

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РЕАНИМАТОЛОГИИ И РЕАБИЛИТОЛОГИИ»
НИИ ОБЩЕЙ РЕАНИМАТОЛОГИИ ИМ. В.А. НЕГОВСКОГО

А.Н. Кузовлев, В.В. Мороз, Н.А. Карпун, С.Е. Хорошилов,
С.Г. Половников, Е.А. Черневская

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ АНТИБИОТИКИ В РЕАНИМАТОЛОГИИ

Учебное пособие

МОСКВА – 2017

Ингаляционные антибиотики в реаниматологии.

Учебное пособие.

А.Н. Кузовлев, В.В. Мороз, Н.А. Карпун, С.Е. Хорошилов,
С.Г. Половников, Е.А. Черневская

Рецензенты:

Доктор медицинских наук, профессор Н.В. Белобородова

Доктор медицинских наук, профессор В.В. Лихванцев

Учебное пособие утверждено на заседании Ученого Совета НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР 29 ноября 2016 года, Протокол № 14. Учебное пособие для студентов, ординаторов, аспирантов и врачей.

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РЕАНИМАТОЛОГИИ И РЕАБИЛИТОЛОГИИ»
НИИ ОБЩЕЙ РЕАНИМАТОЛОГИИ ИМ. В.А. НЕГОВСКОГО

А.Н. Кузовлев, В.В. Мороз, Н.А. Карпун, С.Е. Хорошилов,
С.Г. Половников, Е.А. Черневская

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ АНТИБИОТИКИ В РЕАНИМАТОЛОГИИ

Учебное пособие

МОСКВА – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	стр. 4
Ингаляционные антибиотики в пульмонологии	стр. 5
Преимущества ингаляционных антибиотиков	стр. 6
Ингаляционные аминогликозиды	стр. 8
Ингаляционный колистин	стр. 10
Устройства для ингаляционной антибиотикотерапии	стр. 13
Идеальный ингаляционный антибиотик – возможно ли это?	стр. 16
Рекомендованный алгоритм применения ингаляционных антибиотиков	стр. 18
Заключение	стр. 19
Литература	стр. 20

Введение

Нозокомиальная пневмония (НП), связанная с проведением искусственной вентиляции легких (ИВЛ), – пневмония, развившаяся не ранее чем через 48 ч от момента интубации трахеи и начала проведения ИВЛ при отсутствии признаков легочной инфекции на момент интубации [1]. Это вторая по встречаемости нозокомиальная инфекция в отделениях реаниматологии и наиболее распространенная у пациентов на ИВЛ (9-27%). Около 50% антибиотиков, назначаемых в отделениях реаниматологии, используются для лечения НП. Атрибутивная летальность при НП составляет по данным различных исследований от 0 до 50% [1-6]. Высокая летальность при НП в большой степени связана с традиционным внутривенным введением антибиотиков (частота разрешения НП при данном варианте антибиотикотерапии составляет не более 60%, высока частота рецидивирования НП), а также широкой распространенностью полирезистентных штаммов грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [7-13].

Эффективная антибиотикотерапия НП требует достижения антибиотиком концентрации в ткани легких, превышающей минимальную подавляющую концентрацию (МПК) микроорганизма. Если фторхинолоны при внутривенном введении хорошо проникают в легкие, то большинство антибиотиков (бета-лактамы, колистин, аминогликозиды, гликопептиды) при внутривенном введении – крайне плохо [14]. Увеличение дозы антибиотика позволяет достичь его большей концентрации в легких, но сопряжено с риском побочных эффектов. Кроме того, у пациентов в критических состояниях фармакокинетика внутривенных антибиотиков значительно изменена и малопрогнозируема, что затрудняет адекватное дозирование внутривенных антибиотиков [15]. К сожалению, разработка принципиально новых эффективных антибиотиков в настоящее время затруднена по многим причинам (научные, экономические, юридические, организационные и др.) и

перспектив их создания в ближайшее время нет [7-9, 16]. Поэтому перспективным направлением антибиотикотерапии НП является использование ингаляционных антибиотиков (ИА) в качестве дополнения к системным.

Ингаляционный путь введения используется для лекарственных препаратов различных групп: антибиотиков, противогрибковых, противотуберкулезных, иммуносупрессоров, вакцин, интерферонов и др. По данным Ehrmann S. и соавт. 99% врачей отделений реаниматологии используют ингаляционный способ введения лекарственных препаратов, 43% из них применяют небулайзеры (55% - струйные, 44% ультразвуковые, 14% - небулайзеры с вибрирующей пластиной). Из опрошенных врачей 80% применяют ингаляционный колистин, а 30% проводят ингаляционную антибиотикотерапию как минимум раз в два месяца [11]. Ингаляционное применение антибиотиков колистина, тобрамицина, цефалоспоринов, амфотерицина В, пентамидина в профилактике и лечении инфекций легких у различных категорий больных используется уже более 50 лет.

