



С.А. Дубров^{1,2}, О.А. Гавриленко^{1,2}, Е.И. Бугаева²,
Т.А. Любичка²

¹ Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Киев

² Киевская городская клиническая больница № 17

Пролонгированная инфузия карбапенемов как альтернативный метод антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии, вызванной полирезистентной госпитальной флорой

Цель исследования — определить клиническую и микробиологическую эффективность постоянной инфузии антибактериального препарата имипенема/циластатина при лечении тяжелой сочетанной травмы, осложненной нозокомиальной пневмонией, вызванной полирезистентными штаммами *Pseudomonas aeruginosa*.

Материалы и методы. В проспективное нерандомизированное когортное исследование вошли 39 пациентов с тяжелой сочетанной травмой, пребывающие на длительной (более 120 ч) искусственной вентиляции легких (ИВЛ), осложненной развитием вентилятор-ассоциированной пневмонии, вызванной полирезистентными штаммами *Pseudomonas aeruginosa* и/или микробными ассоциациями в сочетании с MDR-штаммами *Pseudomonas aeruginosa*.

Результаты и обсуждение. Всего в исследование вошли 39 пациентов, из них 32 (82 %) мужчин и 7 (18 %) женщин. Средний возраст составил ($41,7 \pm 11,2$) года. Они не отличались по степени тяжести травмы (шкала ISS от 22 до 51 балла), общему состоянию (по шкале APACHE II от 16 до 21 балла), степени нарушения сознания (по ШКГ от 5 до 9 баллов). Средняя продолжительность ИВЛ у пациентов, включенных в исследование, за время пребывания в ОРИТ составила ($283,6 \pm 75,1$) ч. Диагноз пневмонии у всех пациентов установлен с использованием объективизированной балльной шкалы CPIS. Тяжесть пневмонии по шкале CPIS составила в среднем ($8,2 \pm 1,6$) балла. Результаты бактериологического исследования мокроты получены через 72–96 ч от момента забора материала. При первом посеве мокроты выделены штаммы полирезистентной *Pseudomonas aeruginosa*, из них у 21 (53,8 %) — с промежуточной чувствительностью и у 18 (46,2 %) — с резистентностью к карбапенемам II группы (имипенем/циластатин, меропенем и дорипенем). Микробные ассоциации MDR-бактерий отмечены у 16 (41,0 %) пациентов, при этом ассоциации из двух патогенов были обнаружены у 11, а из трех бактерий — у 5 больных. Согласно протоколу исследования всем пациентам проводилась пролонгированная инфузия карбапенема имипенема/циластатина. Продолжительность курса постоянной инфузии имипенема/циластатина у пациентов составляла от 9 до 15 сут ($12,7 \pm 3,1$) сут. Клинический эффект наблюдался у всех больных. Эрадикация возбудителя имела место у 12 (30,8 %) больных на 8–10-е сутки АБТ в режиме постоянной инфузии.

Выводы. Применение постоянной инфузии карбапенемов у пациентов с вентилятор-ассоциированной пневмонией, вызванной резистентными штаммами *Pseudomonas aeruginosa* или микробными ассоциациями, может быть путем к улучшению результатов лечения тяжелой нозокомиальной инфекции.

Ключевые слова

Полирезистентная инфекция, вентилятор-ассоциированная пневмония, постоянная/пролонгированная инфузия антибиотиков, карбапенемы, имипенем/циластатин.

Развитие медицинских технологий, преимущественно инвазивных, с одной стороны, позволило существенно расширить возможности при лечении пациентов в критических состо-

яниях, а с другой, стало одной из ведущих причин широкого распространения нозокомиальных инфекционных осложнений. Одним из наиболее важных показателей, определяющих эффективность антибактериальной терапии, служит резистентность возбудителя нозокомиаль-

