

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 18, №1

2019



УДК 616.035.3

ИНГАЛЯЦИОННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АМИКАЦИНА У ПАЦИЕНТОВ С НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

© Чукина М.А., Лукина М.В., Андрущишина Т.Б., Царев И.Л., Морозова Т.Е.

*Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8-2**Резюме*

Цель. Оценить эффективность, безопасность и клинико-лабораторную динамику состояния пациентов с нозокомиальной пневмонией, связанной с искусственной вентиляцией легких при ингаляционном применении амикацина.

Методика. В исследование было включено 19 пациентов. Для оценки вероятности развития и клинической динамики нозокомиальной пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких использовали клиническую шкалу оценки инфекции легких (CPIS). В рамках эмпирической антибактериальной терапии назначались карбапенемы или цефалоспорины с ингибиторами бета-лактамаз в комбинации с ингаляциями амикацина. Эффективность оценивали по клиническим и лабораторно-инструментальным данным с расчетом баллов по физиологическим шкалам на 2-е и 10-е сут. проводимой терапии. Проводили взятие образцов биологических жидкостей для фармакокинетического исследования. Статистическая обработка проводилась с использованием языка R 3.3.2.

Результаты. Выживаемость составила $n=8$ (42,1%), $p=0,851$. Отмечено снижение баллов по шкале CPIS. У пациентов на фоне ингаляционного введения амикацина не отмечено возникновения нежелательных побочных реакций. Концентрация C_{Peak} амикацина в крови после ингаляционного введения составила $0,82 \pm 0,14$ мкг/мл. В трахеальном аспирате концентрация достигала 157 мкг/мл [147,79;185,00]. Преобладающими респираторными патогенами являлись грамотрицательные возбудители с множественной лекарственной устойчивостью: *Kl. pneumoniae* (ESBL+, CR) ($n=7$), *Ps. aeruginosa* CR ($n=3$), *Ps. aeruginosa* ESBL+ ($n=4$). При динамическом анализе микробиологических исследований было отмечено снижение числа колониеобразующих единиц резистентных штаммов в исследуемой группе

Выводы. Применение амикацина в ингаляционной форме в комбинации со стандартной антибактериальной терапии является безопасным. Отмечена положительная клинико-лабораторная динамика в состоянии пациентов. Концентрация ингаляционного амикацина достигает высоких показателей в трахеальном аспирате и способствует снижению колонизации микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью.

Ключевые слова: нозокомиальная (госпитальная) пневмония, вентилятор-ассоциированная пневмония, антибиотикорезистентность, ингаляционный амикацин, фармакокинетические показатели

INHALATION OF AMIKACIN IN PATIENTS WITH NOSOCOMIAL PNEUMONIA IN THE INTENSIVE TREATMENT DEPARTMENT

Chukina M.A., Lukina M.V., Andrushchishina TB, Tsarev I.L., Morozova T.E.

*First Moscow State Medical University by I.M. Sechenov (Sechenov University), 8-2, Trubetskaya St., 119991, Moscow, Russia**Abstract*

Objective. To evaluate the efficacy, safety, pharmacokinetic profile of amikacin in inhalation and microbiological results dynamic changes in patients with ventilator-associated pneumonia.

Methods. 19 patients were included in the study. A clinical assessment of pulmonary infection score (CPIS) was used to assess the probability of ventilator-associated pneumonia. The empirical antibiotic therapy included carbapenems or cephalosporins with beta-lactamase inhibitors in combination with amikacin inhalation. Efficacy was assessed by clinical, laboratory and instrumental data according to physiological scores on 2nd and 10th day of therapy. Biological fluids samples were collected for

pharmacokinetic studies. Statistical processing was performed using R 3.3.2 language [R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, 2008].

Results. The survival rate was 42.1%, $p=0.851$. A decrease in the CPIS scale points was found. In patients with inhaled amikacin no adverse side effects were observed. The blood concentration of C_{Peak} amikacin after inhalation was $0.82 \pm 0.14 \mu\text{g} / \text{ml}$. Amikacin concentration in the tracheal aspirate reached $157 \mu\text{g}/\text{ml}$ [147.79; 185.00]. The observed predominant respiratory pathogens were gram-negative multidrug-resistant pathogens: *Kl. pneumoniae* (ESBL +, CR) ($n=7$), *Ps.aeruginosa* CR ($n=3$), *Ps.aeruginosa* ESBL + ($n=4$). In the dynamic microbiological analysis there was a decrease in the number of colony forming units of resistant strains.

