

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦЕФТРИАКСОНУ В ПОЄДНАННІ З ТОБРАМІЦИНОМ В ЛІКУВАННІ ГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ, ЩО ВИНИКЛА У ХВОРИХ З ІНФАРКТОМ МІОКАРДА, ЯКІ ПЕРЕБУВАЛИ У ВІДДІЛЕННІ РЕАНІМАЦІЇ ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

О.О. Мухін¹, К.М. Амосова², Г.В. Мясников³, М.О. Москвичев³, О.В. Сапсай¹, В.Г. Слабченко¹, Р.Є. Сухін¹, Н.В. Мельниченко⁴, А.Б. Саблін⁴, О.О. Фастова³

¹Інститут фтизіатрії і пульмонології, Київ; ²Національний медичний університет, Київ;

³Головний військовий клінічний госпіталь, Київ; ⁴Центральна міська клінічна лікарня, Київ

Резюме. Результати проведених досліджень свідчать, що застосування цефтриаксону в поєднанні з тобраміцином (внутрішньовенне введення цефтриаксону в дозі 2 г та тобраміцину — 240 мг 1 раз на добу протягом 7–10 днів) при лікуванні госпітальної пневмонії, що виникла у хворих з інфарктом міокарда, які перебували на лікуванні у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, є високоефективним. Відзначено, що у 88,3% випадків досягнуто позитивних результатів (покращання).

Ключові слова: госпітальна пневмонія, антибактеріальна терапія, цефтриаксон, тобраміцин, інфаркт міокарда.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦЕФТРИАКСОНА И ТОБРАМИЦИНА В ЛЕЧЕНИИ ГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ, ВОЗНИКШЕЙ У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДОМ, НАХОДИВШИХСЯ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

А.А. Мухин, Е.Н. Амосова, Г.В. Мясников, Н.А. Москвичев, А.В. Сапсай, В.Г. Слабченко, Р.Е. Сухин, Н.В. Мельниченко, А.Б. Саблин, Е.О. Фастова

Резюме. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что применение цефтриаксона в сочетании с тобрамицином (внутривенное введение цефтриаксона в дозе 2 г и тобрамицина — 240 мг — 1 раз в сутки на протяжении 7–10 дней) при лечении госпитальной пневмонии, развившейся у пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии по поводу инфаркта миокарда, является высокоэффективным. Отмечено, что в 88,3% случаев достигнуты позитивные результаты (улучшение).

Ключевые слова: госпитальная пневмония, антибактериальная терапия, цефтриаксон, тобрамицин, инфаркт миокарда.

THE EFFICACY OF CEFTRIAXON AND TOBRAMYCIN IN TREATMENT OF PATIENTS WITH HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA, ADMITTED TO INTENSIVE CARE UNIT BECAUSE OF MYOCARDIAL INFARCTION

O.O. Mukhin, K.M. Amosova, G.V. Myasnikov, M.O. Moskvichev, O.V. Sapsay, V.G. Slabchenko, R.E. Sukhin, N.V. Melnichenko, A.B. Sablin, O.O. Fastova

Summary. The results of conducted study indicated that application of ceftriaxone in combination with tobramycin (ceftriaxone 2 g IV and tobramycin 240 mg once daily for 7–10 days) was highly effective in patients with hospital-acquired pneumonia, admitted to intensive care unit because of myocardial infarction. The treatment success (clinical improvement) was achieved in 88,3 % of cases.

Key words: hospital-acquired pneumonia, antibacterial therapy, ceftriaxon, tobramycin, myocardial infarction.

Адреса для листування:

Мухін Олександр Олександрович
03680, Київ, узвіз Протасів Яр, 7
Інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського АМН України

ВСТУП

Госпітальна (нозокоміальна, набута у стаціонарі) пневмонія (ГП) — інфекційне ураження легень, що виникає і розвивається під час перебування хворого в стаціонарі з приводу іншого захворювання через 48 год і більше після госпіталізації за умови виключення інфекційних захворювань із ураженням легень, які могли перебувати в інкубаційний період на момент госпіталізації [1, 2].

