

От редакции

Уважаемые читатели!

В статье В.Б.Белобородова и В.А.Синикина «Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких: антибактериальная терапия короткими курсами», опубликованной в журнале *Consilium Medicum*, 2017, №3 найдены опечатки и технические ошибки. В связи с этим приносим глубочайшие извинения авторам и публикуем исправленный вариант статьи.

Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких: антибактериальная терапия короткими курсами

В.Б.Белобородов[✉], В.А.Синикин

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1
✉vb_beloborodov@mail.ru

Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких, является одной из актуальных проблем интенсивной терапии, вследствие высокой распространенности, недостаточной эффективности лечения, дополнительных затрат, связанных с удлинением пребывания в отделениях реанимации и стационаре. Антибактериальная терапия достоверно снижает летальность и затраты при условии адекватности по спектру и оптимальности по продолжительности. Настоящий аналитический обзор посвящен обсуждению проблемы оптимальной продолжительности антибактериальной терапии.

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония, резистентность, антибактериальная терапия, карбапенемы, эффективность и безопасность.

Для цитирования: Белобородов В.Б., Синикин В.А. Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких: антибактериальная терапия короткими курсами. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (7.1. Хирургия): 75–80.

REVIEW

Ventilator-associated pneumonia: antibacterial therapy with short courses

V.B.Beloborodov[✉], V.A.Sinikin

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1
✉vb_beloborodov@mail.ru

Abstract

Ventilator-associated pneumonia is one of the current problems of intensive care due to high prevalence, insufficient treatment effectiveness, additional costs associated with lengthening stay in the intensive care unit and inpatient. Antibiotic therapy significantly reduces mortality and costs, provided that it is adequate in spectrum and optimality for duration. This analytical review is devoted to the discussion of the optimal duration of antibiotic therapy.

Key words: nosocomial pneumonia, resistance, antibacterial therapy, carbapenems, efficiency and safety.

For citation: Beloborodov V.B., Sinikin V.A. Ventilator-associated pneumonia: antibacterial therapy with short courses. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (7.1. Surgery): 75–80.

Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких (НПивл), является наиболее частым видом инфекции у пациентов в критических состояниях, достоверно повышает риск летального исхода, часто вызвана резистентной флорой (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) и требует значительных материальных затрат, связанных с применением антибиотиков [1, 2]. Опубликованы рекомендации, в которых определены основные вопросы диагностики, лечения и профилактики НПивл [3, 4, 5]. Широко обсуждаются различные аспекты антибактериальной терапии НПивл, что связано с появлением новых антимикробных препаратов, сложностью, многокомпонентностью, актуальностью проблемы на стыке фундаментальной и прикладной науки, этических, гуманитарных и клинических интересов.

Антибиотики и резистентность

Детерминанты резистентности к антибиотикам имелись в геноме бактерий миллионы лет назад [6, 7]. Метагеномный анализ ДНК из образцов, имеющих возраст более 30 тыс. лет, обнаружил коллекцию генов, кодирующих резистентность к β-лактамам, тетрациклинам и гликопептидам, близкую к генам бактерий – возбудителей нозокомиальных инфекций. Появление и распространение резистентных штаммов при антибактериальной терапии (АБТ) происходит в результате селекции небольшой их части, обладающей природной резистентностью и присутствующей в любой микробиоте. Именно при применении антибиотиков происходит реализация их преимуществ в резистентности перед чувствительной флорой. В отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) этот феномен

связан не столько с количеством инфицированных локусов, сколько с количеством бактерий в микробиоте пищеварительного тракта. До начала АБТ в организме имеется огромное количество бактерий, что создает оптимальные условия для быстрой селекции резистентных микробов. Даже если бактерия не является возбудителем инфекции, она может легко передавать гены резистентности другим бактериям с помощью конъюгации (прямого обмена ДНК) или плазмид (внехромосомной генетической информации). Недавно было показано, что короткий курс имипенема у пациентов ОРИТ приводит к достоверному возрастанию носительства резистентных к имипенему грамотрицательных бактерий [8]. Риск появления таких бактерий возрастал в 5,9 раза у пациентов, получавших лечение имипенемом в течение 1–3 дней по сравнению с контролем и в 7,8 раза – при более продолжительном лечении. Эти данные указывают на существенное влияние на резистентность не только продолжительного, но и кратковременного назначения антибиотиков.

