

ВИБІР ЕМПІРИЧНОЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА НОЗОКОМІАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ, ЗУМОВЛЕНУ ПРОВЕДЕННЯМ ШТУЧНОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЛЕГЕНЬ

О.Я. Дзюблик, О.О. Мухін, С.С. Сімонов, В.В. Ложкін, М.О. Москвичьов, Л.В. Чечель

Інститут фтизіатрії і пульмонології, Київ

Резюме. Наведені дані щодо можливості та доцільності застосування меропенему в стартовій емпіричній терапії хворих на нозокоміальну пневмонію, зумовлену проведенням штучної вентиляції легень, особливо при тяжкому перебігу захворювання та лікуванні хворих у відділеннях з високим рівнем резистентності збудників госпітальних інфекцій до цефалоспоринів III–IV покоління, ципрофлоксацину та антисиньогнійних пеніцилінів.

Ключові слова: нозокоміальна пневмонія, зумовлена проведенням штучної вентиляції легень, мікроорганізми, госпітальна інфекція, лікування, антибіотики, меропенем.

ВЫБОР ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ПРОВЕДЕНИЕМ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ

**А.Я. Дзюблик, А.А. Мухин, С.С. Симонов,
В.В. Ложкин, Н.А. Москвичев, Л.В. Чечель**

Резюме. Приведены сведения о возможности и целесообразности применения меропенема в стартовой эмпирической терапии больных с нозокомиальной пневмонией, обусловленной проведением искусственной вентиляции легких, особенно при тяжелом течении заболевания и лечении больных в отделениях с высоким уровнем резистентности возбудителей госпитальных инфекций к цефалоспорином III–IV поколения, ципрофлоксацину и антисинегнойным пенициллинам.

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония, обусловленная проведением искусственной вентиляции легких, микроорганизмы, госпитальная инфекция, лечение, антибиотиков, меропенем.

A CHOICE OF EMPIRIC ANTIBACTERIAL THERAPY FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH VENTILATOR-ASSOCIATED NOSOCOMIAL PNEUMONIA

**O.Ya. Dzyublyk, O.O. Mukhin, S.S. Simonov,
V.V. Lojkin, M.O. Moskvichev, L.V. Chechel**

Summary. The data on possibility and feasibility of meropenem administration as empiric first-line therapy in patients with ventilator-associated nosocomial pneumonia, especially in severe cases, or in settings with high prevalence of 3rd-4th generation cephalosporins, ciprofloxacin and antipseudomonad penicillins resistant strains, have been presented.

Key words: ventilator-associated nosocomial pneumonia, microorganisms, hospital-acquired infection, treatment, antibiotics, meropenem.

Адреса для листування:

*Дзюблик Олександр Ярославович
03680, Київ, узвіз Протасів Яр, 7
Інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського АМН України*

Нозокоміальна пневмонія, зумовлена проведенням штучної вентиляції легень (НПшвл), — одна з найбільш поширених нозокоміальних інфекцій у хворих, які перебувають на лікуванні у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ). НПшвл може бути як єдиним ускладненням, так і приєднатися на певному етапі перебігу захворювання до поліорганної недостатності, що підвищує ризик летального кінця [5, 10, 12].

Згідно з даними сучасних епідеміологічних досліджень при проведенні пролонгованої ШВЛ частота НПшвл коливається від 9 до 68% (в середньому — 35–45%), а летальність досягає 33–71% [2, 3, 17, 22]. За даними В.А. Руднова [4],

НПшвл розвивається в 100% випадків, якщо вихідний індекс APACHE II у хворого перевищує 20 балів.

За допомогою множинного регресійного аналізу D. Cook [12] виділив 3 групи факторів ризику розвитку НПшвл, що зумовлені:

- 1) особливостями пацієнта — вік (старше 65 років); наявність серцево-судинної патології, хронічного обструктивного захворювання легень, гострого респіраторного дистрес-синдрому, опікової травми; порушення свідомості, поліорганна недостатність;
- 2) технологією проведення ШВЛ — тривалість ШВЛ, тиск в манжеті нижче 20 мм вод. ст., реінтубація, зміна контуру апарата кожні 24 год,

трахеостомія, неадекватна аспірація мокротиння; 3) загальними особливостями нагляду за хворими, які перебувають у ВРІТ, — ентеральне харчування, перебування у горизонтальному положенні, призначення блокаторів H_2 -рецепторів, антибіотиків і міорелаксантів.

А. Торрес та співавтори [21] вважають, що розвитку НПшвл сприяють більш тяжкий стан пацієнтів, більша агресивність та тривалість ШВЛ у хворих, які перебувають у ВРІТ, ніж в інших відділеннях.