ГП є серйозною проблемою сучасної медицини і займає перше місце серед причин смерті від внутрішньолікарняних інфекцій. Смертність внаслідок ГП може досягати 70%, але приблизно в 30% випадків безпосередньою причиною смерті хворого є пневмонія. Незважаючи на застосування нових методів лікування та профілактики, ГП залишається другою за частотою госпітальною інфекцією, яку виявляють в 5–10 випадках на

1000 госпіталізованих хворих. Частіше ГП виникає у хворих, які перебувають у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) — в 60–75% випадків [3–6]. Кожний день перебування хворого у ВРІТ при проведенні штучної вентиляції легень збільшує ймовірність розвитку ГП на 1–3%. Типовими факторами ризику розвитку ГП також вважаються тривалість госпіталізації, порушення свідомості, знерухомлення, похилий вік, антацидна терапія, супутні хронічні обструктивні захворювання легень, цукровий діабет, паління. Про важливість своєчасної діагностики ГП свідчить висока розбіжність частоти виявлення цього захворювання за результатами клінічного та патологоанатомічного досліджень — при клінічному дослідженні частіше має місце гіподіагностика (до 42,5%), рідше — гіпердіагностика (5,7%) [1–3].

Диференціальна діагностика ГП утруднена, діагностичний ряд включає в першу чергу неінфекційні ураження легень — тромбоз та емболію легеневої артерії, гострий респіраторний дистрес-синдром, ателектаз легень, алергічні (в тому числі медикаментозні) ураження легень, застійну серцеву недостатність. Дуже складною проблемою є діагностика ГП у хворих з інфарктом міокарда (ІМ), оскільки типові клінічні ознаки цього стану подібні до ГП. Головними факторами, що спричиняють найбільші діагностичні труднощі, є наявність у значній кількості хворих з ІМ проявів резорбційно-некротичного синдрому та гострої лівошлуночкової недостатності, яка, за даними Т. Killip та J. Kimball [7], виникає у 50–70% хворих і призводить до летального наслідку в 30–100% випадків. Резорбційно-некротичний синдром проявляється підвищенням температури тіла, нейтрофілією лейкоцитозом (до $15 \cdot 10^9/\text{л}$) з 2–4-ї до 7-ї доби від початку захворювання, збільшенням ШОЕ з 2–4-ї доби, яке зникає на 3–4-му тижні від моменту розвитку ІМ. Протягом місяця зберігаються підвищеними рівні гострофазових показників запалення — СРБ, α_2 - та γ -глобулінів [8]. Не менш співставними є симптоми, що супроводжують гостру лівошлуночкову недостатність, — задишка, кашель, вологі хрипи у легенях. Все це підтверджує діагностичну значущість та необхідність своєчасного проведення рентгенологічного обстеження органів грудної клітки у хворих з ІМ з наявністю найменших проявів споріднених клінічних ознак із ГП [9].

Мікробний спектр збудників ГП різноманітний — грамнегативна і грампозитивна флора, а також анаероби. Причиною виникнення ранньої ГП (до 5 діб з моменту госпіталізації хворого) є така сама флора, як і при негоспітальній (позалікарняній) пневмонії — *S. pneumoniae* (5–20% випадків), джерелом якого можуть бути інші пацієнти (повітряно-крапельний шлях передачі інфекції) або сам пацієнт із джерелом інфекції у верхніх дихальних шляхах (аспіраційний шлях) та *H. influenzae* (5–15% випадків) у курців та хворих

на хронічний бронхіт. Основними збудниками пізньої (після 5 діб) ГП в 20–60% з усіх випадків є грамнегативні (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *K. pneumoniae*) та в 20–40% — грампозитивний (*S. aureus*) мікроорганізми [1–3, 6].