Conclusion. Inhaled amikacin administration in combination with standard antibiotic therapy is safe. There was a positive clinical and laboratory dynamics in the patients' condition. The concentration of inhaled amikacin can reach high levels in tracheal aspirate and helps to reduce the colonization of multi-drug resistant microorganisms.

Keywords: nosocomial (hospital) pneumonia, ventilator-associated pneumonia, antibiotic resistance, inhaled amikacin, pharmacokinetic parameters

Введение

Нозокомиальная пневмония, связанная с проведением искусственной вентиляции легких (НП_{ИВЛ}), является самым тяжелым инфекционным осложнением в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В соответствии с национальными и международными клиническими рекомендациями при выборе эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) у больного с НП_{ИВЛ} следует учитывать факторы риска полирезистентных возбудителей, а также результаты локального микробиологического мониторинга [1,8,4]. Наиболее серьезную проблему для клиницистов представляют инфекции нижних дыхательных путей, ассоциированные с патогенами, обладающими множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ).

В ожидании новых эффективных антибактериальных препаратов (АБП), активных в отношении патогенов с МЛУ, тактика АБТ основана на применении АБП старых групп, таких как аминогликозиды и полимиксины. Panidis D. и соавторы показали, что при парентеральном применении аминогликозиды плохо проникают в легочную ткань: лишь 12% гентамицина и 32% тобрамицина проникает в ELF (Epithelial lining fluid - эпителиальная выстилка легких), поэтому их системное применение у больных с НП_{ИВЛ} малоэффективно и ведет к высокой частоте развития нежелательных побочных реакций (НПР). При ингаляционном применении этих препаратов эффективность АБТ у больных НП_{ИВЛ} увеличивается, частота развития НПР снижается [5, 8, 18].

По данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у больных с НП_{ИВЛ} ингаляционное применение АБП (ванкомицина, гентамицина, амикацина) в дополнении к стандартной АБТ может способствовать улучшению прогноза заболевания [15]. По данным Luut C.E. и соавторов показано, что амикацин при ингаляционном применении достигает ELF в концентрациях, в разы превышающие минимальную подавляющую концентрацию (МПК) большинства бактерий, включая штаммы с МЛУ [14]. Авторы пришли к заключению, что при ингаляционном применении амикацина достижение высоких концентраций в нижних дыхательных путях может способствовать эрадикации возбудителей с МЛУ и снизить их селекцию. С другой стороны – низкая биодоступность амикацина при ингаляционном применении не сопровождается развитием системной токсичности.

Таким образом, в условиях растущей антибактериальной резистентности госпитальных патогенов, ассоциированных с развитием инфекциями нижних дыхательных путей, экспериментальные и клинические исследования показали, что ингаляционное применение некоторых АБП может снизить смертность больных при развитии НП_{ИВЛ} [8].

По данным локального микробиологического мониторинга в образцах секрета, полученных из нижних дыхательных путей (БАЛ и трахеальный аспират) у больных с НП_{ИВЛ}, частота выделения продуцентов карбапенемаз (*Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) достигает 50% [2]. Эти результаты определяют необходимость оптимизации АБТ у пациентов с НП_{ИВЛ} наряду с внедрением организационных мер по сдерживанию роста антибиотикорезистентности.

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности ингаляционного применения амикацина в комбинации с антибактериальной терапией у пациентов с НП_{ИВЛ}.

Методика

Исследование проводилось на базе отделения реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара УКБ №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. В соответствии с протоколом (одобрен локальным этическим комитетом) в исследование было включено 19 пациентов в возрасте от 19 до 92 лет, из них мужчин – 15, женщин – 4, с диагнозом НП_{ИВЛ}, отвечающим критериям согласно национальным клиническим рекомендациям [1]. Для оценки вероятности НП_{ИВЛ} использовали также клиническую шкалу оценки инфекции легких CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) [17], для оценки тяжести состояния пациентов использовали шкалы APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II); [9] и SAPS (Simplified Acute Physiology Score) [12].