Ингаляционные антибиотики в пульмонологии

Наибольший опыт использования ИА накоплен при лечении острой и хронической синегнойной инфекции у больных *муковисцидозом* и *bronхоэктатической болезнью*. Хроническая синегнойная инфекция при муковисцидозе ассоциирована с повышенной летальностью. *Ингаляционный тобрамицин* (ИТ), *колистин* (ИК) (50-75 мг 2-3 р/сут.), *азтреонам* (75 мг 3 р/сут курсами по 28 сут.) и другие антибиотики используются для продолжительного лечения инфекционных осложнений муковисцидоза в стационаре и амбулаторно. Доказана эффективность 28-дневного курса ИТ в эрадикации *Pseudomonas aeruginosa* у больных муковисцидозом (300 мг/сут., в течение 28 сут., затем перерыв на 28 сут.). Однако данные последнего мета-анализа показывают, что в настоящее время недостаточно доказательств

эффективности ИА для лечения обострений синегнойной инфекции при муковисцидозе. Кроме того, в последние годы у больных муковисцидозом увеличивается число резистентных к колистину и аминогликозидам штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, а также возрастает роль грамположительных кокков в развитии инфекционных осложнений. Значительные опасения также вызывает кумулятивная токсичность аминогликозидов при их курсовом применении у больных муковисцидозом [17-20]. В исследованиях по использованию ингаляционного тобрамицина при обострении бронхоэктатической болезни не было получено достоверных данных по его эффективности, и было зарегистрировано значительное количество осложнений [21]. В исследовании Rietmuller J. и соавт. использовали необычную методику ингаляционной антибиотикотерапии синегнойной инфекции при муковисцидозе: последовательно комбинировали ингаляционный томбрамицин (300 мг 2 р/сут.) и ингаляционный колистин (1 млн. ЕД 2 р/сут.). Данный алгоритм лечения был эффективен у 80,5% пациентов [22-23].

Преимущества ингаляционных антибиотиков

Ингаляционный путь введения антибиотиков обладает рядом несомненных преимуществ по сравнению с внутривенным: *доставка антибиотика непосредственно в очаг инфекции* (использование современных небулайзеров позволяет доставить 50-70% дозы ИА непосредственно в очаг инфекции); *достижение высоких концентраций антибиотика в мокроте*, которые значительно выше, чем после внутривенного введения, что особенно важно при лечении инфекций, вызванных полирезистентными штаммами и для предотвращения формирования резистентности (доказано в клинических и экспериментальных исследованиях) [21, 24-27]; *уменьшение риска развития системного токсического действия антибиотиков* вследствие минимальной

системной адсорбции антибиотика [21-29]. Низкие системные концентрации антибиотиков при ингаляционном введении позволяют избежать развития резистентных форм микроорганизмов [21, 30]. Имеются доказательные данные о том, что назначение ИА сопровождается снижением общего количества используемых у данного пациента системных антибиотиков, что важно для снижения антибиотикорезистентности микроорганизмов в стационаре и для формирования программ рациональной антибиотикотерапии [31-32].

В 70-80-е гг. были проведены первые исследования по изучению эффективности ингаляционного гентамицина, амикацина и тобрамицина при НП у реаниматологических пациентов, которые отличались малой выборкой и различным дизайном. В большинстве работ было показано разрешение НП при лечении ингаляционными аминогликозидами, однако максимально достоверные различия были получены при сравнении ИА с плацебо. Кроме того, во многих исследованиях был зарегистрирован значительный рост резистентности к аминогликозидам, что вызвало значительные опасения у исследователей и затормозило на несколько лет дальнейшие исследования по данной проблеме. В ряде более поздних работ и в большинстве современных исследований было доказано, что использование ингаляционных антибиотиков **не влияет на рост антибиотикорезистентности** [33-39].

Крупных рандомизированных многоцентровых исследований по ИА в лечении НП до настоящего времени не проводилось. Все исследования крайне гетерогенны по дизайну, вследствие чего в настоящее время Европейским обществом клинической микробиологии и инфекционных заболеваний не рекомендовано использовать ингаляционные антибиотики в клинической практике [40]. Напротив, в рекомендациях Американского общества инфекционных заболеваний (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 2016 г. отмечено, что при наличии чувствительности только к аминогликозидам или колистину предпочтительно проводить комбинированное лечение данными антибиотиками

(внутривенно+ингаляционно). Кроме того, в данных рекомендациях указано, что применять ингаляционные антибиотики целесообразно в тех ситуациях, когда нет клинического ответа на внутривенном режиме антибиотикотерапии. Данные мета-анализа IDSA показывают, что использование ингаляционных антибиотиков в качестве дополнения к системным увеличивает частоту разрешения НП (RR 1,29) без влияния на летальность (RR 0,84) или частоту развития побочных эффектов (RR 1,11) [41].

В Российских национальных рекомендациях “Нозокомиальная пневмония у взрослых” 2016 г. также отмечена целесообразность применения ингаляционных антибиотиков в качестве дополнения к системным. Отмечена важность соблюдения техники ингаляции антибиотиков и использования небулайзеров последнего поколения для увеличения доставки препарата в легкие. Кроме того, решение о назначении ингаляционной антибиотикотерапии должен принимать консилиум федеральной специализированной медицинской организации при условии наличия добровольного информированного согласия пациента или его законных представителей (Приказ Минздравсоцразвития России от 09.08.2005 г. №494 «О применении лекарственных средств у больных по жизненным показаниям») [1].

Наибольшее распространение в реаниматологии получил ингаляционный колистин и ингаляционные аминогликозиды вследствие их бактерицидного эффекта и доказанной безопасности при ингаляционном введении.

Ингаляционные аминогликозиды

В России зарегистрирована специальная лекарственная форма для ингаляционного введения тобрамицина. Необходимо отметить, что **аминогликозиды наиболее удобны для ингаляционного введения,**

поскольку они обладают бактерицидной активностью, зависимой от концентрации, когда создается высокая пиковая концентрация препарата в легких, но продолжительность его действия мала. Напротив, при внутривенном введении проникновение аминогликозидов в легкие минимальное (12% для гентамицина, 32% для тобрамицина; концентрация в мокроте менее 10^* МПК), а риск развития токсических эффектов высок [16-18, 42].

