

ЗГРЖЕБЛОВСЬКА Л.В.^{1,2}, МАЛИШ І.Р.^{1,2}

ОПТИМІЗАЦІЯ ЕМПІРИЧНОЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ВЕНТИЛЯТОР-АСОЦІЙОВАНОЇ ПНЕВМОНІЇ, ЯКА ВИКЛИКАНА ГРАМ-НЕГАТИВНИМИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИМИ ШТАМАМИ

¹ КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги»² Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика

Вступ: Вентилятор-асоційована пневмонія - це одна із найбільш частих інфекцій, що розвивається під час перебування у відділенні інтенсивної терапії. Найбільшу складність представляють собою пацієнти, інфекція у яких викликана грам-негативними мультирезистентними штамми, які продукують декілька видів бета-лактамаз. Саме тому, емпірична антибактеріальна терапія вентилятор-асоційованої пневмонії потребує удосконалення та оптимізації.

Мета роботи: Порівняти ефективність двох схем емпіричної антибактеріальної терапії вентилятор-асоційованої пневмонії на основі застосування карбапенемів, аміноглікозидів та монобактамів.

Матеріали та методи: Це рандомізоване контрольоване одноцентрове дослідження. В дослідження включено 64 пацієнта віком від 18 років, у яких розвинулась вентилятор-асоційована пневмонія на фоні тривалої штучної вентиляції легень.

Результати: Застосування в якості емпіричної антибактеріальної терапії вентилятор-асоційованої пневмонії комбінації меропенема у поєднанні з азтреонамом супроводжувалося достовірним зростанням показників оксигенації, ефективним очищенням мокротиння від мікроорганізмів, зменшенням частоти розвитку резистентності та суперінфекції у порівнянні з пацієнтами, де була застосована традиційна схема емпіричної антибактеріальної терапії. Запропонована схема емпіричної антибактеріальної терапії також показала себе безпечною в контексті нефротоксичності.

Висновки: Застосування в якості емпіричної антибактеріальної терапії вентилятор-асоційованої пневмонії комбінації меропенема у поєднанні з азтреонамом супроводжувалося достовірним зменшенням тривалості проведення штучної вентиляції легень та скороченням перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії, а показники летальності у пацієнтів групи дослідження виявилися дещо меншими, ніж в групі, де застосовувалась традиційна схема емпіричної антибактеріальної терапії.

Ключові слова: вентилятор-асоційована пневмонія, грам-негативні мультирезистентні штамми, штучна вентиляція легень, комбінація препаратів, азтреонам.

ВСТУП

Вентилятор-асоційована пневмонія (ВАП) – це інфекція нижніх відділів респіраторного тракту, що пов'язана з інтубацією трахеї та викликає значну кількість ускладнень та значно збільшує рівень летальності під час лікування у відділенні інтенсивної терапії. ВАП – це одна із найбільш частих інфекцій, що розвивається під час перебування у відділенні інтенсивної терапії [1]. Це ускладнення розвивається приблизно у 10-50 % пацієнтів, що потребують штучної вентиляції легень (ШВЛ),

причому ризик розвитку ВАП прогресивно зростає паралельно зі збільшенням часу перебування пацієнта на штучній вентиляції легень, найбільший пік розвитку ВАП приходить на п'ятий день проведення ШВЛ [2]. В подальшому, ВАП пов'язана зі збільшенням частоти розвитку ускладнень у пацієнтів, збільшенням у них тривалості ШВЛ, тривалості перебування як у відділенні інтенсивної терапії, так і в стаціонарі [3].

Патогенами, що викликають розвиток ВАП, як правило, являються мультирезистентні мікро-

Для кореспонденції: ЗГРЖЕБЛОВСЬКА ЛЕСЯ ВОЛОДИМИРІВНА,
професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ ім. П.Л. Шупика.
м. Київ, вул. Братиславська 3, +38(050) 923 57 04 lesyavz@ukr.net, ID ORCID 0000-0003-3321-6919

організми, до яких відносяться: *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* [4].