Для лікування хворих на ГП рекомендують призначати бактерицидні антибіотики — найчастіше цефалоспорины III покоління. Однак, якщо лікування хворих на ГП починають емпірично (тобто за відсутності мікробіологічного діагнозу), враховують можливу участь в розвитку інфекційного процесу мікрофлори з набутою або природною резистентністю до цефалоспоринов III покоління і тому призначають поєднання цефалоспоринов III покоління з аміноглікозидами [1–3, 10–14].

Мета роботи — вивчити ефективність і безпеку поєднання цефтриаксону (Терцеф, «Балканфарма», Болгарія) та тобраміцину (Тобраміцин, «Балканфарма», Болгарія) у лікуванні ГП, що виникла у хворих з ІМ, які перебували у ВРІТ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включили 17 хворих віком від 41 до 84 років (у середньому — $70,7 \pm 13,4$ року) з ІМ. Усі хворі перебували на лікуванні у ВРІТ міського кардіологічного центру Центральної міської клінічної лікарні м. Києва. У 15 (83,3%) хворих діагностовано ІМ із зубцем Q (трансмуральний або великовогнищевий ІМ) та у 2 (11,8%) — ІМ без зубця Q (дрібновогнищевий ІМ). В 77,8% випадків перебіг ІМ ускладнився розвитком гострої лівошлуночкової недостатності 2–4 класу за класифікацією Killip–Kimball [7]. У цих хворих під час ехокардіографічного дослідження виявили систолічну дисфункцію лівого шлуночка: фракція викиду (за методом L. Teicholz) в середньому дорівнювала $47,1 \pm 13,5\%$ (24–64%), кінцево-діастолічний об'єм — $150,8 \pm 60,8$ мл, передньозадній розмір порожнини лівого передсердя — $3,9 \pm 0,1$ см (3,0–4,6 см).

В усіх хворих на 3-тю–8-му добу (в середньому на $3,8 \pm 0,5$ доби) перебування у ВРІТ на фоні стабільного загального стану за даними рентгенологічного обстеження діагностували ГП: у 9 (53,9%) хворих виявили мультилобарні однібочні або двібочні інфільтративні зміни, у 8 (47,1%) — правібочні нижньочасткові з незначним плевральним випотом (за даними УЗД плевральної порожнини). Гарячку спостерігали в 10 (58,8%) випадках, температура тіла була у межах 37–38 °С, частота дихання в усіх хворих — до 22 на 1 хв. Усі хворі скаржилися на задишку при незначному фізичному навантаженні. У 14 (82,5%) пацієнтів відзначали помірний кашель, у 12 (70,6%) — з виділенням слизового мокротиння у незначній кількості, в 1 (5,9%) — мокротиння було гнійним та в 1 (5,9%) — з домішками крові. У 15 (83,3%) хворих з ІМ із зубцем Q відзначали двібочні вологі хрипи та у 2 (11,87%) хворих з ІМ без зубця Q — локальну крепітацію.

Загальний стан та клінічні ознаки ГП оцінювали до лікування антибіотиками, через 72 год, на 7-й, 10-й та 15-й день після його початку. Визначали температуру тіла, ступінь вираженості задишки, оцінювали характер кашлю, мокротиння, дані аускультії. На момент госпіталізації, до початку антибактеріальної терапії та на 3-й день її проведення (за наявності показань — і в більш пізні терміни) всім хворим проводили клінічні аналізи крові та сечі. До лікування антибіотиками та на 10–15-й день від його початку проводили біохімічне дослідження крові (визначали рівень білірубіну, креатиніну, активність трансаміназ, вміст сечовини). Контрольне рентгенологічне обстеження (рентгенографія органів грудної клітки) проводили після закінчення антибактеріальної терапії.

Для виявлення основних етіологічних збудників ГП до початку антибактеріальної терапії у пацієнтів досліджували мокротиння та кров (брали 2 зразки венозної крові з різних вен з інтервалом 10 хв). Доцільність подальшого проведення мікробіологічного дослідження мокротиння визначали за результатами аналізу забарвленого за Грамом мазка — наявність не менше 25 лейкоцитів та не більше 10 епітеліальних клітин у полі зору (x100). Кількісну оцінку мікробної популяції, яка вегетує в мокротинні, проводили за допомогою кількісного методу за Dixon та Miller (1965) в модифікації Л.Г. Селіної (1980) шляхом посіву на відповідні щільні живильні середовища. Результати дослідження мокротиння вважали діагностично значущими у разі виявлення потенційного патогену в титрі не нижче 10^6 КУО/мл [3].

