***Ибрагимов Н.К., Анашкина Е.О., Авезова С.Ю., Джелилов А.Р., Хамзаев Б.М.***

# ЭМПИРИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОСТРОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

Ташкентская медицинская академия

Контактные данные: Анашкина Е.О.:тел. +99890 9798629

ВАП - Вентилятор-ассоциированная пневмония
ЧМТ - Черепно-мозговая травма
ОРИТ - Отделение реанимации и интенсивной терапии
ЦНС - Центральная нервная система
ТА - Трахеальный аспират
БАЛ - Бронхоальвеолярный лаваж
ОНМК - Острое нарушение мозгового кровообращения

Применение Ультрапима в комбинации с Амикацином у 25 больных с вентилятор-ассоциированной пневмонией привело к сокращению летальности по сравнению с комбинацией Левомака с Амикацином. Также реже возникла необходимость замены антибактериальных препаратов по сравнению с терапией Левомак с Амикацином.

Ультрапим Амикацин комбинацияси 25 вентиляторассоциациялашган пневмония билан огриган беморларда Левомак Амикацин билан терапияга нисбатан лателыюсть кискаришига олиб келди. Шунингдек, Левомак Амикацин билан комбинация терапияга нисбатан антибиотикотерапияни узгартиришга б^лган эхтиёжини камайтирди.

Treatment of 25 ventilator-associated pneumonia caseswith Ultrapim and Amikacyn combination resulted in reduction of lethality in comparison with Levomac/Amicacyn. Cases of inefficiencyand antibiotic change necessity were more uncommon than in second group.

Ключевые слова: Вентилятор-ассоциированная пневмония; госпитальная пневмония; антибактериальная терапия; Цефепим; Ультрапим; Левомак; Левофлоксацин;

**Актуальность темы.** За последние годы достигнут значительный прогресс в терапии пациентов с синдромом острой ишемии мозга. Расширен арсенал средств, используемых для нейропротекции. Хирургическая тактика широко используется не только при травматических повреждениях ЦНС, но и при геморрагических и ишемических инсультах. Несмотря на отдельные успехи, смертность пациентов с этим синдромом остается чрезвычайно высокой, достигая 10-25% [9] Синдром ишемии головного мозга, развившийся в результате травм, поражает зачастую наиболее экономически активную часть населения, приводя к летальному исходу или к глубокой инвалидности пациентов молодого возраста. По данным ВОЗ, смертность от ЧМТ находится на первом месте в структуре смертности у лиц до 45 лет [9]. ОНМК остаются на втором месте в структуре общей смертности населения, уступая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям. На фоне успехов терапии подобных больных растет роль инфекционных осложнений. Длительность нахождения пациентов в ОРИТ, инва- зивность диагностических и лечебных мероприятий, широкое применение антбиотиков в амбулатории, стационарах и особенно ОРИТ обуславливают особую роль госпитальных инфекций в течении синдрома острой ишемии мозга. Среди всех тельства на головном мозге (77%). Структура оперативных вмешательств:

- Наложение фрезевого отверстия. Удаление инсульт-гематомы 9 (24%)

- Трепанационная резекция черепа. Удаление инфекционных осложнений инфекции нижних дыхательных путей являются наиболее частым осложнением в ОРИТ, составляя 40%. Частота развития пневмонии у пациентов с синдромом острой ишемии мозга составляет от 2 до 30 % [5]. Вентилятор- ассоциированная пневмония является независимым фактором риска смертельного исхода. Развитие пневмонии у пациентов с синдромом острой ишемии мозга до двух раз увеличивает смертность [2], а также длительность пребывания в ОРИТ. Исходя из вышеизложенного, очевидна важность разработки эффективных способов лечения ВАП.

**Цель исследования.** Улучшить результаты лечения вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов с синдромом острой ишемии мозга путем оптимизации эмпирической антибактериальной терапии.

**Материал и методы.** За период с декабря 2011 года по август 2013 г. под наблюдением находилось 48 пациентов старше 18 лет, перенесших синдром острой ишемии головного мозга и находившихся в условиях ОРИТ 1,2 и 3 клиники ТМА. Причинами развития синдрома явились ЧМТ - 32 пациента (67%), ОНМК по геморрагическому типу - 16 (33%). У 37 больных были выполнены экстренные и экстренные отсроченные оперативные вмеша

контузионного очага, с или без внутримозговой гематомой 22 (59%)

- Трепанационная резекция черепа. Удаление субдуральной/эпидуральной гематомы 6 (16%)

Из них у 8 больных помимо нейрохирургической

операции проводилась операция травматологического профиля.