Для встановлення діагнозу ВАП застосовують клінічні дані, результати мікробіологічних досліджень, а також дані радіологічних обстежень. Але не зважаючи на могутній арсенал методів діагностики, навіть на сьогоднішній день відсутні прості та надійні способи діагностики ВАП. Разом з цим, при підозрі на наявність ВАП у пацієнта, йому слід негайно призначити емпіричну антибактеріальну терапію, оскільки неадекватне та відстрочене лікування ВАП завжди супроводжується зростанням частоти розвитку ускладнень та значно збільшує рівень летальності у пацієнтів в інтенсивній терапії [5].

Сучасні клінічні рекомендації вважають доцільним призначення карбапенемів/ піперациліна-тазобактама/ цефалоспоринов третього або четвертого покоління у комбінації з аміноглікозидами або фторхінолонами [6]. Разом з цим, у грам-негативних мультирезистентних штамів, таких як: *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* – все частіше виявляється резистентність до бета-лактамних антибіотиків, фторхінолонів та аміноглікозидів.

Однією із характерних рис грам-негативних мультирезистентних штамів, таких як: *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* – є продукція одночасно метало-бета-лактамаз та бета-лактамаз широкого спектру дії, саме цей факт зумовлює мультирезистентність даних мікроорганізмів [7]. Враховуючи той факт, що препарат азтреонам є єдиним бета-лактамним антибактеріальним препаратом, який резистентний до дії метало-бета-лактамаз, перспективним являється комбіноване застосування азтреонаму у поєднанні з карбапенемами в якості емпіричної антибактеріальної терапії ВАП [8].

Азтреонам гарно проникає в легені та плевральну порожнину, не має нефро- та ототоксичної дії на відміну від аміноглікозидів, не викликає порушень коагуляції на відміну від цефалоспоринов третього покоління, рідко викликає алергічні реакції, є безпечним в контексті розвитку *Clostridium difficile* діареї [9]. Застосування азтреонаму у поєднанні з карбапенемами, дозволить надійно захистити азтреонам від руйнування його бета-лактамазами широкого спектру дії. Все це дозволить знищити мікроорганізми, які мають в своєму арсеналі резистентності декілька видів бета-лактамаз [10].

МЕТА РОБОТИ

Порівняти ефективність двох схем емпіричної антибактеріальної терапії ВАП на основі застосування карбапенемів, аміноглікозидів та монобактамів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Після затвердження дизайну дослідження етичним комітетом лікарні та підписання інформованої згоди родичами пацієнтів, було проведено рандомізоване обсерваційне проспективне дослідження, що включало сорок шість пацієнтів, у яких було діагностовано вентилятор-асоційовану пневмонію. У пацієнтів першої групи (група дослідження), в яку увійшли 32 пацієнта, емпірична антибактеріальна терапія включала внутрішньовенне введення меропенема у дозі 3 грами на добу у поєднанні з азтреонамом у дозі 6 грам на добу. У пацієнтів другої групи (група спостереження), в яку увійшли 32 пацієнта, емпірична антибактеріальна терапія ВАП включала внутрішньовенне введення меропенема в дозі 3 грами на добу у поєднанні з амікацином в дозі 1,5 грама на добу.

В дослідження були включені пацієнти чоловічої та жіночої статі, віком від 18 років, які були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії загального профілю КНП КМКЛШМД. Причиною поступлення у відділення була тяжка черепно-мозкова травма, що вимагала проведення тривалої штучної вентиляції легень. Критеріями виключення з дослідження були: відмова родичів пацієнта в участі в дослідженні; алергія на бета-лактамні антибактеріальні препарати, амікацин; кліренс креатиніну менш 60 мл/годину; співвідношення PaO_2/FiO_2 менш 100.

Вентилятор-асоційована пневмонія визначалась, як пневмонія, що розвивалась через 48-72 години після ендотрахеальної інтубації та характеризувалась появою нового інфільтрату в легеневій тканині або збільшенням інфільтрату, що був у наявності у поєднанні з ознаками системного інфекційного процесу (наявність гіпертермії, лейкоцитозу, тахікардії). Також важливим клінічним критерієм наявності вентилятор-асоційованої пневмонії була поява гнійного мокротиння.

Щоденно пацієнти оцінювалися за шкалою CPIS (Clinic Pulmonary Infection Score), проводилося моніторування клінічних та лабораторних параметрів. В дослідженні були оцінені рівні креатиніну, показники оксигенації, наявність клінічного покращення, тривалість штучної вентиляції легень, тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії, рівні летальності в групах дослідження та спостереження.