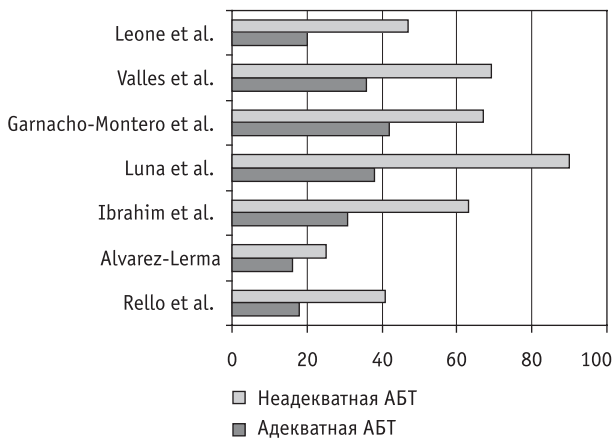


Рисунок. Зависимость летальности пациентов с нозокомиальной инфекцией от стартовой антибактериальной терапии

ной инфекции к антибактериальным препаратам. Данные исследований [9] показывают, что почти 70 % возбудителей нозокомиальных инфекционных осложнений полирезистентны (MDR). По определению большинства авторов, MDR-бактерии — это штаммы, резистентные к трем и более классам антибиотиков (пенициллины/цефалоспорины, фторхинолоны и аминогликозиды). Некоторые авторы предлагают включить в этот перечень также и карбапенемы [20]. MDR-инфекции приобрели в последние годы угрожающий характер. О высокой актуальности данной проблемы свидетельствует тот факт, что для сдерживания распространенности резистентных штаммов микроорганизмов и активизации поиска путей решения данной проблемы Всемирная организация здравоохранения провозгласила 2011 г. годом борьбы с полирезистентной инфекцией.

В процессе генных мутаций, постоянного контакта микроорганизмов с антибактериальными препаратами (АБП), модифицируясь под влиянием разнообразия химиопрепаратов, микроорганизмы усовершенствовали спектр механизмов развития резистентности к АБП, в частности синтез β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и металло- β -лактамаз (карбапенемаз) [5]. Проблема широкого распространения продуцентов БЛРС приобретает угрожающий характер. Согласно результатам многоцентровых исследований PEARLS (2001–2002 гг.), в странах Западной Европы частота выделения микроорганизмов — представителей семейства *Enterobacteriaceae*, продуцирующих БЛРС — составляет от 2 до 27,4 %. В исследовании RESORT (Россия) (2001–2003 г.) госпитальные штаммы *Enterobacteriaceae* (*E. Coli* и *Kl. Pneumoniae*) в 59,4 % являлись продуцентами БЛРС.

Непрерывно возрастающая резистентность микробной флоры к АБП наблюдается как у больниц, так и вне стационаров. Это в свою очередь способствует росту заболеваемости и смертности пациентов, осложнению течения основного заболевания, приводит к увеличению сроков госпитализации, существенному росту экономических затрат, ограничивает возможности врача в выборе эффективного препарата для терапии инфекционных осложнений. На сегодняшний день производство новых АБП резко ограничено. Так, если за 1983–1987 гг. было синтезировано 16 новых молекул АБП, то за 2003–2004 гг. всего три молекулы, а за последние два года ни одной [18]. При этом следует отметить, что из 10 синтезируемых молекул лишь одну применяют в клинической практике, а на проведение клинических исследований препарата затрачивают около 1 млн долларов США.

Согласно исследованию EPIC II (13 796 пациентов, 1265 отделений интенсивной терапии, 75 стран), у 51 % пациентов ОИТ были нозокомиальные инфекционные осложнения, из них у 70 % — бактериологически подтвержденные (62 % — грамотрицательная флора, 47 % — грамположительная, 19 % — грибковая инфекция). Согласно результатам данного исследования, наиболее часто регистрировали инфекции органов дыхания — 64 % [22].

Выбор адекватной стартовой антибактериальной терапии у пациентов с тяжелой нозокомиальной инфекцией играет ключевую роль в исходе заболевания, что в свою очередь подтверждают данные клинических исследований (рисунок). Неадекватная антимикробная терапия не только значительно увеличивает риск летального исхода, но и приводит к селекции резистентности бактерий как в госпитальной, так и во внебольничной среде [3, 6, 10, 11, 13, 14, 16, 21].

