

31. Braga M., Pecorelli N., Scatizzi M., Borghi F., Missana G., Radrizani D. Enhanced Recovery Program in High-Risk Patients Undergoing Colorectal Surgery: Results from the PeriOperative Italian Society Registry. *World J. Surg.* 2017; 41(3): 860-7.
32. Schultz A., Grouven U., Zander I., Beger F.A., Siedenberg M., Schultz B. Age-related effects in the EEG during propofol anaesthesia. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2004; 48(1): 27-34.
33. Phillips A.T., Deiner S., Mo Lin H., Andreopoulos E., Silverstein J., Levin M.A. Propofol Use in the Elderly Population: Prevalence of Overdose and Association With 30-Day Mortality. *Clin. Ther.* 2015; 37(12): 2676-85.
34. Shah N.K., Harris M., Govindugari K., Rangaswamy H.B., Jeon H. Effect of propofol titration v/s bolus during induction of anesthesia on hemodynamics and bispectral index. *Middle East J. Anaesthesiol.* 2011; 21(2): 275-81.
35. Ekstein M., Gavish D., Ezri T., Weinbroum A.A. Monitored anaesthesia care in the elderly: guidelines and recommendations. *Drugs Aging.* 2008; 25(6): 477-500.
36. Hans G.A., Sottiaux T.M., Lamy M.L., Joris J.L. Ventilatory management during routine general anaesthesia. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2009; 26(1): 1-8.
37. Weingarten T.N., Whalen F.X., Warner D.O., Gajic O., Schears G.J., Snyder M.R., et al. Comparison of two ventilatory strategies in elderly subjects undergoing major abdominal surgery. *Br. J. Anaesth.* 2010; 104(1): 16-22.
38. Ball L., Pelosi P. Predictive scores for postoperative pulmonary complications: time to move towards clinical practice. *Minerva Anestesiol.* 2016; 82(3): 265-7.
39. Qi D.Y., Wang K., Zhang H., Du B.X., Xu F.Y., Wang L., et al. Efficacy of intravenous lidocaine versus placebo on attenuating cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation: a systematic review of randomized controlled trials. *Minerva Anestesiol.* 2013; 79(12): 1423-35.
40. Kozlov I.A., Krichevskiy L.A. Sevoflurane: basic properties and application in cardioanesthesiology. *Vestnik intensivnoy terapii.* 2008; (1): 14-20. (in Russian)
41. Ovechkin A.M. Anesthesia and analgesia in oncology: what determines the choice. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli.* 2012; 6(2): 5-15. (in Russian)
42. Xiang Y., Chen C.Q., Chen H.J., Li M., Bao F.P., Zhu S.M. The effect of epidural lidocaine administration on sedation of propofol general anesthesia: a randomized trial. *J. Clin. Anesth.* 2014; 26(7): 523-9.
43. Tanaka M., Nishikawa T. Arterial baroreflex function in humans anaesthetized with sevoflurane. *Br. J. Anaesth.* 1999; 82: 350-4.
44. Rooke G.A. Autonomic and cardiovascular function in the geriatric patient. *Anesthesiol. Clin. North America.* 2000; 18: 31-46.
45. di Prampero P.E. Metabolic and circulatory limitations to VO₂ max at the whole animal level. *J. Exp. Biol.* 1985; 115: 319-31.

Поступила 19.11.2017
Принята к печати 26.12.2017

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018
УДК 616.24-002-02:697.941-085.33.032.23

Ярошецкий А.И.^{1,3}, Резепов Н.А.³, Мандель И.А.^{2,4,5}, Колоярцева Н.В.³, Васильева С.О.³, Непогодин В.С.³, Валуева Е.А.³, Ходак В.А.⁶, Конаныхин В.Д.² ВЛИЯНИЕ ИНГАЛЯЦИИ АМИКАЦИНА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ И ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННОГО ТРАХЕОБРОНХИТА, ВЫЗВАННЫХ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНОЙ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ФЛОРОЙ. СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва;

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, Москва;

³ ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения г. Москвы, 123423, Москва;

⁴ НИИ Кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», 634012, Томск;

⁵ Федеральный научно-клинический центр специализированных методов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, 115682, Москва;

⁶ ГБУЗ НО ГБ № 35, 603089, Нижний Новгород

Цель исследования. Сравнительная оценка клинической и микробиологической эффективности комбинированного введения амикацина через небулайзер Aeroneb Pro на фоне стандартного режима антимикробной терапии (АМТ) (АМТ комб) со стандартным режимом (АМТст) при лечении вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП)/вентилятор-ассоциированного трахеобронхита (ВАТ), вызванного полирезистентной грамотрицательной флорой.

Материал и методы. В проспективное двуцентровое исследование с ретроспективным контролем ($n = 50$) включили пациентов с признаками ВАП или ВАТ. В группе АМТст (ретроспективно) ($n = 25$) применяли меропенем 1 г каждые 8 ч внутривенно в виде продленной 3-часовой инфузии, цефоперазон/сульбактам 4 г каждые 12 ч в виде продленной 3-часовой инфузии и амикацин 1 г внутривенно болюсно каждые 24 ч. В группе АМТкомб (проспективно) ($n = 25$) к схеме антимикробной терапии группы АМТст добавляли ингаляцию амикацина 500 мг каждые 12 ч через небулайзер Aeroneb Pro.

Результаты. В группе АМТкомб клиническое выздоровление от ВАП/ВАТ отмечено у 84% пациентов, в группе АМТст – у 29,2% пациентов ($p < 0,001$), при этом на 7-е сутки оценка по шкале CPIS в группе АМТст составила 6 (4 – 7) баллов, в группе АМТкомб – 2 (0 – 4) балла ($p < 0,001$). Клинический рецидив ВАП/ВАТ отмечен у 29,2% в группе АМТст и 12,5% в группе АМТкомб ($p = 0,008$). На 7-е сутки титр основного возбудителя в трахеальном аспирате в группе АМТст составил 10^7 ($10^5 - 10^8$) КОЕ/мл, а в группе АМТкомб – 10^3 (нет роста – 10^6) КОЕ/мл ($p = 0,016$). У 13 пациентов в группе АМТкомб диагностирована микробиологическая эрадикация vs 1 пациент в группе контроля, микробиологическое персистирование отмечено у 6 пациентов в группе АМТкомб и 17 пациентов в группе АМТст ($p = 0,002$). На третьи сутки в группе АМТкомб бронхиальная секреция была менее выражена, преобладало уме-

ренное количество мокроты ($n = 23$), ни у одного пациента не отмечено бронхореи, а в группе АМТст преобладало обильное количество мокроты ($n = 13$), у 2 пациентов отмечена бронхорея ($p < 0,001$). В группе АМТкомб к 3-им суткам мокрота была менее гнойной ($p = 0,016$); у 7 пациентов отмечен только слизистый секрет; в группе АМТст слизистого секрета ни у кого отмечено не было. Ингаляция амикацина не приводила к ухудшению органной функции в динамике: при сравнении исходных значений с показателями на 7-е сутки терапии не изменялись количество тромбоцитов, уровни креатинина и общего билирубина ($p = 0,102$; $p = 0,297$ и $p = 0,532$, соответственно).