Одужанням від вентилятор-асоційованої пневмонії вважалось: успішне відлучення від штучної вентиляції легень, регрес клінічних та лабораторних ознак інфекції, зниження бальної оцінки за шкалою CPIS менш 6 балів, відсутність виявлення патогенів в мокротинні або їх поодинокий ріст.

Персистенція ВАП визначалась як: відсутність покращення клінічних та лабораторних параме-

трів, CPIS більше 6, неможливість відлучення від ШВЛ, наявність мікроорганізмів у великій кількості в мокротинні.

Рекуренція ВАП визначається як: ініціальне одужання після 8 днів антибактеріальної терапії з подальшою повторною маніфестацією ВАП.

Суперінфекція визначається як: ініціальне одужання після 8 днів антибактеріальної терапії з подальшою повторною маніфестацією ВАП, причиною якої являються зовсім інші патогени.

Статистичний аналіз був виконаний за допомогою статистичного пакету програм SPSS 15.0.1 for windows; SPSS Inc, Chicago, IL, 2001. Результати дослідження подані як середнє значення та стандартна помилка для кількісних параметричних даних, медіана та міжквартильний діапазон для кількісних непараметричних даних. Частота та відсоток використовувались для характеристики якісних даних. Т- критерій Стьюдента або критерій Манна-Уїтні використовувались для аналізу кількісних даних, ксі-квадрат критерій та критерій Фішера використовувались для аналізу якісних даних. Значення р менш за 0,05 вважалося статистично значущим.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Як свідчить таблиця 1, групи не відрізнялися між собою за віком, статтю, та наявністю супутньої патології.

Як свідчить таблиця 2, основними збудниками вентилятор-асоційованої пневмонії були переважно грам-негативні штами: Klebsiella, Acinetobacter, Pseudomonas. Слід зазначити, що саме ці мікроорганізми мають високий рівень резистентності до більшості антимікробних препаратів, саме ін-

фекція цими штамми вимагає тривалої та комбінованої антибактеріальної терапії, причому антибактеріальні препарати в таких ситуаціях повинні застосовуватися в високих дозах для ефективної ерадикації вищезазначених штамів.

Тяжкість стану пацієнтів та виразність в них вентилятор-асоційованої пневмонії після трьох днів емпіричної антибактеріальної терапії була оцінена за шкалою CPIS. Шкала CPIS включає температуру тіла, рівень лейкоцитозу, характер мокротиння та показники оксигенації. Ці показники представлені в таблиці 3.

Як свідчать дані таблиці 3, після проведення емпіричної антибактеріальної терапії, кількість пацієнтів з тяжкістю стану за шкалою CPIS менш 6 балів в групі дослідження була більша на 20 %, ніж в групі спостереження, але статистичної різниці в даних показниках відмічено не було.

В подальшому, була проведена оцінка параметрів оксигенації до та після трьох днів емпіричної антибактеріальної терапії у пацієнтів обох груп. В якості критерія виразності порушень оксигенації ми використали співвідношення парціального тиску кисню в артеріальній крові до фракції кисню у дихальній суміші. Показники оксигенації у пацієнтів обох груп представлені в таблиці 4.

Як свідчать дані таблиці 4, у пацієнтів групи дослідження, де в якості емпіричної антибактеріальної терапії використовувалась комбінація меропенема з азтреонамом, відмічалось значне покращення показників оксигенації ($p=0,006$), в той час, як в групі спостереження статистичної різниці відмічено не було ($p=0,21$).

Для оцінки безпечності емпіричної антибактеріальної терапії в контексті токсичної дії на нир-

Таблиця 1. Демографічні показники пацієнтів.

Показник	Показник	Група дослідження	Група спостереження	Значення р
Вік		58,0±14,4	59,3±17,4	0,79
Стать	Чоловіча	21 (65%)	28(87%)	0,28
	Жіноча	11 (35%)	4(12%)	0,28
Супутня патологія	Цукровий діабет	8 (25%)	9 (28%)	0,72
	Гіпертонічна хвороба	10 (30%)	10 (30%)	0,73

Примітки: порівняння проводилося за критерієм Стьюдента та критерієм хі квадрат.

Таблиця 2. Збудники вентилятор-асоційованої пневмонії.