Наиболее частыми возбудителями нозокомиальной пневмонии, согласно результатам ряда исследований, являются представители грамотрицательной флоры (62 %). Чаще всего это продуценты БЛРС (*E. Coli*, *Kl. Pneumoniae*) и неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы (*Ps. Aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*) [7, 17, 19, 23]. В последние годы ряд авторов отмечают увеличение частоты нозокомиальной пневмонии (НП), вызванной грамположительными бактериями, прежде всего — метициллин-резистентными штаммами золотистого стафилококка (MRSA) [1, 4, 7].

Так как проблема роста резистентности госпитальной флоры приобрела пандемический характер, во многих странах были проведены большие рандомизированные исследования спектра возбудителей и определение уровня их чувстви-

тельности к АБП (MYSTIC Programme, SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, ICARE, EARSS, ICAAC и др.). Цель этих исследований — определить достоверную эпидемиологическую структуру и резистентность актуальной госпитальной флоры.

Решение проблемы выбора адекватной антибактериальной терапии, согласно современным представлениям, предполагает поиски путей повышения эффективности существующих на фармацевтическом рынке препаратов путем комбинированного их применения или поиска способов оптимизации фармакодинамических и фармакокинетических параметров препаратов, перспективных для использования в клинической практике.

Препаратами стартовой эмпирической терапии тяжелых нозокомиальных инфекционных осложнений считают карбапенемы, цефалоспорины III поколения (в т. ч. защищенные) и аминогликозиды, то есть АБП, обладающие широким спектром активности в отношении наиболее актуальных возбудителей тяжелых нозокомиальных инфекций, вызванных резистентной госпитальной флорой.

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

У концентрационно-зависимых антибиотиков бактерицидный эффект прямо пропорционален их концентрации в тканях.

Концентрационно-зависимые фторхинолоны заняли прочное место в арсенале АБП благодаря ряду положительных качеств, а именно: высокой степени бактерицидной активности; широкому спектру антимикробного действия, включающему грамотрицательные и грамположительные аэробные бактерии (некоторые препараты активны также в отношении анаэробов), микобактерии, хламидии, микоплазмы; медленное развитие резистентности бактерий; высокая биодоступность при приеме внутрь; хорошее проникновение в ткани и клетки макроорганизма, где создаются концентрации, близкие к сывороточным или их превышающие; длительный период полувыведения и наличие постантибиотического эффекта, что определяет их редкое дозирование (один или два раза в сутки). Но в то же время из-за ряда побочных эффектов (кардиальные — удлинение интервала QT, ведущее к появлению желудочковой аритмии, то есть тахикардии типа «пируэт», которые могут прогрессировать до фибрилляции желудочков и смерти, печеночные, нарушения гомеостаза глюкозы) у

пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) их применяют реже.

Эффективность время-зависимых АБП определяется главным образом периодом, в течение которого концентрация антибиотика в тканях превышает его минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для определенного возбудителя.

В критическом состоянии ряд факторов могут повлечь за собой снижение эффективности антибактериальной терапии. Для данной категории больных характерны полиорганная дисфункция, нарушение иммунного статуса. Патофизиология может кардинально меняться в сравнительно небольшой промежуток времени, в связи с чем для своевременной коррекции доз необходим постоянный мониторинг тяжести заболевания в динамике.

Время-зависимая активность АБП характерна для препаратов группы β -лактамов (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы), макролидов (кроме азитромицина), гликопептидов, ко-тримоксазола, клиндамицина, тетрациклинов и линезолида. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что β -лактамы обладают максимальной антибактериальной активностью при концентрациях в крови, в 4–5 раза превышающих МПК для определенного возбудителя. Важным прогностическим параметром оказалось соотношение между периодом времени, когда концентрация препарата в среде превышает МПК, и интервалом дозирования ($\% T > \text{МПК}$). В опытах, проведенных на животных, а затем на здоровых добровольцах, наиболее эффективное подавление размножения бактерий (киллинг) отмечалось в тех случаях, когда концентрация карбапенемов превышала МПК в течение 40 % от интервала дозирования [1, 4, 7]. Дальнейшее повышение концентрации β -лактамов не приводит к увеличению их антимикробной активности. Таким образом, цель режима дозирования АБП — максимальное сохранение препарата в плазме крови и в очаге инфекции в концентрациях, превышающих МПК. Проведен ряд масштабных исследований по оценке результативности применения продленной инфузии карбапенемов, в частности меропенема, демонстрирующих высокую эффективность указанного терапевтического подхода [1, 2, 4, 7, 8, 15, 19].