Ймовірно етіологію НПшвл найбільшою мірою зумовлюють попередня антибактеріальна терапія та тривалість ШВЛ [8, 11, 20, 24]. У хворих з ранньою НПшвл (у перші 5 днів перебування на ШВЛ), яким не призначали антибіотики, основними етіологічними агентами виступають *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* (метицилінчутливі штами — MSSA) та інші представники нормальної мікрофлори порожнини рота. Ці збудники характеризуються невисокою ймовірністю наявності складних та високоефективних механізмів антибіотикорезистентності. У хворих з пізньою НПшвл (більше 5 днів перебування на ШВЛ) у разі попереднього застосування антибіотиків або на тлі хронічних захворювань (цироз печінки, хронічний бронхіт або цукровий діабет) переважають госпітальні штами грамнегативних бактерій із складними та різноманітними механізмами резистентності до антибактеріальних препаратів — *P. aeruginosa*, родина *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter spp.*, *S. aureus* (переважно метицилінрезистентні штами — MRSA).

Лікування хворих на НПшвл починають, в основному, емпірично з використання бактеріцидних антибіотиків широкого спектра дії в максимальних дозах як у комбінації, так і у вигляді монотерапії. За результатами ряду досліджень був встановлений зв'язок між призначенням неадекватної антибіотикотерапії та підвищенням ризику летального кінця [10, 16]. Оскільки НПшвл є однією з основних причин смерті госпіталізованих хворих, необхідно призначити адекватну антибіотикотерапію на самому початку розвитку захворювання [1].

Традиційною стратегією емпіричної терапії хворих на НПшвл є застосування комбінації цефалоспоринової III покоління (активного проти *P. aeruginosa*) цефтазидиму з аміноглікозидом III покоління амікацином [18, 23]. Однак широке застосування цефалоспоринової призвело до підвищення поширеності резистентних до них штамів мікроорганізмів, особливо серед грамнегативних бактерій [15]. Це зумовило пошук інших антибактеріальних препаратів, які можна призначити для стартової терапії хворих на НПшвл. Однією із таких альтернатив є проведення монотерапії меропенемом.

Меропенем — новий бактерицидний β -лактамний антибіотик класу карбапенемів. Він

має відмінну від імipенему структуру та залишається стабільним в присутності дегідропептидази I, що не вимагає призначення його у поєднанні з циластатиним. Меропенем має ультраширокий антимікробний спектр — препарат активний по відношенню до більшості аеробних і анаеробних грампозитивних і грамнегативних бактерій, в тому числі до мікроорганізмів, що продукують β -лактамази розширеного спектра дії (ESBL). Він також активний по відношенню до неферментуючих грамнегативних бактерій. Активність меропенему *in vitro* по відношенню до *P. aeruginosa* в декілька разів вища, ніж імipенему/циластатину. Крім того, до нього можуть залишатись чутливими деякі штами збудника, які стійкі до імipенему/циластатину. Найбільш доцільним є використання меропенему для емпіричної терапії хворих з полімікробними інфекціями, серед яких переважають *Pseudomonas spp.* та *Acinetobacter spp.*, а також у випадку неефективного лікування іншими комбінаціями антибіотиків, у тому числі інфекцій, які спричинені мікроорганізмами із перехресною резистентністю до застосованих антибіотиків [24]. За даними багатоцентрового дослідження MYSTIC (Meropenem Yerly Susceptibility Test Information Collection), яке почалося в 1997 р., встановлено, що 5-річний період застосування меропенему не призвів до явного збільшення кількості резистентних штамів збудників [13, 14].

Ф. Альварес Лерма та співавтори за результатами проспективного відкритого рандомізованого дослідження, проведеного в 14 ВРІТ Іспанії, відзначили високу ефективність монотерапії меропенемом хворих на НПшвл [1]. Порівнювали клінічну та мікробіологічну ефективність і безпеку монотерапії меропенемом (по 1 г в/в кожні 8 год) (1-ша група — 69 хворих) і комбінованої терапії цефтазидимом (по 2 г в/в кожні 8 год) з амікацином (по 15 мг/кг на добу в/в 2 рази) (2-га група — 71 хворий). У разі порушення функції нирок дозу амікацину підбирали відповідно до кліренсу креатиніну. Амікацин призначали протягом 10 днів хворим з інфекцією, зумовленою *P. aeruginosa*, та не менше 3 днів — у решті випадків. Антибіотикотерапію проводили протягом 2 — 28 днів: в середньому $9,3 \pm 4,2$ доби в 1-й групі та $8,3 \pm 4,0$ — у 2-й. 12 (17,4%) хворих 1-ї групи та 12 (16,9%) — 2-ї були виключені із клінічної та мікробіологічної оцінки за таких причин: вихідна наявність бактерій, які були резистентними до досліджуваних антибіотиків (у 6); недотримання протоколу дослідження (у 8); рання смерть (менш ніж через 72 год від початку лікування) (6); побічні ефекти (у 4). Загалом результати лікування 116 хворих (57 — 1-ї групи та 59 — 2-ї) були оцінені за клінічними критеріями та 93 (49 — 1-ї групи та 44 — 2-ї) — за мікробіологічними критеріями, при цьому у 23 (19,8%) хворих збудники пневмонії не були ідентифіко-