Збудник	Група дослідження	Група спостереження	Значення р
Klebsiella	11 (35 %)	6 (20 %)	0,288
Acinetobacter	3 (10 %)	11 (35 %)	0,058
Pseudomonas	19 (60 %)	11 (35 %)	0,113
Citrobacter	0 (0 %)	1 (5 %)	0,311
Providentia	1 (5 %)	1 (5 %)	1,000
Proteus	1 (5 %)	1 (5 %)	1,000
Enterobacter	1 (5 %)	0 (0 %)	0,311

Примітки: порівняння проводилося за критерієм хі квадрат.

Таблиця 3. Тяжкість стану пацієнтів за шкалою CPIS після трьох днів емпіричної антибактеріальної терапії.

CPIS	Група дослідження	Група спостереження	Значення p
< 6 балів	24 (75 %)	18 (55 %)	0,18
>6 балів	8 (25 %)	14 (45 %)	0,18

Примітки: порівняння проводилося за критерієм χ^2 квадрат.

Таблиця 4. Показники параметрів оксигенації до та після емпіричної антибактеріальної терапії.

Показник	Група дослідження	Група спостереження	Значення p
PaO ₂ /FiO ₂ до емпіричної антибактеріальної терапії	164,5±13,6	164,0±12,3	0,57
PaO ₂ /FiO ₂ після емпіричної антибактеріальної терапії	191,0±14,5	177,6±13,5	0,27
Динаміка змін PaO ₂ /FiO ₂ після емпіричної антибактеріальної терапії	p=0,006	p=0,21	

Примітки: порівняння проводилося за критерієм Стюдента.

Таблиця 5. Рівні креатиніну в плазмі крові у пацієнтів двох груп до та після емпіричної антибактеріальної терапії.

Показник	Показник	Група дослідження	Група спостереження	p
Рівень креатиніну, мкмоль/л до початку емпіричної антибактеріальної терапії	Медіана	97,34	101,7	0,594
	Міжквартильний діапазон	73,45-115,04	82,30-115,04	
	Ранг	53,0-203,0	70,0-159,0	
Рівень креатиніну, мкмоль/л після проведення емпіричної антибактеріальної терапії	Медіана	88,49	115,04	0,003
	Міжквартильний діапазон	64,60-113,27	106,19-132,74	
	Ранг	17,0-176,0	70,0-221,0	

Примітки: порівняння проводилося за критерієм Манна-Уїтні.

ки, а також оцінки прогресування гострої ниркової дисфункції, як компонента сепсису, ми оцінили рівні креатиніну в плазмі крові у пацієнтів двох груп до та після проведення трьох днів емпіричної антибактеріальної терапії. Результати цих досліджень представлені в таблиці 5.

Як свідчать дані таблиці 5, у пацієнтів групи дослідження та групи спостереження до початку емпіричної антибактеріальної терапії, рівень креатиніну плазми крові статистично не відрізнявся. Разом з цим, у пацієнтів, де емпірична антибактеріальна терапія проводилася комбінованим застосуванням меропенема та азтреонама, вже через три доби цей показник мав тенденцію до зниження. У пацієнтів групи спостереження, де застосовувалась традиційна схема емпіричної антибактеріальної терапії на основі комбінованого застосування меропенема з амікацином, рівень креатиніну мав тенденцію до зростання. При порівнянні показників рівню креатиніну плазми крові у пацієнтів

групи дослідження та групи спостереження через три дні застосування емпіричної антибактеріальної терапії, рівень цього показнику у пацієнтів групи, де застосовувалось комбіноване введення меропенему та азтреонаму, виявився достовірно нижчим. Це свідчить про те, що азтреонам не має нефротоксичного ефекту на відміну від амікацину.

Мікробіологічні результати, а саме, наявність кліренсу мікроорганізмів в мокротинні, у пацієнтів двох груп були оцінені після проведення курсу антибактеріальної терапії (три доби емпіричної антибактеріальної терапії та п'ять таргетної антибактеріальної терапії (згідно результатів чутливості мікроорганізмів до антибіотиків). Результати цих досліджень приведені в таблиці 6.

Як свідчать дані таблиці 6, комбіноване застосування меропенема та азтреонама в якості емпіричної антибактеріальної терапії вентилятор-асоційованої пневмонії, супроводжувалося досить швидким очищенням мокротиння від мікроор-

Таблиця 6. Мікробіологічні результати ефективності антибактеріальної терапії.

