

Опыт использования ингаляционного тобрамицина при нозокомиальной пневмонии

☞ С.Н. Авдеев, Н.А. Карчевская, А.Г. Чучалин

НИИ пульмонологии, Москва

Нозокомиальная пневмония является одним из наиболее часто встречающихся в стационаре инфекционных заболеваний и самым частым — у больных отделений интенсивной терапии. В данной работе мы приводим первые наблюдения, продемонстрировавшие, что добавление ингаляционного тобрамицина к системным антибиотикам является эффективным и безопасным методом терапии нозокомиальной пневмонии, вызванной мультирезистентными бактериями.

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония, ингаляционные антибиотики, тобрамицин.

Нозокомиальная пневмония (НП) является одним из наиболее часто встречающихся в стационаре инфекционных заболеваний и самым частым — у больных отделений интенсивной терапии. НП ассоциирована с высокой летальностью — до 70% среди больных, находящихся на **искусственной вентиляции легких (ИВЛ)**. Развитие НП у госпитализированного больного увеличивает длительность пребывания в стационаре в среднем на 7–9 дней, а дополнительные расходы на лечение одного больного с НП составляют в США более 40 тыс. долл. Распространенность НП составляет 5–10 случаев на 1000 госпитализаций, причем она в 6–20 раз выше у больных, находящихся на ИВЛ.

Среди причин НП ведущее место занимают инфекции, вызванные микроорганизмами с множественной резистентностью к **антимикробным препаратам (АМП)**, такими как *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp. НП, вызванная этими “проблемными” бактериями, характеризуется высокой общей и атрибутивной летальностью больных по

сравнению с пневмонией, вызванной другими патогенами. Возможным объяснением этого факта служит неадекватность начальной антимикробной терапии или позднее ее назначение, что часто наблюдается при НП, вызванной этими микроорганизмами.

Часто для стартовой терапии НП выбирают комбинацию АМП, активную в отношении грамотрицательных бактерий и особенно *P. aeruginosa*. Обоснованием использования **комбинированной терапии** служат синергизм действия препаратов и предупреждение селекции резистентных штаммов во время лечения. Однако синергизм АМП по отношению к инфекции *P. aeruginosa* является феноменом, доказанным только *in vitro*, а клиническая эффективность комбинированной терапии АМП была продемонстрирована только у больных с нейтропенией и бактериемией.

Широкое использование нескольких системных АМП повышает риск нежелательных эффектов, суперинфекции и селекции **мультирезистентных бактерий**. Более того, повышение уровня резистентности грамотрицательных микроорганизмов к большинству классов АМП приводит к неудаче терапии НП.

Контактная информация: Авдеев Сергей Николаевич, serg_avdeev@list.ru

Клинические и экономические последствия распространения мультирезистентных бактерий и отсутствие новых АМП, активных по отношению к этим патогенам, стимулируют интерес к использованию **ингаляционных АМП**. Высокая эффективность ингаляционных антибиотиков доказана у больных муковисцидозом. Ингаляционный путь введения позволяет добиться высокой концентрации АМП непосредственно в месте инфекции, что приводит к усилению и ускорению микробного киллинга, и при этом такой путь введения ассоциирован с очень низкой системной абсорбцией препарата и малой токсичностью.

Показано, что ингаляционные АМП могут быть использованы для профилактики развития НП у больных, находящихся на ИВЛ, при этом не было отмечено развития резистентности микроорганизмов к данным АМП. Относительно недавно были выполнены первые исследования, продемонстрировавшие, что добавление ингаляционного АМП к системным АМП хорошо переносится больными и повышает эффективность терапии НП.

