

С.Г.Половников<sup>1</sup>, А.Н.Кузовлев<sup>2</sup>, А.Н.Ильичев<sup>1</sup>

## Опыт использования ингаляционного тобрамицина в лечении тяжелой нозокомиальной пневмонии

1 – ФГУ МО РФ "Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко": 105229, Москва, Госпитальная пл., 3;

2 – УРАМН "НИИ общей реаниматологии им. В.А.Неговского РАМН": 107031, Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2

S.G.Polovnikov, A.N.Kuzovlev, A.N.Ilyichev

## An experience of administration of inhaled tobramycin in severe nosocomial pneumonia

**Key words:** nosocomial pneumonia, inhaled tobramycin.

**Ключевые слова:** нозокомиальная пневмония, ингаляционный тобрамицин.

Нозокомиальная пневмония (НП) – наиболее частое инфекционное осложнение в отделениях реаниматологии (ОР). По данным отечественных исследований, частота НП у хирургических больных составляет 6 % после плановых хирургических вмешательств и 15 % после экстренных. У 86 % больных, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), развивается вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП). Каждые сутки пребывания в (ОР) увеличивают риск развития НП на 3 %. Летальность при этом заболевании достигает 25–70 %. НП в значительной степени ухудшает течение заболевания, увеличивает длительность пребывания больного в ОР и летальность. Основными возбудителями НП в современных условиях являются чаще всего ассоциации полирезистентных штаммов грамотрицательных микроорганизмов [1, 2].

Основа лечения НП – рациональная антибактериальная терапия. Раннее начало антибактериальной терапии улучшает прогноз заболевания, но летальность этих больных и степень резистентности микроорганизмов остаются высокими. Традиционное внутривенное введение антибиотиков широкого спектра действия не позволяет добиться бактерицидной концентрации в легких. Увеличение суточных доз и комбинирование антибиотиков повышают риск селекции полирезистентных штаммов, побочных эффектов и суперинфекции [3–6].

Ингаляционное применение таких антибиотиков, как колимицин, тобрамицин, цефалоспоринов, амфотерицина В, пентамидина в профилактике и лечении инфекций легких у различных категорий больных используется уже более 50 лет. Наибольший отечественный и зарубежный опыт использования ингаляционных антибиотиков накоплен в лечении острой и хронической синегнойной инфекции у больных муковисцидозом и бронхоэктатической болезнью. Ингаляционный тобрамицин и колимицин используются для продолжительного лечения инфекционных осложнений муковисцидоза как

в стационаре, так и амбулаторно [7–11]. В ряде работ было показано, что ингаляционные антибиотики в дополнение к системной антибактериальной терапии уменьшают выраженность клинических симптомов инфекции легких, облегчают перевод больных на самостоятельное дыхание, снижают титр микроорганизмов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ). Перспективно использование комбинаций ингаляционных антибиотиков: фосфомицин / тобрамицин, колистин / тобрамицин. Ингаляционные антибиотики не используются в качестве монотерапии без системных препаратов, т. к. степень их адсорбции в кровь низка (2–4 %) и недостаточна для лечения сопутствующих НП инфекций. Частота побочных эффектов (нефро- и нейротоксичность) при применении ингаляционных антибиотиков невысока [7, 12–18].

### Опыт использования ингаляционного тобрамицина

В 2009–2011 гг. в ОР для больных с гнойно-септическими осложнениями ФГУ МО РФ "ГВКГ им. акад. Н.Н.Бурденко" ингаляционный тобрамицин (Брамитоб, 300 мг / 4 мл, *Chiesi Farmaceutici S.p.A.*, Италия) был использован в комплексном лечении НП у 10 больных (все мужчины, средний возраст –  $48 \pm 7,2$  года).

НП развивалась на фоне тяжелых интраабдоминальных инфекций (серозно-фибринозные и гнойные перитониты при острой кишечной непроходимости, панкреонекрозе, после операций по поводу рака ободочной кишки;  $n = 5$ ), гнойного медиастинита ( $n = 1$ ), внутримозговых абсцессов ( $n = 1$ ), инфекционных осложнений тяжелой сочетанной травмы ( $n = 1$ ), трахеопищеводного свища ( $n = 1$ ). Все больные в день начала лечения ингаляционным тобрамицином находились в крайне тяжелом состоянии: оценка по шкале АРАСНЕ II составила  $17,7 \pm 3,5$  баллов.