Заключение. При лечении ВАП или ВАТ добавление ингаляции амикацина 500 мг каждые 12 ч через небулайзер Aeroneb Pro к системной АМТ повышает эффективность терапии без ухудшения органной функции.

Ключевые слова: небулайзер; амикацин; вентилятор-ассоциированная пневмония; ВАП; ВАТ.

Для цитирования: Ярошецкий А.И., Резепов Н.А., Мандель И.А., Колоярцева Н.В., Васильева С.О., Непогодин В.С., Валуева Е.А., Ходак В.А., Конаныхин В.Д. Влияние ингаляции амикацина на эффективность лечения вентилятор-ассоциированной пневмонии и вентилятор-ассоциированного трахеобронхита, вызванных полирезистентной грамотрицательной флорой. Сравнительное исследование. *Анестезиология и реаниматология*. 2018; 63(1): 61-68. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2018-63-1-61-68>

Для корреспонденции: Ярошецкий Андрей Игоревич, канд. мед. наук, зав. отд. анестезиологии и реаниматологии НИИ Клинической хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. E-mail: dr.intensivist@gmail.com

Yaroshetskiy A.I.^{1,3}, Rezepov N.A.³, Mandel I.A.^{2,4,5}, Koloyartseva N.V.³,
Vasilieva S.O.³, Nepogodin V.S.³, Valueva E.A.³, Khodak V.A.⁶, Konanykhin V.D.²

THE EFFECT OF AMIKACIN INHALATION ON THE EFFECTIVENESS OF THE TREATMENT OF VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA AND VENTILATOR-ASSOCIATED TRACHEOBRONCHITIS CAUSED BY MULTIPLE DRUG RESISTANT GRAM-NEGATIVE FLORA. A COMPARATIVE STUDY

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University under the Ministry of Health of Russia, 117997, Moscow, Russian Federation;

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University under the Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Russian Federation;

³ L.A. Vorokhobov Municipal Clinical Hospital No. 67 under the Public Healthcare Administration of Moscow, 123423, Moscow, Russian Federation;

⁴ Scientific Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center under the Russian Academy of Sciences, 634012, Tomsk, Russian Federation;

⁵ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Methods of Medical Care and Medical Technologies under the Federal Medical and Biological Agency, 115682, Moscow, Russian Federation;

⁶ Municipal Hospital No. 35, 603089, Nizhny Novgorod, Russian Federation

The purpose of the study. A comparative evaluation of the clinical and microbiological efficacy of a combination of amikacin given via an Aeroneb Pro nebulizer and a standard antimicrobial therapy (AMTcomb) with a standard antimicrobial therapy (AMTst) in the treatment of ventilator-associated pneumonia (VAP) and ventilator-associated tracheo-bronchitis (VAT) caused by multiple drug resistant Gram-negative flora.

Material and methods. Patients with signs of VAP and VAT were included in a prospective single-center study with a retrospective control ($n = 50$). In the AMTst group (retrospective) ($n = 25$), a combination of iv meropenem 1 g once every 8h as a continuous infusion, iv cefoperazon/sulbactam 4 g once every 12 h as a continuous infusion and iv amikacin 1 g once every 24 h was used. In the AMTcomb group (prospective) ($n = 25$), a combination of the AMTst and amikacin inhalation 500 mg once every 12 h via an Aeroneb Pro nebulizer was used.

Results. In the AMTcomb group, the clinical recovery rate was 84% of patients, while in the AMTst group it was in 29.2% of patients ($p < 0.001$); at that, on day 7, the CPIS scoring was 6 (4-7) in the AMTst group and 2 (0-4) in the AMTcomb group ($p < 0.001$). The clinical recurrence of VAP/VAT was observed in 29.2% of patients in the AMTst group and 12.5% of patients in the AMTcomb group ($p = 0.008$). On day 7, the main infectious agent titer in the tracheal aspirate was 10^7 (10^3 - 10^8) CFU/mL in the AMTst group and 10^3 (no growth - 10^6) CFU/mL in the AMTcomb group ($p = 0.016$). The microbiological eradication was observed in 13 patients in the AMTcomb group vs 1 patient in the AMTst group and the microbiological persistence was observed in 6 patients in the AMTcomb group vs 17 patients in the AMTst group ($p = 0.002$). On day 3, the bronchial secretion was less pronounced in the AMTcomb group with a predominantly mild secretion rate ($n = 23$), and none of the patients presented bronchorrhoea, while in the AMTst group the secretion of sputum was abundant ($n = 13$) and 2 patients had bronchorrhoea ($p < 0.001$). In the AMTcomb group, on day 3, sputum was less purulent ($p = 0.016$): 7 patients had mucin alone; in the AMTst group, mucin was found in none of the patients. Amikacin inhalation did not lead to the deterioration of the organ dysfunction: on day 7, there was no difference in the platelet count, creatinine and total bilirubin levels as compared to the baseline ($p = 0.102$; $p = 0.297$ and $p = 0.532$, respectively).

Conclusion. Addition of amikacin inhalation 500 mg once every 12 h via an Aeroneb Pro nebulizer to the treatment of VAP and VAT enhances the efficacy of the treatment without impairment of the organ function.

Keywords: nebulizer; amikacin; ventilator-associated pneumonia; VAP; VAT.

For citation: Yaroshetskiy A.I., Rezepov N.A., Mandel I.A., Koloyartseva N.V., Vasilieva S.O., Nepogodin V.S., Valueva E.A., Khodak V.A., Konanykhin V.D. The Effect of Amikacin Inhalation on the Effectiveness of the Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia and Ventilator-Associated Tracheo-bronchitis Caused by Multiple Drug Resistant Gram-Negative Flora. A comparative study. *Anesteziologiya i Reanimatologiya (Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology)*. 2018; 63(1): 61-68. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2018-63-1-61-68>

For correspondence: Andrey I. Yaroshetskiy, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Critical Care of the Scientific Research Institute for Clinical Surgery at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: dr.intensivist@gmail.com.

Information about authors:

Yaroshetskiy A.I.: <http://orcid.org/0000-0002-1484-092X>; Rezepov NA <http://orcid.org/0000-0002-3689-1701>;
Mandel I.A.: <http://orcid.org/0000-0001-9437-6591>; Vasilieva SO <http://orcid.org/0000-0001-8839-1277>.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 25 October 2017

Accepted 25 November 2017

Введение

Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) возникает у 10–28% пациентов, которым проводят искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ), атрибутивная летальность составляет около 10% [1–5]. Проблемы использования антимикробных препаратов при нозокомиальной инфекции нижних дыхательных путей и лёгких связаны не только с высоким уровнем резистентности нозокомиальной флоры к современным антимикробным препаратам, но и с низкой пенетрацией антибиотиков в лёгочную ткань в зоне пневмонической инфильтрации, а также с высокой нефротоксичностью некоторых групп препаратов (аминогликозиды, полимиксины), что ограничивает их применение в клинической практике [2, 4, 6]. Кроме того, неэффективная антимикробная терапия (АМТ) приводит к росту резистентности возбудителей. На сегодняшний день используют 3 группы антимикробных препаратов для ингаляционного введения: цефалоспорины антисинегнойные (цефтазидим), аминогликозиды и колистиметат натрия. Учитывая высокую степень резистентности флоры к цефтазидиму, возможную селекцию высокорезистентных штаммов при использовании цефалоспоринов третьего поколения, а также высокую стоимость колистиметата натрия и тобрамицина, амикацин остаётся наиболее привлекательным средством для ингаляционной терапии ВАП [2, 6, 7].