Из вышеизложенного следует, что фармакологические принципы могут быть использованы для оптимизации применения карбапенемов, в частности повышения их клинической и экономической эффективности и снижения вероятности развития резистентности микроорганизмов [2, 8, 12, 19].

Собственный опыт применения продленной инфузии АБП позволяет подтвердить данные других исследований.

Цель исследования — определить клиническую и микробиологическую эффективность постоянной инфузии антибактериального препарата имипенем/циластатина при лечении тяжелой сочетанной травмы, осложненной нозокомиальной пневмонией, вызванной полирезистентными штаммами *Pseudomonas aeruginosa*.

Материалы и методы

Проспективное нерандомизированное когортное исследование, в которое вошли пациенты с тяжелой сочетанной травмой, пребывающие на длительной (более 120 ч) искусственной вентиляции легких (ИВЛ), осложненной развитием вентилятор-ассоциированной пневмонии, вызванной полирезистентными штаммами *Pseudomonas aeruginosa* и/или микробными ассоциациями в сочетании с MDR-штаммами *Pseudomonas aeruginosa*.

Исследование проводили в ОРИТ клинической больницы № 17 Киева в период с января 2009 по март 2011 г. В исследовании приняли участие 39 пациентов с диагнозом вентилятор-ассоциированной пневмонии. У всех их возбудителем пневмонии были полирезистентные штаммы *Pseudomonas aeruginosa* или микробные ассоциации, включающие MDR-штамм *Pseudomonas aeruginosa*. Чувствительность к АБП определяли с использованием диско-диффузионного метода после выделения чистой культуры возбудителя.

Для микробиологического исследования производили забор бронхо-альвеолярной жидкости (БАЛ), которую получали во время выполнения фибробронхоскопии (ФБС). Мокроту брали для бактериологического исследования каждые 72 ч. Перед микробиологическим исследованием мокроты выполняли бактериоскопию мазка, окрашенного по Граму, в целях предварительной оценки вероятного возбудителя. Диагностически значимыми считали титры возбудителей при количественном определении более 10^6 колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл материала. Санационные ФБС проводили по мере необходимости, как правило, не реже одного раза в 1–2 сут. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки выполняли каждые 48–72 ч. Диагноз пневмонии устанавливали на основании объективизированной балльной шкалы Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS).

Наличие вентилятор-ассоциированной пневмонии, вызванной полирезистентной *Pseudomonas aeruginosa*, а также отсутствие выраженной почечной и/или печеночной недостаточности, возраст старше 18 лет и отсутствие иммунодефицита являлись критериями включения пациента в исследование.

Критерии исключения: беременность, подтвержденный иммунодефицит, отказ пациента или его (ее) законного представителя (если нет продуктивного контакта с пациентом) от участия в исследовании.

Причиной госпитализации у всех пациентов была тяжелая сочетанная травма, требующая длительной протекции функции внешнего дыхания. Всем пациентам из-за необходимости ИВЛ, обусловленной тяжестью основного заболевания (тяжелая сочетанная или черепно-мозговая травма), в течение 24–48 ч от момента поступления в ОРИТ и перевода на механическую вентиляцию, произведена нижняя трахеостомия.

У всех пациентов выполняли рутинный 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, исследовали газы артериальной крови.

Ежесуточно контролировали показатели клинического анализа крови: количество лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, наличие незрелых форм лейкоцитов, биохимические показатели (уровень мочевины, креатинина, клиренс креатинина, содержание билирубина и его фракций, трансаминаз, общего белка и глюкозы крови).

