

Оценка эффективности ингаляционного колистина при нозокомиальной пневмонии

А. Н. Кузовлев¹, А.К. Шабанов^{1,2}, А. М. Голубев¹, В. В. Мороз¹

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ реаниматологии и реабилитологии, Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

Assessment of Aerosolized Colistin Efficacy for Nosocomial Pneumonia

A. N. Kuzovlev¹, A. K. Shabanov^{1,2}, A. M. Golubev¹, V. V. Moroz¹

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, 25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia

² N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, 3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow 129090, Russia

Целью исследования — оценка эффективности ингаляционного колистина (ИК) в качестве дополнения к системной антибиотикотерапии в лечении нозокомиальной пневмонии (НП).

Материалы и методы. В данное обсервационное исследование было включено 90 реаниматологических пациентов с НП. В качестве основного критерия эффективности лечения оценивали разрешение НП. В качестве вторичных критериев эффективности лечения оценивали эрадикацию возбудителей из мокроты, время перевода больных на самостоятельное дыхание, время пребывания в отделении реаниматологии и легальность. Больных были разделены на 2 группы: Gr. 1 ($n=48$) — добавление ИК к системным антибиотикам; Gr. 2 ($n=42$) — смена системных антибиотиков в соответствии с чувствительностью. Группы были сравнимы по основным характеристикам. Ингаляционный колистин назначали в дозе 2 млн. ЕД 3 раза/сут. (Кселлия Фармасьютикалс АпС, Дания) в Gr. 1. Режим системной антибактериальной терапии при назначении ИК не меняли. Статистический анализ выполнили с помощью программного пакета Statistica 7.0 (M, σ , Newman—Keuls test; $p<0,05$).

Результаты. В данном исследовании продемонстрировали эффективность ингаляционного колистина 2 млн. ЕД 3 р/сут. в качестве дополнения к системной антибактериальной терапии при лечении НП, вызванной полирезистентными грам-отрицательными возбудителями: частота разрешения НП составила 75% (против 52% в Gr. 2, $p=0.0295$); эрадикация патогенных микроорганизмов к 7-м сут. лечения была достигнута у 80% в Gr. 1 и у 60% в Gr. 2 ($n=12$) ($p>0,05$); в Gr. 1 перевод на самостоятельное дыхание был выполнен раньше, чем в Gr. 2 — $7,6\pm 1,6$ сут. в Gr. 1 против $11,7\pm 3,4$ сут. в Gr. 2 ($p=0.0000$); в Gr. 1 сроки пребывания в отделении реаниматологии были меньше, чем в Gr. 2 — $12,0\pm 3,4$ сут. в Gr. 1 против $16,3\pm 3,4$ сут. в Gr. 2 ($p=0.0000$).

Заключение. Применение ингаляционного колистина 2 млн. ЕД 3 р/сут. эффективно в качестве дополнения к системной антибактериальной терапии при лечении нозокомиальной пневмонии, вызванной полирезистентными грам-отрицательными возбудителями. Данное модифицированное лечение способствует более быстрому разрешению пневмонии, более раннему переводу пациентов на самостоятельное дыхание и сокращению сроков пребывания в отделении реаниматологии. Добавление ингаляционного колистина к системным антибиотикам следует рассматривать как возможный алгоритм лечения при неэффективности первой линии антибиотикотерапии.

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония; ингаляционный колистин; ингаляционные антибиотики; небулайзер

The aim of the study was the assessment of aerosolized colistin (AC) efficacy as adjunctive therapy to systemic antibiotic therapy for nosocomial pneumonia (NP).

Materials and methods. This observation study included 90 NP patients under critical care. The primary criterion of therapy efficacy was NP resolution. As the secondary criteria of therapy efficacy, eradication of germs from sputum, the time to patients' spontaneous breathing, the time in critical care unit, and mortality were evaluated. Patients were split into 2 groups: Gr.1 ($n=48$) — systemic antibiotics combined with AC; Gr. 2 ($n=42$) — systemic antibiotics cross over due to sensitivity. The groups were comparable in main characteristics. Aerosolized colistin was dosed 2 mln. U 3 times/day (Xellia Pharmaceuticals ApS, Denmark) in Gr. 1. The regimen of systemic antibiotic therapy was not changed upon AC prescription. Statistical analysis was carried out using Statistica 7.0 (M, σ , Newman—Keuls test; $P<0.05$).

Адресс для корреспонденции:

Артем Кузовлев
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

Correspondence to:

Artem Kuzovlev
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

Results. This study has demonstrated efficacy of aerosolized colistin 2 mln. U 3 times/day as adjuvant therapy to systemic antibiotic therapy for NP caused by multidrug-resistant gram-negative germs: the NP resolution rate was 75% (versus 52% in Gr. 2, $P=0.0295$); eradication of pathogens by therapy day 7 was achieved in 80% in Gr. 1 and 60% Gr. 2 ($n=12$) ($P>0.05$); in Gr. 1, spontaneous breathing took place earlier than in Gr. 2 — 7.6 ± 1.6 days in Gr. 1 versus 11.7 ± 3.4 days in Gr. 2 ($P=0.0000$); in Gr. 1, the critical care unit duration was shorter than in Gr. 2 — 12.0 ± 3.4 days in Gr. 1 versus 16.3 ± 3.4 days in Gr. 2 ($P=0.0000$).

Conclusions. Aerosolized colistin 2 mln. U 3 times a day is an effective adjuvant therapy combined with systemic antibiotic therapy for nosocomial pneumonia caused by multidrug-resistant gram-negative germs. This modified treatment assisted faster pneumonia resolution, earlier spontaneous breathing of patients, and shorter time in the intensive care unit. Addition of aerosolized colistin to systemic antibiotics should be regarded as a possible algorithm of treatment in a case of inefficient first-line antibiotic therapy.

Keywords: nosocomial pneumonia; aerosolized colistin; aerosolized antibiotics; nebuliser

DOI:10.15360/1813-9779-2017-6-60-73

Введение

Нозокомиальная пневмония — заболевание, характеризующееся появлением на рентгенограмме новых очагово-инфильтративных изменений в легких спустя 48 ч. и более после госпитализации в сочетании с клиническими данными, подтверждающими их инфекционную природу (новая волна лихорадки, гнойная мокрота или гнойное отделяемое трахеобронхиального дерева, лейкоцитоз и др.), при исключении инфекций, которые имелись в инкубационном периоде на момент поступления больного в стационар [1].

Нозокомиальная пневмония (НП) — вторая по частоте встречаемости нозокомиальная инфекция в отделениях реаниматологии и наиболее распространенная у пациентов на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (9–27%). В России в 2006 г. было зарегистрировано 25852 случая НП (заболеваемость 0,8/1000 больных). Нозокомиальная пневмония развивается у 0,5–0,8% госпитализированных больных, а в отделении реаниматологии — в 10–15 раз чаще (9–24% при ИВЛ более 48 часов). Встречаемость НП в отделениях реаниматологии достигает 25–44%. По данным зарубежных исследователей НП регистрируют в 1,4 случае на 1000 дней ИВЛ в общих отделениях реаниматологии и в 3,5 случаях на 1000 дней ИВЛ в отделениях реаниматологии хирургического профиля. По данным отечественных исследований частота НП у хирургических больных составляет 6% после плановых хирургических вмешательств и 15% после экстренных. 86% НП — вентилятор-ассоциированные. Частота развития вентилятор-ассоциированной пневмонии составляет 22% в плановой хирургии при ИВЛ более 2-х суток; 34,5% в экстренной абдоминальной хирургии; до 55% при развитии острого респираторного дистресс-синдрома. Риск развития НП максимален в первые 5 сут. ИВЛ, далее он снижается на 2%/сут. в течение 5–10 сут. ИВЛ и позднее — на 1%/сут. Около 50% антибиотиков, назначаемых в отделениях реаниматологии, используются для лечения НП [1–6].

По оценкам исследователей появление в медицине антибиотиков позволило снизить общую летальность при внебольничной пневмонии на 25%

Introduction

Nosocomial pneumonia is a disease characterized by appearance on the X-ray image of new focal infiltrative lesions in the lungs 48 hrs. and more after hospitalization supported with clinical data confirming their infectious nature (a new wave of fever, purulent sputum or purulent discharge from the tracheo-bronchial tree, leukocytosis etc.), provided the infections present in the incubation period at the time of patient admission have been eliminated [1].

Nosocomial pneumonia (NP) is the second most frequent nosocomial infection in intensive care units and the most widely spread among patients on artificial lung ventilation (ALV) (9–27%). In 2006, 25852 NP cases (morbidity is 0.8/1000 patients) were recorded in Russia. 0.5–0.8% of inpatients develop nosocomial pneumonia and those in intensive care units — 10–15 times more frequently (9–24% at ALV longer than 48 hours). NP incidence in intensive care units reaches 25–44%. According to international researchers, NP is registered in 1.4 cases per 1000 days of ALV in general intensive care units and in 3.5 cases per 1000 days of ALV in surgical intensive care units. According to domestic investigations, NP incidence in surgical patients is 6% after elective surgeries and 15% after emergency surgeries. 86% of NP are associated with ventilation. The incidence of ventilation-associated pneumonia is 22% for elective surgery at ALV lasting longer than 2 days; 34.5% for abdominal emergency surgery; up to 55% for development of acute respiratory distress syndrome. The risk of NP development is maximal during the first 5 days of ALV, thereafter it decreases by 2%/day during 5–10 days of ALV, and later — by 1%/day. About 50% of antibiotics prescribed in intensive care units are used for NP [1–6].