вані. Позитивного клінічного ефекту досягнуто у 82,5% хворих 1-ї групи та у 66,1% — 2-ї ($p < 0,05$). Результати бактеріологічного дослідження визначено задовільними: ерадикація або передбачувана ерадикація відзначена у 74,5% хворих 1-ї групи та у 53,3% — 2-ї ($p < 0,05$). Антибактеріальна терапія була однаково безпечною при лікуванні хворих обох груп ($p > 0,05$). Загальна смертність складала 23,2% серед пацієнтів 1-ї групи та 28,2% — 2-ї ($p > 0,05$).

Результати проведеного дослідження підтвердили гіпотезу про більш високу ефективність монотерапії хворих на НПшвл меропенемом у порівнянні з комбінованою терапією цефтазидимом та амікацином.

Значна поширеність НПшвл та високий ризик летального кінця в поєднанні з дуже високою вартістю лікування цього виду госпітальної інфекції диктують необхідність проведення аналізу витрат на застосування можливих схем ефективної антимікробної терапії. Моделювання передбачуваних витрат цього лікування можна виконати за допомогою аналізу результатів добре організованих проспективних контрольованих досліджень з урахуванням локальних особливостей етіологічної структури госпітальних інфекцій та рівня антибіотикорезистентності. Такий підхід був застосований В.А. Рудновим [5] для фармакоеконічного аналізу результатів наведеного вище дослідження [1]. Економічний аналіз включав декілька етапів: 1 — аналіз вартості антибактеріальної терапії хворих на НПшвл та структури затрат; 2 — оцінка ефективності та безпеки досліджуваних схем терапії; 3 — порівняльна оцінка співвідношення вартість/ефективність кожної схеми лікування.

Розраховуючи вартість режимів лікування хворих обох груп (меропенем та цефтазидим/амікацин), враховували вартість препаратів (дані щодо цін на лікарські засоби взяті із «Фармацевтического бюллетеня» від 10.11.01 р. та представлені в доларах США); вартість введення препаратів (витрати на розчинник, шприци та системи для крапельного введення); тривалість антибіотикотерапії; недостатню ефективність терапії, що вимагала заміни препаратів; частоту побічних ефектів та приєднання суперінфекції, що потребувало проведення додаткового лікування.

Порівняльний аналіз вартості проводили на 3 рівнях: 1-й — вартість курсу досліджуваних схем терапії; 2-й — вартість курсу терапії з урахуванням вартості введення, терапії побічних ефектів та ускладнень, додаткових витрат у разі неефективності лікування; 3-й — загальна вартість, яка включає крім двох попередніх рівнів вартість госпіталізації та інших застосованих ресурсів. Однак, беручи до уваги, що в Росії тарифи на стаціонарне лікування є низькими і найбільш затратним компонентом є лікарські засоби, а також враховуючи відсутність фіксованих цін на

окремі медичні послуги, автор не включав у дослідження аналіз 3-го рівня вартості.

Аналізуючи витрати на антимікробну терапію, було встановлено, що середня вартість курсу лікування 1 хворого на НПшвл із застосуванням меропенему перевищує таку при використанні комбінації цефтазидиму/амікацину більше ніж у 2 рази (1088 та 453 долара відповідно). Однак співвідношення вартість/ефективність при летальності 23,2 проти 28,2% (вартість 1 вилікуваного хворого) складало для меропенему 1454 долара, для цефтазидиму/амікацину — 1242 долара. Проведений аналіз дозволив автору дійти висновку, що достовірно більш висока клінічна та мікробіологічна ефективність монотерапії меропенемом у порівнянні із такою при застосуванні цефтазидиму/амікацину зменшує ймовірність зміни схеми терапії та значною мірою компенсує високу вартість такого лікування. Отже, фармакоеконічні переваги застосування меропенему для лікування хворих на НПшвл найбільшою мірою можуть бути реалізовані у ВРІТ з високим рівнем резистентності збудників госпітальних інфекцій до цефоперазону та цефтазидиму.

Результати багатоцентрових досліджень з антибіотикорезистентності, які були проведені в різних країнах, свідчать, що для більшості ВРІТ це вже реальність [6, 7, 9, 14, 19].