Для сбора данных и последующей их статистической обработки была разработана индивидуальная регистрационная карта. Анализировались демографические данные, CPIS, физиологическое состояние пациентов по шкалам APACHE II и SAPS в динамике, длительность проведения ИВЛ, потребность в вазопрессорах, длительность госпитализации, результаты микробиологических исследований бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), аспирата трахеи, крови и других локусов при необходимости, концентрация препарата в крови и БАЛ.

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Было включено 15 (79%) мужчин и 4 (21%) женщины, средний возраст составил 76,0±10,5 лет. Пациенты находились в ОРИТ после хирургических вмешательств: кардиохирургических вмешательств (протезирование митрального или аортального клапанов, аортокоронарное шунтирование, протезирование аорты, каротидная эндартерэктомия) - 6 (31,6%), после операций на торакоабдоминальном отделе (резекция желудка, поджелудочной железы, экстирпация пищевода) n=7 (36,8%). Физиологическое состояние пациентов на момент развития НП_{ИВЛ} по шкалам APACHE II составило 19 баллов, p=0,156. Потребность в вазопрессорах в группе была у 10 больных (53%), p=0,743.

Таблица 1. Характеристика пациентов с НП_{ИВЛ}, включенных в исследование

Параметры	Пациенты с ИТ (n=19)
женщины, n(%)	4 (21)
мужчины, n(%)	15 (79)
Возраст, годы	76,0±10,5
ИМТ, кг/м ²	23,45±4,29
Длительность ИВЛ, дни	17,1 ±8,5
CPIS, баллы	8,37±1,26
SAPS, баллы	35,00 [28,00; 50,50]
APACHE II, баллы	19,00 [18,00; 22,00]
Потребность в вазопрессорах, n (%)	10 (53)

Сокращения: ИТ – ингаляционная терапия, ИМТ – индекс массы тела; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; CPIS – клиническая шкала легочной инфекции; SAPS – упрощенная шкала оценки острых функциональных изменений; APACHE II – Шкала оценки острых и хронических функциональных изменений

В соответствии с клиническими рекомендациями и результатами локального микробиологического мониторинга в рамках эмпирической АБТ всем больным назначались карбапенемы (меропенем) или цефалоспорины с ингибиторами бета-лактамаз (цефоперазон/сульбактам) в комбинации с ингаляциями амикацина (табл. 2) [7].

Для ингаляционного введения лиофилизат амикацина (Амикацин, Красфарма ОАО) 500 мг разводили в 10 мл физиологического раствора. Ингаляционное введение раствора амикацина проводили через ингалятор (CircuitTM2 nebuliser and nebuliser mask kits, ЗАО «Интерседжикал») пациента в течение 15-20 мин. 2 раза в сут.

Эффективность проводимой АБТ оценивали по клиническим и лабораторно-инструментальным данным с расчетом баллов по физиологическим шкалам на 2-е и 10-е сут. проводимой терапии. Всем больным проводили взятие образцов крови, БАЛ, взятого «защищенной» щеткой, эндотрахеальной аспирации на 1-й и 3-й или 5-й день проводимого лечения для микробиологических исследований в лаборатории УКБ №1. Диагностически значимый титр микробных тел для БАЛ >10³ КОЕ/мл, для эндотрахеальной аспирации – 10⁶ КОЕ/мл.

Таблица 2. Схемы эмпирической антибактериальной терапии у больных с НПивЛ

МНН, суточная доза (г/сутки)	n, (%)	
меропенем продленная инфузия 3,0 г/сут	11	29,73
цефоперазон/сульбактам 4,0/4,0 г/сут	3	8,11
цефоперазон/сульбактам 4,0/4,0 г/сут + ванкомицин 30мг/кг/сут	1	2,70
меропенем продленная инфузия 3,0 г/сут + ванкомицин 30мг/кг/сут	2	5,41
меропенем продленная инфузия 3,0 г/сут + цефоперазон/сульбактам 4,0/4,0 г/сут+ванкомицин 30мг/кг/сутки	2	5,41
амикацин 1,0 г/сут ингаляционно	19	100,0