According to researchers, appearance of antibiotics in medicine has allowed reducing the total mortality of community-acquired pneumonia by 25%, and by 30% — in case of NP, by 75% — in case of bacterial endocarditis, and by 60% in case of bacterial meningitis. However, development of antibiotic resistance considerably complicates NP treatment and worsens its results [7]. Many microorganisms, such as *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Burk-*

и на 30% — при НП, на 75% — при бактериальном эндокардите и на 60% при бактериальных менингитах. Но развитие антибиотикорезистентности значительно осложняет лечение НП и ухудшает его результаты [7]. Многие микроорганизмы, такие как *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Burkholderia* spp., *Stenotrophomonas* spp., обладают способностью формировать биопленки, что защищает их от действия иммунной системы и антибиотиков. В отделениях реаниматологии США и Европы в настоящее время 15–20% штаммов *Pseudomonas aeruginosa* полирезистентны. Еще большие опасности вызывают карбепенем-резистентные штаммы *Acinetobacter baumannii* и *Enterobacteriaceae* [8–9]. 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. Существуют различные пути решения данной проблемы: изменение методологии научного поиска новых антибиотиков и точек приложения действия новых антибиотиков; изучение методов модуляции иммунной системы организма-хозяина в качестве компонента противоинфекционной защиты; коррекция приемов регулирования протоколов клинических исследований новых антибиотиков; решение экономических проблем, связанных с созданием новых антибиотиков; контроль использования антибиотиков в стационарах и др. [1–8]

Важной проблемой антибиотикотерапии НП является плохое проникновение внутривенных антибиотиков в легкие: традиционное внутривенное введение антибиотиков широкого спектра действия не позволяет добиться их бактерицидной концентрации в легких, что приводит к увеличению резистентности микроорганизмов и длительности антибиотикотерапии [10]. Поэтому перспективным направлением антибиотикотерапии НП является использование ингаляционных антибиотиков.

Цель исследования — оценка эффективности ингаляционного колистина (ИК) в качестве дополнения к системной антибиотикотерапии в лечении НП.

Материал и методы

Данное обсервационное одноцентровое исследование было проведено в 2014–2016 гг. на базе НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского (Москва, Россия). Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации, Национальными стандартами и рекомендациями НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР.

В исследование были включены пациенты с хирургическими абдоминальными инфекциями, осложненными НП. Использовали следующие критерии включения и исключения (рис. 1).

Критерии включения:

- пациент в отделении реаниматологии;
- наличие хирургической абдоминальной инфекции;

holderia spp., *Stenotrophomonas* spp., possess the ability of forming biofilms protecting them from the immune system and antibiotics effects. At present, in the US and European intensive care units, 15–20% of *Pseudomonas aeruginosa* strains are multidrug-resistant. Carbapenem-resistant strains *Acinetobacter baumannii* and *Enterobacteriaceae* [8–9] cause even more concern. Unfortunately, development of principally new effective antibiotics is now difficult for various reasons (scientific, economic, legal, organizational, etc.) and there are no expectations that they will be created in the nearest future. There are different ways to address this problem: change the methodology of scientific inquiry for new antibiotics and applications of the effect of new antibiotics; study the methods of modulating the host's immune system as a component of anti-infective protection; correct the techniques of regulating clinical study protocols for new antibiotics; resolve economic problems related to creation of new antibiotics; control use of antibiotics in hospitals, and other [1–8].

An important problem of NP antibiotic therapy is poor penetration of intravenous antibiotics into lungs: conventional intravenous administration of broad-spectrum antibiotics does not allow achieving their bactericidal concentration in lungs, which entails higher resistance of microorganisms and longer antibiotic therapy [10]. Therefore, application of aerosolized antibiotics is a promising direction of NP antibiotic therapy.

The aim of the study was assessment of aerosolized colistin (AC) efficacy as adjunctive therapy to systemic antibiotic therapy for NP.

Materials and Methods

This observation single-center study was conducted in 2014–2016 on the base of V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center for Intensive Care Medicine (Moscow, Russia). The study was carried out in accordance with the Helsinki Declaration principles, National Standards, and Ethical Committee of the Federal Research and Clinical Center for Intensive Care Medicine. The study included patients with surgical abdominal infections complicated with NP. The following criteria were used for inclusion and exclusion (Fig. 1).

Inclusion Criteria:

- is a critical care unit patient;
- has a surgical abdominal infection;
- has NP;
- the current systemic antibiotic therapy is inefficient: NP clinical course shows no positive dynamics;
- age of 25–70 years.

Exclusion Criteria:

- incompliance with the inclusion criteria;
- APACHE II >26 points or a high risk of lethal outcome within the next 24 hrs.;
- pregnant women;
- polytrauma;
- colistin hypersensitivity;
- acute renal injury (creatinin over 250 $\mu\text{mol/l}$);
- acute hepatic failure (bilirubin over 34 mmol/l or prothrombin time over 23.7 sec);

- наличие НП;
- неэффективность проводимой системной антибиотикотерапии: отсутствие положительной динамики клинического течения НП;
- возраст 25–70 лет.

Критерии исключения:

- несоответствие критериям включения;
- АРАСНЕ II >26 баллов или высокий риск летального исхода в течение ближайших 24 ч.;
- беременные женщины;
- политравма;
- гиперчувствительность к колистину;
- острое повреждение почек (креатинин более 250 мкмоль/л);
- острая печеночная недостаточность (билирубин более 34 ммоль/л или протромбиновое время более 23,7 с);
- опухоли легких;
- хронические заболевания сердечно-сосудистой системы и легких в стадии декомпенсации; декомпенсированные обструктивные заболевания легких;
- миастения;
- иммунодефицит; длительный прием кортикостероидов, лечение глюкокортикостероидами в течение более 24 ч. от поступления в отделение реаниматологии;
- участие в других клинических исследованиях.

Пациентов включали в исследование при выявлении неэффективности используемого режима антибиотикотерапии, когда возникала необходимость либо смены режима системной антибиотикотерапии, либо добавления к существующему режиму ингаляционного колистина:

- Группа 1 (Гр. 1) — ингаляционный колистин 2 млн. ЕД 3 раза/сут. (Xселлия Фармасьютикалс АпС, Дания) в качестве дополнения к системной антибиотикотерапии; базовый режим антибиотикотерапии при этом оставался неизменным. Выбор ИК был основан на *in vitro* чувствительности микроорганизмов к нему.
- Группа 2 (Гр. 2) — коррекция режима системной антибиотикотерапии в соответствии с чувствительностью микроорганизмов: смена антибиотиков на цефоперазон/сульбактам ($n=20$, 48%), дорипенем ($n=3$, 7%), увеличение суточной дозировки меропенема до 6 г/сут ($n=23$, 51%).

При проведении анализа в качестве основного критерия эффективности лечения было принято разрешение НП на фоне проводимой антибиотикотерапии на 5-е сут. лечения: снижение температуры тела и лейкоцитоза, положительная динамика пневмонической инфильтрации по данным рентгенографии органов грудной клетки, снижение баллов по шкале Clinical Pulmonary Infectious Score (CPIS), повышение индекса оксигенации. Разрешение НП служило критерием прекращения лечения ингаляционным колистином (ИК). Данное решение принимал лечащий врач.

В качестве вторичных критериев эффективности лечения оценивали эрадикацию возбудителей из мокроты к 7-м сут. лечения (микробиологическая эффективность лечения), время перевода больных на самостоятельное дыхание, время пребывания в отделении реаниматологии и 28-суточную летальность. Эффективность лечения оценивалась независимыми экспертами.

Протокол профилактики НП в отделении реаниматологии включал в себя подъем головного конца кровати, обработка полости рта водным раствором хлоргексидина (3 раза/сут.), раннее удаление назогастральных зон-

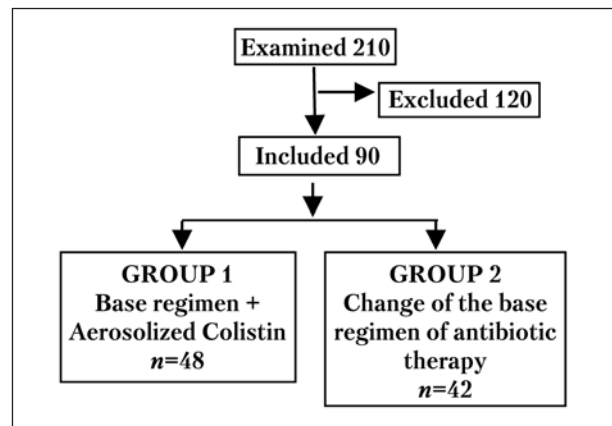


Рис. 1. Схема включения пациентов в исследование.

Fig. 1. Block diagram of patients' inclusion into the study.

Примечание. Examined — обследовано; Excluded — исключено; Included — включено. Для рис. 1–3, табл. 1, 2: Group(s) — группа(ы). Basic — базовый. Для рис. 1, табл. 2: regimen — режим. Для рис. 1, табл. 1, 3: Aerosolized — ингаляционный. Colistin — колистин; Change of — смена. Для рис. 1, табл. 1, 2: the antibiotic therapy — антибиотикотерапия.