Тяжесть травматических повреждений оценивали по шкале травмы ISS, степень нарушения сознания — по шкале Глазго (ШКГ), физический статус и наличие хронической сопутствующей патологии — по шкале APACHE-II.

У всех пациентов исследовали постоянную инфузию имипенем/циластатина (Тиенама), используя шприцевой насос или инфузомат. Для постоянной инфузии использовали 1 % раствор Тиенама (3 г/сут, или 12,5 мл/ч) при клиренсе креатинина ≥ 41 мл/мин (34 пациента). Для получения раствора антибактериального препарата указанной концентрации 500 мг Тиенама растворяли в 50 мл 0,9 % раствора NaCl. Длительность введения раствора составляла 4 ч.

При клиренсе креатинина ≤ 40 мл/мин, согласно инструкции, суточную дозу Тиенама снижали до 2 г. В этом случае использовали пролонгированную инфузию антибиотика, кратность введения была 4 раза в 1 сут по 500 мг. При этом длительность инфузии составляла 4 ч, а скорость — 12,5 мл/ч.

Критерии для прекращения антибиотикотерапии:

- 1) нормализация температуры тела на протяжении 2–3 сут;
- 2) положительная рентгенологическая динамика;

- 3) снижение количества лейкоцитов и сдвиг формулы крови влево;
4) отрицательный результат посева мокроты.

Результаты и обсуждение

Всего в исследование вошли 39 пациентов, из них 32 (82 %) мужчины и 7 (18 %) женщин. Средний возраст составил (41,7 ± 11,2) года, что соответствует контингенту и структуре больных с травматическими повреждениями во всех странах мира. Они не отличались по степени тяжести травмы по шкале ISS (от 22 до 51 балла), общему состоянию по шкале APACHE-II (от 16 до 21 балла), степени нарушения сознания по ШКГ (от 5 до 9 баллов) (табл. 1).

Средняя продолжительность ИВЛ у пациентов, включенных в исследование, за время пребывания в ОРИТ составила (283,6 ± 75,1) ч.

Диагноз пневмонии у всех пациентов установлен с использованием объективизированной балльной шкалы CPIS. Тяжесть пневмонии по шкале CPIS составила в среднем (8,2 ± 1,6) балла (от 6 до 9). Результаты бактериологического исследования мокроты получены через 72–96 ч от момента забора материала. У всех пациентов, согласно протоколу исследования, при первом посеве мокроты выделены штаммы полирезистентной *Pseudomonas aeruginosa*, из них у 21 (53,8 %) — с промежуточной чувствительностью и у 18 (46,2 %) — с резистентностью к карбапенемам II группы (имипенем/циластатин, меропенем и дорипенем). Микробные ассоциации MDR-бактерий отмечены у 16 пациентов (41,0 %), при этом ассоциации из двух патогенов были у 11, из трех бактерий — у 5 (табл. 2).

На момент включения в исследование данных о выраженной почечной и/или печеночной недостаточности не было. У 5 человек до начала инфузии АБП клиренс креатинина плазмы составлял ≤ 40 мл/мин/1,73 м² (32,4 ± 5,6 л/мин/1,73 м²), в связи с чем суточную дозу имипенема/циластатина снизили до 2 г/сут. Показатель креатинина плазмы крови у всех пациентов контролировали ежедневно наряду с другими биохимическими показателями. Его клиренс определяли по расчетной формуле Jelliffe. Ни у одного из пациентов он не снижался меньше 21 мл/мин. За время антибактериальной терапии путем постоянной инфузии имипенема/циластатина клиренс креатинина существенно не изменялся, соответственно коррекцию суточной дозы не проводили. Из 5 больных с исходно сниженным клиренсом креатинина, которым, согласно протоколу, проводили продленную инфузию АБП, у 4 его показатель нормализовался на 3–5-е сутки, и дозу препарата увеличили до 3 г/сут.