Все пациенты получали стандартный режим антибиотикопрофилактики: цефтриаксон 1 г 2 раз в сутки, в/в.

В остром периоде проводилась комплексная интенсивная терапия, которая включала: нейропротекцию, поддержание витальных функций (ИВЛ, контроль АД температуры тела), препаратов, оказывающих влияние на гемостаз, симптоматических средств.

Перевод на самостоятельное дыхание проводился в зависимости от течения основного нейрохирургического заболевания в сроки от 7 до 46 дней.

Набор пациентов проводился последовательно.

Критерии включения пациента в исследование: диагностированная ВАП. Диагностика осуществлялась по по критериям Committee of Disease Control of USA(CDC) от 2011 года: Новый или растущий персистирующий инфильтрат, либо консолидация очагов, либо кавитация на рентгенограмме, плюс один из клинических критериев: Лихорадка выше 38° С, и/или лейкопения <4000 или лейкоцитоз >12000 х $10^{л}$З, плюс 2 дополнительных критерия: Появление гнойной мокроты, изменение характера или увеличение количества мокроты, возрастающая потребность в санации ТБД; Начало или усугубление кашля, появление одышки или тахипноэ; Хрипы или жесткое дыхание; Ухудшение обмена газов: падение PaO2, PaO2/FiO2 <240, возрастание потребности в кислороде.

Также диагноз обязательно подтверждал-сярезультатами бактериологического исследования.

Забор материала на бактериологическое исследование осуществлялся при помощи бронхоальвеолярного лаважа (BAL) и при помощи трахеальной аспирации.

**Критерии исключения:** аллергические реакции на аминогликозиды в анамнезе, сопутствующая острая инфекция другой локализации, крайне тяжелое состояние пациента с прогнозируемой летальностью в течение суток. В исследование не включены пациенты, у которых пневмония была диагностирована ранее 48 часов от начала ИВЛ.

При развитии ИВЛ- ассоциированной пневмонии проводилась рандомизация пациентов в 2 группы по стартовой антибиотикоте- рапии: Группа А - цефепим (ультрапим) 2 г 2 раза в сутки, в/в + амикацин 500 мг 1 раз в сутки - 25 пациентов. Группа В - левофлоксацин (Левомак) 500 мг 2 раза в сутки, в/в, в комбинации с амикацином 500 мг 1 раз в сутки, в/в - 23 пациента.

При отсутствии клинического эффекта либо при отсутствии чувствительности по данным бактериологического исследования проводилась замена антибиотиков.

Оценка эффективности терапии проводилась по шкале CPIS (Клиническая шкала легочных инфекций), включающей клинические показатели: нормализация числа лейкоцитов, температуры тела, исчезновение инфильтратов на рентгенограмме, насыщение крови кислородом; по длительности антибиотикотерапии в течение 28 дней со дня выставления диагноза ВАП и по экономическому эффекту. Данные были обработаны методами вариационной статистики.

**Результаты исследования.** Основные характеристики изучаемых групп (пол, возраст, характер основной патологии, характер и тип выполненной операции) представлены в Таблице 1.

Пациенты были сравнимы по полу, возрасту, основной патологии и характеристикам оперативного вмешательства.

В обеих группах пневмония развивалась в среднем на 4 сутки после перевода на ИВЛ.

Выявлена этиология ВАЛ при посеве трахеальных аспиратов и промывных вод альвеолярного лаважа.

Структура возбудителей ВАП не отличалась статистически достоверно в группах А и В.

При анализе основных характеристик острого периода (длительность ИВЛ, пребывания в ОРИТ, общая длительность госпитализации) группы пациентов, получавших ультрапим в комбинации с амикацином и левомак в комбинации с амикацином, достоверно не различались (см. Таблицу 3).

Общая летальность среди пациентов обеих групп составила 33% (16 из 48). Выявлена тенденция к снижению летальности у пациентов, принимавших ультрапим в комбинации с амикацином (7 из 25, 28%) по сравнению с пациентами, получавших левомак плюс амикацин (9 из 23, 39%). Изучаемые группы исходно были сравнимы по степени тяжести, согласно балльной оценке по шкале APACHE П. Изменения степени тяжести на фоне проводимой терапии представлены на Рис 1.