Аминогликозиды при системной терапии плохо пенетрируют в лёгочную ткань (менее 30%) и обладают высокой нефротоксичностью (более 25%). При достижении терапевтических концентраций препарата в плазме крови не создаётся необходимой для преодоления резистентности концентрации препарата в лёгочной ткани, однако преодолевается порог нефротоксичности [2, 6]. Введение аминогликозидов (тобрамицина и амикацина) ингаляционно, через современный небулайзер, который будет упомянут далее, позволяет избежать нефротоксичных концентраций в плазме крови и преодолеть резистентность [1, 8]. В клинических исследованиях применения ингаляционных форм тобрамицина и амикацина через небулайзер с вибрирующей пористой мембраной (Vibrating Mesh – VM), с соблюдением всех рекомендаций по проведению небулайзерной терапии [6], у пациентов с нозокомиальной пневмонией, вызванной полирезистентной флорой, продемонстрирована высокая клиническая и бактериологическая эффективность терапии, достижение высоких концентраций антибиотика в лёгочной ткани, преодолевающих резистентность к терапии, при отсутствии нефротоксичности.

К настоящему времени разработано несколько типов небулайзеров: струйные (Jet Nebulizers – JN), ингаляторы отмеренной дозы (Pressurized Metered Dose Inhaler – pMDI), ингаляторы сухого порошка (Dry Powder Inhaler – DPI), ультразвуковые (Ultrasonic Nebulizer-UN), а также небулайзеры с вибрирующей пористой мембраной (Vibrating Mesh Nebulizer-VMN) и его разновидности (Pulmonary Drug Delivery System – PDDS). Выбор типа небулайзера имеет принципиальное значение для достижения адекватных концентраций антимикробного препарата в лёгочной ткани: концентрация препарата в лёгочной ткани может отличаться в 5 – 10 раз при применении разных типов небулайзеров [9, 10].

Наименьшие концентрации препарата в лёгочной ткани (и наименьшая эффективность) создаются при использовании самых распространённых струйных небулайзеров, которые часто применяют в ОРИТ (одноразового и многократного использования). Наиболее эффективны для введения антимикробных препаратов VM- и US-небулайзеры, хотя есть данные о разрушении некоторых антимикробных препаратов ультразвуком. Так, в клиническом исследовании продемонстрировано, что концентрация амикацина в мокроте и доставленная доза в лёгкие в 5 и более раз меньше при использовании струйного небулайзера по сравнению с VMN и PDDS [9].

На сегодняшний день ингаляционное введение всех антимикробных средств в процессе проведения ИВЛ во всех странах мира (включая РФ) не прописано в инструкции (юридически неоправданно, «off-label»). Даже если антибиотик по инструкции разрешён для ингаляционного применения на фоне самостоятельного дыхания, то для пациентов, которым проводят ИВЛ, такого разрешения нет. Для ингаляционного применения через небулайзер на фоне самостоятельного дыхания пациента (вне аппарата ИВЛ) разрешены только тобрамицин и колистиметат натрия [2]. Однако, согласно ФЗ 494 от

09.08.2005 г. «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» решение о применении препарата по жизненным показаниям может быть принято консилиумом врачей.

В настоящее время существуют экспериментальные и клинические доказательства эффективности применения аминогликозидов (амикацин, тобрамицин), цефтазидима и колистиметата натрия через небулайзер, встроенный в контур аппарата ИВЛ, для лечения ВАП [6, 11, 12].

Неудовлетворительные результаты лечения ВАП и вентилятор-ассоциированного трахеобронхита (ВАТ), вызванных полирезистентной флорой в сочетании с большим количеством экспериментальных исследований и единичными клиническими данными о высокой эффективности ингаляционной терапии ВАП/ВАТ аминогликозидами и послужили причиной для проведения исследования, определили его цель и задачи.

Материал и методы

В проспективное двухцентровое исследование с ретроспективным контролем включили 50 пациентов (31 мужчина) в возрасте 52 (44; 58)* лет отделения анестезиологии и реанимации (ОАР) № 4 для лечения хирургических больных ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова Департамента Здравоохранения г. Москвы и отделения анестезиологии и реанимации НИИ Кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» за период с 2015 по 2017 гг.

Целью исследования была сравнительная оценка клинической и микробиологической эффективности комбинированного введения амикацина через небулайзер Aeroneb Pro на фоне стандартного режима антимикробной терапии (АМТ, АМТ комб) со стандартным режимом (АМТст) при лечении ВАП/ВАТ, вызванных полирезистентной грамотрицательной флорой.

Мы использовали следующие критерии включения в исследование:

- искусственную вентиляцию лёгких в течение 48 ч и более;
- гнойный секрет трахеобронхиального дерева, который появился не ранее, чем через 48 ч после интубации трахеи;
- предполагаемый или подтверждённый полирезистентный грамотрицательный возбудитель инфекции дыхательных путей: резистентность к основным классам антимикробных препаратов (полирезистентность), кроме колистиметата натрия (цефалоспорины III-IV поколений, ципрофлоксацину, левофлоксацину, меропенему, имипенему/циластатину, дорипенему, гентамицину и амикацину). В статистический анализ включали пациентов с подтверждённой впоследствии полирезистентной нозокомиальной флорой.

Наличие пневмонии у пациента считали вероятным, если присутствовали как минимум 3 из следующих критериев:

- лихорадка > 38,0°C или гипотермия < 36,0°C;
- гнойный характер мокроты;
- лейкоцитоз > 11 · 10⁹/л или лейкопения < 4 · 10⁹/л;
- новые, прогрессирующие или персистирующие (> 24 ч) инфильтративные изменения на рентгенограмме грудной клетки, снятой во фронтальной проекции.

При отсутствии рентгенологических критериев пневмонии респираторную инфекцию трактовали как ВАТ.

Критериями исключения были: беременность; возраст менее 18 лет; наличие у пациента внебольничной пневмонии; наличие аллергических реакций на исследуемый антимикробный препарат в анамнезе; наличие заболеваний, затрудняющих оценку результатов лечения (туберкулёз, бронхоэктатическая болезнь, рак лёгкого и метастазы опухолей в лёгкие); наличие сопутствующих неизлечимых хронических заболеваний в стадии декомпенсации; ожидаемая продолжительность жизни менее 24 ч.

Конечными точками исследования была оценка:

- клинического эффекта (по шкале CPIS – Clinical Pulmonary Infection Score) на 7-е сутки;
- микробиологического эффекта на 3-и и 7-е сутки;
- степени и характера бронхиальной секреции на 3-и и 7-е сутки;
- частоты рецидивов ВАП;
- частоты побочных эффектов.

* Здесь и далее данные представлены в виде медианы и 25%; 75% перцентилей в скобках.