В данной работе мы приводим свой первый опыт использования **ингаляционного тобрамицина** (ТОБИ, Novartis Pharma AG) у больных с НП.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты, у которых пневмония возникла в стационаре позже 48 ч от момента госпитализации. Диагноз НП устанавливался на основании клинических критериев (появление новых инфильтратов в легких на рентгенограмме или прогрессирование уже существующих инфильтратов плюс один из признаков: температура выше 38°C, лейкоцитоз $>12 \times 10^9/\text{л}$, гнойный бронхиальный секрет) и оценки >5 баллов по клинической шкале легочной инфекции (Clinical Pulmonary Infection Score – CPIS). Шкала CPIS оценивает температуру тела, лейко-

цитоз периферической крови, индекс оксигенации, данные рентгенографии грудной клетки и микробиологического исследования бронхиального секрета. В исследование включали больных, у которых из мокроты высеивались *P. aeruginosa* или *Acinetobacter* spp. в титре $\geq 10^5$ колониеобразующих единиц в 1 мл (КОЕ/мл).

При включении в исследование регистрировали сопутствующие заболевания, тяжесть состояния по CPIS, наличие или отсутствие синдрома системного воспалительного ответа. Состояние больных оценивали регулярно по клиническим признакам, анализу газового состава артериальной крови, шкале CPIS, общему и биохимическому анализу крови. Уровни С-реактивного белка (СРБ) измеряли в день включения больного в исследование, через 2 и 7 сут от начала терапии.

Лечение НП считали клинически эффективным при наличии следующих критериев:

- увеличение отношения парциального напряжения кислорода в артериальной крови (PaO_2) к фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2);
- снижение лихорадки до температуры $<38^\circ\text{C}$ и уменьшение гнойности мокроты;
- уменьшение инфильтратов в легких по данным рентгенографии;
- отсутствие септического шока или мультиорганной недостаточности.

Препарат ТОБИ назначали в дозе 300 мг (5 мл) 2 раза в сутки в течение 9–11 дней. Интервал между ингаляциями препарата составлял 12 ч, ингаляции проводились приблизительно в течение 15 мин с помощью струйного небулайзера Pari LC Plus и компрессора Pari Proneb Turbo до полного осушения камеры небулайзера.

Результаты

Клинический случай № 1

Больной С., 60 лет, поступил в пульмонологическое отделение в тяжелом состоя-

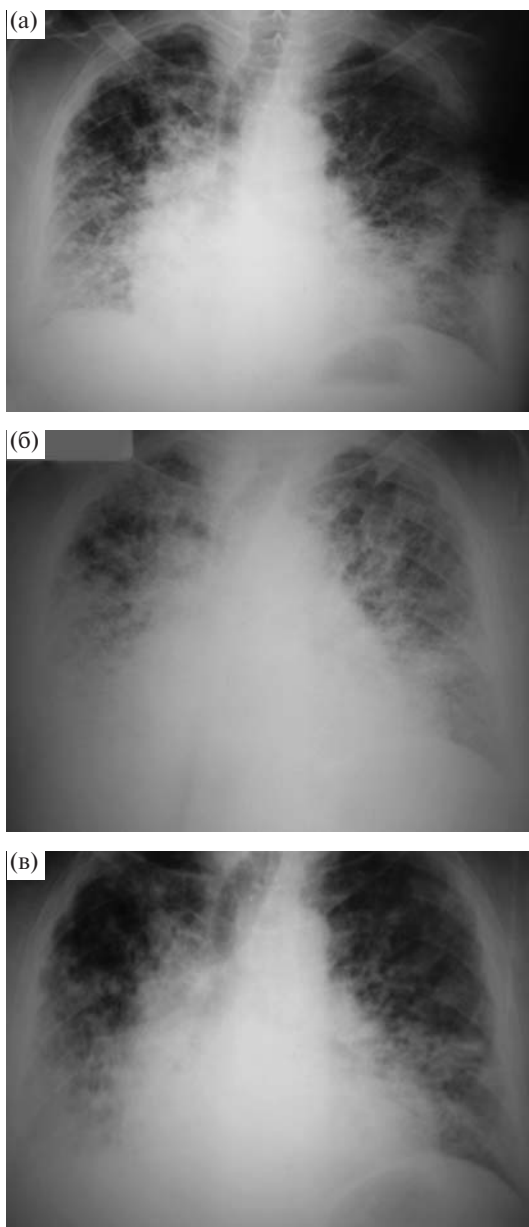


Рис. 1. Рентгенограммы грудной клетки пациента С.: а — при поступлении в стационар; б — на момент развития НП; в — после терапии.