Имеется непосредственная связь между потреблением антибиотиков и выделением резистентной флоры при инфекциях у животных и человека [9–14]. Доказана селекция резистентных стрептококков полости рта при назначении здоровым лицам макролидов в течение 7 сут [15]. Селективное давление приводит к резистентности бактерий в результате изменения проницаемости микробной стенки, целенаправленного выведения – эффлюкса, нарушения цели связывания антибиотиков, распространения генов резистентности [16]. Многие антибиотики в очень низкой концентрации не способны убивать чувствительные бактерии, но вызывают образование биологически активных соединений кислорода, способных повреждать бактериальную ДНК, увеличивая генетическую вариабельность микробов [17]. Способность к селекции резистентных штаммов *P. aeruginosa* при применении антисептических антибиотиков достоверно установлена [18, 19]. Риск неэффективности эмпирического режима АБТ напрямую связан с вероятностью селекции резистентности в результате предшествующего применения антибиотиков. Этот фактор используют при стратификации групп пациентов с высокой вероятностью наличия резистентной флоры (например, *P. aeruginosa*) и разработке клинических рекомендаций по АБТ [3, 20].

Имеются описания вспышек инфекций, вызванных резистентными к карбапенемам бактериями, после применения разных классов антибиотиков. Установлена взаимосвязь между предшествующей антимикробной терапией и продукцией карбапенемаз у бактерий. При 4-летнем изучении 102 пациентов среди множества изученных показателей только предшествующая АБТ была связана с выделением резистентных к карбапенемам энтеробактерий [21]. В 26-месячном исследовании *Klebsiella pneumoniae* продуцентов β-лактамаз расширенного спектра, резистентных (96 штаммов) и чувствительных (55 штаммов) к карбапенемам, факторами появления резистентных штаммов были факт применения и продолжительность АБТ [22]. Применение комбинаций β-лактамаз/ингибитор β-лактамазы или фторхинолон/карбапенем также приводило к появлению возбудителей – продуцентов карбапенемаз. Эти данные согласуются с предшествующими о том, что нет определенного класса антибиотиков, который преимущественно приводит к продукции карбапенемаз. Гораздо чаще интенсивность и продолжительность применения антибиотиков является самым важным условием появления бактерий, способных к продукции карбапенемаз.

Стратификация пациентов и выбор антибиотиков

Вероятно, наиболее важной проблемой лечения инфекций, вызванных полирезистентными грамотрицательными

ми возбудителями, является соблюдение баланса между эффективностью и экологичностью. Доказано, что задержка назначения антибиотика приводит к повышению летальности [23, 24]. Поэтому рекомендуется назначение терапии максимально широкого спектра для подавления всех вероятных возбудителей, результатом чего является коллатеральное повреждение – селекция резистентных бактерий [25].

На выбор антибиотика оказывают влияние три основных фактора: особенности пациента, факторы риска инфекции определенным возбудителем, тяжесть заболевания. Из демографических факторов обычно учитывают пожилой возраст, наличие нескольких сопутствующих заболеваний, определяющих сниженные резервные возможности и высокую летальность. Контакт с системой здравоохранения является важным фактором, влияющим на выбор антибиотиков широкого спектра, так как, например, предшествующая госпитализация повышает риск инфекции, вызванной резистентной флорой, приобретенной в госпитальных условиях. Инвазивные процедуры, даже проведенные в амбулаторных условиях, повышают вероятность колонизации полирезистентной флорой, которая является предрасполагающим фактором к инфекции, вызванной этим микробом. Локальные микробиологические данные имеют чрезвычайно важное значение в плане предсказания типа резистентности, который может иметь возбудитель нозокомиальной инфекции. Однако важно учитывать, что локальные данные чувствительности флоры могут различаться в разных отделениях одной и той же больницы. В условиях быстрого распространения резистентности необходимо помнить об актуальности информации: данные антибиотикограмм, полученных ранее, могут не отражать последних тенденций. Очень важной является информация о предшествующем применении антибиотиков, которая позволяет оценить риск элиминации нормальной флоры и вероятные механизмы резистентности. Не имеется однозначного толкования термина «недавняя АБТ», в большинстве случаев это обозначает предшествующие 90 дней.