- lung tumors;
- chronic decompensated cardiovascular and pulmonary diseases; decompensated obstructive lung diseases;
- myasthenia;
- immunodeficiency; lengthy intake of corticosteroids, лечение glucocorticosteroid therapy longer than 24 hrs. after admission to the intensive care unit;
- participation in other clinical studies.

Patients were included in the study when the applied antibiotic therapy regimen was found inefficient, when it became necessary either to change the systemic antibiotic therapy regimen or add aerosolized colistin to the existent regimen:

- GROUP 1 (Gr. 1) — aerosolized colistin 2 mln. U 3 times/day (Xellia Pharmaceuticals ApS, Denmark) as an adjuvant to systemic antibiotic therapy; the base antibiotic therapy regimen remained unchanged in this instance. AC was chosen based on *in vitro* susceptibility of microorganisms to it.
- GROUP 2 (Gr. 2) — correction of the systemic antibiotic therapy regimen in accordance with microorganisms' susceptibility: replacement of antibiotics with Cefoperazone/Sulbactam ($n=20$, 48%), Doripenem ($n=3$, 7%), increase of the daily dose of Meropenem to 6 g/day ($n=23$, 51%).

During analysis, the main adopted criterion of therapy effectiveness was NP resolution at the background of conducted antibiotic therapy on therapy day 5: decrease of body temperature and leukocytosis, positive dynamics of pneumonic infiltration according to chest X-ray, decrease of score according to Clinical Pulmonary Infectious Score (CPIS), increase of oxygenation index. NP resolution was the criterion for termination of aerosolized colistin (AC) therapy. The decision was made by the attending physician.

The secondary effectiveness criteria assessed were eradication of germs from sputum by therapy day 7 (microbiological efficacy of therapy), time to spontaneous breathing, time in the intensive care unit, and 28-day mortality. Therapy effectiveness was evaluated by independent experts.

дов. Диагностика НП проводилась с использованием критериев, изложенных в Российских Национальных рекомендациях «Нозокомиальная пневмония у взрослых» 2016 г., и оценки по шкале CPIS [1].

У всех пациентов, включенных в исследование, в день включения в исследование, на 5-е и 7-е сут. исследования был выполнен забор бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛ) для количественного микробиологического исследования (бактериологический анализатор «VITEK Compact», Biomerieux, Франция). Забор БАЛ проводили в операционной или при выполнении санационной фибробронхоскопии в отделении реаниматологии. Для доставки материала использовали транспортные среды «MEUS S.r.l.» (Piove di Sacco, Италия). Предварительные результаты получали через 12 ч.; данные по виду возбудителя и чувствительности микроорганизмов — в течение 3–4 сут. Диагностическим считался титр микроорганизмов в БАЛ более 10^4 КОЕ/мл. Критерием полирезистентности микроорганизма была его нечувствительность к трем и более классам антибиотиков. В процессе данного исследования течение хирургической абдоминальной инфекции было стабильным и не требовало коррекции антибиотикотерапии.

Ингаляционный колистин назначали в дозе 2 млн. ЕД 3 раза/сут. (Кселлия Фармасьютикалс АпС, Дания) в Gr. 1. Режим системной антибактериальной терапии при назначении ИК не изменялся. Методика проведения ингаляции колистина соответствовала национальным рекомендациям [1]. Перед началом ингаляции антибиотика проводили санацию трахеобронхиального дерева. Введение ИК осуществляли при помощи небулайзера «Aeroneb Pro» (Aeroneb, Ирландия) в соответствии с инструкциями производителя. Использовали дыхательный контур без увлажнителя; удаляли фильтр-теплообменник на время ингаляции, размещали его на клапане выдоха; небулайзер помещали на аппарат ИВЛ в месте присоединения линии вдоха или на линию вдоха контура в 30 см от тройника; использовали дыхательный объем около 500 мл, поток газа около 40 л/мин, соотношение вдоха к выдоху более S, выключали потоковый триггер; ингаляцию проводили в течение 30 мин. После завершения ингаляции проверяли остаточный объем препарата в небулайзере и проводили его дезинфекцию.

Рентгенографию органов грудной клетки выполняли в палате отделения реаниматологии портативным рентгеновским аппаратом Siemens Polymobil 10 (Siemens, Германия).

Пациентам всех групп проводили стандартизованную комплексную этиотропную, патогенетическую и симптоматическую интенсивную терапию и динамический мониторинг, включавшие в себя: респираторную поддержку, терапию инотропными и вазоактивными препаратами (дофамин, мезатон), инфузионную, трансфузионную, антисекреторную (блокаторы протонной помпы), седативную и анальгетическую, антикоагулянтную терапию, парентеральное (трехкомпонентные питательные смеси) и энтеральное питание с добавлением комплексов витаминов и микроэлементов, хирургические вмешательства. Респираторную поддержку проводили на аппаратах Puritan Bennett 840 (Puritan-Bennett Corporation, США). Применяли вспомогательные режимы вентиляции SIMV и BiLevel в режиме с контролем по объему или по давлению. У пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом ИВЛ проводили в соответствии с концепцией безопасной ИВЛ. Проводили

The protocol of NP prophylaxis in the intensive care unit included raised head end of the bed, mouth treatment with chlorhexidine aqueous solution (3 times/day), early removal of nasogastric tubes. NP was diagnosed using the criteria given in Russian National Recommendations «Nosocomial Pneumonia in Adults», 2016, and CPIS assessment [1].

All patients included in the study, on the study inclusion day, day 5, and day 7 were subjected to bronchoalveolar lavage (BAL) for qualitative microbiological analysis (bacteriological analyzer «VITEK Compact», Biomerieux, France). BAL was taken in the operation theatre or during therapeutic fibrobronchoscopy in the intensive care unit. The material was delivered using transport media «MEUS S.r.l.» (Piove di Sacco, Italy). Preliminary results were obtained after 12 hrs.; the data on the type of germ and microorganisms' susceptibility — within 3–4 days. The BAL microorganism titer exceeding 10^4 CFU/ml was considered diagnostic. The criterion of microorganism's multidrug resistance was its non-susceptibility to three and more classes of antibiotics. During this study, the course of surgical abdominal infection was stable and did not require antibiotic therapy correction.

Aerosolized colistin was dosed 2 mln. U 3 times/day (Xellia Pharmaceuticals ApS, Denmark) in Gr. 1. The regimen of systemic antibiotic therapy was not changed upon AC prescription. The method of the colistin inhalation procedure corresponded to the national recommendations [1]. Prior to the antibiotic inhalation procedure, therapeutic tracheobronchial tree bronchoscopy was performed. AC was administered with the help of nebulizer «Aeroneb Pro» (Aeroneb, Ireland) according to manufacturer's instructions. The breathing circuit without humidifier was used; the filtering heat and moisture exchanger was removed for duration of inhalation, it was placed on the expiratory valve; the nebulizer was placed on the ALV apparatus at the point of inspiratory line connection or on the inspiratory line of the circuit 30cm from the T-piece; the tidal volume was 500 ml approximately, the gas flow rate was about 40 l/min, the inspiration/expiration ratio was more than S, the flow trigger was switched off; inhalation was performed for 30 min. Upon inhalation completion, the residual volume of the drug in the nebulizer was checked, and nebulizer disinfection was carried out.

Chest X-ray was done in the intensive care unit ward using portable X-ray apparatus Siemens Polymobil 10 (Siemens, Germany).

Patients of all groups received standardized combined etiotropic, pathogenic and symptomatic intensive therapy and dynamic monitoring including: respiratory support, therapy with inotropic and vasoactive drugs (Dopamine, Mesatone), infusion, transfusion, antisecretory (proton pump inhibitors), sedative and analgesic, anticoagulant therapy, parenteral (tricomponent feeding formulas) and enteral feeding with addition of complexes of vitamins and microelements, operative interventions. Respiratory support was carried out using Puritan Bennett 840 apparatuses (Puritan-Bennett Corporation, USA). Support ventilation modes SIMV and BiLevel with volume-based or pressure-based control mode were used. In patients with acute respiratory distress syndrome, ALV was performed according to the safe ALV concept. Treatment side effects were monitored. None of the patients was excluded from the study due to development of antibiotic therapy's side effects.

Statistical analysis of data obtained was carried out using Statistica 7.0 software. Conventional statistic math

мониторинг побочных эффектов лечения. Ни один из пациентов не был исключен из исследования вследствие развития побочных эффектов антибиотикотерапии.

Статистический анализ полученных данных был выполнен при помощи пакета Statistica 7,0. Использовали общепринятые математико-статистические методы расчета основных характеристик выборочных распределений: среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ), Newman–Keuls тест, точный критерий Фишера (для анализа категориальных данных). Достоверным считали различие при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристики пациентов, включенных в исследование, отражены на рис. 1 и в табл. 1. Пациенты были исключены из исследования по следующим причинам: APACHE II >26 – $n=30$, 25%; поли-травма – $n=30$, 25%; иммунодефицит – $n=10$, 8%; участие в других клинических исследованиях – $n=10$, 8%; острое повреждение почек – $n=22$, 18%; декомпенсированные обструктивные заболевания легких – $n=8$, 7%; хронические заболевания сердечно-сосудистой системы и легких в стадии декомпенсации – $n=10$, 9%. Достоверных различий между группами по основным демографическим показателям и индексам тяжести состояния на момент включения в исследование не выявили.

methods of calculating governing characteristics of sampling distributions were used: arithmetic mean (M), standard deviation (σ), Newman–Keuls test, Fisher's exact test (for analysis of categorical data). A difference was considered reliable at $P < 0.05$.