*Таблица I*

**Основные характеристики пациентов, включенных в исследование**

| **Характеристики** | **Основной режим антибиотикотерапии** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Ультрапим + Амикацин | | Левомак + Амикацин | |
| | (п=25) | | (п=23) | |
| Возраст, лет | 48,9+12 | | 46,2+9,7 | |
| Пол, абс. число (%) | | | | |
| • мужской, | 15(75%) | | 14(61%) | |
| • женский | 5(25%) | | 6(39%) | |
| Основная патология, абс.число (%): | | Оперировано | | Оперировано |
| • Ушиб головного мозга тяжелой степени | 11 (44%) | 9 (82%) | 9 (39%) | 7 (78%) |
| • Внутричерепная гематома (эпи-, субдуральная, субарахноидальная гематома) | ( 2(8%) | 2(100%) | 4(17%) | 4(100%) |
| • ОНМК по геморрагическому типу | 10(40%) | 6(60%) | 6 (26%) | 3 (50%) |
| • Ушиб головного мозга в сочетании с внутричерепной гематомой | 2(8%) | 2(100) | 4(17) | 4(100) |
| Длительность оперативного вмешательства | | 40±8 | | 37 ±6 |
| Срок развития пневмонии, сутки | | 4 | | 4 |

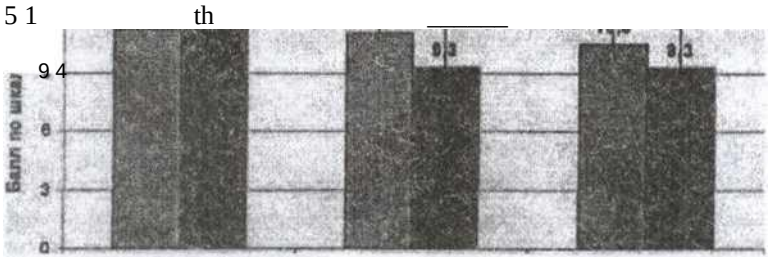
*Таблица 2* **Видовой состав микроорганизмов, выделенных при исследовании БАЛ и эндотрахеальных аспиратов у пациентов с ИВЛ-ассоциированной пневмонией (абс.число, %)**

| **БАЛ (п=22)** | **Эндотрахеальные аспираты (п=26)** |
|---|---|
| Klebsiella pneumoniae -4 (18%) | Klebsiella pneumoniae -*8 (31%)* |
| Staphylococcus haemolyticus - 7 (27%) | Staphylococcus haemolyticus - 5 (23%) |
| Pseudomonas aeruginosa -3 (14%) | Pseudomonas aeruginosa -3(12%) |
| Proteus spp 2 (9%) | Proteus — 1(4%) |
| Enterobacter spp -8 (36 %) | Enterobacter spp 7(27%) |

*Таблица 3*

**Течение основной патологии в сравниваемых группах**

| **Длительность** | **Ультрапим плюс Амикацин (п=25)** | **Левомак плюс Амикацин (п=23)** |
|---|---|---|
| - ИВЛ, часы | 191 | 217 |
| - пребывания в ОРИТ, дни | И,9 | 13,8 |
| - госпитализации, дни | 17,7 | 19,2 |




Левомак + Амикацин Ультрапим + Амикацин

**Рис.1. Динамика степени тяжести состояния пациентов (в баллах по шкале APACHE II)**

Динамика показателя степени тяжести по APACHE II при назначении Ультрапима в комбинации с Амикацином и комбинации Ле- вомака и Амикацина достоверно не различались, в тоже время у пациентов, получавших Ультрапим в комбинации с Амикацином, отмечались более низкие показатели тяжести состояния на 4-5 сутки и 10-14 сутки терапии.

Оценка клинической эффективности проведенной антибактериальной терапии

Оценка клинической эффективности проводилась согласно следующим критериям: выздоровление, улучшение, без динамики, ухудшение, невозможно оценить (см. Табл. 4). Положительная динамика клинической картины пневмонии (выздоровление, улучшение состояния) наблюдалась в у 6 из 23 пациентов (26%) пациентов, получавших Левомак + Амикацин, и в большем проценте случаев (13 из 25 (55%)) у пациентов, которым назначались Ультрапим + Амикацин (p<0,05).

Смена антибактериальной терапии в сравниваемых группах проводилась с неодинаковой частотой: у 16 из 23 (69%) пациентов, получавших Левомак + Амикацин, и у 12 из 25 (48%) пациентов, получавших Ультрапим + Амикацин.