нии, с клиникой нарастающей дыхательной недостаточности. При поступлении предъявлял жалобы на одышку в покое, усиливающуюся при малейшей физической нагрузке, кашель с отхождением вяз-

кой, скудной мокроты, отеки нижних конечностей.

Из анамнеза: пациент в течение 6 лет наблюдался с диагнозом: идиопатический легочный фиброз, синдром ожирения—гиповентиляции, синдром обструктивного апноэ—гипопноэ сна, хроническая дыхательная недостаточность. ИБС. Стенокардия напряжения (III функциональный класс), установка коронарного стента в 2004 г., недостаточность кровообращения (III функциональный класс по NYHA). Регулярно принимал метилпреднизолон 8 мг/сут, салметерол/флутиказон 500/50 мкг 2 вдоха в сутки, тиотропий 18 мкг/сут, беродуал через небулайзер по 1 мл 4 раза в день и другие препараты. В течение последних 2 лет получал кислород в домашних условиях (поток 2 л/мин). В периоды обострения госпитализировался в стационар (не менее 3—4 раз в год). У пациента по результатам неоднократных бактериологических исследований мокроты имелось носительство *Acinetobacter* spp. и *Pseudomonas aeruginosa*.

При поступлении в стационар состояние пациента было тяжелым, обращал на себя внимание диффузный цианоз, при аускультации выслушивалась инспираторная крепитация с обеих сторон на фоне ослабленного везикулярного дыхания. Частота дыхания (ЧД) 25 в 1 мин, насыщение гемоглобина кислородом SaO_2 78% (в покое, при дыхании воздухом). Ритм сердца правильный, тоны приглушены, частота сердечных сокращений 100 в 1 мин, артериальное давление 120/80 мм рт. ст., отеки голеней. На рентгенограмме органов грудной клетки определялись диффузные изменения: понижение прозрачности легочных полей, избыточность легочного рисунка с деформацией по сетчато-ячеистому типу (рис. 1а). В анализах крови обращали на себя внимание лейкоцитоз ($16,2 \times 10^9/\text{л}$), эритроцитоз ($5,56 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 166 г/л, гематокрит 49,4%), уровень мочевины составлял 8,2 ммоль/л. Анализ газо-

вого состава артериальной крови (при дыхании атмосферным воздухом): SaO_2 70,8%, pH 7,46, PaO_2 34,7 мм рт. ст., парциальное напряжение углекислого газа (PaCO_2) 35,2 мм рт. ст.

На фоне начатой терапии (внутривенно преднизолон 90 мг/сут, цефтриаксон 2 г/сут, ципрофлоксацин 400 мг/сут, кислородотерапия 3 л/мин и др.) отмечалась постепенная положительная динамика в виде уменьшения одышки и кашля.

Значительное ухудшение состояния было отмечено на 7-е сутки госпитализации, когда вновь усилилась одышка, стала хуже отходить мокрота, повысилась температура тела до 37,5°C. При аускультации усилилась крепитация (преимущественно справа), повысилась ЧД до 30 в 1 мин, снизилось SaO_2 до 68% (на фоне кислородотерапии 3 л/мин). На рентгенограмме органов грудной клетки отмечалась отрицательная динамика в виде выраженного усиления легочного рисунка со значительным снижением прозрачности легочных полей (рис. 1б).

В анализах крови сохранялся лейкоцитоз ($12,6 \times 10^9/\text{л}$), был отмечен высокий уровень СРБ — 110 мг/л. В анализе газового состава артериальной крови (при дыхании атмосферным воздухом) также отмечалась отрицательная динамика: SaO_2 56,6%, pH 7,46, PaCO_2 37,6 мм рт. ст., PaO_2 27,9 мм рт. ст. Оценка по шкале CPIS — 8 баллов.

В тот же день больному была назначена антибактериальная терапия: меропенем внутривенно 3 г/сут и ингаляционный тоб-

рамицин (ТОБИ) 300 мг 2 раза в сутки через небулайзер, усилена муколитическая терапия (назначена дорназа альфа 2 мл/сут через небулайзер). Начата неинвазивная вентиляция легких в режиме постоянного положительного давления (7,5 см вод. ст., FiO_2 50%).