Аминогликозиды представляют собой полярные молекулы и очень плохо проникают в легочный эпителий при внутривенном введении (15-20% дозы). При ингаляционном применении тобрамицин преимущественно остается в дыхательных путях, не проникает через респираторный эпителий. Биодоступность тобрамицина зависит от техники ингаляции и состояния дыхательных путей. Через 10 мин после ингаляции 300 мг ИТ средняя концентрация тобрамицина в мокроте составляет 1237 мкг/г (35-7414 мкг/г). Через 2 ч после ингаляции концентрация тобрамицина составляет 14% от концентрации через 10 мин. Средняя сывороточная концентрация тобрамицина через 1 ч после ингаляции 300 мг ИТ у больных с муковисцидозом составляет 0,95 мкг/мл. Выводится тобрамицин преимущественно с мокротой, незначительная часть – путем клубочковой фильтрации, $T_{1/2}$ тобрамицина из сыворотки – примерно 2 ч. [24-25].

Czosnowski и соавт. [39] доказали, что использование ингаляционных антибиотиков позволяет достичь разрешения НП в 73% случаев, эрадикации возбудителя в 71% случаев. В ретроспективном исследовании Arnold H. и соавт. отмечена тенденция к более высокой выживаемости больных НП, которых лечили ингаляционным тобрамицином [43]. В исследовании Niederman и соавт. [44] была показана эффективность ингаляционного амикацина, который вводили с помощью экспериментального небулайзера 400 мг каждые 12 ч. или каждые 24 ч. Частота разрешения НП составила 50% при двукратном введении амикацина и 17% при однократном, частота побочных эффектов была минимальной. Le Conte и соавт. [45] показали, что

использование ингаляционного тобрамицина в качестве дополнения к внутривенным бета-лактамам позволяет сократить продолжительность ИВЛ. В ретроспективном исследовании Lu Q. и соавт. была зарегистрирована *сходная клиническая эффективность* системного и ингаляционного введения цефтазидима и амикацина, но меньшая частота формирования резистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в группе ИА. [46]. Та же группа исследователей показала сходную эффективность ингаляционного колистина и комбинации внутривенных бета-лактамов и аминогликозидов у больных НП, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* [47]. В данном исследовании не было показано формирования резистентности микроорганизмов на фоне ИА. Напротив, у 25% микроорганизмов на фоне лечения ИА повысилась чувствительность к антибиотикам, к которым они ранее были резистентны. В работе Ghannam D. и соавт. [48] было продемонстрировано, что в группе больных НП, которых лечили ингаляционными аминогликозидами, разрешение НП было более быстрым (у 81% больных по сравнению с 31% в группе внутривенных антибиотиков). Не было зарегистрировано случаев нефротоксичности в группе ингаляционных аминогликозидов. В нашем исследовании [49] было доказано, что применение ингаляционного тобрамицина в дозе 300 мг 2 р/сут эффективно в качестве дополнения к системной антибактериальной терапии при лечении ИВЛ-ассоциированной пневмонии, вызванной полирезистентными грамотрицательными возбудителями: данное модифицированное лечение способствует более быстрому разрешению пневмонии и более раннему переводу больных на самостоятельное дыхание.

Ингаляционный колистин

Полимиксин Е (колистин) был выделен из *Bacillus polymyxa* японским исследователем Коуата У. в 1949 г. Полимиксин Е (колистин) и полимиксин В отличаются по химической структуре. Эти антибиотики активно

применяли для лечения тяжелых грамотрицательных инфекций в 1950-70-е гг., затем их в основном использовали при муковисцидозе, а с начала 2000 г. снова вернулись к их использованию в реаниматологии в связи с ростом антибиотикорезистентности [50].

Колистин – наиболее сложный для ингаляционного введения антибиотик, поскольку он представляет собой пролекарство (колистиметат), которое для активации должно подвергнуться гидролизу. Именно данная форма препарата предпочтительна для ингаляционной антибиотикотерапии. Колистин является смесью циклических катионных пептидов, которые могут повреждать не только клетки микробов, но и клетки респираторного тракта и легких. Мишень для колистина – липополисахарид клеточной стенки бактерий [50]. Колистиметат натрия при внутривенном введении не обнаруживается ни в одном из сегментов легочной ткани в измеряемых концентрациях, поэтому для лечения НП препарат рекомендован только для ингаляционного введения [1].

В ретроспективном исследовании Doshi M. и соавт. было показано, что добавление ингаляционного колистина к внутривенному колистину ускоряет разрешение НП и снижает летальность при НП, вызванной полирезистентными грам-отрицательными микроорганизмами [36]. В исследовании Tumbarello M. и соавт. было показано, что использование ИК по сравнению с внутривенным способствует более быстрому разрешению НП и более раннему переводу больных на самостоятельное дыхание [35]. *Korbila I. и соавт.* доказали, что ИВЛ-ассоциированная НП быстрее разрешается при добавлении к внутривенному колистину ингаляционной формы антибиотика [33]. В работе Liu D. и соавт. была достигнута большая частота эрадикации возбудителя из мокроты и меньшая летальность при комбинировании ингаляционного и внутривенного колистина. Частота побочных эффектов в этом случае не возрастала [51-52]. В мета-анализе Valachis A. и соавт. было показано, что использование ИК вместе с внутривенным колистином сопровождается увеличением частоты