Показник	Група дослідження	Група спостереження	χ^2 -квадрат тест	Рівень p
Відсутність росту мікроорганізмів	27 (84,4%)	8 (25%)	20,43	<0,001
Резистентність	2 (6,3%)	9 (28,1%)	4,95	0,036
Суперінфекція	1 (3,1%)	7 (21,9%)	3,57	0,048
Резистентність та суперінфекція	2 (6,3%)	8 (25%)	3,72	0,045

Примітки: порівняння проводилося за критерієм χ^2 квадрат.

Таблиця 7. Показники якості лікування у відділенні інтенсивної терапії.

Показник	Показник	Група дослідження	Група спостереження	Рівень p
Тривалість ШВЛ, доби	Медіана	19,0	23,5	0,037
	Міжквартильний діапазон	16,0-26,3	21,3-26,0	
	Ранг	13,0-90,0	20,0-38,0	
Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії, доби	Медіана	21,5	25,5	0,045
	Міжквартильний діапазон	16,3-27	23,0-28,5	
	Ранг	15,0-90,0	20,0-38,0	

Примітки: порівняння проводилося за критерієм Манна-Уїтні.

Таблиця 8. Показники летальності у відділенні інтенсивної терапії в групах дослідження та спостереження.

Показник	Група дослідження	Група спостереження	Рівень p
Рівень летальності	9 (28,1%)	14 (43,7%)	0,168

Примітки: порівняння проводилося за критерієм χ^2 квадрат.

ганізмів у більшості пацієнтів, а також значно рідшим розвитком резистентності та суперінфекції. Все це дозволяло в подальшому обмежити використання антибіотиків у пацієнтів групи дослідження під час лікування у відділенні інтенсивної терапії та в стаціонарі.

В якості інтегрального показника якості лікування, ми застосували такі критерії як: тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії та тривалість проведення штучної вентиляції легень у пацієнтів обох груп. Ці дані представлені в таблиці 7.

Як свідчать дані таблиці 7, тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії пацієнтів групи дослідження, де емпірична антибактеріальна терапія проводилася комбінацією меропенема у поєднанні з азтреонамом була значно коротшою, ніж пацієнтів, де застосовувалась традиційна схема емпіричної антибактеріальної терапії на основі меропенема та амікацина. Аналогічні дані були отримані і при аналізі тривалості штучної вентиляції легень у пацієнтів обох груп. Застосування меропенема у поєднанні з азтреонамом в якості емпіричної антибактеріальної терапії вентилятор-асоційованої пневмонії, призвело до значного скорочення строків проведення штучної вентиляції легень, а також тривалості лікування у відділенні інтенсивної терапії. Показники летальності у відділенні інтенсивної терапії в групах дослідження та спостереження наведені в таблиці 8.

Як свідчать дані таблиці 8, рівень летальності у відділенні інтенсивної терапії, у пацієнтів групи дослідження був на 15,6 % менше, ніж в групі спостереження, хоча достовірної різниці в показниках летальності між групами отримано не було.

ОБМЕЖЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Перше обмеження дослідження – це його проведення лише в одному центрі інтенсивної терапії;

другим обмеженням дослідження являється те, що лікарі – інтенсисти, які лікували пацієнтів, були ознайомлені з препаратами, що отримували пацієнти в якості емпіричної антибактеріальної терапії (відсутність «засліплення» дослідження).

ОБГОВОРЕННЯ

Наявність ендотрахеальної або трахеостомічної трубки в дихальних шляхах та проведення штучної вентиляції легень підвищує ризик розвитку вентилятор-асоційованої пневмонії у 6-20 разів в порівнянні з пацієнтами, яким не проводиться інтубація трахеї та продовжена штучна вентиляція легень. Відповідно, летальність у пацієнтів з розвитком вентилятор-асоційованої пневмонії складає 47 %, у той час, як у пацієнтів без розвитку цього ускладнення, цей показник досягає 22 % [1]. Саме тому, вибір оптимального режиму антибактеріальної терапії є вкрай важливим для ефективного лікування цієї категорії пацієнтів.