Вторым по важности элементом стратификации пациентов при выборе АБТ является вероятный тип микроба, например, учет риска инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, уже используется во многих клинических рекомендациях [4, 5, 20]. Из всех переменных, влияющих на стратификацию пациентов в категорию, которой необходим режим, активный против полирезистентных бактерий, тяжесть состояния может быть наиболее важной. Если тяжесть состояния увеличивается, во избежание стартовой ошибки режима требуется активность против большинства вероятных механизмов резистентности бактерий.

После обзора, доказывающего роль карбапенемов как препаратов выбора лечения инфекций, вызванных продуцентами β-лактамаз расширенного спектра (ESBL), этот класс антибиотиков рассматривается в качестве 1-й линии [26]. Суть этой рекомендации заключается в том, что продуценты ESBL часто оказываются резистентными к фторхинолонам и аминогликозидам, так как механизмы резистентности к этим классам антибиотиков часто переносятся той же самой плазмидой, которая несет генетические элементы, определяющие продукцию ESBL. Парадоксально, что карбапенемы, будучи β-лактамами, оказываются стабильными к гидролизу ESBL. Опубликован обзор 6 проспективных исследований пациентов с ангиогенными инфекциями, вызванными *Escherichia coli* – продуцентами ESBL [27]. Результаты показали, что амоксициллин/клавуланат и пиперацillin/тазобактам являются альтернативой карбапенемам в лечении пациентов с ангиогенными инфекциями, вызванными *E. coli* – продуцентами ESBL, только в том случае, если они активны *in vitro*. Однако вариабельность чувствительности продуцентов ESBL к комбинации β-лактамаз/ингиби-

Таблица 1. *In vitro* активность имипенема, меропенема и дорипенема против 169 клинических штаммов *P. aeruginosa* – возбудителей первого эпизода НПивл [31]

Карбапенем	МПК, мг/л			%		
	Разброс показателей	50%*	90%	S**	I***	R****
Имипенем	0,25 →32	2	>32	61	2	36
Меропенем	0,032 →32	0,38	>32	65	13	22
Дорипенем	0,023 →32	0,25	8	70	15	15

* $p < 0,0001$. Friedman test для глобального сравнения трех карбапенемов и Wilcoxon test для сравнения: имипенема и меропенема, имипенема и дорипенема, меропенема и дорипенема; **количество в процентах имипенем-, меропенем- и дорипенем-чувствительных (S) штаммов, МПК=4, 2, 1 мг/л соответственно; ***количество в процентах имипенем-, меропенем- и дорипенем-промежуточно-чувствительных (I) штаммов, МПК=4–8, 2–8, 1–4 мг/л соответственно; ****количество в процентах имипенем-, меропенем- и дорипенем-резистентных (R) штаммов, МПК=8, 8, 4 мг/л соответственно.

Таблица 2. Результаты последующего наблюдения (28-е сутки) пациентов с НПивл, пролеченных антибиотиками в течение 8 и 15 сут [38]

Показатель	Количество/всего, %		Достоверность различий в группах (90% доверительный интервал)
	8 сут, количество	15 сут, количество	
Суперинфекция или рецидив НПивл, вызванный неферментирующими грамотрицательными микробами	26/64 (40,6)	16/63 (25,4)	15,2 (3,9–26,6)
Суперинфекция НПивл (новый возбудитель)	13/64 (20,3)	8/63 (12,7)	7,6 (1,1–14,2)
Рецидив НПивл (старый возбудитель)	21/64 (32,8)	12/63 (19,0)	13,8 (7,8–19,7)

тор β -лактамаз ограничивает их применение в качестве эмпирической терапии тяжелых инфекций до получения данных антибиотикограммы. Кроме того, не доказана равная клиническая эффективность пиперациллина/тазобактама и карбапенемов, так как летальность к 14-м суткам оказалась выше в 1,9 раза у пациентов, получавших эмпирически пиперациллин/тазобактам [28]. В недавнем обзоре нашли подтверждение 3 клинические ситуации, при которых комбинация β -лактама/ингибитор β -лактамаз может заменить карбапенем в лечении инфекций, вызванных продуцентами ESBL: уроинфекции (в том числе с бактериемией); другие инфекции – при очень высоком уровне чувствительности *in vitro*; если возможна адекватная санация источника инфекции [29].