Пациентам проводили взятие образцов биологических жидкостей (кровь, БАЛ) для последующего фармакокинетического исследования (определения концентрации амикацина). Взятие образцов крови проводили на 3 день проводимой фармакотерапии из центрального венозного катетера в пробирку с антикоагулянтом (ЭДТА) в количестве 2 мл за 30 мин. до ингаляционного введения амикацина и через 2 ч. после ингаляции. Кровь центрифугировалась, после чего плазма крови замораживалась при -20°C для последующей транспортировкой с хладовыми элементами в морозильной сумке в течение суток в лабораторию. Взятие трахеального аспирата или БАЛ для фармакокинетического исследования осуществляли с использованием катетера для одноразового забора проб (Трахеа Сет – для катетеров с В/К, производитель CopvaТес/Беларусь), в количестве 10 мл на третий день перед утренним ингаляционным введением амикацина. Определение концентрации амикацина в биологических жидкостях проводили методом турбидиметрического ингибиторного иммуноанализа с латексным усилителем (PETINIA) на анализаторе Architect с 4000 в клинико-диагностической лаборатории НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Определяли следующие фармакокинетические параметры:

C_{trough} , мкг/мл – равновесная остаточная концентрация в крови через 48 ч. от начала терапии.

C_{peak} , мкг/мл – равновесная пиковая концентрация в крови через 48 ч. от начала терапии.

C_a , мкг/мл – концентрация, взятая со слизистой трахеи

На основе полученных результатов проводили расчет фармакокинетических параметров [12]:

K_{el} час⁻¹ – константа элиминации;

Δt – время между инфузиями;

$$K_{el} = \frac{\ln C_{\text{peak}} - \ln C_{\text{trough}}}{\Delta t}$$

ПФК_{ss}, мкг/ мл*ч – равновесная площадь под фармакокинетической кривой за время между инфузиями.

$$\text{ПФК}_{ss} = \frac{C_{\text{peak}} - C_{\text{trough}}}{K_{el}} + \left(0.065 * \frac{C_{\text{peak}} - C_{\text{trough}}}{K_{el}} \right)$$

Статистическая обработка проводилась с использованием языка R 3.3.2 [18]. Для непрерывных величин с нормальным распределением приводится среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для величин с распределением, отличным от нормального использовались медиана и 25,50-квартили. Для проверки нормальности распределения использовался формальный тест Шапиро-Уилкса. Для категориальных переменных приводится абсолютное число и доля. Достоверность различий между группами оценивалась для непрерывных переменных с нормальным распределением Т-тестом Стьюдента, для переменных с распределением, отличным от нормального – тестом Вилкоксона, и тестом хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность или точным тестом Фишера, в зависимости от математического ожидания минимальной частоты в таблице сопряженности – для категориальных переменных.

Результаты исследования

Согласно полученным результатам выживаемость составила $n=8(42,1\%)$, $p=0,851$. Длительности госпитализации составила $32,42 \pm 7,67$, $p\text{-value}=0,212$. Выявлена значимая положительная клинико-лабораторная динамика в состоянии пациентов, в частности, снижение баллов по шкале CPIS: суммарный балл снижался на $2,00[-2,00;0,50]$ в динамике. Динамика клинического состояния, оцениваемая с помощью шкал, представлена в табл. 3.

Таблица 3. Динамика клинического состояния пациентов по шкалам

Шкалы	Исходный показатель	2-й день	Δ между исходным и 2 сут	p-value	10-е сут.	Δ между 2 и 10 сут.	p-value
APACH EII	19,0[18,0;22,0]	18,0 [16,0; 35,5]	0,00 [-2,00; 0,00]	0,775	15,0 [11,0; 28,0]	-2,00 [-6,00; 0,50]	0,045
SAPS	35,0 [28,0; 50,5]	35,0 [27,0; 41,0]	0,00 [-4,00; 0,00]	0,812	-	-	
CPIS	8,37 \pm 1,26	6,79 \pm 1,93	-2,00[-2,00;0,50]		5,6 \pm 2,17	-1,11 \pm 1,91	0,418

Примечания: APACHE II (Шкала оценки острых и хронических функциональных изменений). SAPS (упрощенная шкала оценки острых функциональных изменений), CPIS (клиническая шкала оценки инфекции легких)

У пациентов на фоне ингаляционного введения амикацина не отмечено возникновения нежелательных побочных реакций. Результаты фармакокинетического исследования у больных представлены в табл. 5. Концентрация C_{Peak} амикацина в крови после ингаляционного введения составила $0,82 \pm 0,14$ мкг/мл. В трахеальном аспирате концентрация достигала 157 мкг/мл [147,79;185,00].