Results and Discussion

Characteristics of patients included in the study are shown on Fig. 1 and in Table 1. Patients were excluded from the study for the following reasons: APACHE II >26 – $n=30$, 25%; polytrauma – $n=30$, 25%; immunodeficiency – $n=10$, 8%; participation in other clinical studies – $n=10$, 8%; acute renal injury – $n=22$, 18%; decompensated obstructive pulmonary diseases – $n=8$, 7%; decompensate chronic cardiovascular and pulmonary diseases – $n=10$, 9%. No reliable difference between the groups by demographic parameters or condition severity indices was found as of the time of inclusion into the study.

NP resolution. Positive NP dynamics at the background of antibiotic therapy was noted in both groups, more pronounced in Gr. 1. No reliable differences between groups were registered for body temperature, leukocytosis, oxygenation index, and CPIS score. A reliable decrease of body temperature by therapy day 5 and day 7 versus day 1 in Gr. 1; reliable de-

Таблица 1. Характеристики пациентов, включенных в исследование.

Table 1. Characteristics of patients enrolled in the study.

Parameters	Values of parameters in groups		P
	1 (n=48)	2 (n=42)	
Age, years	42.5±11.1	40.3±11.5	0.80
Men, n (%)	32 (67%)	25 (60%)	0.51
APACHE II, score	16.6±2.8	16.4±3.5	0.36
CPIS, score (the day of inclusion into the study)	9.4±2.4	8.7±2.2	0.09
Transfer from ICU of other hospitals	22 (46%)	20 (47%)	≥0.99
Transfer from ICU of the same hospital	26 (54%)	22 (53%)	≥0.99
Presence of an oncologic disease	48 (100%)	42 (100%)	≥0.99
Surgical abdominal infection	48 (100%)	42 (100%)	≥0.99
Severe acute pancreatitis, peritonitis	20 (42%)	22 (52%)	0.39
Postoperative enteroentero anastomosis leakage, peritonitis	18 (38%)	10 (24%)	0.18
Hollow organ perforation, peritonitis	10 (20%)	10 (24%)	0.80
Broad-spectrum antibiotics during 90 days before inclusion into the study, n (%)	48 (100%)	42 (100%)	≥0.99
Systemic antibiotic therapy before inclusion into the study (n,% of the number of patients in the group)			
Meropenum 1 g 3 times/day	40 (84%)	35 (84%)	≥0.99
Imipenem 500 mg 4 times/day	4 (8%)	2 (4%)	0.68
Piperacillinum/Tazobactamum 4.5 g 3 times/day	4 (8%)	5 (12%)	0.72
Linezolidum 600 mg 2 times/day	3 (6%)	2 (5%)	≥0.99
ALV, n (%)	48 (100%)	42 (100%)	≥0.99
Duration of aerosolized antibiotic therapy, days	7.1±4.1	–	–
Transition time to spontaneous breathing, days	7.6±1.6	11.7±3.4	0.0000
ISU stay, days	12.0±3.4	16.3±3.4	0.0000
Mortality, n (%)	8 (17%)	7 (16%)	≥0.99

Примечание. Для табл. 1, 3: Parameters – параметры; Values of – значения. Age, years – возраст, лет; Men – мужчины; score – баллы. Для табл. 1, 3, рис. 3: the day(s) of – день (дни), сутки. Для табл. 1, 2: before – до; inclusion into the study – включение в исследование; Transfer from ICU of... hospitals – перевод из отделений реанимации ... стационаров; other – других; the same – этого же; Presence of an oncologic disease – наличие онкологического заболевания; Surgical abdominal infection – хирургическая абдоминальная инфекция; Severe acute pancreatitis, peritonitis – тяжелый острый панкреатит, перитонит; Postoperative enteroentero anastomosis leakage – послеоперационная несостоятельность межкшечного анастомоза; Hollow organ perforation – перфорация полого органа; Broad-spectrum antibiotics during 90 days – антибиотики широкого спектра в течение; Systemic – системная; of the number of – от числа. Для табл. 1, 2, рис. 2: patients – больные; Meropenum times – меропенем p; Imipenemum – имипенем; Piperacillinum/Tazobactamum – пиперациллин/тазобактам; Linezolidum – линезолид; ALV – ИВЛ; Duration of – продолжительность. Для табл. 1, 3, рис. 3: Transition time to spontaneous breathing – перевод на самостоятельное дыхание; ISU stay – пребывание в отделении реанимации; Mortality – летальность.

Разрешение НП. В обеих группах отметили положительную динамику течения НП на фоне антибиотикотерапии, более выраженную в Гр. 1. Не зарегистрировали достоверных различий между группами по температуре тела, лейкоцитозу, индексу оксигенации, баллам по шкале CPIS. Регистрировали достоверное снижение температуры тела к 5-м и 7-м сут. лечения по сравнению с первыми сут. в Гр. 1; достоверное снижение лейкоцитоза к 7-м сут. лечения в обеих группах; баллов по шкале CPIS к 5-м и 7-м сут. лечения в обеих группах, достоверное повышение ИО на 7-е сут. исследования в Гр. 1.

Использование ингаляционного колестилина в Гр. 1 было клинически эффективным, частота разрешения НП составила 75% (против 52% в Гр. 2, $p=0,0295$) (рис. 2)

Эрадикация возбудителей. Из БАЛ всех больных выделили ассоциации из 2–3 полирезистентных грам-отрицательных возбудителей в титре 10^7 – 10^8 КОЕ/мл (табл. 2). Достоверных различий между группами по спектру микроорганизмов выявили. На фоне проводимой антибиотикотерапии в обеих группах зарегистрировали достоверное снижение титра патогенных микроорганизмов в БАЛ к 5–7-м сут. лечения до 10^3 – 10^4 КОЕ/мл, а также достоверное снижение выявляемости ряда возбудителей в БАЛ (табл. 2). Эрадикация патогенных микроорганизмов к 7-м сут. лечения была достигнута у 80% в Гр. 1 и у 60% в Гр. 2 ($n=12$) ($p>0,05$) (рис. 2).

Неэффективность ингаляционной антибиотикотерапии. У пяти пациентов Гр. 1 (10,4%) лечение ИК было неэффективным, что потребовало выполнить смену антибиотикотерапии (на цефоперазон/сульбактам ($n=3$), дорипенем ($n=2$). Смена антибиотиков была эффективной – положительную динамику НП отметили в течение $6,5 \pm 2,3$ сут. лечения. Неэффективность ингаляционной антибиотикотерапии была связана, вероятно, с наличием у данных пациентов полирезистентных штаммов.

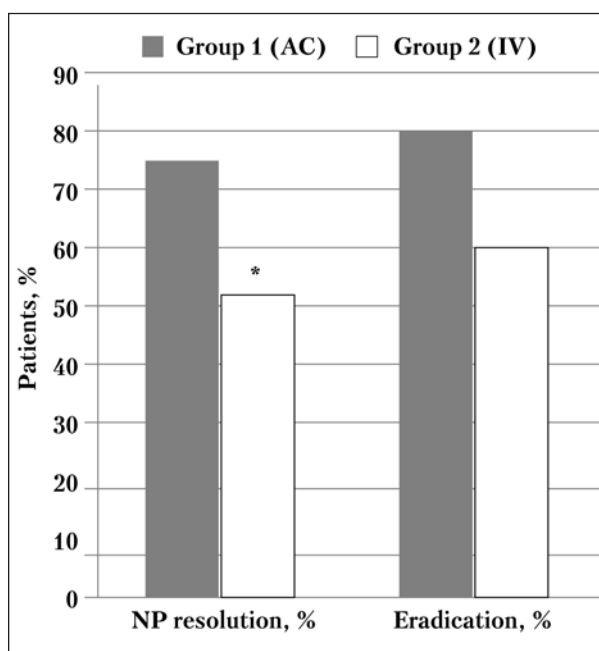


Рис. 2. Частота разрешения НП и эрадикации возбудителей в БАЛ.

Fig. 2. NP resolution and BAL germ eradication rate.

Note. * – reliable difference between groups 1 and 2, Fisher's exact test, $P<0.05$.

Примечание. NP – НП. Для рис. 1, 3: AC – ИК; IV – ВВ. Для рис. 1, табл. 3: resolution – разрешение; Eradication – эрадикация. * – достоверность различий между группами 1 и 2, точный тест Фишера, $p<0,05$.

crease of leukocytosis by therapy day 7 in both groups; баллов по шкале CPIS score points by therapy day 5 and day 7 in both groups, reliable increase of IR on study day 7 in Gr. 1 were registered.

Application of aerosolized colistin in Gr. 1 was clinically effective, NP resolution rate amounted to 75% (versus 52% in Gr. 2, $P=0.0295$) (Fig. 2)

Germ eradication. From BAL of all patients, associations of 2–3 multidrug-resistant gram-negative bacteria in titer equal to 10^7 – 10^8 CFU/ml were isolated (Table 2). No reliable difference between the groups by the range of microorganisms was detected.

Таблица 2. Результаты микробиологического исследования бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛ) в группах пациентов.