Нозологическая характеристика обследованных пациентов

Диагноз	Количество пациентов	
	Группа АМТкомб. (ингаляция амикацина), n = 25	Группа АМТст., n = 25
Панкреатит	8	8
Рак толстой кишки с непроходимостью	4	4
Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода на фоне алкогольного цирроза печени	4	4
Перфорация опухоли толстой кишки	5	6
Язва желудка с кровотечением	2	3
Синдром токсического шока	2	0

Протокол исследования

День включения в исследование (день 0)

Оценка по шкалам SOFA и CPIS; взятие материала для микробиологического исследования (трахеальный аспират); стандартный набор лабораторных показателей (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, креатинин, билирубин); рентгенография органов грудной клетки; оценка характера секрета трахеобронхиального дерева (слизистый, слизисто-гнойный, гнойный) и его количества (умеренно, много, бронхорея); начало АМТ в соответствии с данными рандомизации (стандартная системная АМТ – группа контроля или комбинация системной терапии с введением амикацина через небулайзер по 500 мг каждые 12 ч).

После включения в исследование (дни 3-й и 7-й)

Оценка по шкалам SOFA и CPIS; взятие материала для микробиологического исследования (трахеальный аспират); стандартный набор лабораторных показателей (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, креатинин, билирубин); рентгенография органов грудной клетки; оценка характера секрета трахеобронхиального дерева (слизистый, слизисто-гнойный, гнойный) и его количества (умеренно, много, бронхорея).

Оценка клинического эффекта

Окончательную оценку клинической эффективности антибактериальной терапии проводили на 7-е сутки с использованием следующих определений: выздоровление, отсутствие эффекта, невозможность оценить [17]. Рецидив инфекции расценивали как «отсутствие эффекта».

Выздоровление – полное исчезновение всех клинических и лабораторных признаков заболевания и положительная динамика по данным рентгенологических методов исследования:

- нормализация температуры,
- снижение количества лейкоцитов, ликвидация сдвига лейкоцитарной формулы влево,
- исчезновение гнойной мокроты и уменьшение титра микробов в трахеальном аспирате до незначимого (10^3 КОЕ/мл и менее),
- уменьшение или исчезновение инфильтратов на фронтальной рентгенограмме органов грудной клетки (если были),
- оценка по шкале CPIS менее 5 баллов.

Отсутствие эффекта – персистирование или прогрессирующее клинической картины заболевания через 3–5 дней от начала терапии (один из следующих признаков) – развитие новых инфильтративных изменений или прогрессирующее старых изменений на фронтальной рентгенограмме органов грудной клетки, сохранение или увеличение степени бронхиальной секреции и/или гнойности секрета нижних дыхательных путей; сохранение или увеличение титра возбудителя в посевах трахеального аспирата; оценка по шкале CPIS 5 и более баллов.

Неопределённый результат (невозможно оценить) – в тех случаях, когда по тем или иным причинам не удалось интерпретировать результаты лечения как эффективность или неэффективность: смерть ранее 7-х суток, получено менее 80% расчётной суммарной дозы антимикробного препарата – длительность терапии менее 5 суток.

Для достижения цели были выделены 2 группы – группа контрольная стандартной антимикробной терапии (АМТст) и группа комбинированной антимикробной терапии (АМТкомб). В группе стандартной АМТ (контрольной, данные получены ретроспективно) (n = 25) использовали следующую комбинацию антимикробных препаратов: меропенем (меропенем-веро, Верофарм, Россия) 1 г каждые 8 ч внутривенно в виде продлённой 3-часовой инфузии, цефоперазон/сульбактам (сульмовер, Suzhou Dawnrays Pharmaceutical Co., Ltd) 4 г каждые 12 ч в виде продленной 3-часовой инфузии и амикацин 1 г внутривенно болюсно каждые 24 ч. В группе комбинированной АМТ (группа ингаляции амикацина, данные получены проспективно) (n = 25) к схеме АМТ группы стандартной терапии добавляли ингаляцию амикацина 500 мг каждые 12 ч через небулайзер по типу «вибрирующего сита» Aeroneb Pro (Aerogen, Ирландия), установленный на месте соединения линии вдоха дыхательного контура и линии вдоха аппарата ИВЛ GE Engstrom Carestation (GE, США). Такие дозы ингаляционного амикацина были выбраны нами на основании предыдущих исследований фармакокинетики аминогликозидов [13–15] и ранее опубликованного исследования фармакокинетики ингаляционного амикацина при введении через небулайзер Aerogen Pro [16].

При получении данных о выделении из микробиологических образцов трахеального аспирата метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA) пациентам обеих групп к терапии добавляли антимикробное средство с анти-MRSA-активностью (ванкомицин 1 г в/в каждые 12 ч или линезолид 600 мг в/в каждые 12 ч) [2].

Длительность АМТ составила минимум 7 суток.

Критерии прекращения антибактериальной терапии.

Уменьшение степени бронхиальной секреции до умеренной; уменьшение степени гнойности секрета нижних дыхательных путей; нормальная температура тела в течение минимум 48 ч; снижение уровня лейкоцитов крови; положительная рентгенологическая динамика; снижение титра возбудителя при микробиологическом исследовании образца секрета нижних дыхательных путей до 10^3 КОЕ/мл и менее; оценка по шкале CPIS 5 и менее баллов.

Пациентам группы комбинированной терапии решение о назначении ингаляционной терапии принимал консилиум из трёх независимых врачей.

Техника ингаляции амикацина через небулайзер [2].

1. Использовали дыхательный контур без увлажнителя и влагосборников Flextube (Intersurgical, Великобритания) и фильтр-тепловлагообменник Hygroster (Medtronic, США).

2. Перед началом ингаляции снимали фильтр-тепловлагообменник на время ингаляции и помещали его на клапан выдоха (для предотвращения обструкции клапана выдоха медикаментом).

3. В небулайзер Aeroneb Pro наливали раствор, состоящий из 500 мг амикацина сульфата в 3-х мл изотонического раствора натрия хлорида.

4. Устанавливали небулайзер на аппарат ИВЛ в месте присоединения линии вдоха.

5. Если у пациента был установлен управляемый режим ИВЛ (применяли только PCV-VG – Pressure Controlled Ventilation-Volume Guarantee), то использовали дыхательный объём 500–600 мл, соотношение вдоха к выдоху 1:2; при полностью вспомогательной ИВЛ (в режиме Pressure Support Ventilation) добивались таких же параметров вентиляции, при невозможности их достижения на время ингаляции ИВЛ проводили в режиме PCV-VG с использованием седации пропофолом 150–250 мг/ч до подавления самостоятельного дыхания.

6. Выключали потоковый триггер и включали триггер по давлению с чувствительностью 1 мбар.

7. Включали ингаляцию на 15 мин.

8. После завершения ингаляции проверяли остаточный объём медикамента в небулайзере, при остаточном объёме более 0,5 мл повторяли цикл ингаляции.

9. Снимали небулайзер из контура после завершения процедуры.

10. Устанавливали фильтр-тепловлагообменник на Y-образный тройник дыхательного контура, возвращали настройки вентилятора к исходным до начала ингаляции.