Таблица 4. Результаты фармакокинетических исследований у пациентов в группе с комбинированной (системная и ингаляционная) антибактериальной терапией.

Параметры	Результаты при ингаляционном введении	Референсные показатели, при в/в введении, мкг/мл (ГРЛС)	Результаты исследования С.-Е. Luyt и др.1
C_{Peak} , мкг/мл	0,82 \pm 0,14	38 мкг/мл	0,95 \pm 0,43
C_{Through} , мкг/мл	0,52 \pm 0,20	18 мкг/мл	
С в трахеальном аспирате, мкг/мл	157 [147,79;185,00]	-	976.07 [135.67, 16,127.56]
K_{el} , константа элиминации	0,05 \pm 0,03	-	
Время полувыведения, ч $T_{1/2}$	16,22 [11,64; 28,04]	2-4	
ПФК ₂₄ , мкг/ мл*ч	7,68 \pm 1.82	-	6,94

Примечание: C_{Peak} – пиковая концентрация, C_{Through} – остаточная концентрация, K_{el} – константа скорости элиминации, ПФК₂₄ – площадь под фармакокинетической кривой, C_a – концентрация амикацина в трахеальном аспирате. ¹-, NKTR-061 (Inhaled Amikacin) BID Achieves High Epithelial Lining Fluid Concentrations in Pneumonic Portions of Lung С.-Е. Luyt, MD1; M. Clavel, MD2

Результаты микробиологических исследований БАЛ представлены в табл. 5.

Преобладающими респираторными патогенами являлись грамотрицательные возбудители с множественной лекарственной устойчивостью: *Kl. pneumoniae* (ESBL+, CR) (n=6), *Ps.aeruginosa* CR (n=3), *Ps.aeruginosa* ESBL+ (n=4).

При динамическом анализе микробиологических исследований было отмечено снижение числа колониеобразующих единиц (КОЕ) резистентных штаммов в исследуемой группе (рис. 1).

Таблица 5. Результаты микробиологических исследований из БАЛ, трахеального аспирата у больных с НПИВЛ на 1-й день

Возбудитель	n	P value
<i>Staph.aureus</i> (MSSA)	1	1
<i>Ps.aeruginosa</i> (CR)	3	0,180
<i>Ps.aeruginosa</i> ESBL+	4	0,105
<i>Kl.pneumoniae</i> (ESBL+, CR)	7	0,079
<i>Kl.pneumoniae</i> (ESBL+)	6	0,447

Примечания: MSSA- Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus – метициллин-чувствительный Staphylococcus aureus, CR (carbapenem-resistant) – продуценты карбапенемаз

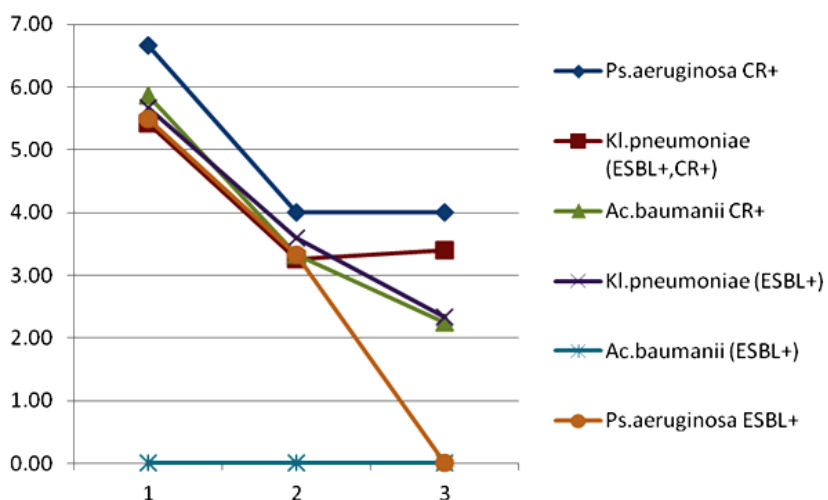


Рис. 1. Динамика снижения числа КОЕ у пациентов на фоне комбинированной антибактериальной терапии.