Таблица 1. Демографическая характеристика, показатели тяжести общего состояния, степени нарушения сознания и тяжести травматических повреждений

Показатель	Данные
Возраст, годы	41,7 ± 11,2
ISS, баллы	29,4 ± 9,2
APACHE II, баллы	18,8 ± 5,1
ШКГ, баллы	7,1 ± 3,4

Таблица 2. Структура возбудителей ВАП у пациентов с полимикробной этиологией

Возбудитель	Количество пациентов
<i>Acinetobacter spp.</i>	12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7
<i>Escherichia Coli</i>	1
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	1

Продолжительность курса постоянной инфузии имипенема/циластатина у пациентов составляла от 9 до 15 сут (12,7 ± 3,1) сут.

Летальность во время пребывания пациентов в ОРИТ составила 12,8 % (умерли 5). Причинами смерти, согласно результатам аутопсий, были полиорганная недостаточность (2 случая), последствия тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы (2), тяжелая изолированная открытая черепно-мозговая травма. Пневмония не была основной причиной смерти ни у одного из них.

Клинический эффект наблюдался у всех выживших больных. Улучшение аускультативной картины, уменьшение количества санируемой из трахео-бронхиального дерева мокроты, улучшение показателей функции внешнего дыхания и газового состава артериальной крови отмечали на 3–5-е сутки от начала антибактериальной терапии. Нормализовалась температура тела через 72 ч у 27 пациентов. У 28 положительная динамика рентгенологической картины наблюдалась при контрольном рентгенологическом исследовании органов грудной клетки через 72 ч после начала применения постоянной инфузии имипенема/циластатина.

Эрадикация возбудителя наблюдалась у 12 больных (30,8 %) на 8–10-е сутки АБТ в режиме постоянной инфузии.

У 3 пациентов микробиологические исследования параллельно проводили в лаборатории Covance (Швейцария), где также подтверждена эрадикация патогена. Серьезных побочных эффектов при проведении антибактериальной терапии в режиме продленной или постоянной инфузии, связанных с применением имипенема/циластатина, во время исследования не наблюдалось.

Выводы

Применение постоянной инфузии карбапенемов у пациентов с вентилятор-ассоциированной пневмонией, вызванной резистентными штаммами *Pseudomonas aeruginosa* или микробными ассоциациями, может быть путем к улучшению результатов лечения тяжелой нозокомиальной инфекции. Длительная внутривенная инфузия карбапенемов позволяет повысить эффективность препаратов данного класса у больных с полирезистентной грамотрицательной инфек-

цией за счет оптимизации фармакокинетических параметров. Пролонгированная инфузия β -лактаминового антибиотика, по-видимому, обеспечивает лучшее проникновение антибиотика в очаг инфекции при одновременном уменьшении риска селекции резистентности бактерий.

Результаты исследования показали высокую клиническую и микробиологическую эффективность постоянной инфузии имипенема/циластатина при нозокомиальной пневмонии, вызванной полирезистентными штаммами *Pseudomonas aeruginosa*.