Комбінація бета-лактамних препаратів з аміноглікозидами довгий час вважалась класичним поєднанням препаратів, яке має бактерицидну дію майже на усі грам-негативні внутрішньогоспітальні антибіотикорезистентні штами [2]. З часом прийшло розуміння того, що найбільшу складність при проведенні антибактеріальної терапії, складають грам-негативні штами, які здатні до продукції метало-бета-лактамаз. Саме тому застосування аміноглікозидів не завжди приводить до клінічного покращення стану пацієнтів з вентилятор-асоційованою пневмонією.

В дослідженні, яке провели Schentang J.J. та співавтори, було проаналізовано результати лікування 47 пацієнтів з вентилятор-асоційованою пневмонією, викликаною грам-негативними мікроорганізмами. Збудниками вентилятор-асоційованої пневмонії були *Ps. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *E. Coli*. У 31 пацієнта антибактеріальна

терапія проводилась азтреонамом, а у 16 пацієнтів був застосований тобраміцин. Ерадикація збудника в групі, де пацієнти отримували азтреонам, відмічена у 92 % випадків, а в групі, де лікування проводилось тобраміцином – в 57 % випадків ($p < 0,05$). Регресування вентилятор-асоційованої пневмонії в групі, де застосовувався азтреонам, відмічено у 93 % пацієнтів, а у пацієнтів, де препаратом вибору був тобраміцин – в 50 % випадків ($p < 0,05$). Автори прийшли до висновку, що азтреонам мав явні переваги у порівнянні з тобраміцином в контексті лікування вентилятор-асоційованої пневмонії, викликаною грам-негативними мікроорганізмами [11].

Ще однією перевагою азтреонаму являється відсутність у цього препарату нефротоксичної дії на відміну від аміноглікозидів та коломіцину. В рандомізованому проспективному клінічному дослідженні, яке провели А. DeMaria J.R. та співавтори, було проведено порівняння ефективності азтреонаму та аміноглікозидів при лікуванні інфекцій, викликаних грам-негативними штамми. Як показало дослідження, клінічне покращення та мікробіологічний кліренс в групах був ідентичним. Порушення функцій нирок відмічалось у 9 із 54 пацієнтів, що отримували аміноглікозиди; в той же час, в групі азтреонама це ускладнення відмічалось лише у 2 із 53 пацієнтів [12].

Аналогічні результати були отримані і в дослідженні, що було проведено А. Torres та співавторами. В цій роботі було проведено порівняння ефективності використання комбінації азтреонам + цефотаксим та комбінації амікацин + цефотаксим. В дослідження були включені 33 пацієнта з вентилятор-асоційованою пневмонією, викликаною грам-негативними мікроорганізмами. У 16 пацієнтів використовували комбінацію азтреонам + цефотаксим; у 17 – комбінацію амікацин + цефотаксим. Клінічне покращення відмічалось у 77 % пацієнтів, де використовувалася комбінація азтреонам + цефотаксим, та у 75 % пацієнтів, де застосовувались амікацин+цефотаксим. Суперінфекція мікроорганізмами *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Streptococcus viridians* відмічалась лише у пацієнтів групи, де застосовувалась комбінація амікацин+цефотаксим. Поряд з цим, порушення функції ниркових каналців (цей показник монітувався шляхом вимірювання в сечі рівню N-ацетил-beta-D-глюкозамінідази) відмічалось лише у пацієнтів, де використовувалась комбінація амікацин+цефотаксим. Авторами зроблений висновок про те, що комбінація азтреонам + цефотаксим являється ефективною в контексті емпіричної антибактеріальної терапії вентилятор-асоційованою пневмонії. Тож однією із переваг цієї комбінації являється відсутність у азтреонама нефротоксичного ефекту, що дозволяє його використовувати у пацієнтів з порушеною функцією нирок [13].