Table 2. Results of microbiological analysis of the bronchoalveolar lavage fluid (BAL) in groups of patients.

Microorganisms	Patients in groups, n (%)			
	before inclusion into the study		after changing the antibiotic therapy regimen	
	1	2	1	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12 (25%)	14 (32%)	7 (14%)	10 (23%)
<i>Acinetobacter baumannii/calcoaceticus</i>	23 (48%)*	20 (46%)	5 (10%)	11 (25%)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	27 (56%)*	24 (56%)	4 (8%)	7 (16%)
<i>Proteus mirabilis</i>	4 (8%)	5 (12%)	0	2 (5%)
<i>Escherichia coli</i>	5 (10%)	4 (9%)	1 (2%)	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (6%)	4 (9%)	2 (4%)	1 (2%)

Note. * – the difference by detectability of microorganisms in BAL before and after changeover of the antibiotic therapy regimen in group 1, Fisher's exact test ($P<0.05$).

Примечание. Microorganisms – микроорганизмы; after changing – после смены. * – различие по выявляемости микроорганизмов в БАЛ до и после смены режима антибиотикотерапии в группе 1, точный тест Фишера, $p<0,05$.

Динамика по данным рентгенографии органов грудной клетки. По данным рентгенографии органов грудной клетки НП у всех пациентов носила двусторонний полисегментарный характер. Положительную динамику по данным рентгенографии органов грудной клетки отметили у 34 пациентов (71%) Гр. 1 к седьмым суткам лечения; в Гр. 2 подобную динамику отметили у семи пациентов (28%) ($p>0,05$). Не выявили достоверных различий между группами, что связано с тем, что данные рентгенографии органов грудной клетки малоинформативны для диагностики и оценки динамики течения ПН [1, 6, 7].

Сроки перевода на самостоятельное дыхание длительность пребывания в отделении реаниматологии. Положительная динамика течения НП и острой дыхательной недостаточности на фоне лечения ИК позволила раньше перевести пациентов на самостоятельное дыхание и сократить сроки пребывания в отделении реаниматологии без влияния на летальность. В Гр. 1 перевод на самостоятельное дыхание выполнили раньше, чем в Гр. 2 — $7,6\pm 1,6$ сут. в Гр. 1 против $11,7\pm 3,4$ сут. в Гр. 2 ($p=0.0000$) (рис. 3). В Гр. 1 сроки пребывания в отделении реаниматологии были меньше, чем в Гр. 2 — $12,0\pm 3,4$ сут. в Гр. 1 против $16,3\pm 3,4$ сут. в Гр. 2 ($p=0.0000$) (рис. 3).

Побочные эффекты и летальность. В Гр. 1 не регистрировали побочных эффектов, которые можно было бы достоверно связать с применением ИК. Случаев бронхоспазма не отметили ни у одного пациента Гр. 1, что соответствует данным других исследований. Летальность (28-суточная) в Гр. 1 составила 16,7% ($n=8$), в Гр. 2 16,2% ($n=7$). Летальные исходы были связаны с прогрессированием полиорганной недостаточности, но не с непосредственным прогрессированием НП. Достоверных различий по летальности не получили в связи с малым размером выборки.

Сравнение эффективности ингаляционного тобрамицина и ингаляционного колистина. При сравнении клинических исходов лечения пациентов НП двумя режимами ингаляционной антибиотикотерапии (ингаляционный тобрамицин, ингаляционный колистин) не выявили достоверных различий (табл. 3)

В данном исследовании продемонстрировали эффективность ИК в дозировке 2 млн. ЕД 3 р/сут. в качестве дополнения к системной антибактери-

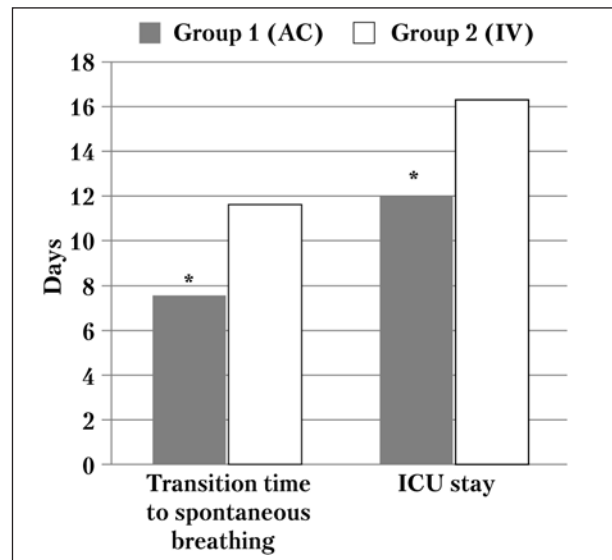


Рис. 3. Сроки перевода пациентов на самостоятельное дыхание и длительность пребывания в отделении реанимации.

Fig. 3. Transition time to spontaneous breathing and the ICU stay duration.

Note. * — reliable difference between groups 1 and 2, Newman-Keuls test, $P<0.05$.

Примечание. * — достоверность различий между группами 1 и 2, Newman-Keuls тест, $p<0,05$.

At the background of conducted antibiotic therapy, in both groups a reliable decrease of BAL pathogen titer by therapy day 5–7 to 10^3 – 10^4 CFU/ml and reliable decrease of detectability of a number of germs in BAL were observed (Table 2). Eradication of pathogenic microorganisms by therapy day 7 was achieved in 80% in Gr. 1 and in 60% of patients in Gr. 2 ($n=12$) ($P>0.05$) (Fig. 2).

Inefficacy of aerosolized antibiotic therapy. In five patients of Gr. 1 (10,4%) AC therapy was inefficient and required antibiotic therapy replacement (with Cefoperazonum/Culbactamum ($n=3$), Doripenem ($n=2$)). Change of antibiotics was effective: NP positive dynamics was noted within 6.5 ± 2.3 days of therapy. Inefficacy of aerosolized antibiotic therapy was, probably, related to presence in these patients of multidrug-resistant strains.

Dynamics according to chest X-ray. According to chest X-ray data, in all patients NP had bilateral multisegmental nature. According to chest X-ray, positive dynamics was noted in 34 patients (71%) of Gr.

Таблица 3. Сравнение эффективности лечения НП ингаляционным тобрамицином [11, 12] и ингаляционным колистином.

Table 3. Comparison of NP treatment efficiency using inhalation tobramycin [11, 12], and aerosolized colistin.

Parameters	Values of parameters of antibiotic therapy regimen	
	Inhalation tobramycin (300 mg, bid)	Aerosolized colistin (2 million units, bid)
Resolution of NP,%	84%	75%
Eradication of pathogens,%	72%	80%
Transition time to spontaneous breathing, day	8.2 ± 1.5	7.6 ± 1.6
ICU stay, day	14.9 ± 3.4	12.0 ± 3.4

Примечание. Inhalation tobramycin — ингаляционный тобрамицин.

альной терапии при лечении НП, вызванной полирезистентными грам-отрицательными возбудителями: частота разрешения НП составила 75% (против 52% в Gr. 2, $p=0.0295$); эрадикация патогенных микроорганизмов к 7-м сут. лечения была достигнута у 80% в Gr. 1 и у 60% в Gr. 2 ($n=12$) ($p>0,05$); в Gr. 1 перевод на самостоятельное дыхание был выполнен раньше, чем в Gr. 2 — $7,6\pm 1,6$ сут. в Gr. 1 против $11,7\pm 3,4$ сут. в Gr. 2 ($p=0.0000$); в Gr. 1 сроки пребывания в отделении реаниматологии были меньше, чем в Gr. 2 — $12,0\pm 3,4$ сут. в Gr. 1 против $16,3\pm 3,4$ сут. в Gr. 2 ($p=0.0000$).

Ингаляционный путь введения используется для лекарственных препаратов различных групп: антибиотиков, противогрибковых, противотуберкулезных, иммуносупрессоров, инсулина, вакцин, интерферонов, фуросемида, в генотерапии ряда заболеваний. По данным крупного немецкого исследования Ehrmann S. и соавт. 99% врачей отделений реаниматологии использует ингаляционный способ введения лекарственных препаратов, 80% применяют ингаляционный колестин, а 30% проводят ингаляционную антибиотикотерапию как минимум раз в два месяца [13, 14].

Ингаляционный путь введения с использованием современных небулайзеров позволяет доставить 50–70% дозы ингаляционного антибиотика непосредственно в очаг инфекции. При этом концентрация антибиотика в мокроте в 10–25 раз выше минимальной подавляющей концентрации, чем после внутривенного введения, что необходимо для преодоления резистентности микроорганизмов. Ингаляционный путь введения антибиотиков связан с меньшим системным токсическим воздействием препарата. Важным аспектом антимикробного действия ингаляционных антибиотиков является их разрушающее действие на биопленки [15, 16].

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

Полимиксин Е (колестин) был выделен из *Vacillus polytuxa* японским исследователем Коуама У. в 1949 г. Полимиксин Е (колестин) и полимиксин В отличаются по химической структуре. Эти антибиотики активно применяли для лечения тяжелых грам-отрицательных 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. Колестин — наиболее сложный для ингаляционного введения антибиотик, поскольку он представляет собой пролекарство (колестиметат), которое для активации должно подвергнуться гидролизу. Именно данная форма препарата предпочтительна для ингаляционной антибиотикотерапии. Колестин является смесью циклических катионных пептидов, кото-

1 by the seventh day of therapy; in Gr. 2 such dynamics was observed in seven patients (28%) ($P>0.05$). No reliable difference between the groups was found presumably because the chest X-ray data provided little information on NP diagnosis and course dynamics assessment [1, 6, 7].