Список литературы

1. Белобородов В.Б. Современные подходы к совершенствованию антимикробной терапии тяжелых инфекций // Клин. фармакол. и терап. — 2005. — Т. 14, № 2. — С. 10–15.
2. Клигуненко Е.Н., Сорокина Е.Ю. Пролонгированная инфузия β -лактаминных антибиотиков у критических больных — новое решение проблемы антибиотикорезистентности // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2013. — № 1. — С. 5–16.
3. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group // Intensive Care Med. — 1996. — Vol. 22. — P. 387–394.
4. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare associated pneumonia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 171 (4). — P. 388–416.
5. Bush K. Bench-to bedside review: The role of beta-lactamases in antibiotic-resistant Gram-negative infections // Crit. Care. — 2010. — Vol. 14 (3). — P. 224.
6. Chastre J. Evolving problems with resistant pathogens // Clin. Microbiol. Infect. — 2008. — Vol. 14 (suppl. 3). — P. 3–14.
7. Craven D.E., Palladino R., McQuillen D.P. Healthcare-associated pneumonia in adults: management principles to improve outcomes // Infect. Dis. Clin. N. Am. — 2004. — Vol. 18. — P. 939–962.
8. Drusano G. Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents // Clin. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 36 (suppl. 1). — P. S42–S50.
9. Esposito S., Leone S. Antimicrobial treatment for Intensive Care Unit (ICU) infections including the role of the infectious disease specialist // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2007. — Vol. 29. — N 5. — P. 494–500.
10. Garnacho-Montero et al. Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis // Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 31. — P. 2742–2751.
11. Ibrahim E.H. et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting // Chest. — 2000. — Vol. 118. — P. 146–155.
12. Kuti J., Capitano B., Nicolau D. Cost-effective approaches to the treatment of community-acquired pneumonia in the era of resistance // PharmacoEconomics. — 2002. — Vol. 20. — P. 513–528.
13. Leone M., Garcin F., Bouvenot J. et al. Ventilator-associated pneumonia: breaking the vicious circle of antibiotic overuse // Crit. Care Med. — 2007, Feb. — Vol. 35 (2). — P. 379–385; quiz 386.
14. Luna C.M., Vujacich P., Niederman M.S. et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia // Chest. — 1997. — Vol. 111. — P. 676–85.
15. Mattoes H.M., Kuti J.L., Drusano G.L., Nicolau D.P. Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem // Clin. Ther. — 2004. — Vol. 26 (8). — P. 1187–1198.
16. Rello J. et al. The Value of Routine Microbial Investigation in Ventilator-Associated Pneumonia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1997. — Vol. 156. — P. 196–200.
17. Rello J., Ollendorf D.A., Oster C. et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database // Chest. — 2002. — Vol. 122. — P. 2115–2121.
18. Spellberg B., Powers J.H., Brass E.P. et al. Trends in Antimicrobial Drug Development: Implications for the Future // Clin. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 38 (9). — P. 1279–1286.
19. Sun H.Y., Fujitani S., Quintiliani R., Yu V.L. Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*: part II: antimicrobial resistance, pharmacodynamic concepts, and antibiotic therapy // Chest. — 2011. — Vol. 139 (5). — P. 1172–1185.
20. Tam V.H., Chang K.T., Abdelraouf K. et al. Prevalence, resistance mechanisms, and susceptibility of multidrug-resistant bloodstream isolates of *Pseudomonas aeruginosa* // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — 2010. — Vol. 54 (3). — P. 1160–1164.
21. Vallés Valles J., Rello J., Ochagavia A., Garnacho J., Alcalá M.A. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival // Chest. — 2003. — Vol. 123. — P. 1615–1624.
22. Vincent J.L., Rello J., Marshall J. EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units // JAMA. — 2009, Dec. 2. — Vol. 302 (21). — P. 2323–2329.
23. Vincent J.-L. 26 ESICEM. — Brussels, 2008.

С.О. Дубров^{1,2}, О.О. Гавриленко^{1,2}, О.І. Бугайова², Т.О. Любицька²

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

² Київська міська клінічна лікарня № 17

Пролонгована інфузія карбапенемів як альтернативний метод антибактеріальної терапії нозокоміальної пневмонії, спричиненої полірезистентною госпітальною флорою

Мета дослідження — визначити клінічну і мікробіологічну ефективність постійної інфузії антибактеріального препарату імипенему/циластатину при лікуванні тяжкої поєднаної травми, ускладненої нозокоміальною пневмонією, викликаною полірезистентними штаммами *Pseudomonas aeruginosa*.

Матеріали та методи. У проспективне нерандомізоване когортне дослідження ввійшли 39 пацієнтів з тяжкою поєднаною травмою, що перебували на тривалій (понад 120 год) штучній вентиляції легень (ШВЛ), ускладненою розвитком вентилятор-асоційованої пневмонії, що викликана полірезистентними штамами *Pseudomonas aeruginosa* та/або мікробними асоціаціями в поєднанні з MDR-штамами *Pseudomonas aeruginosa*.