Усім хворим проводили традиційну терапію ІМ, яка включала антикоагулянти (гепарин або еноксапарин), антиагреганти (ацетилсаліцилова кислота), інгібітори АПФ (каптоприл), нітрати (іzosорбід динітрат), блокатори β -адренорецепторів (метопролол), діуретики (фуросемід) [8].

До отримання результатів бактеріологічного дослідження усім хворим на ГП емпірично призначали антибактеріальну терапію — внутрішньовенне введення цефтриаксону по 2 г та тобраміцину — 240 мг 1 раз на добу. Тривалість антибактеріальної терапії складала $7,9 \pm 0,8$ дня.

Клінічну ефективність лікування оцінювали за комплексом показників клініко-рентгенологічного дослідження. Клінічно ефективним лікування вважали, якщо повністю зникали (одужання) або значно зменшувались (покрашення) вираженість симптомів та рентгенологічні ознаки захворювання після завершення дослідження. Безпеку терапії оцінювали за

частотою виникнення побічних явищ та змінами показників лабораторних досліджень.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Мікробіологічне дослідження мокротиння провели 14 (82,4%) хворим. Виділили 19 штамів мікроорганізмів: *S. pneumoniae* (у 4 хворих), *S. aureus* (у 2), *S. epidermidis* (у 2), *S. haemolyticus* (в 1), *E. coli* (у 2), *K. pneumoniae* (у 2), *E. cloacae* (у 2), *C. freundii* (в 1), *M. catarrhalis* (у 2), *P. aeruginosa* (в 1). Асоціацію збудників виявлено у 5 хворих: у 2 — *S. pneumoniae* та *S. aureus*, в 1 — *S. pneumoniae* та *K. pneumoniae*, в 1 — *S. pneumoniae* та *M. catarrhalis*, в 1 — *S. epidermidis* та *E. coli*. При мікробіологічному дослідженні крові у 4 пацієнтів виділили 4 штами мікроорганізмів: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli* та *P. aeruginosa*. Виділені мікроорганізми були чутливими до досліджуваних антибіотиків (відповідно до притаманної кожному препарату антимікробної активності) за винятком 1 хворого, у якого із крові та мокротиння виділили метицилінрезистентний *S. aureus*.

На 2-й та 3-й день лікування 2 хворих померли внаслідок прогресуючої серцевої недостатності, зумовленої ІМ. Можна припустити, що наявність ГП також сприяла летальному наслідку. Крім того, слід відзначити, що із крові та мокротиння в одного з них виділили метицилінрезистентний *S. aureus*, який має природну резистентність до досліджуваних антибіотиків, а в другого — *P. aeruginosa*, що вимагало посилення терапії ще одним антисиньогнійним препаратом (фторхінолони, цефалоспорины IV покоління, карбапенеми тощо).

Динаміка основних клінічних ознак у 15 хворих, які закінчили лікування досліджуваними препаратами, наведена в таблиці. Слід відзначити, що через 3 дні після початку лікування в усіх пацієнтів нормалізувалась температура тіла, зменшилась кількість хворих із задишкою та кашлем. Цю позитивну динаміку відзначено і протягом по-

Таблиця
Динаміка симптомів у хворих в процесі антибактеріальної терапії (n=15)

Симптом	До лікування	Дні від початку лікування			
		3-й	7-й	10-й	15-й
Гарячка	Кількість пацієнтів				
	8 (53,3%)	-	-	-	-
Задишка	15 (100%)	11 (73,3%)	6 (40,0%)	2 (13,3%)	2 (13,3%)
Кашель	14 (93,3%)	10 (66,7%)	7 (46,7%)	4 (26,7%)	2 (13,3%)
Мокротиння	14 (93,3%)	10 (66,7%)	5 (33,3%)	3 (20,0%)	2 (13,3%)
Вологі хрипи	13 (86,7%)	13 (86,7%)	6 (40,0%)	2 (13,3%)	2 (13,3%)
Крепітація	2 (13,3%)	1 (6,7%)	-	-	-

дальшого спостереження. У 2 хворих на 15-й день від початку лікування ці симптоми зберігались (їх вираженість була значно меншою), що було зумовлено тяжкістю перебігу основного захворювання.