разрешения НП, эрадикации возбудителей из мокроты и снижением летальности, тогда как добавление ИК к другим системным антибиотикам не влияет на летальность [53]. В мета-анализе Floresci D. и соавт. были доказаны положительные клинические эффекты ингаляционного колистина, низкая частота нефро- и нейротоксичности, а также снижение летальности [54]. Напротив, в ретроспективном исследовании случай-контроль [Kofteridis D.](#) и соавт. не было отмечено клинической эффективности ингаляционного колистина при его добавлении к внутривенному колистину [55]. Аналогичные данные были получены в недавнем исследовании Demirdal T. и соавт. [56-57]. Сравнительные исследования ингаляционного тобрамицина и колистина проводились только у больных муковисцидозом на самостоятельном дыхании, что затрудняет использование полученных данных у реаниматологических больных с НП [58-59]. В нашем исследовании [60] была доказана эффективность ингаляционного колистина 2 млн. ЕД 3 р/сут. в качестве дополнения к системной антибактериальной терапии при лечении НП, вызванной полирезистентными грамотрицательными возбудителями: данное модифицированное лечение способствует более быстрому разрешению пневмонии, более раннему переводу пациентов на самостоятельное дыхание и сокращению сроков пребывания в отделении реаниматологии. В нашем исследовании не было найдено достоверных различий между ингаляционным тобрамицином и ингаляционным колистином по клиническим исходам.

Также в реаниматологии используются ингаляционные фторхинолоны, липосомальная форма аминогликозидов; азтреонам, комбинации ингаляционных антибиотиков (фосфомицин/тобрамицин, колистин/тобрамицин, ципрофлоксацин/колистин). Ингаляционный фосфомицин, обладающий антимикробной активностью как против грамотрицательных, так и против грамположительных микроорганизмов, рекомендовано комбинировать с другими антибиотиками во избежание быстрого развития резистентности к нему [20-35].

Использование ингаляционных цефалоспоринов или монобактамов подразумевает частые ингаляции вследствие фармакокинетических особенностей данных антибиотиков. Например, для эффективной ингаляционной терапии цефтазидимом необходимы ингаляции каждые 3 часа, что трудно выполнимо на практике [61]. Использование ингаляционной формы бета-лактамов нецелесообразно, поскольку их антимикробная активность зависит от времени, что требует частых ингаляций препарата (например, цефтазидим – каждые 3 ч). Карбапенемы при ингаляционном введении вызывают аллергии: исследование ингаляционной формы дорипенема было остановлено по данной причине в первой фазе [20-45, 61].

Устройства для ингаляционной антибиотикотерапии

Для проведения эффективной ингаляционной антибиотикотерапии необходимо использовать специальные ингаляционные формы препаратов и современные небулайзеры. Существуют небулайзеры ультразвуковые, струйные и с вибрирующей пластиной (mesh-небулайзеры). Из доступных в реаниматологической практике небулайзеров наибольшими преимуществами обладают небулайзеры с вибрирующей пластиной, в которых используется пьезо-эффект для генерации аэрозоля. Данный тип небулайзеров обеспечивает формирование капель аэрозоля размером 2.1 мкм и доставку до 70% дозы лекарственного препарата в легкие; температура аэрозоля не изменяется в процессе ингаляции, что минимизирует риск разрушения лекарственного препарата; поток аэрозоля оказывает минимальное влияние на параметры ИВЛ; при использовании данного типа небулайзеров можно продолжать увлажнение дыхательной смеси в контуре аппарата ИВЛ. Данный небулайзер проводит распыление препарата синхронизировано с фазой вдоха, требуется меньший объем лекарственного препарата для эффективной ингаляции [1-35]. Использование струйных или

ультразвуковых небулайзеров не позволяет достичь необходимого размера частиц. Было показано, что при ингаляции 300 мг тобрамицина через струйный небулайзер средняя концентрация антибиотика в мокроте была 900 мг/г, что значительно меньше, чем 25*МПК [30-40].

В настоящее время известно несколько специальных систем для доставки ингаляционных антибиотиков. Система PARI Investigational eFlow InlineNebulizer System может быть использована несколько раз у одного и того же больного, что дает возможность избежать размыкание контура между ингаляциями. Данный небулайзер представляет собой вибрирующую пластину из нержавеющей стали, которая расположена в потоке воздуха из аппарата ИВЛ и работает непрерывно. Система позволяет выполнять ингаляции амикацина и фосфомицина в комбинации в соотношении 5:2. В данном устройстве экспираторное колено контура играет роль резервуара для аэрозоля антибиотика в фазу выдоха. Размер частиц – изначально 2,8 нм, с последующим увеличением до 3,2 нм при приросте влажности. Время ингаляции 12 мин. Технические характеристики данного небулайзера были описаны в ряде исследований [62-64]. В настоящее время проводится исследование II фазы с использованием системы PARI. Система для ингаляции тобрамицина (TOBI®) в настоящее время исследуется в группе пациентов муковисцидозом [65].

Система для ингаляции амикацина (Amikacin Inhale) предназначена для введения специальной ингаляционной формы амикацина у пациентов НП и включает в себя специальную систему доставки препарата, которая обеспечивает синхронизацию ингаляции антибиотика с первыми 75% времени вдоха [66]. Данная система позволяет доставить 35-58% препарата до альвеол, в концентрации, значительно превышающей МПК [31]. При использовании Amikacin Inhale максимальные концентрации амикацина в сыворотке крови находились в безопасном диапазоне. В настоящее время проводится клиническое исследование III фазы данной системы.