Time to spontaneous breathing, time in intensive care unit. Positive dynamics of the course of NP and acute respiratory compromise at the background of AC therapy allowed spontaneous breathing of patients earlier and reducing the time in intensive care unit without influence on mortality. In Gr. 1 patients were allowed to breathe independently earlier than in Gr. 2: 7.6 ± 1.6 days in Gr. 1 versus 11.7 ± 3.4 days in Gr. 2 ($P<0.00001$) (Fig. 3). In Gr. 1, the intensive care unit time was shorter than in Gr. 2: 12.0 ± 3.4 days in Gr. 1 versus 16.3 ± 3.4 days in Gr. 2 ($P<0.00001$) (Fig. 3).

Side effects and mortality. In Gr. 1 no side effects that can be reliably associated with AC application was registered. No bronchial spasm cases were noted in any patient in Gr. 1, which corresponds to the data of other investigations. Mortality (28-day) in Gr. 1 equaled to 16.7% ($n=8$), in Gr. 2 — 16.2% ($n=7$). Lethal outcomes were connected with progression of multiple organ failure rather than with progression of NP itself. Reliable differences in mortality were not received due to small size of the sample.

Effectiveness comparison between aerosolized tobramycinum and aerosolized colistin. Comparison of the clinical outcomes of NP patients' treatment with two regimens of aerosolized antibiotic therapy (aerosolized tobramycinum, aerosolized colistin) revealed no reliable difference (Table 3)

This study has demonstrated efficacy of AC dosed 2 mln. U 3 times/day as an adjuvant therapy to systemic antibiotic therapy for NP caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: NP resolution rate amounted to 75% (versus 52% in Gr. 2, $P=0.0295$); eradication of pathogenic microorganisms by therapy day 7 was achieved in 80% in Gr. 1 and in 60% in Gr. 2 ($n=12$) ($P>0.05$); in Gr. 1 time to spontaneous breathing was shorter than in Gr. 2: 7.6 ± 1.6 days in Gr. 1 versus 11.7 ± 3.4 days in Gr. 2 ($P<0.00001$); in Gr. 1 time in the intensive care unit was shorter than in Gr. 2: 12.0 ± 3.4 days in Gr. 1 versus 16.3 ± 3.4 days in Gr. 2 ($P<0.00001$).

The method of administration by inhalation is used for drugs of different groups: antibiotics, antimycotics, antimycobacterials, immunosuppressive drugs, insulin, vaccines, interferons, furosemide, in gene therapy for a number of diseases. According to the large German study by Ehrmann S. et al., 99% of intensive care doctors use inhalation as the method of drug administration, 80% apply aerosolized colistin, and 30% perform aerosolized antibiotic therapy at least once every two months [13, 14].

The inhalation method of administration using modern nebulizer allow delivering 50–70% of the aerosolized antibiotic dose directly to the nidus of infec-

рые могут повреждать не только клетки микробов, но и клетки респираторного тракта и легких. Мишень для колистина — липополисахарид клеточной стенки бактерий [17].

Крупных рандомизированных многоцентровых исследований по ИК 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 [18]. 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) [19].

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 РФ от 09.08.2005 г. №494 «О применении лекарственных средств у больных по жизненным показаниям») [1].

Данные нашего исследования во многом согласуются с результатами зарубежных исследований по проблеме, но преимуществом данного исследования является гомогенность выборки больных. В ретроспективном исследовании Doshi M. и соавт. было показано, что добавление ингаляционного колистина к внутривенному колистину ускоряет разрешение ПН и снижает летальность при ПН, вызванной полирезистентными грам-отрицательными микроорганизмами [20]. В исследовании Tumbarello M. и соавт. было показано, что использование ИК по сравнению с внутривенным способствует более быстрому разрешению ПН и более раннему переводу больных на самостоятельное дыхание [21]. Korbila I. и соавт. доказали, что ИВЛ-ассоциированная

infection. In this instance, the sputum concentration of antibiotics is 10–25 times higher the minimal suppressing concentration that after intravenous administration, which is necessary to overcome microorganisms' resistance. Administration of antibiotic by inhalation is associated with a smaller systemic toxic action of a drug. An important aspect of antimicrobial effect of aerosolized antibiotics is their destructive action on biofilms [15–16].

The most common in pulmonology and intensive care are aerosolized colistin and aerosolized aminoglycosides thanks to their bactericidal effect and proven safety when administered by inhalation.

Polymyxinum E (colistin) was isolated from *Bacillus polymyxa* by Japanese researcher Koyama Y. in 1949. Polymyxinum E (colistin) and Polymyxinum B differ by chemical structure. These antibiotics were intensively applied for severe gram-negative infections in the 1950–70s, later they were used mostly for mucoviscidosis, and since early 2000, they have been used again in intensive care medicine due to growth of antibiotic resistance. Colistin is the most difficult antibiotic for administration by inhalation, as it is a prodrug (colistimethate), which must be subjected to hydrolysis for activation. It is this form of the drug that is preferable for aerosolized antibiotic therapy. Colistin is a mixture of cyclic cationic peptides that can damage not only the cells of microbes, but the cells of the respiratory tract and lungs as well. Colistin target is lipopolysaccharide of the cellular wall of bacteria [17].

Large randomized multi-center studies of AC for NP have not been undertaken up to the present day. All investigations are extremely heterogenic by design, hence, at present, the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases does not recommend using aerosolized antibiotics in clinical practice [18]. On the contrary, the recommendations of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2016, have noted that if there is susceptibility only to aminoglycosides or colistin, a combined therapy with these antibiotics (intravenous administration plus inhaled drug) is preferable. Besides, these recommendations find it expedient to apply aerosolized antibiotics in situations when there is no clinical response to intravenous antibiotic therapy. IDSA meta-analysis data show that application of aerosolized antibiotics as an adjuvant to systemic administration increases the NP resolution rate (RR 1.29) without affecting mortality (RR 0.84) or incidence of side effects (RR 1.11) [19].

Russian National Recommendations «Nosocomial Pneumonia in Adults», 2016, also note expediency of applying aerosolized antibiotics in adjuvant setting complementary to systemic administration. The importance of observing the antibiotic inhalation technique and using last-generation nebulizers to enhance drug delivery to lungs is pointed out. Besides, the decision of prescribing an aerosolized antibiotic therapy must be taken by a council of a federal specialist medical organization subject to voluntary informed

ПН быстрее разрешается при добавлении к внутривенному колестиину ингаляционной формы антибиотика [22]. В работе Liu D. и соавт. была достигнута большая частота эрадикации возбудителя из мокроты и меньшая летальность при комбинировании ингаляционного и внутривенного колестиина. Частота побочных эффектов в этом случае не возростала [23, 24]. В мета-анализе Valachis A. и соавт. было показано, что использование ИК вместе с внутривенным колестином сопровождается увеличением частоты разрешения НП, эрадикации возбудителей из мокроты и снижением летальности, тогда как добавление ИК к другим системным антибиотикам не влияет на летальность [25]. В мета-анализе Floresci D. и соавт. были показаны положительные клинические эффекты ингаляционного колестиина, низкая частота нефро- и нейротоксичности, а также снижение летальности [26].

Напротив, в ретроспективном исследовании случай-контроль Kofteridis D. и соавт. не было отмечено клинической эффективности ингаляционного колестиина при его добавлении к внутривенному колестиину [27]. Аналогичные данные были получены в недавнем исследовании Demirdal T. и соавт. [28].

Czosnowski и соавт. [29] 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 [30]. В исследовании Niederman и соавт. [31] 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. [32] 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 цефтазида и амикацина, но меньшая частота формирования резистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в группе ИА. [33]. Та же группа исследователей показала сходную эффективность ингаляционного колестиина и комбинации внутривенных бета-лактамов и аминогликозидов у больных НП, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* [34]. В данном исследовании не было показано формирования резистентности микроорганизмов на фоне ингаляционной антибиотикотерапии. Напротив, у 25% микроорганизмов на фоне лечения ингаляционными антибиотиками повысилась чувствительность к антибиотикам, к

consent of the patient or his/her lawful representatives (Order of the RF Ministry of Health and Social Development dated 09.08.2005 «On Life-Saving Application of Drugs in Patients», No. 494) [1].

The data of this study are largely consistent with the results of international investigations of the problem; however, the advantage of this study is the patient sample homogeneity. The retrospective study by Doshi M. et al. has demonstrated that aerosolized colistin combined with intravenous colistin accelerates NP resolution and reduces mortality from NP caused by multidrug-resistant gram-negative microorganisms [20]. In their study, Tumbarello M. et al. have demonstrated that application of AC compared against intravenous therapy facilitates faster NP resolution and earlier spontaneous breathing of patients [21]. Korbila I. et al. have proven that ALV-associated NP resolves faster when intravenous colistin administration was complemented by the aerosolized form of the antibiotic [22]. Liu D. et al. achieved higher rate of germ eradication from sputum and lower mortality in case of combined aerosolized and intravenous colistin. The incidence of side effects in such case did not rise [23, 24]. The meta-analysis by Valachis A. et al. has shown that application of AC together with intravenous colistin is accompanied with a higher rate of NP resolution, eradication of germs from sputum, and lower mortality, while AC combination with other systemic antibiotics has no influence on mortality [25]. The meta-analysis by Floresci D. et al. has demonstrated positive clinical effects of inhalationoro colistin, low nephro- and neurotoxicity, and reduced mortality [26].

