

**О. Я. Дзюблик, К. М. Амосова, О. О. Мухін, М. О. Москвичьов, В. Г. Слабченко,  
Р. Є. Сухін, Н. В. Мельниченко, А. В. Саблін, Я. Ю. Мачерет**  
**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АМПІЦИЛІНУ/СУЛЬБАКТАМУ В ПОЄДНАННІ  
З ТОБРАМІЦИНОМ В ЛІКУВАННІ ГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ, ЩО ВИНИКЛА  
У ХВОРИХ З ІНФАРКТОМ МІОКАРДА, ЯКІ ПЕРЕБУВАЛИ У ВІДДІЛЕННІ  
РЕАНІМАЦІЇ ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ**

*Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України  
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця  
Головний Військовий клінічний госпіталь, Київ  
Центральна міська клінічна лікарня, Київ*

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 інкубаційному періоді на момент госпіталізації [1–3].

ГП відноситься до найбільш серйозних проблем сучасної медицини, що пов'язано з несприятливим прогнозом. Вона займає перше місце серед причин смерті від внутрішньолікарняних інфекцій. Летальність асоційована з ГП може досягати 70%, але лише в 30% випадків пневмонія є безпосередньою причиною смерті хворого. 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) — у 60–75% випадків [4–6]. Типовими факторами ризику розвитку ГП також вважають тривалість госпіталізації у ВРІТ, порушення свідомості, знерухомлення, похилий вік, антацидна терапія, інвазійні втручання, супутні хронічні обструктивні захворювання легень, цукровий діабет, паління. Значні діагностичні труднощі складає наявність в хворих ознак запалення, зумовлених основним захворюванням, внаслідок чого ознаки приєднання ГП можуть бути замаскованими вже наявною клінічною картиною. 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%) [1–4].

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 значної кількості хворих з ІМ проявів резорбційно-некротичного синдрому та гострої лівошлуночкової недостатності, яка, за даними

Т. Killip та J. Kimball [8], виникає у 50–70% хворих і призводить до летального наслідку в 30–100% випадків. Резорбційно-некротичний синдром проявляється підвищенням температури тіла, нейтрофілієм 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,  $\alpha_2$ - та  $\gamma$ -глобулінів [9]. 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 на ІМ з наявністю найменших проявів споріднених клінічних ознак із ГП [11].

Мікробний спектр збудників ГП різноманітний — грамнегативна і грампозитивна флора, а також анаероби. Причиною виникнення ранньої ГП (до 5 днів 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 днів) ГП у 20–60% випадків є грамнегативні (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *K. pneumoniae*) та в 20–40% — грампозитивні (*S. aureus*) мікроорганізми [1–4, 7]. В відділеннях РІТ кардіологічного профілю значну роль відіграє як *S. aureus* так і *Acinetobacter spp* [5–7].

Для лікування хворих на ГП рекомендують призначати бактерицидні антибіотики — найчастіше пеніциліни у поєднанні з інгібіторами  $\beta$ -лактамаз. 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  $\beta$ -лактамів і тому призначають їх у поєднанні з аміноглікозидами [1–3, 10–16].

Мета роботи — вивчити ефективність і безпеку поєднання ампіцилін/сульбактаму (Ампісуллін, "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 19 хворих віком від 52 до 86 років (у середньому —  $69,7 \pm 8,3$  років) з ІМ. Хворі перебували на лікуванні у ВРІТ міського кардіологічного центру

Центральної міської клінічної лікарні м. Києва та ВРІТ ГВКГ МО України. У 16 (84,2%) хворих діагностовано ІМ із зубцем Q (трансмуральний або великовогнищевий ІМ) та у 3 (15,8%) — ІМ без зубця Q (дрібновогнищевий ІМ). В 63,2% випадків перебіг ІМ ускладнився розвитком гострої лівошлуночкової недостатності 2–4 класу за класифікацією Killip-Kimball [8]. У цих хворих під час ехокардіографічного дослідження на 1–2 добу перебування в стаціонарі виявили систолічну дисфункцію лівого шлуночка: фракція викиду (за методом L. Teicholz) [9] в середньому дорівнювала  $40,8 \pm 10,6\%$  (19–60%), кінцево-діастолічний об'єм —  $160,3 \pm 33,8$  мл (101–233 мл), передньозадній розмір порожнини лівого передсердя —  $3,9 \pm 0,4$  см (2,9–4,9 см).