НП (по механизму развития – ВАП) была диагностирована при переводе из других лечебных учреждений у 6 пациентов, и развивалась в течение

5,3 ± 0,9 сут. от перевода в ОР из других отделений у 4 больных. Диагностика НП проводилась с использованием критериев, изложенных в Российских национальных рекомендациях "Нозокомиальная пневмония у взрослых" [19], и оценки по шкале *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS) [20]. НП носила 2-сторонний полисегментарный характер у 100 % больных, что было подтверждено данными рентгенографии органов грудной клетки и компьютерной томографии (КТ). Средняя оценка по шкале CPIS в день начала лечения ингаляционным тобрамицином составила 8,2 ± 2,0 балла. Диагностика острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при НП проводилась по критериям НИИ общей реаниматологии им. В.А.Неговского РАМН [21–22]. Диагностика сепсиса осуществлялась в соответствии с общепринятыми критериями [23]. Тяжелый сепсис был диагностирован у 100 % больных.

У 100 % пациентов был произведен забор биологических жидкостей для количественного микробиологического исследования (бактериологический анализатор VITEK Compact, Biomerieux, Франция). Забор биологических жидкостей проводился в операционной и при выполнении санационной фибробронхоскопии (забор БАЛЖ). Для доставки материала использовали транспортные среды MEUS S.r.l. (*Piove di Sacco*, Италия). Предварительные результаты получали через 12 ч, данные по виду возбудителя и чувствительности микроорганизмов – в течение 3–4 сут.

Из БАЛЖ у всех больных были выделены ассоциации из 2–4 возбудителей в титре 10<sup>7</sup>–10<sup>8</sup> КОЕ / мл: *Pseudomonas aeruginosa* (n = 5), *Acinetobacter baumannii* / *calcoaceticus* (n = 4), *Klebsiella pneumoniae* (n = 4), *Proteus mirabilis* (n = 2), *Staphylococcus aureus* MRSA (n = 1), *Enterococcus faecalis* (n = 1). Из крови были выделены *P. aeruginosa* (n = 5) и *K. pneumoniae* (n = 4).

Все больные получали необходимую комплексную интенсивную терапию. Респираторная поддержка проводилась на аппаратах *Puritan Bennett 840* (*Puritan-Bennett Corporation*, США). Применялись вспомогательные режимы вентиляции SIMV и ViLevel в режиме с контролем по объему или по давлению. У больных с ОРДС при НП ИВЛ проводилась в соответствии с концепцией безопасной ИВЛ. По показаниям выполнялись маневры "открытия легких". Антибиотики назначали в соответствии с концепцией рациональной антибактериальной терапии.

Ингаляционный тобрамицин назначали при неэффективности системной антибактериальной терапии (отсутствие динамики или нарастание признаков острой дыхательной недостаточности и эндотоксикоза вследствие НП). У 8 пациентов (80,0 %) была зарегистрирована чувствительность микроорганизмов БАЛЖ к тобрамицину. У 2 больных (20,0 %) микроорганизмы были резистентны к тобрамицину, но клинический эффект от его применения был получен, что связано, вероятно, с высокой местной концентрацией антибиотика.

На момент назначения ингаляционного тобрамицина все больные получали внутривенно карбапенемы (меропенем 1 г 3 раза в сутки (n = 7 – 70,0 %);

имипенем 500 мг 4 раза в сутки (n = 3 – 30,0 %), из них 6 пациентов (60,0 %) в дополнение получали линезолид 600 мг 2 раза в сутки, 3 больных (30,0 %) – вориконазол 200 мг 1 раз в сутки. Ингаляционный тобрамицин назначали параллельно с системной антибактериальной терапией в среднем на 6,5 ± 1,4 сут. течения НП в дозе 300 мг 2 раза в сутки. При клиренсе креатинина < 50 мл / мин (n = 2 – 20,0 %) препарат назначали в дозе 300 мг 1 раз в сутки. Режим системной антибактериальной терапии при назначении ингаляционного тобрамицина не изменялся. Введение осуществлялось при помощи небулайзера *Aeroneb Pro* (*Aeroneb*, Ирландия). Длительность применения ингаляционного тобрамицина составила 7,5 ± 2,4 сут. У 2 больных (20,0 %) после применения препарата отмечались снижение слуха и шум в голове, которые разрешились в течение 3 мес. после прекращения лечения препаратом. Случаев бронхоспазма или снижения функции почек не было отмечено ни у одного больного.