Инстилляцией антибиотика через интубационную или трахеостомическую трубку неэффективна и не должна применяться.

Ингаляционные антибиотики не используются в качестве монотерапии без системных препаратов, так как степень их всасывания в кровь низка (2-4%) и недостаточна для лечения сопутствующих НП инфекций, а количество антибиотика, достигающего респираторной зоны легких, незначительно [1-13, 20-30, 32-40, 49]. Следует отметить, что нами описан клинический пример монотерапии НП ингаляционным тобрамицином с хорошим клиническим и микробиологическим эффектом у больной с тяжелой аллергической реакцией на системные антибиотики нескольких классов (синдром Лайела) [67].

В настоящее время нет достаточной доказательной базы для того, чтобы рекомендовать ингаляционные антибиотики в качестве профилактики развития НП в отделении реаниматологии. Но данная концепция является крайне привлекательной и патогенетически обоснованной: ингаляционные антибиотики теоретически позволяют уменьшить степень орофарингеальной колонизации и предотвратить развитие НП, или могут предотвратить переход нозокомиального трахеобронхита в НП [49-52].

Использование ИА связано с определенными проблемами:

- *недостаточное проникновения ИА в те зоны легких, в которых нарушена проходимость дыхательных путей, что особенно актуально при наличии сопутствующих обструктивных заболеваний легких;*
- *депонирование части дозы ИА в интубационной трубке и крупных дыхательных путях: это может играть защитную роль против формирования микробной биопленки;*
- *инактивация ИА ингибирующими веществами, содержащимися в мокроте: данный эффект наиболее выражен в отношении аминогликозидов;*

для преодоления инактивации необходимо превышение МПК в 25 раз, что достижимо при использовании современных небулайзеров;

- изменение физико-химических свойств ИА в процессе образования аэрозоля вследствие нагревания, охлаждения, вибрации: наиболее выражено при использовании струйных небулайзеров [2-12, 15-24, 30-32];

- *местное токсическое воздействие ИА*, которое чаще всего выражается в бронхоконстрикторном действии консервантов (этилендиаминтетраацетат, бензалкония хлорид) [61];

- *системные побочные эффекты ИА* – в ряде описаний клинических случаев были зарегистрированы примеры нефро- и ототоксичности при использовании ингаляционного тобрамицина; развитие системных побочных эффектов может быть связано с адсорбцией антибиотика в кровь, которая значительно увеличена при пневмонии по сравнению со здоровыми легкими [40-43];

- снижение информативности результатов микробиологического исследования мокроты на фоне лечения ИА: отсутствие микроорганизмов в мокроте не исключает их наличия в дистальных отделах дыхательных путей и ткани легких [43-44];

- загрязнение окружающей среды ИА, воздействие частиц антибиотика на медицинский персонал и других больных.

Во избежание данных эффектов необходимо соблюдать рекомендации по использованию небулайзера [45].

Идеальный ингаляционный антибиотик – возможно ли это?

Идеальный ингаляционный антибиотик должен обладать рядом характеристик [68]:

- Оптимальный химический состав препарата ингаляционного антибиотика. Внутривенные формы антибиотиков обычно содержат фенол и неоптимальны по осмолярности (менее 150 мОсм/л, более 1200 мОсм/л), что

вызывает раздражение дыхательных путей и бронхоспазм. Препарат для ингаляции должен быть стерильным и апиrogenным, рН в пределах 4,0-8,0, осмолярность 150-1200 мОсм/л. В настоящее время специальные ингаляционные формы препаратов существуют только для колистина, тобрамицина и азтреонама.

- Дозировка ингаляционного антибиотика: оптимальной считается такая доза препарата, которая обеспечивает концентрацию антибиотика в дистальных дыхательных путях, в 25 раз превышающую МПК микроорганизма.

- Ингаляция антибиотика должна производиться только с использованием современного эффективного небулайзера, который обеспечивает размер небул 1-5 мкм (в этом случае они могут достигнуть дистальных отделов дыхательных путей). Струйные небулайзеры не в состоянии обеспечить такой размер частиц. Наиболее оптимальны для ингаляции антибиотиков небулайзеры с вибрирующей пластиной или специальные коммерчески доступные комбинации данных небулайзеров и антибиотиков. Современные небулайзеры позволяют выполнять ингаляцию антибиотика синхронно с проводимой искусственной вентиляцией легких. В идеале небулайзер должен обеспечивать минимальные изменения в настройках аппарата ИВЛ при использовании небулайзера, а также эффективную ингаляцию антибиотика даже при наличии увлажнителя в контуре.

Рекомендованный алгоритм применения ингаляционных антибиотиков [1, 49]:

1. Оценить степень тяжести и этиологическую структуру НП: клинические, лабораторные и инструментальные признаки; шкала Clinical Pulmonary Infectious Score (CPIS); данные количественного микробиологического исследования мокроты.

2. Оценить наличие показаний к использованию ИА у данного больного. Ингаляционные антибиотики назначаются только на фоне лечения системными антибиотиками!

3. Оценить наличие противопоказаний и риск развития осложнений у данного больного.

4. Перед началом ингаляции антибиотика выполнить санацию трахеобронхиального дерева (санационный катетер, при необходимости – фибробронхоскопия), использовать муколитики (флуимуцил 300 мг в/в 1-2 р/сут.)

5. При высоком риске развития бронхоспазма у данного больного – *перед ингаляцией антибиотика и после нее* использовать бронходилататоры через небулайзер (ипратропия бромид 0,5 мг; беродуал 20 капель и др.). Также эффективна продленная инфузия эуфиллина 240 мг/сут.