В усіх хворих на 3-тю–9-ту добу (в середньому на  $3,9 \pm 0,6$  доби) перебування у ВРІТ на фоні стабільного загального стану за даними рентгенологічного обстеження діагностували ГП: у 7 (36,8%) хворих виявили мультилобарні однобічні або двобічні інфільтративні зміни, у 11 (57,8%) — правобічні нижньочасткові з незначним плевральним випотом (за даними УЗД плевральної порожнини). Гарячку спостерігали в 17 (89,5%) випадках, в усіх хворих температура тіла була у межах  $37\text{--}38^\circ\text{C}$ , частота дихання — до 24 на 1 хв. Усі хворі скаржилися на задишку при незначному фізичному навантаженні. У 17 (89,5%) пацієнтів відзначали помірний кашель, у 13 (68,4%) — з виділенням слизового мокротиння у незначній кількості, в 1 (5,3%) — мокротиння було гнійним та в 1 (5,3%) — з домішками крові. В 4 (20,1%) пацієнтів кашель був непродуктивний. У 16 (84,3%) хворих на ІМ із зубцем Q відзначали двобічні вологі хрипи та у 3 (15,7%) хворих на 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 вираження задишки, оцінювали характер кашлю, мокротиння, дані аускультатії. На момент госпіталізації, до початку антибактеріальної терапії та на 3-й день її проведення (за наявності показань — і в більш пізні терміни) усім 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 білірубину, креатиніну, активність трансаміназ, вміст сечовини). Контрольне рентгенологічне обстеження (рентгенографія органів грудної клітки) проводили після закінчення антибактеріальної терапії.

Таблиця

Динаміка симптомів у хворих в процесі антибактеріальної терапії (n=16)

| Симптом      | До лікування        | Дні від початку лікування |           |           |           |
|--------------|---------------------|---------------------------|-----------|-----------|-----------|
|              |                     | 3-й                       | 7-й       | 10-й      | 15-й      |
| Гарячка      | Кількість пацієнтів |                           |           |           |           |
|              | 14 (87,5%)          | —                         | —         | —         | —         |
| Задишка      | 16 (100%)           | 14 (87,5%)                | 7 (43,8%) | 3 (18,8%) | 3 (18,8%) |
| Кашель       | 15 (93,8%)          | 11 (68,8%)                | 6 (37,5%) | 5 (31,3%) | 1 (6,3%)  |
| Мокротиння   | 15 (93,8%)          | 10 (62,5%)                | 5 (31,3%) | 3 (18,8%) | —         |
| Вологі хрипи | 12 (75%)            | 12 (75%)                  | 7 (43,8%) | 2 (12,5%) | 1 (6,3%)  |
| Крепітація   | 3 (18,8%)           | 1 (6,3%)                  | —         | —         | —         |

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 ( $\times 100$ ). Кількісну оцінку мікробної популяції, яка вегетує в мокротинні, проводили за допомогою кількісного методу за Dixon та Miller (1965) в модифікації Л.Г. Сєліної (1980) шляхом засіву на відповідні щільні живильні середовища. Результати дослідження мокротиння вважали діагностично значущими у разі виявлення потенційного патогену в титрі не нижче  $10^6$  КУО/мл [4].

Усім хворим проводили традиційну терапію ІМ, яка включала антикоагулянти (гепарин або еноксапарин), антиагреганти (ацетилсаліцилова кислота), інгібітори ангіотензін-конвертуючого ферменту (каптоприл), нітрати (ізоксорбід динітрат), блокатори  $\beta$ -адренорецепторів (метопролол), діуретики (фуросемід) [9].