Бактериологический анализ мокроты: *Pseudomonas aeruginosa* 10^6 КОЕ/мл, *Stenotrophomonas maltophilia* 10^5 КОЕ/мл, *Aspergillus* spp. 10^4 КОЕ/мл (при этом титр иммуноглобулинов G к *Aspergillus fumigatus* был нормальным).

Уже на 2-й день терапии была отмечена положительная динамика по субъективным и объективным критериям: уменьшилась одышка, нормализовалась температура тела, снизился уровень маркеров воспаления (табл. 1). Лечение продолжалось в прежнем объеме, FiO_2 была уменьшена до 30%.

Ингаляционная терапия тобрамицином продолжалась 10 дней, к концу терапии уменьшились одышка и кашель, улучшились лабораторные показатели со снижением концентрации СРБ в плазме до 70 мг/л (см. табл. 1). При контрольной рентгенографии органов грудной клетки была отмечена положительная динамика в виде уменьшения избыточности легочного рисунка (рис. 1в). При посеве мокроты, сделанном на 7-й день терапии, в титре было выделено только 10^2 КОЕ/мл *Stenotrophomonas maltophilia*.

Ингаляции тобрамицина хорошо переносились больным: не наблюдалось бронхоспазма или кашля, не было отмечено нарастания уровней креатинина и мочевины

Таблица 1. Динамика клинических, лабораторных и функциональных показателей больного С.

Показатели	До начала лечения	1-й день	2-й день	7-й день	11-й день
Оценка по CPIS, баллы	8	7	—	—	2
ЧД в 1 мин	30	26	26	24	24
Лейкоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$	12,6	—	11,6	—	10,2
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, мм рт. ст.	133	—	148	162	169
Уровень СРБ в плазме, мг/л	111	—	93	70	—

в плазме (к концу терапии — 85 мкмоль/л и 5,3 ммоль/л).

Клинический случай № 2

Больная Ф., 83 лет, поступила в терапевтическое отделение с жалобами на кашель с трудноотделяемой слизистой мокротой, повышение температуры тела до 37,8°C.

Данные жалобы появились за 5 дней до поступления в стационар. В амбулаторных условиях по рекомендации участкового терапевта пациентка получала цефазолин 2 г/сут (без значимого эффекта). Диагноз при поступлении: хроническая обструктивная болезнь легких средней тяжести, обострение.