Демографические и клинико-лабораторные характеристики пациентов обеих групп

Показатель	Группа АМТкомб. (ингаляция амикацина), n = 25	Группа АМТст. n = 25	p
Пол: мужчины/женщины (% женщин)	17/8 (32%)	15/10 (40%)	0,483
Возраст, лет	49 (41; 65)	55 (45; 74)	0,060
Масса тела, кг	76,5 (72,0; 87,8)	78,3 (71,0; 88,3)	0,897
SOFA, баллы	3 (2; 6)	5 (3; 7)	0,205
CPIS, баллы	8 (6,5; 10)	8 (6; 9)	0,360
Инфильтраты на рентгенограмме	Локальные (локальные; локальные)	Локальные (локальные; локальные)	1,000
1-й возбудитель*, вид	в тексте	в тексте	0,255
1-й возбудитель*, КОЕ/мл	10 ⁷ (10 ⁶ ; 10 ⁸)	10 ⁸ (10 ⁷ ; 10 ⁸)	0,093
МПК амикацина для 1-го возбудителя, мг/л	16 (4; 16)	16 (16; 16)	0,083
2-й возбудитель, КОЕ/мл	10 ⁴ (нет роста; 10 ⁶)	10 ⁷ (10 ² ; 10 ⁸)	0,065
МПК амикацина для 2-го возбудителя, мг/л	8 (4; 16)	8 (4; 16)	0,563
Характер мокроты	слизисто-гнойная (слизисто-гнойная; гнойная)	слизисто-гнойная (слизисто-гнойная; гнойная)	0,897
Количество мокроты	много (умеренно; много)	много (много; много)	0,082
С-реактивный белок, мг/л	157 (79; 270)	189 (141; 249)	0,356
Лейкоциты, тыс/мкл	9,3 (12,6; 15,2)	12,5 (9,0; 16,0)	0,992
Температура тела максимальная, град С	37,2 (36,7; 38,0)	37,0 (37,0; 37,5)	0,609
Тромбоциты, тыс/мкл	168 (123; 265)	245 (147; 341)	0,162
Креатинин, мкмоль/л	84 (60; 184)	110 (80; 131)	0,342
Билирубин, мкмоль/л	18 (12; 37)	11 (8; 20)	0,095

Примечание: Здесь и в табл. 4: * – основным (первым) возбудителем считали возбудителя с наибольшим титром или (при одинаковом титре) с большей МПК карбапенемов; КОЕ – колонии-образующая единица; МПК – минимально подавляющая концентрация.

При оценке бактериологического эффекта на 7-е сутки использовали стандартные критерии [17]: микробиологическая эрадикация, предполагаемая микробиологическая эрадикация, колонизация, персистенция, суперинфекция, рецидив.

Микробиологическая эрадикация – полное исчезновение первоначально выявленного возбудителя в аспирате секрета нижних дыхательных путей во время или после терапии.

Предполагаемая микробиологическая эрадикация – отсутствие материала, пригодного для микробиологического исследования (мокроты), вследствие клинического улучшения.

Колонизация – положительный результат микробиологического исследования секрета дыхательных путей, в котором выявлены штаммы, отличные от первоначально выделенного, если этот результат был получен после 48 ч терапии и сочетался с клиническим выздоровлением от инфекции.

Микробиологическое персистенция – невозможность добиться эрадикации возбудителя независимо от того, сохраняются ли признаки воспаления.

Суперинфекция – развитие нового очага инфекции нижних отделов дыхательных путей, вызванного новым возбудителем или резистентным штаммом первоначально обнаруженного возбудителя и подтвержденного клинически (лихорадка, данные аускультации) и рентгенологически во время лечения или в первые 3 дня после его завершения.

Микробиологический рецидив – повторное обнаружение лёгочной инфильтрации, вызванной тем же возбудителем, в первые 5 дней после завершения терапии или в процессе лечения после двух последовательно полученных отрицательных результатов посева.

Неопределённый результат (невозможно оценить) определяли как невозможность оценить микробиологическую эффективность из-за смерти больного, невозможности последующего микробиологического исследования, «выпадения» больного из исследования.

Эффект считали положительным в случае эрадикации, предполагаемой эрадикации и колонизации [17].

Нозологическая характеристика пациентов между группами не отличалась (p = 0,897) (табл. 1).

В табл. 2 представлены исходные демографические и клинико-лабораторные данные на момент включения пациентов в исследование.

Исследование одобрено локальными Этическими комитетами (Протокол № 132 от 16 апреля 2015 г. Комитета по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ Кардиологии» г. Томска и протокол № 2 от 7 сентября 2015 г. Комитета по этике ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗ г. Москвы).

Статистическую обработку данных осуществляли при помощи программы SPSS 19 for Mac (IBM Company, США) на компьютере MacBook Pro (Apple Inc, США). Производили оценку описательных статистик (частоты, медианы, 95%-ные доверительные интервалы, 25 и 75 процентиля), расчёт частот, для сравнения распределений измеряемых величин между группами использовали критерий Краскалла – Уоллиса, для сравнения распределений измеряемых величин в динамике использовали критерий Фридмана, для сравнения распределения качественных признаков – критерий хи-квадрат (для таблиц 2 · 2 в точном решении Фишера), нулевую гипотезу отклоняли при p < 0,05.

Результаты

В группе ингаляции амикацина клиническое выздоровление от ВАП/ВАТ отмечено у 84% пациентов, в группе контроля – у 29,2% пациентов (p < 0,001), при этом на 7-е сутки оценка по шкале CPIS в контрольной группе составила 6 (4–7) баллов, в группе ингаляции амикацина 2 (0–4) балла (p < 0,001). Клинический рецидив ВАП/ВАТ отмечен у 29,2% в группе контроля и 12,5% в группе ингаляции амикацина (p = 0,008) (рис. 1).

Микробиологический «пейзаж» основного возбудителя не различался между группами исходно (p = 0,255), а на 7-е сутки различия «пейзажа» достигли статистической достоверности между группами (p = 0,044) (подробнее в табл. 3).

На 7-е сутки отмечены достоверные различия по микробиологическим данным: титр в группе контроля составил 10⁷ (10³–10⁸) КОЕ/мл, а в группе ингаляции амикацина – 10³ (нет роста – 10⁶) КОЕ/мл (p = 0,016). При этом отмечены достоверные различия и по микробиологическому эффекту (p = 0,002): у 13 пациентов в группе ингаляции амикацина диагностирована микробиологическая эрадикация vs – 1 пациент в группе кон-

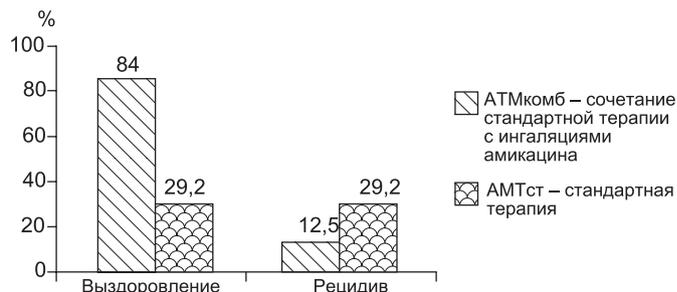


Рис. 1. Частота клинического выздоровления и рецидив ВАП/ВАТ в группах терапии.