Як показано в дослідженні F. Colardyn та співавторів, застосування азтреонама у поєднанні з іншим бета-лактамом препаратом являється ефективним методом емпіричної антибактеріальної терапії вентилятор-асоційованої пневмонії. Рандомізоване дослідження було проведено в двох відділеннях інтенсивної терапії. Автори порівняли ефективність комбінації азтреонам + оксацилін з класичною комбінацією тобраміцин+цефалоспорин. Використання комбінації азтреонам + оксацилін супроводжувалось клінічним одужанням в 80 % випадків, а рівень летальності в цій групі склав 15 %. При використанні класичної комбінації тобраміцин + цефалоспорин, клінічне одужання відмічалось в 51 % випадків ($p < 0,05$), а рівень летальності в цій групі досягав 23 % ($p < 0,05$). Суперінфекція в групі, де використовувалась комбінація азтреонам + оксацилін, розвинулася лише в 2 % випадків, в той час, як у пацієнтів з використанням схеми тобраміцин+цефалоспорин, суперінфекція реєструвалася у 20 % випадків; більш того, в 11 % пацієнтів цієї групи розвинулась ниркова дисфункція. Автори зробили висновок про те, що комбінація азтреонам + оксацилін являється ефективною та безпечною схемою емпіричної антибактеріальної терапії вентилятор-асоційованої пневмонії [14].

У якості схеми емпіричної антибактеріальної терапії вентилятор-асоційованої пневмонії Herve Dupont та співавтори запропонували використовувати комбінацію азтреонаму з цефепімом, при цьому клінічне одужання відмічалось у 69 % пацієнтів [15].

Thomas Fekete та співавтори для проведення емпіричної антибактеріальної терапії вентилятор-асоційованої пневмонії запропонували застосовувати комбінацію азтреонаму з цефазоліном. Використання цієї схеми супроводжувалось клінічним покращенням стану у 90 % пацієнтів та бактеріологічною ерадикацією збудника у 84,6 % пацієнтів [16].

Результати, що отримані в нашій роботі, співпадають з даними, що отримані при проведенні вищезазначених рандомізованих проспективних клінічних досліджень. Так, клінічне одужання при використанні схеми азтреонам + меропенем відмічалось у 75 % випадків; ерадикація збудника – у 84,4 % випадків; суперінфекція розвивалася у 3,1 % випадків. Використання схеми азтреонам+меропенем характеризувалось достовірним зниженням рівня креатиніну в крові, а рівень летальності у пацієнтів цієї групи склав 28,1 %.

ВИСНОВКИ:

Застосування меропенема у поєднанні з азтреонамом в якості емпіричної антибактеріальної терапії вентилятор-асоційованої пневмонії, викли-

каної грам-негативними мультирезистентними штамами, супроводжувалося швидкою нормалізацією показників оксигенації; кліренсом мокротиння від мікроорганізмів у більшості пацієнтів, а також значно рідшим розвитком резистентності та суперінфекції. Застосування цієї комбінації антибактеріальних препаратів було безпечним та не викликало підвищення креатиніну в плазмі крові. Використання меропенема у поєднанні з азтреонамом супроводжувалося достовірним зменшенням тривалості проведення штучної вентиляції легень та скороченням перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії.