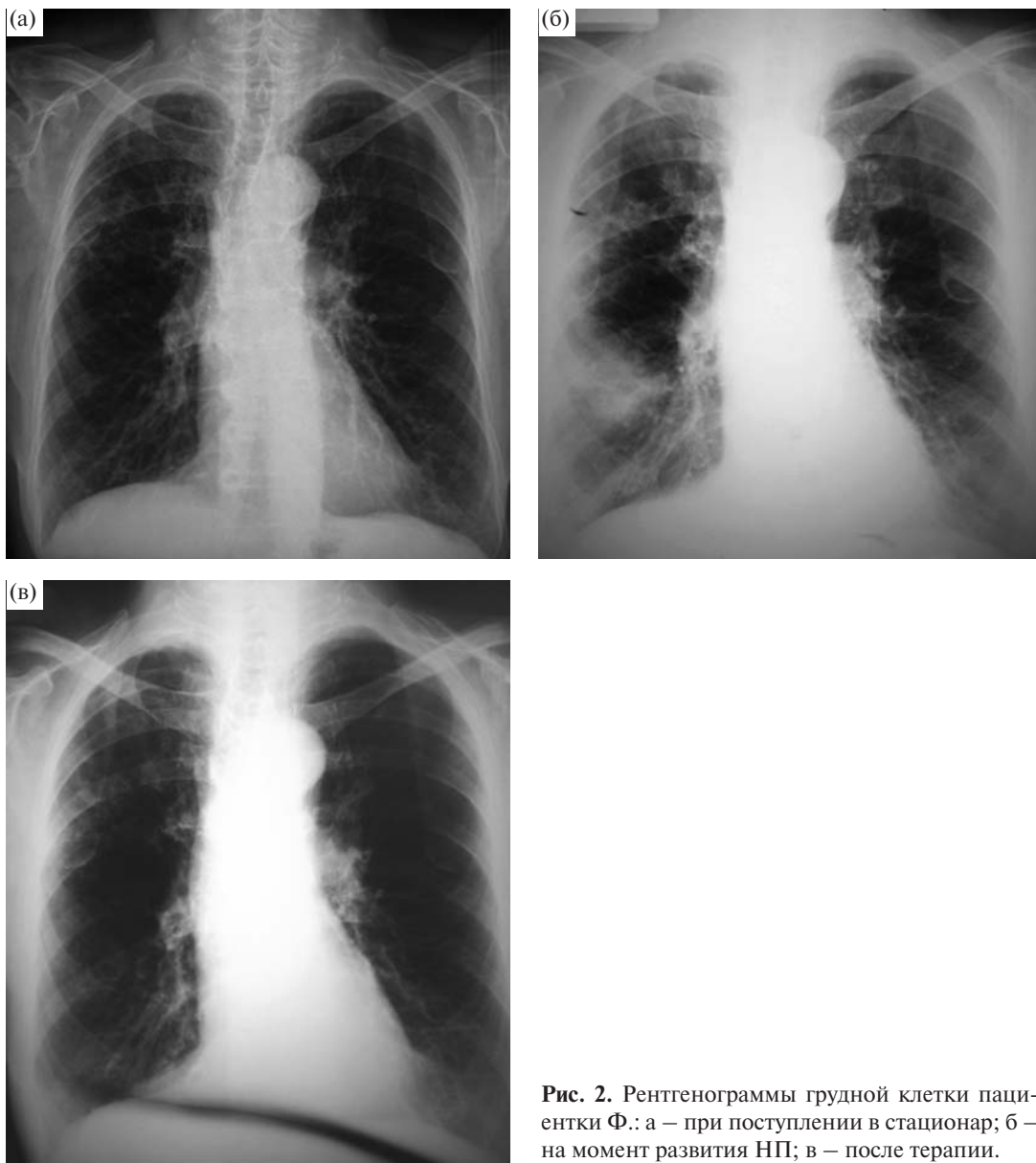


Рис. 2. Рентгенограммы грудной клетки пациентки Ф.: а — при поступлении в стационар; б — на момент развития НП; в — после терапии.

При поступлении в стационар состояние пациентки средней тяжести. При аускультации легких: ослабленное везикулярное дыхание, рассеянные сухие хрипы во всех отделах. ЧД 22 в 1 мин, SaO_2 89%. Ритм сердца правильный, шумы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений 90 в 1 мин, артериальное давление 120/80 мм рт. ст.

Данные обследования при поступлении: эритроциты $5,08 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты $5,8 \times 10^9/\text{л}$, уровень креатинина в плазме 88 мкмоль/л, мочевины — 5,3 ммоль/л. На рентгенограмме органов грудной клетки определялась повышенная прозрачность легочных полей, инфильтративных изменений не было (рис. 2а). На фоне проводимой терапии (ципрофлоксацин 400 мг/сут, дексаметазон 8 мг/сут, бронхолитики и др.) состояние улучшилось: значительно уменьшился кашель, нормализовалась температура тела.

На 9-й день пребывания в стационаре у пациентки произошло ухудшение состояния: температура тела повысилась до 39°C , усилился кашель, появилась гнойная мокрота, стала нарастать одышка. При осмотре отмечалось увеличение количества сухих хрипов в легких. При повторном обследовании выявлен лейкоцитоз ($11,2 \times 10^9/\text{л}$), уровень СРБ составил 143 мг/л, на рентгенограмме появился новый участок инфильтрации в средней доле правого легкого (рис. 2б). Газовый состав артериальной крови (при дыхании атмосферным воздухом): рН 7,43, PaO_2 55,6 мм рт. ст., PaCO_2 37,6 мм рт. ст. При бактериоскопии мокро-

ты определялась грамотрицательная флора. Оценка по CPIS составила 8 баллов.