Таким чином, наведені дані переконливо свідчать про можливість та доцільність застосування меропенему в стартовій емпіричній терапії пацієнтів з НПшвл, особливо при тяжкому перебігу захворювання та лікуванні хворих у відділеннях з високим рівнем резистентності збудників госпітальних інфекцій до цефалоспоринів III–IV покоління, цiproфлоксацину та антисиньогнійних пеніцилінів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Альварес Лерма Ф.*, Исследовательская группа по тяжелым инфекциям (2001) Эффективность монотерапии меропенема при вентилятор-ассоциированной пневмонии. Антибиотики и химиотерапия, 46(12): 42–52.
2. *Воробьев П.А., Авксентьева М.В.* (2000) Сравнительная фармакоэкономическая оценка применения цефепима (максипима) и имипинома (циластатина, тиенама). Инфекции и антимикроб. терапия, 5: 139–143.
3. *Гельфанс Б.Р., Гологорский В.А., Белоцерковский Б.З.* и др. (2000) Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких (НПшвл), у хирургических больных. Москва, 43 с.
4. *Руднов В.А.* (2001) Вентиляторассоциированная пневмония: дискуссионные вопросы терминологии, диагностики и эмпирической антибиотикотерапии. Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия, 3(3): 198–208.
5. *Руднов В.А.* (2001) Сравнительная фармакоэкономическая оценка некоторых подходов к антибактериальной терапии вентилятор-ассоциированной пневмонии. Антибиотики и химиотерапия, 46(12): 22–26.
6. *Сидоренко С.В., Резван С.П., Грудинина С.А.* и др. (1998) Сравнительная активность меропенема и других антибиотиков в отношении возбудителей госпитальных инфекций. Антибиотики и химиотерапия, 1: 4–14.

7. Сидоренко С.В., Страчунский Л.С., Ахметова Л.И. и др. (1999) Результаты многоцентрового исследования сравнительной активности цефепима и других антибиотиков в отношении возбудителей тяжелых госпитальных инфекций (программа Micromax). Антибиотики и химиотерапия, 44(11): 7–22.
8. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. и др. (2002) Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Боргес, Москва, 384 с.
9. Яковлев С.В., Яковлев В.П., Деревянко И.И. и др. (1998) Многоцентровое открытое рандомизированное исследование меропенема в сравнении с комбинацией цефтазидима и амикацина при тяжелых госпитальных инфекциях. Антибиотики и химиотерапия, 1: 15–23.
10. Alvarez Lerma F. (1996) Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in intensive care unit. Intensive Care Med., 22: 387–394.
11. Alvarez Lerma F., Palomar M., Martinez Pellus A. et al. (1997) Etiology and diagnostic techniques in intensive care-acquired pneumonia: a Spanish multi-centre study. Clin. Intensive Care, 8: 164–170.
12. Cook D. (2000) Ventilator associated pneumonia: perspectives on the burden illness. Intensive Care Med., 26(Suppl. 1): 31–37.
13. Garcia-Rodriguez J.A., Jones R. and the MYSTIC Program Study group (2002) Antimicrobial resistant in gram-negative isolates from European intensive care units: data from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) program. J. Chemother., 14(1): 25–32.
14. Gossens H. (2000) For MYSTIC Study Group (European centres only). J. Antimicrob. Chemother., 46: 39–42.
15. Hanberger H., Garcia-Rodriguez J., Gobernado M. et al. (1999) Antibiotic Susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. JAMA, 281: 67–71.
16. Kollet M., Sherman G., Ward S., Frager V. (1999) Inadequate antimicrobial treatment of infections. Chest, 115: 462–474.
17. Luna C., Vujacich P., Niederman M. et al. (1997) Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest, 111: 676–685.
18. Niederman M., Campbell G., Broughton W. et al. (1996) Guideline for the initial empiric management of adults with hospital-acquired pneumonia: diagnosis assessment of severity, initial antimicrobial therapy and prevention strategies. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 153: 1711–1725.
19. Paterson D., Ko W., Von-Gottenberg A. (1998) In vitro susceptibility and clinical outcome of bacteremia due extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*. Clin. Infect. Dis., 27: 956.
20. Potgeier P., Hammond L. (1992) Etiology and diagnosis of pneumonia requiring ICU – admission. Chest, 101: 199–203.
21. Torres A., Aznar R., Gatell J. et al. (1990) Incidence, risk and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Am. Rev. Respir. Dis., 142: 523–528.
22. Trouillet J., Chastre J., Vuagnant A. et al. (1998) Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug resistant bacteria. Am. Rev. Resp. Crit. Care Med., 157: 531–539.
23. Unertl K., Lenpart F., Forst H., Peter K. (1992) Systemic antibiotic treatment of nosocomial pneumonia. Intensive Care Med., 18: 28–34.
24. Van Saene H.K.F., Demjanovic V., Silvestri L., de la Cal M. (1998) Classification of infections. Infection Control in Intensive Care Unite. In: H.K.F. Van Saene, L. Silvestri, M. de la Cal M. (Eds.) Milano, p. 17–28.