*Таблица 4*

**Клиническая эффективность сравниваемых режимов антибиотикотерапии**

| Критерии эффективности | Ультрапим + Амикацин (n=25) | Левомак + Амикацин (n=23) |
|---|---|---|
| **Выздоровление** | **7 (28%)** | **4 (17%)** |
| **Улучшение** | **6 (24%)** | **3 (13%)** |
| Без динамики | 4(16%) | 7 (30%) |
| Ухудшение | 6 (24%) | 5 (22%) |
| Невозможно оценить | 2 (8%) | 4(17%) |

Обсуждение. Полученные нами данные в целом не противоречат опубликованным ранее литературным источникам. В работах [1,2,10] приводятся схожие данные относительно этиологии ВАП, однако мы показали большую распространенность Staph. Haemolyticus, En- terobacter. spp. и относительно меньшую встречаемость Pseudomonas aeruginosa. Известно, что спектр возбудителей госпитальных пневмоний значительно различается между отделениями, что диктует необходимость создания локальных бактериологических карт и подбора эмпирической терапии на их основе [2,6]. Практически это осложняется тем, что большинство возбудителей показывает высокую чувствительность и к фторхинолонам, и к цефалоспоринам 4 поколения, а клинический эффект не всегда соответствует чувствительности, определенной в лаборатории. Чувствительность бактериологического исследования даже для промывных вод бронхоальвеолярного лаважа составляет 73 ± 18%,, специфичность - 82 ± 19% [3,4,7]. Следовательно, решить вопрос об оптимальной эмпирической терапии возможно лишь при помощи клинических испытаний. Мы провели рандомизированное клиническое испытание двух режимов антибиотикотерапии. По таким характеристикам, как длительность ИВЛ, длительность нахождения в ОРИТ и госпитализации между двумя группами не было выявлено достоверной разницы. По показателям летальности Выявлена тенденция к снижению летальности у пациентов, принимавших ультрапим в комбинации с амикацином (7 из 25, 28%) по сравнению с пациентами, получавших левомак плюс амикацин (9 из 23, 39%).

Динамика показателя степени тяжести по APACHE II при назначении Ультрапима в комбинации с Амикацином и комбинации Ле- вомака и Амикацина достоверно не различались, в тоже время у пациентов, получавших Ультрапим в комбинации с Амикацином, отмечались более низкие показатели тяжести состояния на 4-5 сутки и 10-14 сутки терапии. Положительная динамика клинической картины пневмонии (выздоровление, улучшение состояния) наблюдалась в у 6 из 23 пациентов (26%) пациентов, получавших Левомак + Амикацин, и в большем проценте случаев (13 из 25 (55%)) у пациентов, которым назначались Ультрапим + Амикацин (p<0,05).

**Выводы**

Применение комбинации препаратов Це- фепим + Амикацин повышает эффективность лечения ВАП по сравнению с комбинацией Левофлоксацин + Амикацин и достоверно снижает летальность у данной категории больных.

**Литература**

L.David R.P. The Microbiology of Ventilator-Associated Pneumonia // Respiratory care. - 2005. - V. 50. - P. 6-24. 2. Nie- dermanM. S.,Craven D. E., et al Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia //American Thoracic Society Documents. - 2004. - V. 1. - P. 1-29. 3. Pesci A, Majori M, Caminati A Bronchoalveolar lavage in intensive care units// Monaldl Arch Chest Dis. - 2004. - V. 61 (1). - P. 39-43. 4. Pugin J., Auckenthaler R., Mili N., et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic blind broncho-alveolar lavage fluid // Am Rev Respir Dis. - 1991. - V. 9. - P. 1121-1266. 5. Rello J., Diaz E. Pneumonia in intensive care unit// Crit Care Med. - 2003. - V. 31 (10). - P. 2544-2551. 6. Sandiumenge A., Diaz E., Bodi M. et al. Treatment of ventilator- associated pneumonia: a patient-based approach based on the rules of "The Tarragona strategy"// Intensive Care Med. - 2003. -V. 29. - P. 876-883. 7. Torres A., El-Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-Vincent J-L. Ventilator-associated pneumonia//! Hospital Infection. - 2004. - V. 57. - P. 272-280. www.who.int/ru/ 8. Чучалин А.Г., Синопальников А.И. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия. - 2005. - Т. 7. - С. 64-89.