Начата антибактериальная терапия цефтриаксоном 2 г/сут внутривенно и ингаляционным тобрамицином (ТОБИ) по 300 мг 2 раза в сутки через небулайзер, назначен кислород 1–2 л/мин через носовые канюли.

На фоне проводимой терапии на 2-е сутки отмечалось улучшение: нормализовалась температура тела ($36,7^\circ\text{C}$), уменьшилось количество мокроты и ее вязкость, снизились уровень СРБ (на 15% от исходного уровня) и оценка по CPIS (табл. 2).

В полученном бактериологическом анализе мокроты выявлено 10^5 КОЕ/мл *Acinetobacter calcoaceticus* с чувствительностью к амикацину и карбапенемам.

На 7-й день от начала терапии у пациентки практически прекратился кашель, уменьшилась одышка, сохранялась нормальная температура тела, улучшилась аускультативная картина, SaO_2 повысилось до 93% (при дыхании атмосферным воздухом). Анализ газового состава артериальной крови: рН 7,44, PaO_2 60,2 мм рт. ст., PaCO_2 42,5 мм рт. ст. При контрольном рентгенологическом исследовании в легких очаговых и инфильтративных теней не определялось (рис. 2в). Нормализовалось содержание лейкоцитов в крови, снизился уровень СРБ в плазме (см. табл. 2). В посевах мокроты на 9-й день терапии рост микроорганизмов отсутствовал.

Общая длительность ингаляционной терапии тобрамицином составила 8 дней. Ингаляции тобрамицина хорошо переноси-

Таблица 2. Динамика клинических, лабораторных и функциональных показателей больной Ф.

Показатели	До начала лечения	1-й день	2-й день	7–8-й дни	9-й день
Оценка по CPIS, баллы	8	–	4	0	–
ЧД в 1 мин	22	18	18	18	16
Лейкоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$	11,2	–	–	7,5	–
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, мм рт. ст.	264	–	277	–	285
Уровень СРБ в плазме, мг/л	143	–	121	48	–

лись больной, уровень креатинина в плазме существенно не изменился (93 мкмоль/л).

Обсуждение

В наших наблюдениях дополнительная ингаляционная терапия тобрамицином у больных НП, вызванной грамотрицательными мультирезистентными бактериями, привела к полному разрешению пневмонии. Ингаляционная терапия хорошо переносилась больными и не сопровождалась нежелательными эффектами, такими как бронхоспазм, кашель или нефротоксичность.

Ингаляционная терапия АМП достаточно хорошо изучена у **больных муковисцидозом и с бронхоэктазами**. Терапия аэрозольными аминогликозидами создает высокие концентрации препаратов в легочной ткани, в то же время их сывороточные концентрации очень малы. У 95% больных муковисцидозом, получавших терапию ингаляционным тобрамицином, концентрация препарата в мокроте приблизительно в 25 раз превышала минимальную ингибирующую концентрацию для *Pseudomonas* spp., а уровень тобрамицина в сыворотке был ничтожным (Geller et al.). В другом исследовании, где проводилось прямое измерение концентрации антибиотиков в ткани легких (ингаляции проводили перед хирургической операцией у больных раком легкого), однократная ингаляция тобрамицина в дозе 300 мг создавала в ткани легких концентрацию препарата от 4 до 6 мкг/г ткани.

Высокие концентрации АМП в бронхиальном секрете и ткани легких повышают эффективность терапии легочных инфекций. Это особенно актуально для тех АМП, которые требуют создания высоких концентраций препарата для эффективного бактериального киллинга. Эффективная доставка АМП в бронхоальвеолярное пространство у больных с легочными инфекциями может улучшить ответ на проводи-

мую терапию вследствие: уменьшения объема трахеобронхиального секрета; снижения бактериальной нагрузки; уменьшения продукции нейтрофилами и макрофагами провоспалительных цитокинов (интерлейкин 1 β , фактор некроза опухоли α); усиления высвобождения из клеток эпителия растворимых молекул внутриклеточной адгезии-1, которые снижают активность нейтрофильных эластаз.