Таблица 3

Микробиологический «пейзаж» исходно и на 7-е сутки АМТ ВАП/ВАТ по группам терапии

Основной возбудитель	Количество пациентов, у которых выделен данный возбудитель			
	Группа АМТкомб. (ингаляция амикацина), n = 25		Группа АМТст., n = 25	
	День 0	День 7	День 0	День 7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	12	7	15	15
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9	5	8	4
<i>Escherichia coli</i>	2	2	2	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	–	–	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1	–	–	–
<i>MRSA</i>	–	–	–	1
Нет роста		11	–	3

троля, микробиологическое персистирование отмечено у 6 пациентов в группе ингаляции амикацина и 17 пациентов в группе контроля. Подробно данные о микробиологическом результате на 7-е сутки отражены на рис. 2.

Наиболее быстрым и клинически заметным улучшением стало уменьшение количества и характера мокроты уже на 3-и сутки терапии: в группе ингаляции амикацина секрета была менее выражена, преобладало умеренное количество мокроты ($n = 23$), ни у одного пациента не отмечено бронхореи, а в группе контроля преобладало обильное количество мокроты ($n = 13$), у 2 пациентов отмечена бронхорея ($p < 0,001$) (рис. 3).

В группе ингаляции амикацина к 3-им суткам мокрота была менее гнойной ($p = 0,016$): у 7 пациентов отмечен только слизистый секрет, в контрольной группе слизистого секрета ни у кого отмечено не было. Характер бронхиального секрета (мокроты) на 3-и сутки АМТ ВАП/ВАТ представлен на рис. 4.

Рентгенологические данные также отличались между группами на 7-е сутки ($p = 0,006$). Так, в группе ингаляции амикацина отсутствовали инфильтраты (локальные или диффузные) на фронтальной рентгенограмме грудной клетки у 18 пациентов, локальные инфильтраты обнаружены у 7 пациентов, в группе контроля инфильтрация лёгочной ткани отсутствовала только у 8 пациентов, а у 16 пациентов отмечены локальные инфильтраты (при этом у всех пациентов ($n = 2$) без исходной инфильтрации лёгочной ткани, то есть с признаками ВАТ, появились локальные инфильтраты – признак ВАП).

Сравнительные характеристики оцениваемых параметров на 7-е сутки представлены в табл. 4.

Мы не отметили достоверных различий на 7-е сутки между группами по маркерам воспалительной реакции – по максималь-

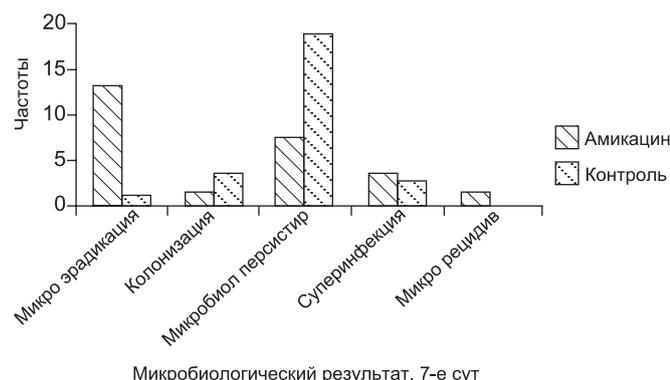


Рис. 2. Микробиологический результат на 7-е сутки антимикробной терапии ВАП/ВАТ.

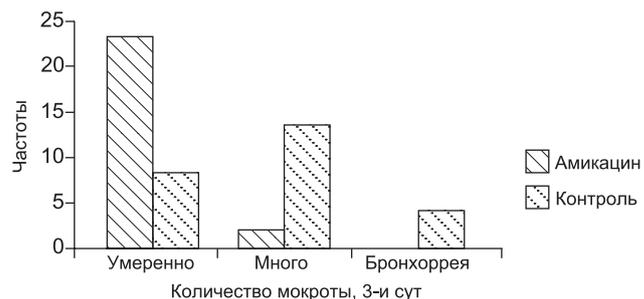


Рис. 3. Количество бронхиального секрета на 3-и сутки антимикробной терапии ВАП/ВАТ.

ной температуре, количеству лейкоцитов крови, концентрации С-реактивного белка в крови. Добавление ингаляции амикацина не приводило к ухудшению внелёгочной органной функции. При сравнительной оценке по уровням тромбоцитов, креатинину и общего билирубина достоверные отличия отмечены не были (см. табл. 4). Ингаляция амикацина не приводила к ухудшению органной функции в динамике и при сравнении исходных значений с показателями на 7-е сутки терапии не изменялись количество тромбоцитов, уровни креатинина и общего билирубина ($p = 0,102$; $p = 0,297$ и $p = 0,532$, соответственно). Однако мы отметили более высокий уровень билирубина в группе АМТкомб, который не достиг статистической достоверности при сравнении с АМТст, но стал достоверно различаться между группами на 7-е сутки терапии (не превышая нормальных значений у большинства пациентов). Этот эффект мы связываем с более выраженной исходно печёночной дисфункцией у пациентов с циррозом печени.

Длительность ИВЛ и продолжительность лечения в ОРИТ между группами достоверно не различались (19,5 (10,5; 37,8) дней vs 20 (15; 30) дней, $p = 0,620$ и 22 (16; 36) дня vs 24 (19,5; 36,5) дня, $p = 0,597$, соответственно).

Обсуждение

На сегодняшний день опубликовано несколько исследований по сравнению ингаляционного и системного введения антимикробных препаратов для лечения ВАП и ВАТ, при этом чаще (по этическим и юридическим соображениям) сравнивали именно добавление ингаляционного антимикробного препарата к стандартному режиму АМТ.

В мультицентровом исследовании по сравнению фармакокинетики ингаляционного введения амикацина и стандартной терапии в лечении ВАП, вызванной полирезистентными штаммами, при добавлении амикацина 400 мг 2 раза в сутки через VM-небулайзер к стандартной внутривенной АМТ концентрация амикацина в ткани лёгких превышала МПК90 более, чем в 100 раз (976 (135–16127) мкг/мл), при этом не достигались токсичные концентрации в плазме крови (0,9 (1,62–1,73 мкг/мл) [8].

В моноцентровом ретроспективном сравнительном исследовании показано, что при клинической неэффективности стартового режима АМТ ВАП, вызванной полирезистентной флорой,

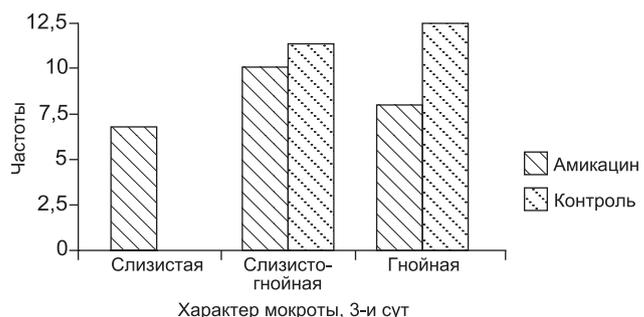


Рис. 4. Характер бронхиального секрета на 3-и сутки антимикробной терапии ВАП/ВАТ.