Результати та обговорення. Усього в дослідження ввійшли 39 пацієнтів, з них 32 (82 %) чоловіків і 7 (18 %) жінок. Середній вік склав ($41,7 \pm 11,2$) року. Вони не відрізнялися за ступенем тяжкості травми (шкала ISS від 22 до 51 бала), загального стану (за шкалою APACHE-II від 16 до 21 бала), ступеня порушення свідомості (за ШКТГ від 5 до 9 балів). Середня тривалість ШВЛ у пацієнтів, включених у дослідження, за час перебування у ВАІТ склала ($283,6 \pm 75,1$) год. Діагноз пневмонії у всіх пацієнтів встановлений з використанням об'єктивізованої бальної шкали CPIS. Тяжкість пневмонії за шкалою CPIS склала в середньому ($8,2 \pm 1,6$) бала. Результати бактеріологічного дослідження мокротиння отримані через 72–96 год від моменту забору матеріалу. При першому посіві мокротиння виділені штами полірезистентної *Pseudomonas aeruginosa*, з них у 21 (53,8 %) пацієнтів — з проміжною чутливістю і у 18 (46,2 %) — з резистентністю до карбапенемів II групи (іміпенем/циластатин, меропенем і доріпенем). Мікробні асоціації MDR-бактерій відзначені у 16 (41,0 %) пацієнтів, при цьому асоціації з двох патогенів були виявлені у 11, а з трьох бактерій — у 5 хворих. Згідно з протоколом дослідження всім пацієнтам проводилася пролонгована інфузія карбапенему іміпенему/циластатину. Тривалість курсу постійної інфузії іміпенему/циластатину у пацієнтів становила від 9 до 15 діб ($12,7 \pm 3,1$) доби. Клінічний ефект спостерігався у всіх хворих. Ерадикація збудника мала місце у 12 (30,8 %) хворих на 8–10-у добу АБТ в режимі постійної інфузії.

Висновки. Застосування постійної інфузії карбапенемів у пацієнтів з вентилятор-асоційованою пневмонією, викликаною резистентними штамами *Pseudomonas aeruginosa* або мікробними асоціаціями, може бути шляхом до покращення результатів лікування тяжкої нозокоміальної інфекції.

Ключові слова: полірезистентна інфекція, вентилятор-асоційована пневмонія, пролонгована інфузія антибіотиків, карбапенеми, іміпенем/циластатин.

S.A. Dubrov^{1,2}, O.A. Gavrylenko^{1,2}, E.I. Buhaieva², T.A. Lubitskaya²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Kyiv Municipal Clinical Hospital № 17, Kyiv, Ukraine

Continuous infusion of carbapenems as alternative method of treatment of nosocomial pneumonia caused by multidrug-resistant infection

The article provides the review on the prolonged infusion of antibacterial drugs for the treatment of nosocomial infection caused by multidrug-resistant pathogens and also presents the results of own study on evaluation of the efficacy of the continuous infusion of imipenem/cilastatin for the antimicrobial treatment of nosocomial pneumonia in ICU patients.

Materials and methods. The study included 39 patients with combined trauma, complicated by ventilator associated pneumonia caused by multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* or microbial associations.

Results and discussion. The study showed high clinical and microbiological efficacy of continuous infusion of imipenem/cilastatin for the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* or microbial associations. Eradication of pathogen was present in 12 patients (30.8 %) in 8–10 days after the beginning of antibiotic therapy. Mortality of patients during their stay in the ICU was 12.8 %. *Pneumonia* was not the principal cause of death in these patients.

Conclusions. Application of continuous infusion of carbapenems in patients with the ventilator associated pneumonia caused by multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* or microbial associations can improve the results of treatment of severe nosocomial infection.

Key words: multidrug-resistant infection, ventilator associated pneumonia, continuous infusion of antibiotics, carbapenems, imipenem/cilastatin.

Контактна інформація:

Дубров Сергій Олександрович, д. мед. н., доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії 01133, м. Київ, пров. Лабораторний, 14-20. E-mail: sergii.dubrov@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 16 квітня 2013 р.