Ингаляционная терапия АМП для **предотвращения или лечения НП** используется уже достаточно давно. В 1963 г. Pino G. et al. представили свой первый успешный опыт аэрозольной терапии колимицином при нагноительных заболеваниях легких. Однако последующие исследования не подтвердили эффективность ингаляционных АМП для профилактики и лечения НП.

Прогресс, достигнутый в создании новых средств доставки медицинских аэрозолей, заметно изменил и результаты современной ингаляционной терапии антибиотиками. Депозиция АМП в бронхиальном дереве у больных муковисцидозом составляет при использовании обычного струйного небулайзера около 10–20%, а при применении мембранных (mesh) небулайзеров она может достигать более 50%.

Большое значение имеют **характеристики лекарственной формы АМП**, используемой для небулайзерной терапии. В клинической практике достаточно часто используются препараты, предназначенные для внутривенного введения. Однако из-за своих физико-химических свойств (низкий pH, вариабельная осмолярность, наличие таких стабилизаторов, как фенол и бисульфиты) данные препараты при введении в виде аэрозоля могут привести к раздражению дыхательных путей, бронхоспазму, кашлю, заложенности в груди и болевым ощущениям, что ухудшает переносимость такой терапии больными. Сегодня появились антибактериальные препараты, специально созданные для ингаляции, к их числу относится и использовавшийся нами ингаляци-

онный тобрамицин. **ТОБИ** не содержит фенола и бисульфитов, имеет pH около 6,0, осмолярность 160–180 мосмоль/л и концентрацию натрия хлорида <1%. Ингаляционная терапия **ТОБИ** хорошо переносится больными, а нежелательные явления, связанные с лечением, встречаются очень редко.

Работ, посвященных ингаляционным АМП (и, в частности, тобрамицину) при НП, пока немного. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании Le Conte et al., включавшем 38 больных **вентилятор-ассоциированной пневмонией** (ВАП), комбинация аэрозольного тобрамицина и системных антибиотиков сравнивалась с комбинацией системных антибиотиков и плацебо (аэрозоль физиологического раствора). В группе тобрамицина к 10-му дню терапии было экстубировано 35% больных, а в группе сравнения — 18%.

В ретроспективном сравнительном исследовании (Hallal et al.) сравнивали эффективность добавления к системному АМП ингаляционного или внутривенного тобрамицина. У больных, получавших ингаляционную терапию, чаще достигалось клиническое разрешение ВАП и было больше дней без ИВЛ (24 ± 3 против 14 ± 13).

В ретроспективном исследовании типа случай—контроль (Ghannam et al.) у 18 больных ВАП сравнивали эффективность комбинации ингаляционных аминогликозидов и внутривенного АМП с комбинированной терапией, включавшей системные аминогликозиды. Ингаляционная терапия хорошо переносилась больными, ни у одного больного не наблюдалось развития почечной недостаточности, тогда как в группе, получавшей внутривенные аминогликозиды, данный побочный эффект развился у 31% больных ($p \leq 0,04$). У больных группы ингаляционной терапии значительно чаще было достигнуто клиническое (81 против 31%, $p < 0,01$) и бактериологическое (77 против 8%, $p < 0,0006$) разрешение ВАП.

Определенное опасение вызывает возможность индукции резистентности микроорганизмов при ингаляционном введении АМП. *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. и *Stenotrophomonas* spp. обладают высоким потенциалом для развития резистентности, особенно после экспозиции к субтерапевтическим уровням антибиотиков. Однако на сегодня во всех известных исследованиях, где больным НП назначались ингаляционные АМП, не было отмечено индукции резистентности микроорганизмов.

Заключение

В данном пилотном исследовании продемонстрированы эффективность и безопасность ингаляционного тобрамицина для терапии нозокомиальной пневмонии, вызванной *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. и *Stenotrophomonas* spp. Необходимо проведение более крупных исследований для подтверждения роли ингаляционных антибиотиков у больных нозокомиальной пневмонией.