До отримання результатів бактеріологічного дослідження усім хворим на ГП емпірично призначали антибактеріальну терапію — внутрішньовенне введення ампіциліну/сульбактаму по 1,5 г 4 рази на добу та тобраміцину — 240 мг 1 раз на добу. Тривалість антибактеріальної терапії складала  $7,8 \pm 1,1$  дня.

Клінічну ефективність лікування оцінювали за комплексом показників клініко-рентгенологічного дослідження. Клінічно ефективним лікування вважали, якщо повністю зникли або значно зменшувалися 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 15 (78,9%) хворим. Виділили 24 штами: *S. pneumoniae* (у 3 хворих), *S. aureus* (у 5), *S. saprophyticus* (в 1), *S. agalactiae* (у 2), *E. coli* (у 3), *A. lwoffii* (у 2), *K. pneumoniae* (у 2), *K. oxytoca* (у 1), *C. freundii* (в 1), *M. catarrhalis* (у 1), *P. aeruginosa* (в 1), *H. influenzae* (у 2). Асоціацію збудників виявлено у 9 хворих: у 1 — *H. influenzae* та *S. aureus*, у 2 — *S. pneumoniae* та *K. pneumoniae*, в 1 — *S. aureus* та *M. catarrhalis*, у 1 — *S. pneumoniae* та *P. aeruginosa*, в 1 — *S. saprophyticus* та *E. coli*, у 1 — *S. agalactiae* та *A. lwoffii*, у 1 — *S. aureus* та *C. freundii*, у 1 — *S. aureus* та *E. coli*.

На 3–4 день лікування 3 хворих померли внаслідок прогресуючої серцевої недостатності зумовленої тяжким перебігом ІМ. У цих хворих ГП була підтверджена за результатами патологоанатомічного дослідження. Можливо припустити що виникнення ГП також сприяло летальному наслідку.

При мікробіологічному дослідженні крові у 2 пацієнтів виділили: *S. aureus*, який був чутливим до досліджуваних антибіотиків (відповідно до притаманної кожному препарату антимікробної активності). Лише у одного з 3 померлих із крові та мокротиння виділили метицилінорезистентний *S. aureus*.

Динаміка основних клінічних ознак у 16 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 подальшого 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 —  $(8,6 \pm 1,6) \cdot 10^9 / \text{л}$  та  $(9,2 \pm 1,8) \cdot 10^9 / \text{л}$ . На 3-й день антибактеріальної терапії в порівнянні з 1-м днем достовірно зменшилась кількість лейкоцитів — до  $(6,3 \pm 1,4) \cdot 10^9 / \text{л}$  та паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів — з  $8,7 \pm 1,8\%$  до  $3,7 \pm 1,6\%$ .

За даними рентгенологічного дослідження на 9–11-й день терапії в усіх 16 хворих відзначено значне зменшення інфільтративних змін та вираженості застійних явищ у легенях.

Хворі добре переносили лікування даними антибіотиками. Лише у 1 пацієнта не спостерігали типового для перебігу ІМ зниження активності трансаминаз в крові.

Аналіз динаміки клінічних та рентгенологічних даних свідчить, що застосування ампіциліну/сульбактаму у поєднанні з тобраміцином при лікуванні ГП, що виникла у хворих з ІМ, які перебували у ВРІТ, є високоефективним: у 84,2% випадків досягнуто позитивних результатів (покращання).