Согласно результатам исследования у пациентов со стандартной АБТ и ингаляционной терапией вероятность выделения новых антибиотикорезистентных штаммов составила 21,1%, p-value=0,997 (тест Фишера), (рис. 2).



Рис. 2. Новые случаи развития антибиотикорезистентности у пациентов с НПИВЛ

Обсуждение результатов исследования

Согласно полученным результатам, применение ингаляционных антибактериальных препаратов безопасно и может способствовать снижению резистентности микроорганизмов при развитии нозокомиальной пневмонии у пациентов в условиях отделения интенсивной терапии. Нужно отметить, что тяжесть состояния пациентов не дает возможность адекватно оценить положительное влияние на клинический исход данной группы пациентов. У большинства пациентов отмечено выделение резистентной флоры. Кроме того, как показано при оценке АРАСНЕ, у пациентов были признаки и симптомы респираторной инфекции, продемонстрированные высокими показателями CPIS, потребностью в системных антибиотиках. Не отмечено выявление новых штаммов антибиотикорезистентности в группе ИТ. Результаты данного исследования не противоречат международным исследованиям Lucy B. Palmer and Gerald C. Smaldone [15].

Согласно результатам исследования ингаляционная терапия амикацином может способствовать снижению развития антибиотикорезистентности, улучшить клинические исходы лечения, такие как длительность госпитализации, клиническую динамику по шкале CPIS. Микробная эрадикация связана с значительным снижением баллов по шкале CPIS. Клинический эффект отмечен значительным снижением количества баллов по шкале CPIS на 10 сут. Следует отметить, что обе группы пациентов получали препараты резервной группы, и эффективность ингаляционной терапии не была зависима от применяемой парентеральной терапии. Сравнимые группы получали парентеральную терапию антибактериальными препаратами широкого спектра действия, обладающие как грамотрицательной, так и грамположительной активностью по отношению к полирезистентным штаммам микроорганизмов. Поэтому можно утверждать, что данные результаты не были вызваны различиями в системных антибиотиках между группами.

Согласно последним рекомендациям американского общества по инфекционным заболеваниям IDSA, 2017 года, призывают использовать в качестве комбинированной терапии парентеральное и ингаляционное применение антибактериальных препаратов у пациентов с ВАП, ассоциированной с полирезистентными штаммами, для улучшения исходов ВАП, в частности полимиксины [8].

Было проведено множество ретроспективных, проспективных, рандомизированных контролируемых исследований с использованием различных антибактериальных препаратов в качестве вспомогательной или первичной терапии для лечения ВАП, вызванной полирезистентными микроорганизмами [3,10, 13]. Q. Lu и J. Yang (2011) сравнивали системные антибиотики с теми же антибиотиками, которые были получены путем ингаляции для ВАП. Лечение системными антибиотиками приводило к повышенной резистентности к данным препаратам, тогда как в группе ИТ не было.

Хорошо изучены исследования по доставке и определению концентрации ингаляционного препарата эпителиальной выстилки бронхов, что позволяет в точности смоделировать оптимальные условия для проводимого лечения [6, 17] Согласно проведенным международным клиническим исследованиям концентрация амикацина при ингаляционном применении превышает в разы минимальную ингибирующую концентрацию резистентных возбудителей, что способствует высокой эффективности и безопасности проводимого лечения, что отражено в представленном нами исследовании [14].

Вывод

Применение амикацина в ингаляционной форме в комбинации со стандартной антибактериальной терапии не вызывает нежелательных побочных реакций. Отмечена положительная клинико-лабораторная динамика в состоянии пациентов. Амикацин при ингаляционном применении достигает высокой концентрации препарата в трахеальном аспирате и способствует снижению колонизации микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью.