6. Коррекция работы аппарата ИВЛ - использовать дыхательный контур без увлажнителя, снять фильтр-тепловлагообменник на время ингаляции, поместить его на клапан выдоха (для предотвращения обструкции клапана выдоха медикаментом); поместить небулайзер на аппарат ИВЛ в месте присоединения линии вдоха или на линию вдоха контура в 30 см от тройника (нужен специальный контур); использовать дыхательный объем около 500 мл (не меньше) для взрослых; обеспечить поток газа около 40 л/мин (более высокий поток хуже), соотношение вдоха к выдоху более 1/2; выключить потоковый триггер [1].

7. Подготовить стерильный небулайзер, включить его в дыхательный контур больного, заполнить лекарственным препаратом. Не следует смешивать раствор ИА для ингаляций с другими лекарственными препаратами. При работе с небулайзером следовать инструкциям производителя. Режим дозирования определяется инструкцией в препарату и Национальными рекомендациями [1].

8. Выполнить ингаляцию препарата через небулайзер: ингаляция проводится до тех пор, пока раствор ИА в небулайзере не закончится.

9. После завершения процедуры проверить остаточный объем препарата в небулайзере, удалить небулайзер из дыхательного контура, провести его обработку в соответствии с рекомендациями производителя. Следует уделять особое внимание дезинфекции небулайзера во избежание его колонизации нозокомиальной микрофлорой.

1. Установить фильтр-тепловлагообменник на Y-образный тройник, вернуть прежние настройки аппарата ИВЛ.

2. Продолжительность лечения ИА – нет доказательной базы по данному вопросу, необходимо руководствоваться клиническими данными и собственным опытом.

3. В процессе лечения и по завершении необходимо оценивать его эффективность (клинические, лабораторные и инструментальные признаки; шкала CPIS; данные количественного микробиологического исследования мокроты в динамике) и наличие побочных эффектов.

Заключение

Таким образом, ингаляционные антибиотики (прежде всего ингаляционный колистин и ингаляционные аминогликозиды) в качестве дополнения к системным антибиотикам при НП высокоэффективны и должны активно использоваться в реаниматологии. Требуются дальнейшие исследования в данном направлении, особенно в отношении применения

ингаляционных антибиотиков у различных категорий реаниматологических больных в качестве монотерапии, а также для профилактики развития НП у пациентов с нозокомиальным трахеобронхитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гельфанд Б.Р. (ред.) Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. М.: МИА; 2016: 176.

2. Beakaert M., Timsit J.F., Vansteelandt S., Depuydt P., Vésin A., Garrouste-Orgeas M., Decruyenaere J., Clec'h C., Azoulay E., Benoit D., Outcomerea Study Group. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: A reappraisal using causal analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184: 1133–1139.

3. Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Сундуков Д.В., Голубев М.А. Морфологическая характеристика легких при ингаляции липополисахарида и перфторана. *Общая реаниматология* 2015; 11(1): 6-13.

4. Мороз В.В., Кузовлев А.Н., Голубев А.М., Стец В.В., Половников С.Г. Респираторная поддержка в безопасном режиме при нозокомиальной пневмонии. *Общая реаниматология.* 2015; 11(2): 6-17.

5. Чучалин А.Г. (ред.) Респираторная медицина. Руководство. М:ГЭОТАР-Медиа; 2007: 757.

6. Valencia M., Torres A. Ventilator-associated pneumonia. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2009; 15(1): 30-35.

7. Chastre J, Wunderink R, Prokocimer P, Lee M, Kaniga K, Friedland I. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. *Crit Care Med.* 2008;36: 1089–1096.

8. Jenkins S, Fisher A, Peterson J, Nicholson S, Kaniga K. Meta-analysis of doripenem vs comparators in patients with *Pseudomonas* infections enrolled in four phase III efficacy and safety clinical trials. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:3029–36.

9. Kollef M, Chastre J, Clavel M, Restrepo M, Michiels B, Kaniga K, Cirillo I, Kimko H, Redman R. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*. 2012;16:R218.

10. Awad SS, Rodriguez AH, Chuang YC, Marjanek Z, Pareigis AJ, Reis G, Scheeren TWL, Sanchez AS, Zhou X, Saulay M, Engelhardt M. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocaril versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2014;59:51–61.

11. Flume P, VanDevanter D. Clinical applications of pulmonary delivery of antibiotics. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015;85:1–6.

12. Boucher H, Talbot G, Bradley J, Edwards J, Gilbert D, Rice L, Scheld M, Spellberg B, Bartlett J. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1–12.

13. Spellberg B, Bartlett J, Wunderink R, Gilbert DN. Novel approaches are needed to develop tomorrow's antibacterial therapies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:135–40.

14. Imberti R, Cusato M, Villani P, Carnevale L, Iotti G, Langer M, Regazzi M. Steady-state pharmacokinetics and BAL concentration of colistin in critically ill patients after IV colistin methanesulfonate administration. *Chest*. 2010;138:1333–9.

15. Smith B, Yogaratnam D, Levasseur-Franklin K, Forni A, Fong J. Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient. *Chest*. 2012;141:1327–36.

16. Spellberg B. The future of antibiotics. *Critical Care*. 2014; 18(3): 228.

17. Амелина Е.Л., Чучалин А.Г. Ингаляционный тобрамицин в лечении синегнойной инфекции у больных муковисцидозом. *Пульмонология* 2009; 5: 120-126.

18. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Соколов А.В. Эффективность и безопасность раствора тобрамицина для ингаляций в лечении синегнойной инфекции при муковисцидозе. Пульмонология 2010; 2: 114-119.

19. Капранов Н. И., Каширская Н. Ю., Родионович А. М., Амелина Е. Л., Чучалин А. Г., Гембицкая Т. Е., Черменский А. Г., Орлов А. В., Varoli G., Monici Preti P. Клиническое значение специальной аэрозольной формы тобрамицина в лечении хронического бронхолегочного процесса у больных муковисцидозом. Пульмонология 2008; 3: 20-26.

20. Смелая Т.В., Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М., Белопольская О.Б., Сальникова Л.Е. Молекулярно-генетические маркеры нозокомиальной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома. Общая реаниматология 2015; 11(3): С. 24-38.

21. Dhand R. The role of aerosolized antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2007;52:866–84.

22. Riethmüller J., Herrmann G., Graepler-Mainka U., Hellwig D., Heuer H., Heyder S., Köster H., Kinder B., Kröger K., Paul K., Poplawska K., Melichar V., Smaczny C., Mellies U. Sequential Inhalational Tobramycin-Colistin-Combination in CF-Patients with Chronic P. Aeruginosa Colonization - an Observational Study *Cell Physiol Biochem*. 2016;39(3):1141-51.

23. Aksamit T, Bandel TJ, Criollo M, De Soya A, Elborn JS, Operschall E, Polverino E, Roth K, Winthrop KL, Wilson R. The RESPIRE trials: Two phase III, randomized, multicentre, placebo-controlled trials of Ciprofloxacin Dry Powder for Inhalation (Ciprofloxacin DPI) in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Contemp Clin Trials*. 2017 Jul;58:78-85.

24. Ioannidou E., Siempos I., Falagas M. Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 60(6): 1216-1226.

25. Hudson R., Olson B. Inhaled antibiotics for Gram-negative respiratory infections. *Future Med Chem*. 2011; 3(13): 1663-1677.

26. Le J., Ashley E.D., Neuhauser M.M., Brown J., Gentry C., Klepser M.E. et al. Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: application of guideline criteria. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2010; 30(6): 562-584.
27. Goldstein I, Wallet F, Nicolas-Robin A, Ferrari F, Marquette C-H, Rouby J-J, the Experimental Intensive Care Unit Study Group. Lung deposition and efficiency of nebulized amikacin during *Escherichia coli* pneumonia in ventilated piglets. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1375–81.
28. Weers, J. Inhaled antimicrobial therapy - barriers to effective treatment. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2015, 85, 24–43.
29. Lu Q., Yang J., Liu Z., Gutierrez C., Aymard G., Rouby J., Nebulized Antibiotics Study Group. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184(1): 106-115.
30. Drlica K, Zhao X. Mutant selection window hypothesis updated. *Clin Infect Dis.* 2007;44: 681–688.
31. Niederman M, Chastre J, Corkery K, Fink J, Luyt C-E, Sanchez Garcia M. BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia. *Intensive Care Med.* 2012; 38:263–271.
32. Chastre J, Luyt C-E. Optimising the duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir Rev.* 2007;16: 40–44.
33. Korbila I., Michalopoulos A., Rafailidis P.I., Nikita D., Samonis G., Falagas M.E. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2010; 16(8): 1230-1236.
34. Michalopoulos A., Papadakis E. Inhaled anti-infective agents: emphasis on colistin. *Infection* 2010; 38(2): 81-88.
35. Tumbarello M., De Pascale G., Treccarichi E., De Martino S., Bello G., Maviglia R. Et al. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the

outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria. *Chest*. 2013;144(6): 1768-75.

36. Doshi N., Cook C., Mount K., Stawicki S., Frazee E., Personett H. et al. Adjunctive aerosolized colistin for multi-drug resistant gram-negative pneumonia in the critically ill: a retrospective study. *BMC Anesthesiol*. 2013; 13(1): 45.

37. Hallal A., Cohn S., Namias N. Aerosolized tobramycin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Surg Infect (Larchmt)* 2007;8(1): 73–82.

38. Mohr A., Sifri Z., Horng H. Use of aerosolized aminoglycosides in the treatment of gram-negative ventilator-associated pneumonia. *Surg Infect (Larchmt)* 2007; 8(3): 349–357.

39. Czosnowski Q.A., Wood G.C., Magnotti L.J., Croce M.A., Swanson J.M., Boucher B.A., Fabian T.C. Adjunctive aerosolized antibiotics for treatment of ventilator-associated pneumonia. *Pharmacotherapy*. 2009 Sep; 29(9): 1054-1060.

40. Rello J, Solé-Lleonart C, Rouby J, Chastre J, Blot S, Poulakou G, Luyt C, Riera J, Palmer L, Pereira J, Felton T, Dhanani J, Bassetti M, Welte T, Roberts J. Use of Nebulized Antimicrobials for the Treatment of Respiratory Infections in Invasively Mechanically Ventilated Adults: A Position Paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect*. 2017; Apr 13. pii: S1198-743X(17)30219-7. d

41. Kalil A., Metersky M., Klompas M., Muscedere J., Sweeney D., Palmer L., Napolitano L., O'Grady N., Bartlett J., Carratalà J., El Solh A., Ewig S., Fey P., File T., Restrepo M., Roberts J., Waterer G., Cruse P., Knight S., Brozek J. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(5): 575-82.