В ретроспективном исследовании мономикробной бактериемии, вызванной продуцентами ESBL, проведено сравнение цефепима, если он оказывался чувствительным *in vitro*, и карбапенема [30]. У пациентов, получавших цефепим, чаще выявлялась неэффективность лечения, при этом число выживших пациентов также было ниже. На основании этих наблюдений авторы делают вывод о меньшей эффективности цефепима в режиме эмпирической терапии по сравнению с карбапенемом в лечении бактериемии, вызванной штаммами, чувствительными к цефепиму и продукции ESBL.

Карбапенемы и их особенности

Карбапенемы обладают бактерицидной активностью против грамотрицательных бактерий – наиболее частых возбудителей нозокомиальной пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких – НПивл (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, энтеробактерии – продуценты ESBL). Именно поэтому они рекомендуются для эмпирической терапии НПивл у пациентов, которым проводится продолжительная (более 5 сут) искусственная вентиляция легких (ИВЛ) или имеются факторы риска инфекции, вызванной полирезистентными возбудителями [3–5]. В 2014 г. были опубликованы результаты крупного сравнительного исследования карбапенемов для лечения НПивл, вызванной *P. aeruginosa* [31]. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) дорипенема оказались самыми низкими, что подтвердило наиболее высокую природную активность среди изученных карбапенемов (табл. 1). При сравнении карбапене-

мов оказалось, что количество чувствительных штаммов к дорипенему было самым большим, а резистентных – самым низким. Рецидивы НПивл наблюдались: у 13 (41%) из 32 получавших имипенем, у 6 (25%) из 24 – меропенем и 7 (22%) из 32 – дорипенем ($p=0,15$). Погибли: 15 (47%) из 32 пациентов, получавших имипенем, 6 (25%) из 24 – меропенем и 7 (22%) из 32 – дорипенем ($p=0,07$). Независимыми факторами летального исхода были: наличие острого респираторного синдрома в начале НПивл, высокая оценка по шкале SOFA и необходимость продолжения ИВЛ на 7-е сутки лечения, инфекция, вызванная штаммом с изменившейся чувствительностью (чувствительность штамма в первом образце и появление промежуточной чувствительности или резистентности при втором посеве). Среди 16 штаммов, утративших чувствительность к имипенему, меропенем оставался активным против 1, а дорипенем – против 2. Однако ни один штамм, резистентный к меропенему или дорипенему, не демонстрировал чувствительности к имипенему. Таким образом, результаты проспективного обсервационного исследования показали, что активность карбапенемов против возбудителей НПивл *P. aeruginosa* убывает в следующем порядке: дорипенем, меропенем, имипенем. Около 40% возбудителей имели промежуточную чувствительность или были резистентными. Факторами, непосредственно связанными с резистентностью к карбапенемам, были: применение карбапенемов в предшествующие 15 дней и продолжительность ИВЛ. При оценке штаммов возбудителей рецидива НПивл было показано, что 64% из них были те же самые, что и возбудители первого эпизода, в 1/3 случаев НПивл была вызвана новым возбудителем. Резистентность к карбапенемам развивалась вне зависимости от примененного карбапенема (имипенем, меропенем, дорипенем).

Дорипенем является последним из вышедших в клиническую практику карбапенемов, по сравнению с другими карбапенемами он имеет наиболее высокую активность *in vitro* против *P. aeruginosa*, в меньшей степени способствует селекции резистентности в экспериментальных условиях [32–35]. При сравнении дорипенема и имипенема у пациентов с НПивл доказана равная эффективность, а в подгруппах более тяжелых (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II – APACHE II) и старших пациентов эффективность дорипенема была

выше [36]. Эффективность дорипенема в дозе 500 мг оказалась не ниже препаратов сравнения в рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с нозокомиальной пневмонией, включая НПивл, при продолжительности лечения 7–14 дней, основанной на динамике состояния пациентов и решении лечащих врачей [32, 33]. При проведении фармакокинетического/фармакодинамического моделирования, основанного на клинических данных, показано, что 4-часовая инфузия 1 г дорипенема позволяла достигать целевых концентраций (выше МПК) и поддерживать достаточную концентрацию (выше МПК) свободного антибиотика для подавления большинства грамотрицательных возбудителей (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), в отличие от дозы 500 мг [34, 35]. Эти данные послужили обоснованием для проведения сравнительного исследования дорипенема в дозе 1 г (4-часовая инфузия) через 8 ч в течение 7 дней и имипенема в дозе 1 г (1-часовая инфузия) через 8 ч в течение 10 дней для лечения «поздней» НПивл. Возможность применения 7-дневного курса лечения дорипенемом авторы обосновали результатами регистрационных исследований дорипенема у пациентов с нозокомиальной пневмонией и данными более ранней публикации о равной эффективности АБТ продолжительностью 8 и 15 сут при лечении НПивл [36–38].