За даними аналізу результатів лабораторних досліджень крові на момент госпіталізації та перед початком антибактеріальної терапії достовірних змін кількості лейкоцитів не виявлено — $(7,7 \pm 0,8) \cdot 10^9/\text{л}$ та $(9,0 \pm 0,8) \cdot 10^9/\text{л}$. На 3-й день антибактеріальної терапії в порівнянні з 1-м днем достовірно зменшилась кількість лейкоцитів — до $(6,9 \pm 0,6) \cdot 10^9/\text{л}$ та паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів — з $9,9 \pm 2,4\%$ до $5,7 \pm 1,0\%$.

За даними рентгенологічного дослідження на 9–11-й день терапії в усіх 15 хворих відзначено значне зменшення інфільтративних змін та вираженості застійних явищ у легенях.

Хворі добре переносили лікування даними антибіотиками. Лише у 2 пацієнтів не спостерігали типового для перебігу ІМ зниження активності трансаміназ в крові.

Аналіз динаміки клінічних та рентгенологічних даних свідчить, що застосування цефтриаксону в поєднанні з тобраміцином при лікуванні ГП, що виникла у хворих з ІМ, які перебували у ВРІТ, є високоефективним: у 88,3% випадків досягнуто позитивних результатів (покращання).

ЛІТЕРАТУРА

1. *Фещенко Ю.І.* (1999) Сучасні підходи до лікування хворих на пневмонію. Укр. хіміотерапевт. журн., 1(1): 4–8.
2. *Новиков Ю.К.* (2000) Госпитальные пневмонии. Рус. мед. журн., 8(12): 501–505.
3. *Перцева Т.О.* (2002) Нозокоміальна пневмонія. Укр. пульмонол. журн., 1(1): 4–8.
4. *Schandorf W.A., Brown R.B., Sands M., Hosmer D.* (1985) Infections in a coronary care unit. Am. J. Cardiol. Nov., 56(12): 757–759.
5. *Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H., Gaynes R.P.* (1998) Nosocomial infections in coronary care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. Am. J. Cardiol., 82(6): 789–793.
6. *Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H., Gaynes R.P.* (1999) Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. Crit. Care Med., 27(5): 853–854.
7. *Killip T., Kimbell J.* (1967) Treatment of myocardial infarction in coronary care unit. A two year experience with 250 patients. Am. J. Cardiol., 20: 457–464.
8. *Амосова Е.Н.* (1998) Клиническая кардиология. Здоров'я, Киев, 238 с.
9. *Wesolowski S.* (1999) Ischemic heart disease hinders establishing diagnosis of usual interstitial pneumonia (UIP). ERS Annual Congress Abstracts.
10. *Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н.* (ред.) (2002) Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Боргес, Москва, 384 с.
11. *Навашин С.В., Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б.* и др. (1998) Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых. Москва, 28 с.
12. *Синопальников А.И.* (1998) Антимикробная химиотерапия нозокомиальных пневмоний в ОИТ. <http://www.pharmacoepidemiology.ru/rus/confer/1998/sinopal.shtml>
13. *Руднов В.А.* (1999) Формуляр антимикробных средств для отделений реанимации и интенсивной терапии. Клин. микробиол. и антимикробная химиотерапия, 1(1): 68–75.
14. *Руднов В.А.* (2002) Выбор режимов антибактериальной терапии при нозокомиальных инфекциях в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Consilium-medicum, экстравыпуск: 3–5.