Сравнительные характеристики обеих групп на 7-е сутки АМТ ВАП/ВАТ

Показатель	Группа АМТкомб. (ингаляция амикацина), n = 25	Группа АМТст., n = 25	p
SOFA, баллы	2 (2; 6)	4 (3; 7)	0,140
CPIS, баллы	2 (0; 4)	6 (4; 7)	< 0,001
Инфильтраты на рентгенограмме	Нет (нет; локальные)	Локальные (нет; локальные)	0,006
1-й возбудитель*, вид	в тексте	в тексте	0,044
1-й возбудитель*, КОЕ/мл	10 ³ (нет роста; 10 ⁶)	10 ⁷ (10 ³ ; 10 ⁸)	0,016
МПК амикацина для 1-го возбудителя, мг/л	16 (10; 16)	16 (16; 32)	0,064
2-й возбудитель, КОЕ/мл	нет роста (нет роста; 10 ⁶)	10 ³ (нет роста; 10 ⁷)	0,384
МПК амикацина для 2-го возбудителя, мг/л	16 (4; 16)	8 (4; 16)	0,747
Характер мокроты	слизистая (слизистая; слизисто-гнояная)	слизисто-гнояная (слизисто-гнояная; гнояная)	0,029
Количество мокроты	умеренно (умеренно; умеренно)	умеренно (умеренно; много)	0,006
С-реактивный белок, мг/л	124 (62; 213)	104 (57; 158)	0,910
Лейкоциты, тыс/мкл	10,7 (7,3; 15,0)	9,0 (7,0; 15,0)	0,782
Температура тела максимальная, град С	36,7(36,5; 37,2)	37,0(37,0; 37,1)	0,065
Тромбоциты, тыс/мкл	266 (130; 383)	256 (133; 336)	0,640
Креатинин, мкмоль/л	103 (71; 213)	113 (61; 168)	0,694
Билирубин, мкмоль/л	16 (11; 42)	8 (6; 19)	0,013

добавление 300 мг тобрамицина 2 раза в сутки через VM-небулайзер в дополнение к системной терапии по сравнению с системной антимикробной терапией приводит к увеличению частоты клинического выздоровления от ВАП (84% vs 52%), сокращению длительности ИВЛ на трое суток, а также более частой эрадикации возбудителя (72% vs 48%) [11].

Первое исследование по применению ингаляционного амикацина было проведено в 2003–2004 гг. для лечения ВАТ, при этом большинство пациентов на момент включения в исследование имели признаки ВАП [18]. Применение ингаляций амикацина привело к достоверно более частому клиническому выздоровлению, снижению тяжести респираторной инфекции по шкале CPIS, более быстрому отлучению от вентилятора, а также снижению резистентности штаммов возбудителей. В 2014 г. эта же группа исследователей опубликовала данные аналогичного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором был продемонстрирован не только эффект клинического выздоровления – снижение баллов по шкале CPIS (с $9,3 \pm 2,7$ до $5,3 \pm 2,6$ в основной группе vs с $8,0 \pm 2,3$ до $8,6 \pm 2,10$ в группе контроля, $p = 0,0008$), – но и микробиологическая эрадикация грамотрицательного возбудителя у 26 из 27 пациентов по сравнению с 2 из 23 пациентов в контрольной группе ($p < 0,0001$) с увеличением степени резистентности бактерий в процессе лечения в контрольной группе. При этом ни у одного пациента, которому применяли ингаляции антимикробных препаратов, не отмечено появления новых резистентных штаммов ($p = 0,03$) [19].

Аналогичные данные были получены в пилотном исследовании сравнения ингаляционного и внутривенного тобрамицина в лечении ВАП, которые, к сожалению, не достигли статистической достоверности ввиду малой выборки ($n = 10$) [20].

При сохранённой чувствительности к цефтазидиму и амикацину ингаляционный путь введения антимикробных препаратов не показал преимуществ при лечении ВАП, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*: у 40 пациентов с ВАП сравнивали ингаляции 15 мг/кг цефтазидима и 25 мг/кг амикацина в сутки с внутривенным введением цефтазидима 90 мг/кг/сут и амикацина 15 мг/кг/сут [21].

Применение ультразвукового небулайзера для терапии ВАП колестиметатом натрия не продемонстрировало достоверных отличий в рандомизированном исследовании по клиническому выздоровлению от ВАП, вероятно, ввиду разрушения антимикробного препарата при нагревании ультразвукового небулайзера [22].

В исследовании АМТ ВАП, где в группе сравнения ВАП была вызвана чувствительными к антимикробным препаратам штаммами, проводили стандартную внутривенную АМТ (бета-лактамы, аминогликозиды, фторхинолоны). Частота излечения от ВАП, персистенции возбудителя, рецидива ВАП, а также летальность была такой же, как и в группе ВАП, вызванной полирезистентными возбудителями, где в качестве АМТ использовали ингаляции колистина в высоких дозах (5 млн МЕ 3 раза в сутки), при этом в группе колистина не было отмечено увеличения нефротоксичности [21, 23].

В нашем исследовании получены схожие данные по клинической и микробиологической эффективности применения аминогликозидов при введении их через небулайзер по типу вибрирующего сита (Aeroneb Pro), мы также отдельно оценили такие параметры, как титр возбудителя, степень и характер секреции и органную дисфункцию в обеих группах пациентов. Как и в упомянутых выше исследованиях [21–23], ингаляционная терапия амикацином приводила к клинической и микробиологической эффективности при резистентности возбудителя к амикацину.

Ограничением нашего исследования мы считаем ретроспективный набор пациентов в контрольную группу, что было

продиктовано клинической целесообразностью и этическими соображениями – неэффективность терапии в группе контроля требовала поиска новых путей решения проблемы.

Заключение

При лечении ВАП или ВАТ добавление ингаляции амикацина 500 мг каждые 12 ч через небулайзер Aeroneb Pro к системной АМТ приводит к повышению эффективности терапии без ухудшения органной функции.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1, 3–6, 8–10, 13–16, 18–23 см. References)

2. Гельфанд Б.Р., ред. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации. М.: МИА; 2016.
7. Кузовлев А.Н., Гречко А.В. Ингаляционные антибиотики в реаниматологии: состояние проблемы и перспективы развития (обзор). Общая реаниматология. 2017; 13(5): 69–84.
11. Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М., Половников С.Г. Ингаляционный тобрамицин в лечении в ИВЛ-ассоциированной пневмонии. Клиническая фармакология и фармакотерапия. 2014; 23(4): 1–7.
12. Мардганисва Э.А., Миронов П.И., Руднов В.А. Диагностика и лечение вентилятор-ассоциированной пневмонии у детей. Анестезиология и реаниматология. 2005; 50(1): 34–8.
17. Beam T.R., Gilbert D.N., Kunin C.M. Европейское руководство по клинической оценке противомикробных лекарственных средств. Пер. с англ. Смоленск: Амипресс, 1996.

REFERENCES

1. Chastre J., Fagon J.Y. Ventilator-associated pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 165(7): 867–903.
2. Gelfand B.R., ed. Nosocomial Pneumonia in Adults: Russian National Guideline [Nozokomial'naya pnevmoniya u vzroslykh: Rossiyskie natsional'nye rekomendatsii]. Moscow: MIA; 2016. (in Russian)
3. Coffin S.E., Klompas M., Classen D., Arias K.M., Podgorny K., Anderson D.J., et al. Strategies to prevent ventilator associated pneumonia in acute care hospitals. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 2008; 29(Suppl. 1): S31–40.
4. Russel C.J., Shiroishi M.S., Siantz E., Wu B.W., Patino C.M. The use of inhaled antibiotic therapy in the treatment of ventilator-associated

- pneumonia and tracheobronchitis: a systematic review. BMC Pulm. Med. 2016; 16: 40.
5. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 171(4): 388-416.
 6. Rouby J.J., Bouhemad B., Monsel A., Brisson H., Arbelot C., Lu Q. Aerosolized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: lessons from experimental studies. Anesthesiology. 2012; 117(6): 1364-80.
 7. Kuzovlev A.N., Grechko A.V. Nebulized antibiotics in reanimatology: state-of-the-art and perspectives (review). Obshchaya reanimatologiya. 2017; 13(5): 69-84. (in Russian)
 8. Luyt C.E., Clavel M., Guntupalli K., Johannigman J., Kennedy J.I., Wood C., et al. Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. Crit. Care. 2009; 13(6): R200.
 9. Mercier E., Valat A., Fishman R.S., Fink J.B., Smith N., Gibbons K., et al. Aerosol delivery of amikacin by three nebulizers of varying efficiency in patients on mechanical ventilation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 169(7): A657.
 10. Ari F., Areabi H., Fink J.B. Evaluation of aerosol generator devices at 3 locations in humidified and non-humidified circuits during adult mechanical ventilation. Respir. Care. 2010; 55(7): 837-44.
 11. Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Polovnikov S.G. Nebulized tobramycin in treatment of ventilator-associated pneumonia. Klinicheskaya farmakologiya i farmakoterapiya. 2014; 23(4): 1-7. (in Russian)
 12. Mardganisva E.A., Mironov P.I., Rudnov V.A. Diagnostics and treatment of ventilator-associated pneumonia in children. Anesteziology i reanimatologiya. 2005; 50(1): 34-8. (in Russian)
 13. Thomas J.K., Forrest A., Bhavnani S.M., Hyatt J.M., Cheng A., Ballou C.H., et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. Antimicrob. Agents Chemother. 1998; 42(3): 521-7.
 14. Highet V.S., Forrest A., Ballou C.H., Schentag J.J. Antibiotic dosing issues in lower respiratory tract infection: population-derived area under inhibitory curve is predictive of efficacy. Antimicrob. Agents Chemother. 1999; 43(Suppl. A): 55-63.
 15. Geller D.E., Pitlick W.H., Nardella P.A., Tracewell W.G., Ramsey B.W. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. Chest. 2002; 122: 219-26.
 16. Niederman M.S., Chastre J., Corkey K., Fink J.B., Luyt C.E., Garcia M.S. BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia. Intensive Care Med. 2012; 38(2): 263-71.
 17. Beam T.R., Gilbert D.N., Kunin C.M. European Guidelines for the Clinical Evaluation of Anti-infective Drug Products. Basel: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 1993.
 18. Palmer L.B., Smaldone G.C., Chen J.J., Baram D., Duan T., Monteforte M., et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. Crit. Care Med. 2008; 36(7): 2008-13.
 19. Palmer L.D., Smaldone G.C. Reduction of bacterial resistance with inhaled antibiotics in the intensive care unit. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2014; 189(10): 1225-33.
 20. Hallal A., Cohn S.M., Namias N., Habib F., Baracco G., Manning R.J., et al. Aerosolized tobramycin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. Surg. Infect. (Larchmt). 2007; 8(1): 73-82.
 21. Lu Q., Yang J., Liu Z., Gutierrez C., Aymard G., Rouby J.J. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by P. aeruginosa. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2011; 184(1): 106-15.
 22. Rattanaupawan P., Lorsutthitham J., Ungprasert P., Angkasekwinai N., Thamlikitkul V. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. J. Antimicrob. Chemother. 2010; 65(12): 2645-9.
 23. Lu Q., Luo R., Bodin L., Yang J., Zahr N., Aubry A., et al. Efficacy of high-dose nebulized and iv colistin in VAP caused by MDR P. aeruginosa and Acinetobacter baumannii. Anesthesiology. 2012; 117(6): 1335-47.

Поступила 25.10.2017

Принята к печати 25.11.2017

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018
УДК 616.831.94-005-1-036.88-02-07

Рудник Е.Н.¹, Белкин А.А.^{1,2}, Громов В.С.¹ АНАЛИЗ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С НЕТРАВМАТИЧЕСКИМ СУБАРАХНОИДАЛЬНЫМ КРОВОИЗЛИЯНИЕМ. ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ ФАКТОРЫ, ПРИЧИНЫ, ОСЛОЖНЕНИЯ

¹ ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России,
620028, Екатеринбург;

² АНО Клинический институт мозга, 623702, Екатеринбург

Субарахноидальное кровоизлияние (САК) – неотложное состояние с уровнем летальности в 1 месяц до 25% и инвалидизация до 50% выживших пациентов. Основной причиной отсроченного неврологического дефицита является ангиоспазм, терапия которого определена в лечебных протоколах АНА/ААА версии 2009 и 2012 гг. Последний протокол направлен на поддержание физиологических параметров волеми и гемодинамики вместо гипердинамической 3-Н терапии. Цель работы – сравнить результаты лечения по обоим протоколам с позиции летальности и осложнений.

Материал и методы. Ретроспективное исследование историй болезни умерших пациентов с САК, госпитализированных в нейрохирургической клинике больницы № 40 Екатеринбурга в период с 2009 по 2012 гг. Всего проведено лечение 380 пациентов с САК, из них 193 пациента по протоколу АНА/ААА 2012 г. (группа А) и 187 пациентов по протоколу 2009 г. (группа В).

Результаты. Группы были сопоставимы по возрасту и тяжести САК. Частота рецидива САК недостоверно была выше в группе А – 53,6% против 31,3% в группе В. Средняя продолжительность госпитализации в ОРИТ в обеих группах не имела различий и составила 7,5 суток (5,36; 10) в группе А и 9 суток (7; 11) в группе В. Летальность в группе А была достоверно ниже и составила 14,5%, в группе В – 23% (p = 0,034). Среди экстрацеребральных осложнений отмечены: синдром острого повреждения лёгких; острый респираторный дистресс-синдром, пневмония, тромбоэмболия лёгочной артерии, катетер-ассоциированные инфекции кровотока. Их частота по данным аутопсии не имела межгрупповых различий. Церебральные осложнения в виде прогрессирующей ишемии достоверно выше оказались в группе В (100%) против 81,8% в группе А (p = 0,015). Таким образом, использование протокола АНА/ААА 2012 г. лечения САК, направленного на поддержание эволеми, позволяет снизить летальность без изменения частоты осложнений.

Ключевые слова: субарахноидальное кровоизлияние; церебральный вазоспазм; инфузионная терапия; ятрогенные осложнения.

Для цитирования: Рудник Е.Н., Белкин А.А., Громов В.С. Анализ летальности пациентов с нетравматическим субарахноидальным кровоизлиянием. Предрасполагающие факторы, причины, осложнения. *Анестезиология и реаниматология.* 2018; 63(1): 68-72. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2018-63-1-68-72>

Для корреспонденции: Рудник Евгений Николаевич, врач анестезиолог-реаниматолог АНО Клинический институт мозга, 623702, Екатеринбург. E-mail: erudnik@mail.ru