, согласно критериям включения протокола исследования, при первом посеве мокроты были выделены штаммы полирезистентной грамотрицательной госпитальной флоры или их ассоциации в диагностически значимом титре (более  $10^5$  КОЕ в 1 мл). У всех пациентов возбудителем пневмонии были полирезистентные штаммы грамотрицательных бактерий или микробные ассоциации, всего было выделено 116 штаммов, из них 67 (57,5%) были выделены MDR штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, из них 55 (82,1%) имели промежуточную чувствительность к карбапенемам и 38 (56,7%) к цефтазидиму. 12 (17,9%) штаммов были резистентными к карбапенемам II группы, к цефтазидиму у резистентными было 28 из 78 выделенных штаммов (43,3%) *Pseudomonas aeruginosa*. Один штамм (1,5%) был чувствителен к цефтазидиму. Вторым по частоте возбудителем ВАП были штаммы *Acinetobacter spp.*, данный возбудитель был выделен у 27 пациентов (23,3%), частота выделения *Kl. pneumoniae* составляла 14 случаев (12,1%), а *E. Coli* была выделена у 8 пациентов (6,9%).

Микробные ассоциации MDR бактерий имели место у 35 пациентов (52,2%), при этом ассоциации из 2 патогенов у 23

пациентов (65,7%), из 3 бактерий – у 10 пациентов (28,6%), из 4 грамотрицательных микроорганизмов – у 2 пациентов (5,7%).

Результаты микробиологического исследования БАЛ и чувствительность к имипенему/циластатину представлены в табл. 2.

Результаты микробиологического исследования БАЛ и чувствительность к цефтазидиму представлены в табл. 3.

Продолжительность курса продленной инфузии комбинации препаратов имипенема/циластатина и цефтазидима у выживших пациентов составляла от 9 до 15 суток ( $12,7 \pm 3,1$  суток).

Летальность пациентов во время пребывания в ОИТ составила 13,4% (умерло 9 пациентов). Причинами смерти согласно результатам аутопсий были полиорганный недостаточность (2 пациента), последствия полученной травмы тяжелая сочетанная

**Таблица 2. Результаты чувствительности выделенных микроорганизмов к имипенему/циластатину**

Патоген	чувствительный	промежуточная чувствительность	резистентный	всего
<i>Ps. aeruginosa</i>	0	55 (82,1%)	12 (17,9%)	67 (57,7%)
<i>Acinetobacter spp.</i>	11 (40,7%)	13 (54,2%)	3 (11,1%)	27 (23,3%)
<i>Kl. pneumonia</i>	11 (78,6%)	2 (18,2%)	1 (9,1%)	14 (12,1%)
<i>E. coli</i>	7 (87,5%)	0	1 (12,5%)	8 (6,9%)

**Таблица 3. Результаты чувствительности выделенных микроорганизмов к цефтазидиму**

Патоген	чувствительный	промежуточная чувствительность	резистентный	всего
<i>Ps. aeruginosa</i>	1 (1,5%)	38 (56,7%)	28 (41,8%)	67 (57,7%)
<i>Acinetobacter spp.</i>	7 (15,9%)	11 (40,8%)	9 (33,3%)	27 (23,3%)
<i>Kl. pneumonia</i>	2 (14,3%)	7 (50,0%)	5 (35,7%)	14 (12,1%)
<i>E. coli</i>	8 (100%)	0	0	8 (6,9%)

За время проведения антибактериальной терапии путем продленной инфузии имипенема/циластатина и цефтазидима, клиренс креатинина у включенных в исследование пациентов существенно не изменялся, соответственно коррекция суточной дозы не проводилась. У 3 из четырех пациентов с исходно сниженным клиренсом креатинина, которым согласно протокола проводили продленную инфузию АБП, показатель креатинина нормализовался на 3–5 сутки и доза препарата у этих больных была увеличена, один пациент умер.

черепно-мозговая травма (4 пациента), тяжелая изолированная открытая черепно-мозговая травма (3 пациента). Пневмония не была основной причиной смерти ни у одного из умерших пациентов.

Клинический эффект наблюдался у всех выживших пациентов. Улучшение аускультативной картины, уменьшение количества санлируемой из трахео-бронхиального дерева мокроты, улучшение показателей функции внешнего дыхания и газового состава артериальной крови отмечали на 3–5 сутки от начала антибактериальной терапии. Нормализация температуры

наблюдалась через 72 часау 27 пацієнтів. У 28 пацієнтів позитивна динаміка рентгенологічної картини спостерігалась при контрольному рентгенологічному дослідженні органів грудної клітки уже через 72–96 годин після початку застосування продовженої інфузії імипенему/циластатину в комбінації з цефтазидимом.

Ерадикація збудителя(ей) мала місце у 21 пацієнта (31,3%) вже на 9–11 годин терапії в режимі пролонгованої інфузії досліджуваних АБП.

Серьезних побічних ефектів, пов'язаних з застосуванням досліджуваних АБП в режимі продовженої інфузії не спостерігалось.