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Фещенко Ю. І.* Сучасні підходи до лікування хворих на пневмонію // Укр. хіміотерапевт. журн. — 1999. — № 1. — С. 4–8.
2. *Mandell L. A., Campbell G. D.* Nosocomial pneumonia guidelines. An international perspective // Chest. — 1998. — V. 113, № 3. — P. 188–93.
3. *Новиков Ю. К.* Госпитальные пневмонии // Рус. мед. журн. — 2000. — Т. 8, № 12. — С. 501–505.
4. *Перцева Т. О.* Нозокоміальна пневмонія // Укр. пульмонолог. журн. — 2002. — № 1. С. 4–8.
5. *Infections in a coronary care unit / W. A. Schandorf, R. B. Brown, M. Sands, D. Hosmer.* // Am. J. Cardiol. — 1985. — V. 56, № 12. — P. 757–759.
6. *Nosocomial infections in coronary care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System / M. J. Richards, J. R. Edwards, D. H. Culver R. P., Gaynes* // Am. J. Cardiol. — 1998. — V. 82, №6. — P. 789–793.
7. *Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System / M. J. Richards, J. R. Edwards, D. H. Culver R. P., Gaynes* // Crit. Care Med. — 1999. — V. 27, №5 — P. 853–854.
8. *Killip T., Kimball J.* Treatment of myocardial infarction in coronary care unit. A two year experience with 250 patients // Am. J. Cardiol. — 1967. — V. 20. — P. 457 — 464.
9. *Амосова Е. Н.* Клиническая кардиология — Киев: Здоров'я, 1998. — 238 с.
10. *Wesolowski S.* Ischemic heart disease hinders establishing diagnosis of usual interstitial pneumonia (UIP) // ERS Annual Congress Abstracts, 1999. — P. 76.
11. *Страчунский Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н.* (ред.) Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Москва: Боргес, 2002. — 384 с.
12. *Навашин С. В., Чучалин А. Г., Белоусов Ю. Б. и др.* Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых. — Москва, 1998. — 28 с.
13. *Синопальников А. И.* (n.d/1998) Антимикробная химиотерапия нозокомиальных пневмоний в ОИТ. <http://www.pharmacoepidemiology.ru/rus/confer/1998/sinopal.shtml> (5.08.2003)
14. *Руднов В. А.* Формуляр антимикробных средств для отделений реанимации и интенсивной терапии // Клини. микробиол. и антимикробная химиотерапия. — 1999 — №1, С. 68–75.
15. *Руднов В. А.* Выбор режимов антибактериальной терапии при нозокомиальных инфекциях в отделениях реанимации и интенсивной терапии // Consilium-medicum. — 2002 — экстравыпуск. — С. 3–5.
16. *Белобородов В. Б.* Проблема антибактериальной терапии инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии с позиций доказательной медицины. Consilium-medicum. — 2002 — №2. — С. 23–25

#### ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АМПІЦИЛІНУ/СУЛЬБАКТАМУ В ПОЄДНАННІ З ТОБРАМІЦИНОМ В ЛІКУВАННІ ГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ, ЩО ВИНИКЛА У ХВОРИХ З ІНФАРКТМ МІОКАРДА, ЯКІ ПЕРЕБУВАЛИ У ВІДДІЛЕННІ РЕАНІМАЦІЇ ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

*О. Я. Дзюблик, К. М. Амосова, О. О. Мухін,  
М. О. Москвичов, В. Г. Слабченко,  
Р. Є. Сухін, Н. В. Мельниченко,  
А. В. Саблін, Я. Ю. Мачерет*

#### Резюме

Результати проведених досліджень свідчать, що застосування ампіциліну/сульбактаму в поєднанні з тобраміцином (внутрішньовенне введення ампіциліну/сульбактаму в дозі 1,5 г 4 рази на добу 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 84,2% випадків досягнуто позитивних результатів (покращання).

#### EFFICACY OF AMPICILLIN/SULBACTAM AND TOBRAMYCIN COMBINATION IN TREATING NOSOCOMIAL PNEUMONIA IN PATIENTS ADMITTED TO CORONARY CARE UNIT DUE TO ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

*O. Ya. Dzyublik, K. M. Amosova, O. O. Mukhin,  
M. O. Moskvichev, V. G. Slabchenko, R. E. Sukhin,  
N. V. Melnichenko, A. V. Sablin, Ya. Yu. Macheret*

#### Summary

It has been shown, that combined regimen of antibacterial therapy with ampicillin/sulbactam and tobramycin (1.5 g of ampicillin/sulbactam IV 4 times a day and than 240 mg of tobramycin once a day per os during 7–10 days) was effective in patients with acute myocardial infarction, who developed nosocomial pneumonia after admitting to coronary care unit. As reported, in 84,2% of patients were revealed positive results.