Дополнительное назначение ингаляционного тобрамицина сопровождалось уменьшением признаков эндотоксикоза (снижение температуры тела, лейкоцитоза, количества отделяемого из трахеобронхиального дерева) и острой дыхательной недостаточности (увеличение индекса оксигенации, снижение баллов по шкале CPIS) в течение 1–2 сут. от начала лечения; положительной динамикой по данным рентгенографии органов грудной клетки и КТ, уменьшением степени респираторной поддержки в течение 7–8 сут. По данным микробиологических исследований отмечалось снижение титра патогенных микроорганизмов (с 10<sup>6–7</sup> до 10<sup>3–4</sup>). Из 9 пациентов умерли 5 (50,0 %), но ни у одного больного летальный исход не был непосредственно связан с прогрессированием НП.

В качестве иллюстрации приводим клинический пример использования ингаляционного тобрамицина (Брамитоб) в лечении тяжелой 2-сторонней полисегментарной НП.

Больной А. находился в ОР для больных с гнойно-септическими осложнениями ФГУ ГВКГ им. акад. Н.Н.Бурденко с 16.11.10 по 09.01.11 с диагнозом спонтанный разрыв пищевода от 10.11.10, осложнившийся гнойно-некротическим медиастинитом, 2-сторонней эмпиемой плевры, 2-сторонней полисегментарной НП, ОРДС II степени, тяжелым сепсисом.

Из анамнеза известно, что 10.11.10 без видимых причин и провоцирующих факторов больной почувствовал резкую боль в грудной клетке, которая усиливалась при дыхании и движениях, повысилась температура тела до 39,0 °С. Бригадой скорой медицинской помощи пациент был доставлен в ОР районной больницы. При рентгенографии органов грудной клетки был диагностирован правосторонний пневмоторакс, правосторонняя нижнедолевая пневмония. Было выполнено дренирование правой плевральной полости, начата антибактериальная терапия (цефотаксим 2 г 2 раза в сутки, амикацин 2 г 1 раз в сутки, метрогил 500 мг 3 раза в сутки). В связи с нарастающей острой дыхательной недостаточностью (ОДН) и эндотоксикозом больной был транспортирован в ГВКГ им. акад. Н.Н.Бурденко.

При поступлении (16.11.10) состояние было крайне тяжелым вследствие ОДН III степени и тяжелого эндотоксикоза. По данным клинико-инструментального обследования была выявлена 2-сторонняя пневмония и ОРДС II степени (рис. 1, 2). Была начата комплексная интенсивная терапия. В связи с клиническими данными, позволяющими предположить внебольничную пневмо-