Необходимо более подробно остановиться на дизайне и результатах указанных исследований. Сравнение дорипенема (500 мг 1-часовая инфузия через 8 ч) и пиперациллина/тазобактама (4,5 г 30-минутная инфузия через 6 ч) в течение 7–14 суток применялось для лечения нозокомиальной пневмонии у пациентов без ИВЛ или «ранней» НПивл (менее 5 суток ИВЛ), т.е. у других категорий пациентов по сравнению с указанными выше [37]. В другом исследовании проведено сравнение дорипенема (500 мг 4-часовая инфузия через 8 ч) и имипенема (500 мг 30-минутная инфузия через 6 ч или 1000 мг 60-минутная инфузия через 8 ч) в течение 7–14 дней у пациентов с «ранней» или «поздней» НПивл, т.е. других режимов дозирования и с только частично соответствующей планируемому исследованию группой пациентов [36]. Таким образом, ни в одном из двух представленных исследований не предполагалось ограничиваться 7-суточной терапией дорипенемом, и по их результатам невозможно прогнозировать достаточность 7-суточной терапии. В третьем исследовании проведено сравнение 8- и 15-суточной терапии разными антибиотиками (исключая дорипенем) НПивл, и получены данные, частично представленные в табл. 2 [38]. В целом по результатам исследования нужно согласиться с авторами, что применение 8-суточного режима АБТ имеет право на существование, так как не было получено достоверных различий в летальности пациентов, получавших 8-суточный и 15-суточный режим АБТ. Однако возникновение рецидивов и новых эпизодов пневмонии более чем у 50% пациентов, пролеченных 8 сут, по сравнению с примерно 30% пациентов с 15-суточной АБТ заставляет более критично выделять группы пациентов, у которых сокращение продолжительности АБТ можно считать рациональным. Еще более печальная картина в отношении неферментирующей флоры, которая оказалась возбудителем НПивл у 2/3 исследованных пациентов. Хорошо известно, что эрадикация из дыхательных путей неферментирующих грамотрицательных бактерий, особенно *P. aeruginosa*, является непростой задачей, именно это обстоятельство создает опасность неэффективности АБТ и возникновения рецидивов – появления признаков пневмонии и выделение того же самого микроба с такой же или более высокой резистентностью. Взятые вместе результаты трех указанных исследований, на наш взгляд, не позволяют однозначно обосновать сокращение лечения до 7 сут.

Вопросы, требующие дальнейшего уточнения

Основной целью применения коротких курсов АБТ при лечении НПивл является снижение вероятности побочных событий, связанных с применением антибиотиков, и профилактика роста резистентности. У пациентов с подтвержденной микробиологически НПивл 7-дневный курс дорипенема приводил к снижению эффективности лечения (недостоверно) и повышению летальности (недостоверно) по сравнению с 10-суточным применением имипенема [39]. При проведении математического моделирования был получен статистически достоверный более высокий риск 28-суточной летальности у пациентов, получивших более короткий курс лечения НПивл, вызванной *P. aeruginosa*. Это наблюдалось, несмотря на оптимизацию фармакокинетических показателей с помощью продленной инфузии антибиотика [40, 41].

Эти данные отличались от полученных ранее о безопасности и эффективности коротких курсов АБТ НПивл. Важность выбора подходящего антибиотика для стартовой АБТ НПивл уже была показана ранее [42]. Тогда же было показано, что укорочение АБТ ($8,6 \pm 5,1$ и $14,8 \pm 8,1$ дня, $p < 0,001$) не сопровождалось возникновением рецидивов инфекции. В последующем исследовании было показано, что включение клинического фармаколога в группу исследователей позволило за счет исключения пациентов с подозрением на наличие НПивл еще больше сократить продолжительность лечения ($6,0 \pm 4,9$ и $8,0 \pm 5,6$ дня, $p = 0,001$) [43]. Не было различий по вторичным результатам лечения (рецидив НПивл, госпитальная летальность, продолжительность лечения в стационаре). Однако нужно отметить, что в этом исследовании число пациентов с НПивл, вызванной неферментирующими грамотрицательными возбудителями, было незначительным, а показатели госпитальной летальности в обеих группах – достаточно высокими (32,0 и 37,1%, $p = 0,357$). В нескольких исследованиях для ограничения продолжительности АБТ НПивл с успехом использовали оценку по шкале CPIS или уровню прокальцитонина в плазме крови [44–46].