## ВИВОДИ

Застосування продовженої інфузії комбінації карбапенемів і цефтазидиму у пацієнтів з вентилятор-асоційованою пневмонією, викливаною полірезистентними штамми грамотрицателів збудителів або мікробними асоціаціями веде до покращення результатів лікування пацієнтів з ВАП, дозволяє підвищити ефективність застосування препаратів даного класу у хворих з

полірезистентною грамотрицателів інфекцією за рахунок оптимізації фармакокінетичних параметрів.

Результати представленої дослідження показали високу клінічну і мікробіологічну ефективність застосування продовженої інфузії комбінації імипенему/циластатину і цефтазидиму при лікуванні нозокоміальної пневмонії, викливаної полірезистентними грамотрицателів штамми бактерій.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Esposito S. Antimicrobial treatment for Intensive Care Unit (ICU) infection including the role of the infectious diseases specialist Text. / S. Esposito, S. Leone // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2007; 29(5): 494 – 500.
2. Bush K. Bench-to-bedside review: The role of beta-lactamases in antibiotic-resistant Gram-negative infections. *Crit Care.*, 2010. 14(3):224.
3. Craven D.E., Palladino R., McQuillen D.P. Healthcare-associated pneumonia in adults: management principles to improve outcomes. *Infect Dis Clin N Am.* 2004; 18:939-962.
4. Sun HY, Fujitani S, Quintiliani R, Yu VL. Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*: part II: antimicrobial resistance, pharmacodynamic concepts, and antibiotic therapy. *Chest.* 2011;139(5):1172-1185.
5. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and health-care-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (4): 388-416.
6. Клігуненко Е.Н., Сорокіна Е.Ю. Пролонгована інфузія в-лактамних антибіотиків у критических хворих – нове рішення проблеми антибіотико-резистентності. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.* 2013, №1, с.5-16.

Дубров С.О.

АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ ПАЦІЄНТІВ З ВЕНТИЛЯТОР-АСОЦІЙОВАНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ, ЩО ВИКЛИКАНА ПОЛІРЕЗИСТЕНТНОЮ ГОСПІТАЛЬНОЮ ФЛОРОЮ. СТАРІ ПРЕПАРАТИ – НОВІ МОЖЛИВОСТІ

Вибір антибактеріальної терапії у пацієнтів з вентилятор-асоційованою пневмонією вкрай непростий, що обумовлено високим ризиком резистентності збудника до антибактеріальних препаратів, та, часто неможливістю вибрати ефективний антибактеріальний препарат внаслідок полі- або панрезистентним збудника. **Метою** даного дослідження було оцінити ефективність застосування продовженої інфузії комбінації імипенему/циластатину та цефтазидиму, як методу антибактеріальної терапії вентилятор-асоційованої пневмонії у пацієнтів ВІТ.

**Матеріали та методи.** У дослідження увійшло 67 пацієнтів з тяжкою поєднаною травмою, в яких розвинулася вентилятор-асоційована пневмонія, викликана полірезистентними штамми бактерій або мікробними асоціаціями грамнегативних патогенів. **Результати.** Ерадикація збудника мала місце у 23 пацієнтів (34,3%) на 8–10 добу від початку пролонгованої інфузії антибактеріальних препаратів. Летальність пацієнтів під час перебування у ВІТ склала 13,4%. Згідно результатів аутопсії, пневмонія була основною причиною

смерті в жодного з 9 померлих пацієнтів. **Висновки.** Застосування методики продовженої інфузії комбінації іміпенему/циластатину та цефтазидиму показало високу клінічну і мікробіологічну ефективність при лікуванні пацієнтів з вентилятор-асоційованої пневмонією, викликаною полірезистентними штамми грамнегативних госпітальних бактерій, у тому числі, їх асоціаціями.

**Ключові слова:** полірезистентні бактерії, вентилятор-асоційована пневмонія, пролонгована інфузія антибіотиків, іміпенем/циластатин, цефтазидим.

*Dubrov S.*

ANTIBIOTIC THERAPY FOR VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA CAUSED BY MULTI DRUG RESISTENT NOSOCOMIAL BACTERIAS. OLD DRUGS—NEW OPPORTUNITIES

The choice of antibiotic therapy for patients with ventilator-associated pneumonia is extremely difficult, due to the high risk of pathogen resistance to antibiotics, and often impossible to choose an effective anti-microbial drugs as a consequence of multi- or panresistant pathogen. **The aim** of this study was to evaluate the efficacy of the combination of prolonged infusion of imipenem/cilastatin and ceftazidime, as a method of antibacterial treatment for ventilator-associated pneumonia in ICU patients. **Materials and methods.** The study included 67 patients with severe concomitant trauma who developed ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant bacteria or microbial associations of gram-negative pathogens. **Results.** Eradication of pathogen was present in 23 patients (34.3%) by 8–10 days from the beginning of prolonged infusion of antibiotics. The mortality of patients during stay in the ICU was 13.4%. According to the results of the autopsy, pneumonia was not the main cause of death in any of the 9 patients who died. **Conclusions.** Prolonged infusion of combination of imipenem/cilastatin and ceftazidime showed high clinical and microbiological efficacy in the treatment for patients with ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative nosocomial bacteria, including associations of them.

**Key words:** multi-drug resistant bacteria, ventilator-associated pneumonia, prolonged infusion of antibiotics, imipenem/cilastatin, ceftazidime.