On the contrary, in the retrospective case-control study, Kofteridis D. et al. did not observe clinical efficacy of aerosolized colistin when it was added to intravenous colistin [27]. Similar results were obtained in the recent study by Demirdal T. et al. [28].

Czosnowski et al. [29] have proven that application of aerosolized antibiotics allows achieving NP resolution in 73% of cases, germ eradication — in 71% of cases. In a retrospective study, Arnold H. et al. noted a trend towards higher survival of NP patients treated with aerosolized tobramycinum [30]. The study by Niederman et al. [31] has shown efficacy of aerosolized amikacinum administered with the help of an experimental nebulizer in 400 mg every 12 hrs. or every 24 hrs. The rate of NP resolution amounted to 50% in case of two-time administration of amikacinum and 17% in case of one-time administration, the incidence of side effects being minimal. Le Conte et al. [32] have demonstrated that use of aerosolized tobramycinum as an adjuvant to intravenous betalactams allows reducing the ALV duration. In a retrospective study, Lu Q. et al. registered similar clinical efficacy of systemic and inhalation administration of ceftazidimum and amikacinuma, but more rare formation of resistant strains in *Pseudomonas aeruginosa* in the IA group. [33]. The same team of researchers have shown similar efficacy of aerosolized colistin and a combination of

которым они ранее были резистентны. В работе Ghannam D. и соавт. [35] 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.

Сравнительные исследования ингаляционного тобрамицина и колистина проводились только у больных муковисцидозом на самостоятельном дыхании, что затрудняет использование полученных данных в категории реаниматологических больных с НП [36].

В исследовании Rietmuller J. и соавт. использовали необычную методику ингаляционной антибиотикотерапии синегнойной инфекции при муковисцидозе: последовательно комбинировали ингаляционный тобрамицин (300 мг 2 р/сут.) и ингаляционный колистин (1 млн. ЕД 2 р/сут.). Данный алгоритм лечения был эффективен у 80,5% пациентов [37].

К ограничениям нашего исследования относятся: одноцентровый и нерандомизированный его характер, малый объем выборки; наличие у всех пациентов основного хирургического инфекционного заболевания. Также не выполнялось измерение концентрации колистина в крови в процессе лечения, что не дало возможности доказать безопасность ингаляционной формы антибиотика.

Заключение

Применение ингаляционного колистина 2 млн. ЕД 3 р/сут. эффективно в качестве дополнения к системной антибактериальной терапии при лечении нозокомиальной пневмонии, вызванной полирезистентными грам-отрицательными возбудителями. Данное модифицированное лечение способствует более быстрому разрешению пневмонии, более раннему переводу пациентов на самостоятельное дыхание и сокращению сроков пребывания в отделении реаниматологии. Добавление ингаляционного колистина к системным антибиотикам следует рассматривать как возможный алгоритм лечения при неэффективности первой линии антибиотикотерапии.

Литература

1. Гельфанд Б.Р. (ред.). Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. М.: МИА; 2016: 176.
2. Bekaert 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. DOI: 10.1164/rccm.201105-0867OC. PMID: 21852541
3. Шабанов А.К., Хубутия М.Ш., Булава Г.В., Белобородова Н.В., Кузовлев А.Н., Гребенчиков О.А., Косолапов Д.А., Шпитонков М.И. Динамика уровня прокальцитонина при развитии нозокомиальной пневмонии у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в отделении реаниматологии. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (5): 11–18. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-5-11
4. Мороз В.В., Смелая Т.В., Голубев А.М., Сальникова Л.Е. Генетика и медицина критических состояний: от теории к практике. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (4): 5–12. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-4-5

intravenous betalactams and aminoglycosides in patients with NP caused by *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* [34]. This study did not show formation of microorganisms' resistance at the background of aerosolized antibiotic therapy. On the contrary, at the background of aerosolized antibiotic therapy, 25% of microorganisms developed susceptibility to antibiotics, to which they had been earlier resistant. Ghannam D. et al. [35] have demonstrated that in the group of NP patients treated with aerosolized aminoglycosides, NP resolution occurred faster (in 81% of patients compared to 31% in the group of intravenous antibiotics). There were no cases of nephrotoxicity in the group of aerosolized aminoglycosides.

Comparison investigations of aerosolized tobramycin and colistin were carried out only in spontaneously breathing patients with mucoviscidosis, which impedes application of data obtained in the category of intensive-care patients with NP [36].

In a study, Rietmuller J. et al. used an unusual method of aerosolized antibiotic therapy for pseudomonas infection during mucoviscidosis: they sequentially combined aerosolized tobramycin (300 mg 2 times/day) and aerosolized colistin (1 mln. U 2 times/day). This therapy algorithm was efficient in 80.5% of patients [37].

The limitations of our study include: single-center and non-randomized study, small sample volume; primary surgical infection in all patients. In addition, no colistin blood concentration was measured during the treatment that limited proving the safety of the aerosolized form of antibiotic.

Conclusion

Application of aerosolized colistin dosed 2 mln. U 3 times/day is efficient as an adjuvant therapy to systemic antibiotic therapy for nosocomial pneumonia caused by multidrug-resistant gram-negative germs. This modified therapy promotes faster resolution of pneumonia, earlier spontaneous breathing of patients, and shorter time in the intensive care unit. Addition of aerosolized colistin to systemic antibiotic should be considered a possible therapy algorithm in case of inefficacy of the first-line antibiotic therapy.

References

1. Gelfand B.R. (ed.). Nosocomial pneumonia in adults. Russian national guidelines. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2016: 176. [In Russ.]
2. Bekaert 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. DOI: 10.1164/rccm.201105-0867OC. PMID: 21852541
3. Shabanov A.K., Khubutiya M.Sh., Bulava G.V., Beloborodova N.V., Kuzovlev A.N., Grebenchikov O.A., Kosolapov D.A., Shpitonkov M.I. Time course of changes in the level of procalcitonin in the development of nosocomial pneumonia in victims with severe concomitant injury in an intensive care unit. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2013; 9 (5): 11–18. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-5-11. [In Russ., In Engl.]
4. Moroz V.V., Smelaya T.V., Golubev A.M., Salnikova L.E. Genetics and medicine of critical conditions: from theory to practice. *Obshchaya Re-*