Во многих исследованиях имеются указания на то, что короткие курсы АБТ НПивл в определенных обстоятельствах могут не иметь преимуществ, особенно при инфекциях, вызванных неферментирующей флорой. В ретроспективном исследовании 154 пациентов с НПивл, вызванной неферментирующей флорой, были 27 пациентов, пролеченных в течение 3–8 ($6,4 \pm 0,3$) сут, и 127 – получавших антибиотики большее число дней ($17,1 \pm 0,7$ дня). Достоверных различий получено не было, но имелась тенденция к более высокой летальности (22 и 14%, $p = 0,38$) у пациентов, получавших короткие курсы лечения [47]. Другие исследователи для успешного лечения инфекций, вызванных резистентной грамотрицательной флорой, рекомендовали АБТ продолжительностью 10–14 дней. Это обосновывалось высокой вероятностью неадекватного режима эмпирической терапии, необходимостью его коррекции на 2–3-и сутки лечения после получения микробиологических данных и соответствующего увеличения продолжительности лечения [48, 49].

Еще одним важным условием эффективности АБТ является обоснованное дозирование антибиотиков, что особенно актуально для пациентов в критических состояниях [50, 51]. Неправильное дозирование антибиотиков (цефтобипрол, тигециклин) приводило к статистически достоверному возрастанию неэффективности и летальности по сравнению с правильно дозированными препаратами сравнения. В двух метаанализах было показано, что продленная инфузия β -лактамов антибиотиков приводит к тем же клиническим результатам, что и такая же или более высокая доза при обычном введении [52, 53]. При исследовании соотношения концентрации дорипенема в жидкости, омывающей дыхательный эпителий, и плазме у здоро-

вых добровольцев были получены такие же результаты, как и в отношении других карбапенемов. Было доказано, что преимущество имеет доза 1 г, а не 500 мг, вводимая с помощью 4-часовой инфузии. Однако необходимо подчеркнуть, что это заключение было сделано на основании исследования, проведенного у здоровых лиц [54].

Популяционный анализ показателей фармакокинетики дорипенема был сделан на основании клинических данных пациентов с НПивл [39]. Была доказана высокая вероятность достижения основных фармакокинетических показателей, включая пациентов с клиренсом креатинина выше нормального, приводящего к более быстрому выведению β-лактамовых антибиотиков. Не было выявлено связи между клиническим исходом и уровнем МПК возбудителей внутри этой популяции. Уровень дорипенема в плазме исследовали на 2–3-й день лечения, когда взаимосвязи между применением антибиотика и исходом были наиболее определенными по сравнению с исследованиями в конечных точках лечения. Обнаружено, что в группах, получавших дорипенем 7 сут и имипенем – 10 сут, клиническая эффективность и летальность не изменялись с возрастанием МПК (снижения чувствительности *in vitro*) возбудителей, что указывало на другие причины различий в прогнозируемых исходах. Среднее распределение оценки по CPIS в первые 7 сут лечения было одинаковым и становилось ниже в группе получавших дорипенем после его отмены. Это является указанием на то, что продолжительность АБТ, а не свойства антибиотика, оказывала определяющее влияние на исход.

Другим важным фактором снижения эффективности лечения может быть недостижение целевых концентраций антибиотика при 4-часовой инфузии по сравнению с обычным введением карбапенемов [55, 56]. Растянутая во времени инфузия разовой дозы антибиотика в условиях возрастания объема распределения и ускоренного выведения антибиотика у пациентов в критических состояниях может привести к снижению клиренса микробов и негативному влиянию на результат лечения. В обзоре фармакокинетики β-лактамовых антибиотиков у пациентов в критическом состоянии показано, что период полувыведения β-лактамов и время превышения МПК оказались плохо прогнозируемыми, особенно у пациентов с нормальной функцией почек [57]. В двух исследованиях было показано, что высокий уровень клиренса креатинина у пациентов в критических состояниях может указывать на высокую вероятность субтерапевтической концентрации β-лактамов [58, 59]. Одной из мер профилактики этой проблемы является применение нагрузочной дозы дорипенема, способствующей повышению концентрации препарата и достижению фармакокинетических целей даже в условиях высокого клиренса [57, 59]. Наиболее надежным перспективным выходом из данной ситуации является проведение индивидуального лекарственного мониторинга и коррекции дозы на основании реальной концентрации антибиотика в крови на начальном этапе АБТ.