Литература

- American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. V. 171. P. 388–416.
- Carcas A.J., Garcia-Statue J.L., Zapater P., Frias-Iniesta J. Tobramycin penetration into epithelial lining fluid of patients with pneumonia // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999. V. 65. P. 245–250.
- Conrad D.J. The clinical use of aerosolized antibiotics // *Clin. Pulm. Med.* 2003. V. 10. P. 201–207.
- Depuydt P., Myny D., Blot S. Nosocomial pneumonia: aetiology, diagnosis and treatment // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2006. V. 12. P. 192–197.
- Dhand R. The role of aerosolized antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia // *Respir. Care.* 2007. V. 52. P. 866–884.
- Drobnic M.E., Sune P., Montoro J.B. et al. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection

- with *Pseudomonas aeruginosa* // *Ann. Pharmacother.* 2005. V. 39. P. 39–44.
- Fartoukh M., Maitre B., Honore S. et al.* Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation. The Clinical Pulmonary Infection Score revisited // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003. V. 168. P. 173–179.
- Fowler R.A., Flavin K.E., Barr J. et al.* Variability in antibiotic prescribing patterns and outcomes in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia // *Chest.* 2003. V. 123. P. 835–844.
- Geller D.E., Pitlick W.H., Nardella P.A. et al.* Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis // *Chest.* 2002. V. 122. P. 219–226.
- Ghannam D.E., Rodriguez G.H., Raad I.I., Safdar A.* Inhaled aminoglycosides in cancer patients with ventilator-associated Gram-negative bacterial pneumonia: safety and feasibility in the era of escalating drug resistance // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2009. V. 28. P. 253–259.
- Goldstein I., Chastre J., Rouby J.J.* Novel and innovative strategies to treat ventilator-associated pneumonia: optimizing the duration of therapy and nebulizing antimicrobial agents // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2006. V. 27. P. 82–91.
- Hallal A., Cohn S.M., Namias N. et al.* Aerosolized tobramycin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a pilot study // *Surg. Infect. (Larchmt).* 2007. V. 8. P. 73–82.
- Iregui M., Ward S., Sherman G. et al.* Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia // *Chest.* 2002. V. 122. P. 262–268.
- Kahler D.A., Schowengerdt K.O., Fricker F.J. et al.* Toxic serum trough concentrations after administration of nebulized tobramycin // *Pharmacotherapy.* 2003. V. 23. P. 543–545.
- Le Conte P., Potel G., Clementi E. et al.* Administration of tobramycin aerosols in patients with nosocomial pneumonia: a preliminary study // *Presse Med.* 2000. V. 29. P. 76–78.
- Le Conte P., Potel G., Peltier P. et al.* Lung distribution and pharmacokinetics of aerosolized tobramycin // *Amer. Rev. Respir. Dis.* 1993. V. 147. P. 1279–1282.
- Lesho E.* Role of inhaled antibacterials in hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia // *Expert Rev. Anti Infect.* 2005. V. 3. P. 445–451.
- Moss R.B.* Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis // *Chest.* 2002. V. 121. P. 55–63.
- Ratjen F., Munck A., Kho P. (for the Elite Study Group).* Inhaled tobramycin nebulizer solution for treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection: the ELITE study. 31st European Cystic Fibrosis Conference, Prague, 11–14 June 2008.
- Wood G.C., Boucher B.A.* Aerosolized antimicrobial therapy in acutely ill patients. *Pharmacotherapy.* 2000. V. 20. P. 166–181.

Experience of Using Inhaled Tobramycin in Patients with Nosocomial Pneumonia

S.N. Avdeev, N.A. Karehevskaya, and A.G. Chuchalin

Nosocomial pneumonia is one of the most frequent infectious diseases in hospital settings and most frequent – in intensive care units. In this article we present our first observations demonstrated that therapy with inhaled tobramycin added to systemic antibiotics is effective and safe in patients with nosocomial pneumonia due to multiresistant bacteria.

Key words: nosocomial pneumonia, inhaled antibiotics, tobramycin.