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. DOI: 10.1097/MCC.0b013e32832220e78. PMID: 19186407
7. Кецо Ю.Л., Лунина А.В., Петровская Е.В., Лямин А.В. Оценка эффективности антибактериальной терапии у пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией в 2009/2011 годах. *Общая реаниматология.* 2015; 11 (4): 33-40. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-4-33-40
8. Карпов О.Э., Гусаров В.Г., Лашенкова Н.Н., Петрова Н.В., Деметтиенко М.В., Шилкин Д.Н., Нестерова Е.Е., Замятин М.Н. Регистр микроорганизмов как инструмент автоматизированного планирования потребления антибиотиков и контроля антибиотикорезистентности в отделениях реаниматологии и профильных отделениях. *Общая реаниматология.* 2016; 12 (6): 39-48. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-39-48
9. Spellberg B. The future of antibiotics. *Crit. Care.* 2014; 18 (3): 228. DOI: 10.1186/cc13948. PMID: 25043962
10. Zilberberg M., Shorr A. Prevalence of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among specimens from hospitalized patients with pneumonia and bloodstream infections in the United States from 2000 to 2009. *J. Hosp. Med.* 2013; 8 (10): 559-563. DOI: 10.1002/jhm.2080. PMID: 24022878
11. Sievert D., Ricks P., Edwards J., Schneider A., Patel J., Srinivasan A., Kallen A., Limbago B., Fridkin S.; National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2013; 34 (1): 1-14. DOI: 10.1086/668770. PMID: 23221186
12. Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М. Ингаляционные антибиотики в лечении нозокомиальной пневмонии. *Анестезиология и реаниматология.* 2015; 60 (4): 55-61. PMID: 26596034
13. Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М., Половников С.Г. Ингаляционные антибиотики в лечении тяжелой нозокомиальной пневмонии. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (6): 61-70. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-6-61
14. Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М., Половников С.Г. Ингаляционный тобрамицин в лечении ИВЛ-ассоциированной пневмонии. *Клиническая фармакология и терапия.* 2014; 23 (4): 52-58.
15. Ehrmann S., Roche-Campo F., Sferazza Papa G.F., Isabey D., Brochard L., Apiou-Sbirlea G.; REVA research network. Aerosol therapy during mechanical ventilation: an international survey. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (6): 1048-1056. DOI: 10.1007/s00134-013-2872-5. PMID: 23525741
16. Palmer L.B. Aerosolized antibiotics in the intensive care unit. *Clin. Chest Med.* 2011; 32 (3): 559-574. DOI: 10.1016/j.ccm.2011.05.012. PMID: 21867823
17. Tolker-Nielsen T., Høiby N. Extracellular DNA and F-actin as targets in antibiofilm cystic fibrosis therapy. *Future Microbiol.* 2009; 4 (6): 645-647. DOI: 10.2217/fmb.09.38. PMID: 19659420
18. Dhand R. The role of aerosolized antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Respir. Care.* 2007; 52 (7): 866-884. PMID: 17594731
19. Gurjar M. Colistin for lung infection: an update. *J. Intensive Care.* 2015; 3 (1): 3. DOI: 10.1186/s40560-015-0072-9. PMID: 25705428
20. Rello J., Solé-Leonart 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; pii: S1198-743X(17)30219-7. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.04.011. PMID: 28412382
21. Kalil A., Metersky M., Klompas M., Muscedere J., Sweeney D., Palmer L., Napolitano L., O'Grady N., Bartlett J., Carratalá J., El Solh A., Ewig S., Fey P., File T., Restrepo M., Roberts J., Waterer G., Cruse P., Knight S., Brozek J. Executive Summary: 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): 575-582. DOI: 10.1093/cid/ciw504. PMID: 27521441
22. Doshi N., Cook C., Mount K., Stawicki S., Frazee E., Personett H., Schramm G., Arnold H., Murphy C. Adjunctive aerosolized colistin for multi-drug resistant gram-negative pneumonia in the critically ill: a retrospective study. *BMC Anesthesiol.* 2013; 13 (1): 45. DOI: 10.1186/1471-2253-13-45. PMID: 24274315
23. Tumbarello M., De Pascale G., Treccarichi E., De Martino S., Bello G., Maviglia R., Spanu T., Antonelli M. 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): 1768-1775. DOI: 10.1378/chest.13-1018. PMID: 23989805
24. 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. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03040.x. PMID: 19732088
5. Chuchalin A.G. (ed.). Respiratory medicine. Manual. Moscow: GEOTAR-Media; 2007: 757. [In Russ.]
6. Valencia M., Torres A. Ventilator-associated pneumonia. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2009; 15 (1): 30-35. DOI: 10.1097/MCC.0b013e32832220e78. PMID: 19186407
7. Ketsko Y.L., Lunina A.V., Petrovskaya E.V., Lyamin A.V. Evaluation of the efficiency of antibiotic therapy in patients with viral and bacterial pneumonia in 2009/2011. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatologiya.* 2015; 11 (4): 33-40. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-4-33-40. [In Russ., In Engl.]
8. Karpov O.E., Gusarov V.G., Lashenkova N.N., Petrova N.V., Demetienko M.V., Shilkin D.N., Nesterova E.E., Zamyatin M.N. Register of microorganisms as a tool for automated antibiotics consumption planning and monitoring of antibiotic resistance in intensive care units and specialized hospital departments. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatologiya.* 2016; 12 (6): 39-48. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-39-48. [In Russ., In Engl.]
9. Spellberg B. The future of antibiotics. *Crit. Care.* 2014; 18 (3): 228. DOI: 10.1186/cc13948. PMID: 25043962
10. Zilberberg M., Shorr A. Prevalence of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among specimens from hospitalized patients with pneumonia and bloodstream infections in the United States from 2000 to 2009. *J. Hosp. Med.* 2013; 8 (10): 559-563. DOI: 10.1002/jhm.2080. PMID: 24022878
11. Sievert D., Ricks P., Edwards J., Schneider A., Patel J., Srinivasan A., Kallen A., Limbago B., Fridkin S.; National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2013; 34 (1): 1-14. DOI: 10.1086/668770. PMID: 23221186
12. Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M. Inhaled antibiotics in treatment of nosocomial pneumonia. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2015; 60 (4): 55-61. PMID: 26596034. [In Russ.]
13. Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Polovnikov S.G. Inhaled antibiotics in the treatment of nosocomial pneumonia. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatologiya.* 2013; 9 (6): 61-70. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-6-61. [In Russ., In Engl.]
14. Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Polovnikov S.G. Inhaled tobramycin in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya.* 2014; 23 (4): 52-58. [In Russ.]
15. Ehrmann S., Roche-Campo F., Sferazza Papa G.F., Isabey D., Brochard L., Apiou-Sbirlea G.; REVA research network. Aerosol therapy during mechanical ventilation: an international survey. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (6): 1048-1056. DOI: 10.1007/s00134-013-2872-5. PMID: 23525741
16. Palmer L.B. Aerosolized antibiotics in the intensive care unit. *Clin. Chest Med.* 2011; 32 (3): 559-574. DOI: 10.1016/j.ccm.2011.05.012. PMID: 21867823
17. Tolker-Nielsen T., Høiby N. Extracellular DNA and F-actin as targets in antibiofilm cystic fibrosis therapy. *Future Microbiol.* 2009; 4 (6): 645-647. DOI: 10.2217/fmb.09.38. PMID: 19659420
18. Dhand R. The role of aerosolized antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Respir. Care.* 2007; 52 (7): 866-884. PMID: 17594731
19. Gurjar M. Colistin for lung infection: an update. *J. Intensive Care.* 2015; 3 (1): 3. DOI: 10.1186/s40560-015-0072-9. PMID: 25705428
20. Rello J., Solé-Leonart 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; pii: S1198-743X(17)30219-7. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.04.011. PMID: 28412382
21. Kalil A., Metersky M., Klompas M., Muscedere J., Sweeney D., Palmer L., Napolitano L., O'Grady N., Bartlett J., Carratalá J., El Solh A., Ewig S., Fey P., File T., Restrepo M., Roberts J., Waterer G., Cruse P., Knight S., Brozek J. Executive Summary: 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): 575-582. DOI: 10.1093/cid/ciw504. PMID: 27521441
22. Doshi N., Cook C., Mount K., Stawicki S., Frazee E., Personett H., Schramm G., Arnold H., Murphy C. Adjunctive aerosolized colistin for multi-drug resistant gram-negative pneumonia in the critically ill: a retrospective study. *BMC Anesthesiol.* 2013; 13 (1): 45. DOI: 10.1186/1471-2253-13-45. PMID: 24274315
23. Tumbarello M., De Pascale G., Treccarichi E., De Martino S., Bello G., Maviglia R., Spanu T., Antonelli M. 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): 1768-1775. DOI: 10.1378/chest.13-1018. PMID: 23989805
24. Korbila I., Michalopoulos A., Rafailidis P.I., Nikita D., Samonis G., Falagas M.E. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the

25. Liu D., Zhang J., Liu H., Zhu Y., Qu J. Intravenous combined with aerosolized 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. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.09.011. PMID: 26607337
26. Rattanaupawean P., Lorsuthitham 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. DOI: 10.1093/jac/dkq360. PMID: 20876621
27. 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. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000771. PMID: 25493971
28. 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 (5): 670-680. DOI: 10.1093/cid/cir934. PMID: 22322268
29. 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. DOI: 10.1086/657242. PMID: 20973727
30. 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. DOI: 10.1186/s12941-016-0123-7. PMID: 26911714
31. 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; 29 (9): 1054-1060. DOI: 10.1592/phco.29.9.1054. PMID: 19698010
32. 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. DOI: 10.4187/respcare.01556. PMID: 22349038
33. Niederman M.S., Chastre J., Corkery K., Fink J.B., Luyt C.E., Garcia M.S. Bay41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with gram-negative pneumonia. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (2): 263-271. DOI: 10.1007/s00134-011-2420-0. PMID: 22147112
34. 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 (2): 76-78. PMID: 10682031
35. 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. DOI: 10.1164/rccm.201011-1894OC. PMID: 21474643
36. 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 (6): 1335-1347. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31827515de. PMID: 23132092
37. Ghamam 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. DOI: 10.1007/s10096-008-0620-5. PMID: 18752007
38. 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. DOI: 10.1592/phco.30.6.562. PMID: 20500046
39. 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): 1141-1151. DOI: 10.1159/000447821. PMID: 27576543
- treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2010; 16 (8): 1230-1236. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03040.x. PMID: 19732088
25. Liu D., Zhang J., Liu H., Zhu Y., Qu J. Intravenous combined with aerosolized 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. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.09.011. PMID: 26607337
26. Rattanaupawean P., Lorsuthitham 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. DOI: 10.1093/jac/dkq360. PMID: 20876621
27. 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. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000771. PMID: 25493971
28. 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 (5): 670-680. DOI: 10.1093/cid/cir934. PMID: 22322268
29. 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. DOI: 10.1086/657242. PMID: 20973727
30. 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. DOI: 10.1186/s12941-016-0123-7. PMID: 26911714
31. 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; 29 (9): 1054-1060. DOI: 10.1592/phco.29.9.1054. PMID: 19698010
32. 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. DOI: 10.4187/respcare.01556. PMID: 22349038
33. Niederman M.S., Chastre J., Corkery K., Fink J.B., Luyt C.E., Garcia M.S. Bay41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with gram-negative pneumonia. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (2): 263-271. DOI: 10.1007/s00134-011-2420-0. PMID: 22147112
34. 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 (2): 76-78. PMID: 10682031
35. 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. DOI: 10.1164/rccm.201011-1894OC. PMID: 21474643
36. 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 (6): 1335-1347. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31827515de. PMID: 23132092
37. Ghamam 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. DOI: 10.1007/s10096-008-0620-5. PMID: 18752007
38. 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. DOI: 10.1592/phco.30.6.562. PMID: 20500046
39. 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): 1141-1151. DOI: 10.1159/000447821. PMID: 27576543

Поступила 30.04.17

Received 30.04.17