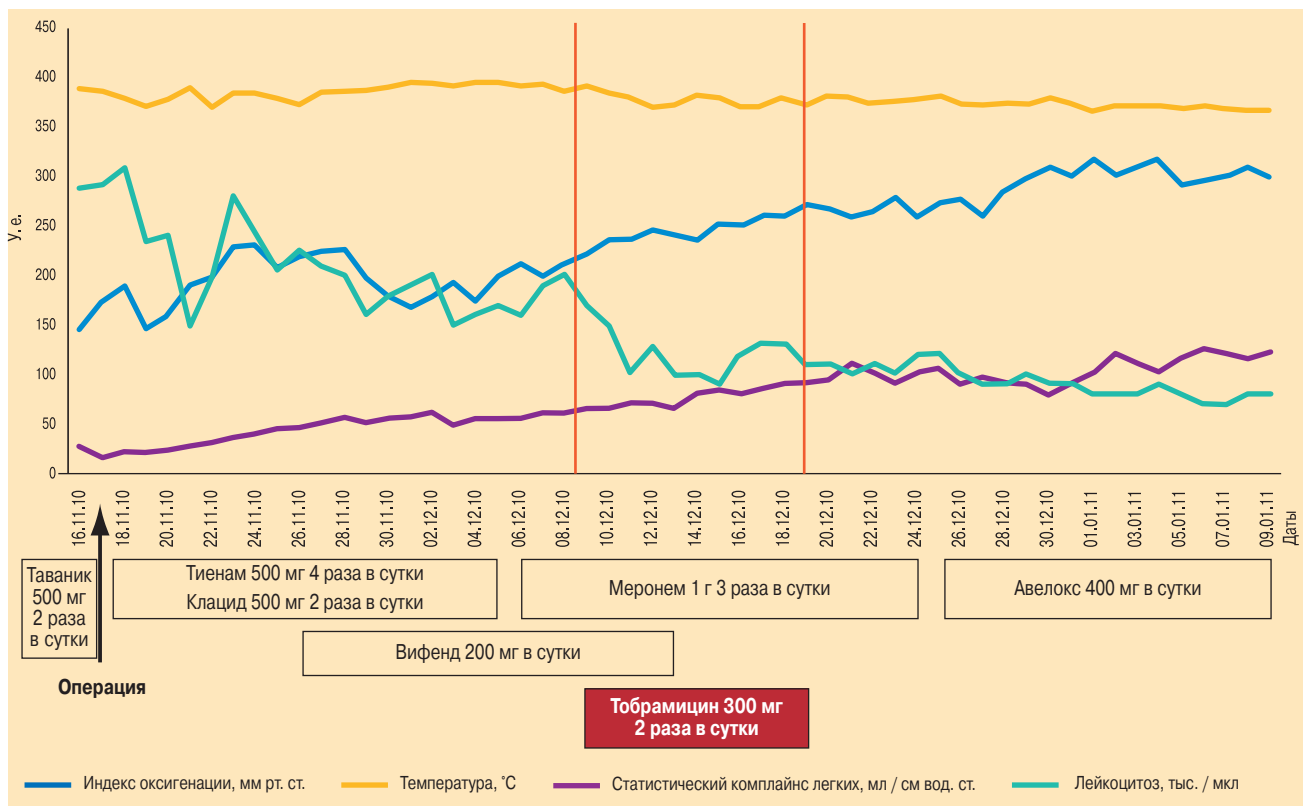


Рис. 1. Динамика состояния больного

нию, была начата эмпирическая антибактериальная терапия левофлоксацином 500 мг 2 раза в сутки, выполнен забор биологических сред для микробиологического исследования, начата ИВЛ в режиме BiLevel аппаратом *Puritan Bennett 840* с протективными параметрами, выполнено дренирование обеих плевральных полостей и проточно-аспирационное дренирование.

18.11.10 по данным КТ органов грудной клетки был диагностирован спонтанный разрыв пищевода, медиастинит. В связи с этим пациенту была выполнена экстренная экстирпация пищевода по Тореку (интраоперационно – разрыв нижнегрудного отдела пищевода  $3,0 \times 1,5$  см). Произведена эмпирическая смена антибактериальной терапии (рис. 1). В дальнейшем антибактериальная терапия корректировалась в соответствии с клинической картиной и результатами микробиологических исследований.

В послеоперационном периоде состояние больного оставалось крайне тяжелым вследствие сохраняющейся ОДН III степени (на фоне НП и ОРДС II степени), тяжелого эндотоксикоза на фоне основного заболевания и развития общего перитонита вследствие формирования поддиафрагмального абсцесса справа. Наличие сепсиса было подтверждено высоким уровнем прокальцитонина ( $> 10$  нг / мл). В посевах БАЛЖ и экссудата из средостения от 18.11.10 и 09.12.10 были выделены *P. aeruginosa*  $10^8$  КОЕ / мл, *A. baumannii* / *calcoaceticus*  $10^8$  КОЕ / мл, *E. coli*  $10^7$  КОЕ / мл, *Morganella morganii*  $10^7$  КОЕ / мл, чувствительные к тобрамицину. Посевы крови роста не дали.

Продолжалась комплексная интенсивная терапия (медикаментозная седация, ИВЛ с протективными параметрами; периодически выполнялись маневры "открытия альвеол" по ступенчатой методике, проточно-аспирационное дренирование средостения и плевральных полостей, вазопрессорная поддержка норадреналином в дозе 300–500 нг / кг / мин, энтеральное питание смесями с полиненасыщенными жирными кислотами). Производилась коррекция режима антибактериальной терапии. С 19.11.10 по 22.11.10 был проведен курс иммунозаместительной терапии препаратом, содержащим IgG.

На фоне проводимой терапии отмечалась умеренная положительная динамика в виде регресса патологического процесса в средостении и уменьшения выраженности эндотоксикоза. Но, несмотря на проводимую адекватную антибактериальную и комплексную интенсивную терапию, 2-сторонняя НП и ОРДС II степени не разрешались (рис. 2), признаки ОДН III степени сохранялись.

В связи с не разрешающейся на фоне проводимой антибактериальной терапии 2-сторонней НП и данными микробиологических исследований с 08.12.10 по 19.12.10 в качестве дополнения к системным антибиотикам был использован ингаляционный тобрамицин (Брамитоб, 300 мг / 4 мл).

На фоне лечения ингаляционным тобрамицином отмечалась положительная динамика: снижение температуры тела, лейкоцитоз, рост индекса оксигенации и статического комплайенса легких в течение 72 ч. В более поздние сроки (7 сут.) была зарегистрирована

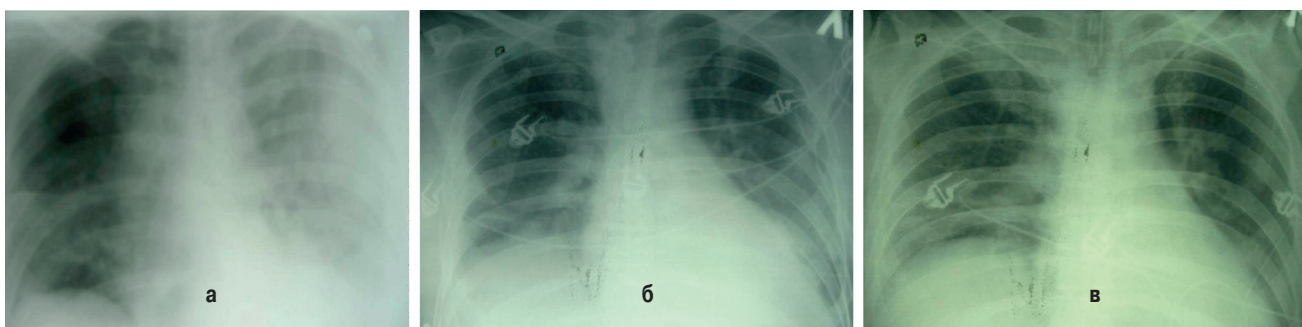


Рис. 2. Динамика рентгенологических изменений. Рентгенограммы: а – от 16.11.10; б – от 08.12.10; в – от 01.01.11

положительная динамика НП и ОРДС по данным рентгенографии органов грудной клетки (рис. 2). Побочных реакций, связанных с применением ингаляционного тобрамицина, отмечено не было.

В посевах БАЛЖ и экссудата из средостения от 23.12.10 были выделены *P. aeruginosa* 10<sup>6</sup> КОЕ / мл и *Escherichia coli* 10<sup>6</sup> КОЕ / мл, чувствительные к тобрамицину. Посевы крови роста не дали.

В дальнейшем на фоне продолжающейся комплексной интенсивной терапии отмечалась положительная динамика (рис. 1), больной был переведен на вспомогательную вентиляцию легких в режиме СРАР (28.12.10) и 09.01.11 – переведен в профильное отделение для продолжения лечения и реабилитации.

Таким образом, применение ингаляционного тобрамицина эффективно и безопасно в качестве дополнения к системной антибактериальной терапии при лечении тяжелой нозокомиальной пневмонии, вызванной полирезистентными грамотрицательными возбудителями.