Фінансування / Funding

Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest

Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів /

All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та за-

тверджено місцевим комітетом з етики досліджень /

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was

approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: :2023

Після доопрацювання / Revised: :2023

Прийнято до друку / Accepted: :2023

Опубліковано онлайн / Published online: :2023

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*. 1995; 274: 639-644. doi:10.1001/jama.1995.03008005041
2. Cook JL, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE et al. Incidence of and risk factors of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med*. 1998; 129: 433-440. doi: 10.7326/0003-4819-129-6-199809150-00002.
3. Sajdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med*. 2005; 33: 2184-2193. doi: 10.1097/01.CCM.00001811731.53912.D9.
4. Valles J, Pobo A, Garcia-Esquirol O, Mariscal D, Real J et al. Excess ICU mortality attributable to ventilator-associated pneumonia: the role of early vs late onset. *Intensive Care Med*. 2007; 33: 1363-1369. doi: 10.1007/s00134-007-0721-0.
5. Chastre J, Fagot JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 165: 867-903
6. American Thoracic Society and Infection Diseases Society of America Guidelines for management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and health-care-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171:388-416. doi: 10.1164/rccm.200405-6444ST.
7. Thanyaluck Siriyong, Rachael M Murray, Lucy E. Bidgood et al. Dual beta-lactam combination therapy for multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection: enhanced efficacy in vivo and comparison with monotherapies of penicillin-binding protein inhibition. *Sci Rep*. 2019; 9: 9098. doi: 10.1038/s41598-019-45550-z.
8. Christopher Ramsey et al. A review of pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Oct; 71(10): 2704-2712. doi: 10.1093/jac/dkw231.
9. Nelson S. Brewer; Walter C. Hellinger. *Mayo Clinic Proceedings*. 1991; 66:1152-1157. doi: 10.1016/s0025-6196(12)65797-8.
10. Karen Bush et al. Beta-lactams and beta-lactamase inhibitors: An overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016; 1; (6(8): a025247. doi: 10.1101/cshperspect.a025247.
11. J.J. Schentang et al. treatment with aztreonam of tobramycin in critical care patients with nosocomial gram-negative pneumonia. *Am J Med*. 1985; 78(2A): 34-41. doi: 10.1016/0002-9343(85)90201-3.
12. A DeMaria JR et al. Randomized clinical trial of aztreonam and aminoglycoside antibiotics in the treatment of serious infections, caused by gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989; 33(8): 1137-1143. doi: 10.1128/FFC.33.8.1137.
13. A. Torres et al. Therapeutic efficacy of the combination of aztreonam with cefotaxime in the treatment of severe nosocomial pneumonia. *Comparative study against amikacin combined with cefotaxime. Chemotherapy*. 1989; 35. Suppl 1:15-24. doi: 10.1159/000238716.
14. F. Colardyn, J.L. Gala et al. Infections in patients in intensive care units: can the combination of a monobactam and penicillin replace a classic combination of a beta-lactam agent and an aminoglycoside? *Reviews of Infection Diseases*. 1991; Vol 13. Supplement 7. Aztreonam: the expanding Clinical profile: 640-644. doi: 10.1093/clindis/13.supplement_7.s640.
15. Herve Dupont, Sandra Marciniak. Use of aztreonam in association with cefepime for the treatments of nosocomial infections. *Anaesthesia, Critical Care and Pain Medicine*. 2015; V. 34. Issue 3: 141-144. doi: 101016/j.accpm.2015.02.004
16. Thomas Fekete, Michael Castellano, Suzanne Gagnon. A randomized comparative trial of aztreonam plus ceftazidime versus ceftazidime for the treatment of nosocomial pneumonia. *Drug Investigation*. 1994; 7: 117-126. doi: 10.1007/BF03258463.

MALYSH I.R.,^{1,2} ZGRZHEBLOVSKA L.V.^{1,2}

OPTIMIZATION OF EMPIRICAL ANTIBACTERIAL THERAPY OF VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA, INDUCED BY GRAM-NEGATIVE MULTIRESTANT STRAINS

¹ Kyiv Municipal Clinical Emergency Hospital

² National University of Health Care named by P.L. Shupik

Introduction: Ventilator-associated pneumonia is one of the most common healthcare associated infections, arising in the ICU. The greatest difficulty is presented by patients, whose infection is caused by gram-negative multidrug-resistant strains. That is why empirical antibacterial therapy of ventilator-associated pneumonia requires optimization and improvement.

Aim of study: To compare the effectiveness of two schemes of empirical antibacterial therapy of ventilator-associated pneumonia, based on carbapenems, aminoglycosides and monobactams.

Materials and methods: This is randomized controlled monocentric study, which included 64 patients older than 18 years, who have developed ventilator-associated pneumonia during long-term mechanical ventilation.

Results: The use of combination of meropenem and aztreonam as an empirical antibiotic therapy of ventilator-associated pneumonia was accompanied by a significant increase of oxygenation indexes, effective purification of sputum from microorganisms, decrement of resistance and superinfection development in comparing with patients with traditional scheme empiric antibacterial therapy. The recommended scheme is also safe in nephrotoxicity context.

Conclusion: The use as an empirical antibacterial therapy of ventilator-associated pneumonia the combination of meropenem and aztreonam was accompanied by significant decrement of length of mechanical ventilation and significant reduction of ICU-stay. The mortality levels were also less in investigation group compared with the group with traditional scheme of empirical antibacterial therapy.

Key words: ventilator-associated pneumonia, gram-negative multidrug-resistant strains, mechanical ventilation, drug combination, aztreonam.

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

МАЛИШ І.Р. – дизайн статті, науковий інтерес і керівництво роботою, критичний аналіз.
ЗГРЖЕБЛОВСЬКА Л.В. – дизайн статті, участь у лікуванні пацієнтів, збір та аналіз даних, написання статті.