Литература (references)

1. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / Под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда. 2-е изд. – М.: «МИА», 2016. – С. 176. [Gel'fand B.R. et al. Nozokomial'nay a pnevmoniya u vzroslykh: Rossijskie natsional'nye rekomendatsii. Nosocomial pneumonia in adults: Russian national recommendations. – Moscow: MIA, 2016. –176 p. (in Russian)]
2. Чукина М.А., Лукина М.В., Царев И.Л. и др. Нозокомиальная пневмония в условиях многопрофильного стационара: результаты ретроспективного исследования. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – Т.3. – С. 28-34. [Chukina M.A., Lukina M.V., Carev I.L. i dr. Ehpideologiya i

- infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. Epidemiology and infectious diseases. Current issues. – V.3. – P. 28-34. (in Russian)]
3. Athanassa Z.E. Monotherapy with inhaled colistin for the treatment of patients with ventilator-associated tracheobronchitis due to polymyxinonly-susceptible gram-negative bacteria // Journal of Hospital Infection. – 2011. – V.78. – P. 335-336.
 4. Bodmann K., Grabein B. Expert Commission of the Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy. Recommendations for empiric parenteral initial antibiotic therapy of bacterial diseases in adults: Update 2010 // GMS Infectious Diseases. – 2014. – V.2. – P. 1-101.
 5. Boselli E. Reliability of mini-bronchoalveolar lavage for the measurement of epithelial lining fluid concentrations of tobramycin in critically ill patients // Intensive Care Medicine. – 2007. – V.33. – P. 1519-1523.
 6. Chang Liu. Aerosolized Amikacin as Adjunctive Therapy of Ventilator-associated Pneumonia Caused by Multidrug-resistant Gram-negative Bacteria: A Single-center Randomized Controlled Trial // Chinese medical journal. – 2017. – V.130, N10. – P. 1196-1201.
 7. Eknoyan G., Lameire N. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplement // Kidney International Supplements. – 2013. – V.3. – P. 1-150.
 8. Kalil A.C. 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 // Clinical Infectious Diseases. – 2016. – V.63, N5. – P. 61-111.
 9. Knaus W.A. et al. APACHE II: a severity of disease classification system // Critical Care Medicine. – 1985. – V.13, N10. – P. 818-29.
 10. Korbila I.P. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study // Clinical Microbiology and Infection. – 2010. – V.16. – P. 1230-1236.
 11. Larry A. Bauer. Applied Clinical Pharmacokinetics. New York Chicago San Francisco Lisbon London Madrid Mexico City Milan New Delhi San Juan Seoul Singapore Sydney Toronto. McGraw Hill Medical, 2004. – 154 p.
 12. Le Gall J.R., Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study // JAMA. – 1993. – V.270, N24. – P. 2957-63.
 13. Lu Q., Yang J. Nebulized Antibiotics Study Group. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by Pseudomonas aeruginosa // The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2011. – V.184. – P. 106-115.
 14. Luyt C.E, Clavel M., Guntupalli K. et al. Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia // Journal of Critical Care. – 2009. – V.13, N6. – P. 200.
 15. Palmer L. B. and Smaldone G.C. et al. Reduction of Bacterial Resistance with Inhaled Antibiotics in the Intensive Care Unit // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2014. – V.189, N10. – P. 1225-33.
 16. Palmer L.B., Smaldone G.C., Chen J.J. et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. // Critical Care Medicine. – 2008. – V.36. – P. 2008-2013,
 17. Panidis D., Markantonis S.L., Boutzouka E. et al. Penetration of gentamicin into the alveolar lining fluid of critically ill patients with ventilator-associated pneumonia // Chest. – 2005. – V.128. – P. 545-552.
 18. R Foundation for Statistical Computing, – Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, 2008.

Информация об авторах

Чукина Мария Александровна – ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: machukina@gmail.com

Андрущишина Татьяна Борисовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: tbraeva@gmail.com

Лукина Мария Владимировна – ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: Mari-luk2010@yandex.ru

Царев Иван Леонидович – аспирант кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; E-mail: mudravr@gmail.com

Морозова Татьяна Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: temorozova@gmail.com