## Литература

1. Карпун Н.А., Мороз В.В., Климова Г.М. Профилактика нозокомиальных инфекций дыхательных путей. Общая реаниматология 2007; III (3): 100–104.
2. Torres A., Rello J. Update in community-acquired and nosocomial pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010; 181 (8): 782–787.
3. Luna C.M., Vujacic P., Niederman M.S. et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest 1997; 111 (3): 676–685.
4. Kollef M.H., Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. Chest 1998; 113 (2): 412–420.
5. Iregui M., Ward S., Sherman G. et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. Chest 2002; 122 (1): 262–268.
6. Авдеев С.Н., Карчевская Н.А., Чучалин А.Г. Опыт использования ингаляционного тобрамицина при нозокомиальной пневмонии. Лечебное дело 2009; 2: 80–88.
7. Dhand R. The role of aerosolized antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia. Respir. Care 2007; 52 (7): 866–884.
8. Черменский А.Г., Гембицкая Т.Е. Использование ингаляционного тобрамицина у больных муковисцидозом. Тер. архив 2010, 8: 76–79.
9. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Радионович А.М. и др. Клиническое значение специальной аэрозольной формы тобрамицина в лечении хронического бронхолегочного процесса у больных муковисцидозом. Пульмонология 2008; 3: 20–26.
10. Drobnic M.E., Sune P., Montoro J.B. et al. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. Ann. Pharmacother. 2005; 39 (1): 39–44.
11. Chuchalin A., Amelina E., Bianco F. Tobramycin for inhalation in cystic fibrosis: Beyond respiratory improvements. Pulm. Pharmacol. Ther. 2009; 22 (6): 526–532.
12. MacLeod D., Barker L.M., Sutherland J.L. et al. Antibacterial activities of a fosfomycin / tobramycin combination: a novel inhaled antibiotic for bronchiectasis. J. Antimicrob. Chemother. 2009; 64 (4): 829–836.
13. Herrman G., Yang L., Wu H. et al. Colistin-tobramycin combinations are superior to monotherapy concerning the killing of biofilm *Pseudomonas aeruginosa*. J. Infect. Dis. 2010; 202 (10): 1585–1592.
14. Michalopoulos A., Fotakis D., Vartzili S. et al. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study. Respir. Med. 2008; 102 (3): 407–412.
15. Michalopoulos A., Papadakis E. Inhaled anti-infective agents: emphasis on colistin. Infection 2010; 38 (2): 81–88.
16. Palmer L.B., Smaldone G.C., Chen J.J. et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. Crit. Care Med. 2008; 36 (7): 2008–2013.
17. Ghannam D.E., Rodriguez G.H., Raad I.I., Safdar A. Inhaled aminoglycosides in cancer patients with ventilator-associated Gram-negative bacterial pneumonia: safety and feasibility in the era of escalating drug resistance. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2009; 28 (3): 253–259.
18. Hallal A., Cohn S.M., Namias N. et al. Aerosolized tobramycin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. Surg. Infect (Larchmt) 2007; 8 (1): 73–82.
19. Чучалин А.Г. (ред.) Нозокомиальная пневмония у взрослых. Национальные рекомендации. М.; 2009.
20. Pugin J., Auckenthaler R., Mili N. et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and bronbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 143 (5): 1121–1129.
21. Мороз В.В., Голубев А.М. Принципы диагностики ранних проявлений острого повреждения легких. Общая реаниматология 2006; II (4): 5–7.
22. Мороз В.В., Голубев А.М. Классификация острого респираторного дистресс-синдрома. Общая реаниматология 2007; III (5–6): 7–9.
23. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP / SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine. Chest 1992; 101 (6): 1644–1655.

### Информация об авторах

Половников Сергей Григорьевич – начальник отделения реанимации и интенсивной терапии № 40 ФГУ МО РФ "Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко"; тел.: (499) 263-50-40; e-mail: polovnikovs@mail.ru  
 Кузовлев Артем Николаевич – к. м. н., старший научный сотрудник отделения реанимации УРАМН "НИИ общей реаниматологии им. В.А.Неговского РАМН"; тел.: (495) 694-17-73; artem\_kuzovlev@mail.ru  
 Ильичов Александр Николаевич – начальник отделения реанимации ФГУ МО РФ "Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко"; тел.: (499) 263-04-48; e-mail: ilyichuov@mail.ru

Поступила 25.03.11  
 © Коллектив авторов, 2011  
 УДК 616.24-002-085.33.032.23