42. Palmer L.B. Aerosolized antibiotics in the intensive care unit. *Clin. Chest Med.* 2011; 32(3): 559-574. d

43. Arnold H., Sawyer A., Kollef M. Use of Adjunctive aerosolized antimicrobial therapy in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Respir. Care.* 2012; 57(8): 1226-1233

44. Niederman MS, Chastre J, Corkery K, Fink JB, Luyt CE, García MS Bay41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia. *Intensive Care Med* 2012; 38:263–271.

45. Le Conte P., Potel G., Clementi E., Legras A., Villers D., Bironneau E., Cousson J., Baron D. Administration of tobramycin aerosols in patients with nosocomial pneumonia: A preliminary study. *Presse Med* 2000;29:76–78.

46. Lu Q., Yang J., Liu Z., Gutierrez C., Aymard G., Rouby J.J.; Nebulized Antibiotics Study Group. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184(1): 106-115.

47. Lu Q., Luo R., Bodin L., Yang J., Zahr N., Aubry A., Golmard J.L., Rouby J.J.; Nebulized Antibiotics Study Group. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology* 2012; 117:1335–1347.

48. 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.

49. А.Н. Кузовлев, В.В. Мороз, А.М. Голубев, С.Г. Половников
Ингаляционный тобрамицин в лечении ИВЛ-ассоциированной пневмонии.
Клиническая фармакология и терапия 2014; 23(4): 52-58.

50. Gurjar M. Colistin for lung infection: an update. *Journal of Intensive Care*, 2015; 3(1):3.

51. Liu D., Zhang J., Liu H., Zhu Y., Qu J. Intravenous combined with aerosolised polymyxin versus intravenous polymyxin alone in the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2015; 46(6): 603-609.

52. Rattanaumpawan 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): 2645–2649.

53. Valachis A., Samonis G., Kofteridis D. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med*. 2015; 43(3): 527-533.

54. Florescu D., Qiu F., McCartan M., Mindru C., Fey P., Kalil A. What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression. *Clin Infect Dis*. 2012; 54: 670–680.

55. Kofteridis D., Alexopoulou C., Valachis A., Maraki S., Dimopoulou D., Georgopoulos D., Samonis G. Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Clin Infect Dis*. 2010; 51(11): 1238-1244.

56. Demirdal T., Sari U., Nemli S. Is inhaled colistin beneficial in ventilator associated pneumonia or nosocomial pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*? *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2016; 15: 11.

57. Abdellatif S¹, Trifi A², Daly F¹, Mahjoub K¹, Nasri R¹, Ben Lakhel S. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial. *Ann Intensive Care*. 2016 Dec;6(1):26. doi

58. Le J., Ashley E.D., Neuhauser M.M., Brown J., Gentry C., Klepser M.E., Marr A.M., Schiller D., Schwiesow J.N., Tice S., VandenBussche

H.L., Wood G.C. Society of Infectious Diseases Pharmacists Aerosolized Antimicrobials Task Force. Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: application of guideline criteria. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2010; 30(6): 562-584.

59. Migiyama Y¹, Hirosako S¹, Tokunaga K¹, Migiyama E¹, Tashiro T¹, Sagishima K², Kamohara H², Kinoshita Y², Kohroggi H Aerosolized tobramycin for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017 Apr 24.

60. Кузовлев А.Н., Шабанов А.К., Голубев А.М., Мороз В.В. Оценка эффективности ингаляционного колистина при нозокомиальной пневмонии. *Общая реаниматология*. 2017; 13(6) – 60-74.

61. Arnold H., Sawyer A., Kollef M. Use of Adjunctive aerosolized antimicrobial therapy in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Respir. Care*. 2012; 57(8): 1226-1233.

62. Montgomery A, Rhomberg P, Abuan T, Walters K, Flamm R. Amikacin/fosfomycin at a five-to-two ratio: characterization of mutation rates in microbial strains causing ventilator-associated pneumonia and interactions with commonly used antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:3707–13.

63. Montgomery A, Rhomberg P, Abuan T, Walters K, Flamm R. Potentiation effects of amikacin and fosfomycin against selected amikacin-nonsusceptible Gram-negative respiratory tract pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:3714–9.

64. Montgomery A, Vallance S, Abuan T, Tservistas M, Davies A. A randomized double-blind placebo-controlled dose-escalation Phase 1 study of aerosolized amikacin and fosfomycin delivered via the PARI Investigational eFlow® Inline Nebulizer System in mechanically ventilated patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2014;27:441–8.

65. Hallal A, Cohn S, Namias N, Habib F, Baracco G, Manning R, Crookes B, Schulman C. Aerosolized tobramycin in the treatment of ventilator associated pneumonia: a pilot study. *Surg Infect (Larchmt)*. 2007;8:73–81.

66. Kadrichu N, Corkery K, Dang T, Challoner P. Performance of amikacin inhale: impact of supplemental oxygen and device orientation. *Crit Care*. 2015;19(Suppl 1):P120.

67. Esposito S¹, Rosazza C¹, Sciarrabba CS¹, Principi N Inhaled Antibiotic Therapy for the Treatment of Upper Respiratory Tract Infections. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2017 Feb;30(1):14-19.

68. Bassetti M, Luyt CE, Nicolau DP, Pugin J Characteristics of an ideal nebulized antibiotic for the treatment of pneumonia in the intubated patient. Characteristics of an ideal nebulized antibiotic for the treatment of pneumonia in the intubated patient. *Ann Intensive Care*. 2016 Dec;6(1):35.