Заключение

Оптимизация применения антибиотиков может осуществляться несколькими методами: правильным выбором подходящего антибиотика, своевременным введением, правильной дозировкой с учетом особенностей распределения в условиях критических состояний, высокой активностью против вероятного возбудителя, преодолением основных механизмов резистентности и многими другими. Все эти факторы необходимо учитывать при назначении антибиотиков. Однако другая сторона этой проблемы – индивидуальная и экологическая безопасность АБТ – требует разумного сокращения продолжительности АБТ. Современные данные клинических исследований остаются недостаточными для создания рекомендаций по

продолжительности лечения разных инфекций, вызванных резистентной флорой. Тем не менее любая попытка обоснованного сокращения продолжительности АБТ должна приветствоваться, но при этом быть клинически обоснованной.

Литература/References

- Kollef MH: Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA* 1993; 270: 1965–70.
- Vincent JL, Rello J, Marshall et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302: 2323–9.
- American Thoracic Society Infectious Diseases Society of America: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388–416.
- Rotstein C, Evans G, Born A et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008; 19: 19–53.
- Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковскии Б.З. и др. Нозокомиальная пневмония у взрослых (Национальные рекомендации). Под ред. А.Г. Чучалина, Б.Р. Гельфанда. *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия*. 2009; 11 (2): 100–38. / Avdeev S.N., Beloborodov V.B., Belotserkovskii B.Z. et al. *Nozokomialnaia pnevmonia u vzroslykh (Natsionalnye rekomendatsii)*. Pod red. A.G.Chuchalina, B.R.Gelfanda. *Klin. mikrobiologiya i antimikrob. khimioterapiya*. 2009; 11 (2): 100–38. [in Russian]
- Barlow M, Hall BG. Phylogenetic analysis shows that the OXA beta-lactamase genes have been on plasmids for millions of years. *J Mol Evol* 2002; 55: 314–21.
- D'Costa VM, King CE, Kalan L et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 2011; 477: 457–61.
- Armand-Lefevre L, Angebault C, Barbier F et al. Emergence of imipenem-resistant Gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1488–95.
- Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 13.
- Meyer E, Gastmeier P, Deja M, Schwab F. Antibiotic consumption and resistance: data from Europe and Germany. *Int J Med Microbiol* 2013; 303: 388–95.
- Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15 (Suppl. 3): 12–5.
- Goossens H, Ferech M, Vander SR, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579–87.
- Laxminarayan R, Duse A, Wattal C et al. Antibiotic resistance – the need for global solutions. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 1057–98.
- Garcia-Migura L, Hendriksen RS, Fraile L, Aarestrup FM. Antimicrobial resistance of zoonotic and commensal bacteria in Europe: the missing link between consumption and resistance in veterinary medicine. *Vet Microbiol* 2014; 170: 1–9.
- Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2007; 369: 482–90.
- Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis* 2003; 36: S11–23.
- Rodriguez-Rojas A, Rodriguez-Beltran J, Couce A, Blazquez J. Antibiotics and antibiotic resistance: a bitter fight against evolution. *Int J Med Microbiol* 2013; 303: 293–7.
- Paramythiotou E, Lucet JC, Timsit JF et al. Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units: role of antibiotics with antipseudomonal activity. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 670–7.
- Carmeli Y, Lidji SK, Shabtai E et al. The effects of group 1 versus group 2 carbapenems on imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: an ecological study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 70: 367–72.
- Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 133–64.
- Patel N, Harrington S, Dihmess A et al. Clinical epidemiology of carbapenem-intermediate or -resistant Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1600–8.
- Kritsotakis EI, Tsioutis C, Roubelaki M et al. Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum-β-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in hospitalized patients: results of a double case-control study. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1383–91.
- Kumar A, Haery C, Paladugu B et al. The duration of hypotension before the initiation of antibiotic treatment is a critical determinant of survival in a murine model of *Escherichia coli* septic shock: association with serum lactate and inflammatory cytokine levels. *J Infect Dis* 2006; 193: 251–8.

24. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014; 42: 1749–55.
25. Paterson DL. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (Suppl. 4): S341–5.
26. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 657–86.
27. Rodríguez-Bano J, Navarro MD, Retamar P et al. Beta-Lactam/beta-lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 167–74.
28. Tamma PD, Han JH, Rock C et al. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum beta-lactamase bacteremia. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1319–25.
29. Harris PN, Tambyah PA, Paterson DL. Beta-lactam and beta-lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options? *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 475–85.
30. Lee NY, Lee CC, Huang WH et al. Cefepime therapy for monomicrobial bacteremia caused by cefepime-susceptible extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: MIC matters. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 488–95.
31. Luyt CE, Aubry A, Lu Q et al. Imipenem, Meropenem, or Doripenem To Treat Patients with *Pseudomonas aeruginosa* Ventilator-Associated Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58 (3): 1372–80.
32. Jones RN, Huynh HK, Biedenbach DJ. Activities of doripenem (S-4661) against drug-resistant clinical pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3136–40.
33. Jones RN, Sader HS, Fritsche TR. Comparative activity of doripenem and three other carbapenems tested against Gram-negative bacilli with various beta-lactamase resistance mechanisms. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 71–4.
34. Sakyo S, Tomita H, Tanimoto K et al. Potency of carbapenems for the prevention of carbapenem-resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa*: the high potency of a new carbapenem doripenem. *J Antibiot (Tokyo)* 2006; 59: 220–8.
35. Mushtaq S, Ge Y, Livermore DM. Doripenem versus *Pseudomonas aeruginosa* in vitro: activity against characterized isolates, mutants, and transconjugants and resistance selection potential. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3086–92.
36. Chastre J, Wunderink R, Prokocimer P et al. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. *Crit Care Med* 2008; 36: 1089–96.
37. Réa-Neto A, Niederman M, Lobo SM et al. Efficacy and safety of doripenem versus piperacillin/tazobactam in nosocomial pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2113–26.
38. Chastre J, Wolff M, Fagon JY et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2588–98.
39. Kollef M, Chastre J, Clavel M et al. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2012; 16: R218.
40. Drusano GL, Lodise TP, Melnick D et al. Meropenem penetration into epithelial lining fluid in mice and humans and delineation of exposure targets. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 3406–12.
41. Crandon JL, Ariano RE, Zelenitsky SA et al. Optimization of meropenem dosage in the critically ill population based on renal function. *Intensive Care Med* 2011; 37: 632–8.
42. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G et al. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001; 29: 1109–15.
43. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004; 125: 1791–9.
44. Singh N, Rogers P, Atwood CW et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 505–11.
45. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 463–74.
46. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J* 2009; 34: 1364–75.
47. Hedrick TL, McElearney ST, Smith RL et al. Duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia caused by non-fermentative gram-negative bacilli. *Surg Infect* 2007; 8: 589–97.
48. Kollef KE, Schramm GE, Wills AR et al. Predictors of 30-day mortality and hospital costs in patients with ventilator-associated pneumonia attributed to potentially antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Chest* 2008; 134: 281–7.
49. Florescu DF, Qiu F, McCartan MA et al. 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: 670–80.
50. Freire AT, Melnyk V, Kim MJ et al. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 68: 140–51.
51. Neuner E, Ritchie D, Micek S. New antibiotics for healthcare associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30: 92–101.
52. Tamma PD, Putcha N, Suh YD et al. Does prolonged beta-lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 181.
53. Roberts J, Webb S, Paterson D et al. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. *Crit Care Med* 2009; 37: 2071–8.
54. Justo J, Gottfried MH, Deyo K et al. Doripenem intrapulmonary pharmacokinetics in healthy adult subjects. Proceedings of the 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 17-20 September 2011, Chicago, Illinois.
55. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS et al. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 142–50.
56. Bullitta JB, Landersdorfer CB, Forrest A et al. Relevance of pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling to clinical care of critically ill patients. *Curr Pharm Biotechnol* 2011; 12: 2044–61.
57. Goncalves-Pereira J, Povoas P. Antibiotics in critically ill patients- a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. *Crit Care* 2011; 15: R206.
58. Udy A, Roberts J, Lipman J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 539–43.
59. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M et al. Subtherapeutic initial beta-lactam concentrations in select critically ill patients. Association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest* 2012; 142: 30–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белобородов Владимир Борисович – д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: vb_beloborodov@mail.ru

Синикин Владимир Александрович – аспирант каф. инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО