

Ингаляционные антибиотики в реаниматологии: состояние проблемы и перспективы развития (обзор)

А. Н. Кузовлев, А. В. Гречко

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

Inhaled Antibiotics in Reanimatology: Problem State and Development Prospects (Review)

Artem N. Kuzovlev, Andrey V. Grechko

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

Нозокомиальная пневмония — вторая по встречаемости нозокомиальная инфекция в отделениях реаниматологии и наиболее распространенная у пациентов на искусственной вентиляции легких (9–27%). Целью данного обзора литературы является обсуждение наиболее современной отечественной и зарубежной доказательной базы по использованию ингаляционных антибиотиков в реаниматологии. Поиск отечественных публикаций (обзоры литературы, наблюдательные исследования, двойные слепые рандомизированные исследования) проводился в базе данных elibrary.ru, зарубежных — в базе данных PubMed. за период 2005–2017 гг. Использовались следующие поисковые запросы: «ингаляционные антибиотики», «нозокомиальная пневмония», «ингаляционный тобрамицин», «ингаляционный колистин», «inhaled antibiotics», «inhaled colistin», «inhaled tobramycin». В анализ включено 67 публикаций 2007–2017 гг., одна публикация 2000 года. В обзоре литературы представлены описания препаратов, современные возможности ингаляционной антибиотикотерапии нозокомиальной пневмонии, преимущества и недостатки данного метода лечения. Особое внимание уделено использованию ингаляционных аминогликозидов и ингаляционного колистина при нозокомиальной пневмонии в отделениях реаниматологии.

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония; ингаляционные антибиотики; аминогликозиды; тобрамицин; колисти

Nosocomial pneumonia is the second most common nosocomial infection in critical care units and most common in ALV patients (9–27%). The purpose of this literature review is to discuss the latest domestic and foreign body of evidence concerning the use of inhaled antibiotics в critical care. Search for domestic publications (literature reviews, observation studies, double blind randomized studies) was carried out in elibrary.ru database, for foreign — in PubMed. Database for the period of yrs. 2005–2017. The following search enquiries were used: «inhaled antibiotics», «nosocomial pneumonia», «inhaled tobramycin», «inhaled colistin». The analysis includes 67 publications of yrs. 2007–2017 and 1 publication of yr. 2000. The literature review includes drug descriptions, contemporary capabilities of inhaled antibiotic therapy for nosocomial pneumonia, the advantages and drawbacks of this method of treatment. Special attention is focused on the use of inhaled aminoglycosides and inhaled colistin during nosocomial pneumonia in critical care units.

Keywords: nosocomial pneumonia; inhaled antibiotics; aminoglycosides; tobramycin; colistin

DOI:10.15360/1813-9779-2017-5-69-84

Введение

Нозокомиальная пневмония (НП), связанная с проведением искусственной вентиляции легких (ИВЛ), — пневмония, развившаяся не ранее чем через 48 ч от момента интубации трахеи и начала проведения ИВЛ при отсутствии признаков легоч-

Introduction

Nosocomial pneumonia (NP) related to mechanical lung ventilation (MLV) is a pneumonia that has developed not earlier than 48 hrs. after tracheal intubation and onset of MLV in the absence of lung infection signs at the time of intubation [1]. This is the se-

Адрес для корреспонденции:

Артем Кузовлев
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

Correspondence to:

Artem Kuzovlev
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

ной инфекции на момент интубации [1]. Это вторая по встречаемости нозокомиальная инфекция в отделениях реаниматологии и наиболее распространенная у пациентов на ИВЛ (9–27%). Около 50% антибиотиков, назначаемых в отделениях реаниматологии, используются для лечения НП. Атрибутивная летальность при НП составляет по данным различных исследований от 0 до 50% [1–6]. Высокая летальность при НП в большой степени связана с традиционным внутривенным введением антибиотиков (частота разрешения НП при данном варианте антибиотикотерапии составляет не более 60%, высока частота рецидивирования НП), а также широкой распространенностью полирезистентных штаммов грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [7–13].

Эффективная антибиотикотерапия НП требует достижения антибиотиком концентрации в ткани легких, превышающей минимальную подавляющую концентрацию (МПК) микроорганизма. Если фторхинолоны при внутривенном введении хорошо проникают в легкие, то большинство антибиотиков (бета-лактамы, колистин, аминогликозиды, гликопептиды) при внутривенном введении — крайне плохо [14]. Увеличение дозы антибиотика позволяет достичь его большей концентрации в легких, но сопряжено с риском побочных эффектов. Кроме того, у пациентов в критических состояниях фармакокинетика внутривенных антибиотиков значительно изменена и мало прогнозируема, что затрудняет адекватное дозирование внутривенных антибиотиков [15]. 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 [7–9, 16]. Поэтому перспективным направлением антибиотикотерапии НП является использование ингаляционных антибиотиков (ИА) в качестве дополнения к системным.

Целью данного обзора литературы является обсуждение наиболее современной отечественной и зарубежной доказательной базы по использованию ингаляционных антибиотиков в реаниматологии.

Поиск отечественных публикаций проводился в базе данных eLibrary.ru, зарубежных — в базе данных PubMed. Блок-схема включения в обзор литературы публикаций представлена на рисунке. Проводился поиск по публикациям (обзоры литературы, обзорные исследования, двойные слепые рандомизированные исследования) за период 2005–2017 гг. Использовались следующие поисковые запросы: «ингаляционные антибиотики», «нозокомиальная пневмония», «ингаляционный тобрамицин», «ингаляционный колистин», «inhaled antibiotics», «inhaled colistin», «inhaled

cond most common nosocomial infection in critical care units and most common among MLV patients (9–27%). About 50% of antibiotics prescribed in critical care units are used for NP. According to various studies, the NP attributive case fatality rate is 0 to 50% [1–6]. High fatality rate during NP is largely related to conventional intravenous administration of antibiotics (the NP resolution rate in case of that option of antibiotic therapy does not exceed 60%, the NP recurrence rate is high), also with high prevalence rate of multiresistant strains of gram-positive and gram-negative microorganisms [7–13].

For NP antibiotic therapy to be effective, the pulmonary tissue antibiotic concentration must be higher than the microorganism's minimal inhibition concentration (MIC). If fluoroquinolones penetrate well into lungs in case of intravenous administration, most antibiotics (betalactams, colistin, aminoglycosides, glycopeptides) do it extremely badly in case of intravenous administration [14]. Increasing antibiotic dose allows achieving its higher pulmonary concentration but presents a risk of side effects. Besides, the pharmacokinetics of intravenous antibiotics is considerably changed and can hardly be forecasted in critically ill patients, which makes adequate dosing of intravenous antibiotics difficult [15]. Unfortunately, development of principally new effective antibiotics is currently unfeasible for many reasons (scientific, economic, legal, organizational, etc.), and there are no expectations that they will be created in the nearest future [7–9, 16]. Therefore, a promising direction of NP antibiotic therapy is the use of inhaled antibiotics (IA) as an adjunctive therapy to systemic therapy.

The purpose of this literature review is to discuss the latest domestic and foreign body of evidence concerning use of inhaled antibiotics in critical care.

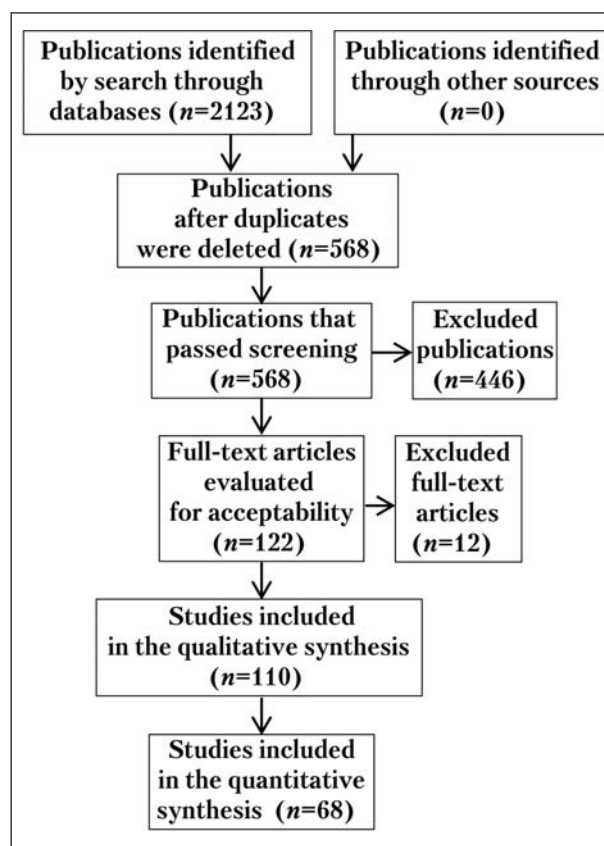
Search for domestic publications was carried out in eLibrary.ru database, for foreign — in PubMed database. The block diagram of inclusion of publications in the literature review is shown in Fig. 1. The search was performed for publications (literature reviews, observation studies, double blind randomized studies) for the period of yrs. 2005–2017. The following search enquiries were used: «inhaled antibiotics», «nosocomial pneumonia», «inhaled tobramycin», «inhaled colistin». The analysis includes 67 publications of yrs. 2007–2017 and 1 publication of yr. 2000.

Administration by inhalation is applied for different groups of drugs: antibiotics, antimycotics, antituberculous, immunosuppressants, vaccines, interferons, etc. According to Ehrmann S. Et al., 99% of critical care unit doctors use drug administration through inhalation, 43% of them utilize nebulizers (55% — jet, 44% — ultrasound, 14% — mesh-vibrating nebulizers). 80% of respondent doctors apply inhaled colistin and 30% do inhaled antibiotic therapy

tobramycin». В анализ включено 67 публикаций 2007–2017 гг., одна публикация 2000 года.

Ингаляционный путь введения используется для лекарственных препаратов различных групп: антибиотиков, противогрибковых, противотуберкулезных, иммуносупрессоров, вакцин, интерферонов и др. По данным Ehrmann S. и соавт. 99% врачей отделений реаниматологии используют ингаляционный способ введения лекарственных препаратов, 43% из них применяют небулайзеры (55% – струйные, 44% ультразвуковые, 14% – небулайзеры с вибрирующей пластиной). Из опрошенных врачей 80% применяют ингаляционный колистин, а 30% проводят ингаляционную антибиотикотерапию как минимум раз в два месяца [11]. Ингаляционное применение антибиотиков колистина, тобрамицина, цефалоспоринов, амфотерицина В, пентамицина в профилактике и лечении инфекций легких у различных категорий больных используется уже более 50 лет.

Ингаляционные антибиотики в пульмонологии. Наибольший опыт использования ИА накоплен при лечении острой и хронической синегнойной инфекции у больных муковисцидозом и бронхоэктатической болезнью. Хроническая синегнойная инфекция при муковисцидозе ассоциирована с повышенной летальностью. Ингаляционный тобрамицин (ИТ), колистин (ИК) (50–75 мг 2–3 р/сут.), азтреонам (75 мг 3 р/сут курсами по 28 сут.) и другие антибиотики используются для продолжительного лечения инфекционных осложнений муковисцидоза в стационаре и амбулаторно. Доказана эффективность 28-дневного курса ИТ в эрадикации *Pseudomonas aeruginosa* у больных муковисцидозом (300 мг/сут., в течение 28 сут., затем перерыв на 28 сут.). Однако данные последнего мета-анализа показывают, что в настоящее время недостаточно доказательств эффективности ИА для лечения обострений синегнойной инфекции при муковисцидозе. Кроме того, в последние годы у больных муковисцидозом увеличивается число резистентных к колистину и амногликозидам штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, а также возрастает роль грамположительных кокков в развитии инфекционных осложнений. Значительные опасения также вызывает кумулятивная токсичность аминогликозидов при их курсовом применении у больных муковисцидозом [17–20]. В исследованиях по использованию ингаляционного тобрамицина при обострении бронхоэктатической болезни не было получено достоверных данных по его эффективности, и было зарегистрировано значительное количество осложнений [21]. В исследовании Rietmuller J. и соавт. использовали необычную методику ингаляционной антибиотикотерапии синегнойной инфекции при муковисцидозе: последовательно комбинировали ингаляционный тобрами-



Блок-схема включения публикаций в анализ.

Block-diagram of the inclusion of publications in the analysis.

Примечание. Publications identified by search through databases – публикации, идентифицированные через поиск в базах данных; through other sources – через другие источники; after duplicates were deleted – после удаления дубликатов; that passed screening – прошедшие скрининг; Excluded – исключенные; Full-text articles evaluated for acceptability – полнотекстовые статьи, оцененные на приемлемость; Studies included in the qualitative/quantitative synthesis – исследования, включенные в качественный/количественный синтез.

at least every two months [11]. Inhaled antibiotics like colistin, tobramycin, cephalosporins, amphotericin B, pentamidine have been used in the prophylaxis and treatment of lung infections in different categories of patients for over 50 years.

Inhaled Antibiotics in Pulmonology. The largest experience of using IA is for treating acute and chronic pseudomonas infections in patients suffering from cystic fibrosis (mucoviscidosis) and bronchiectasis lung disease. Chronic pseudomonas infection in case of mucoviscidosis is associated with increased case fatality rate. Inhaled tobramycin (IT), colistin (IC) (50–75 mg 2–3 times/day), aztreonam (75 mg 3 times/day in 28-day courses), and other antibiotics are being settings used for prolonged treatment of infection complications of mucoviscidosis both in in-patients and outpatients settings. The efficacy of a 28-day IT course for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in mucoviscidosis patients has been confirmed in clinical trials (300 mg/day for 28 days followed by a

цин (300 мг 2 р/сут.) и ингаляционный колистин (1 млн. ЕД 2 р/сут.). Данный алгоритм лечения был эффективен у 80,5% пациентов [22–23].

Преимущества ингаляционных антибиотиков. Ингаляционный путь введения антибиотиков обладает рядом несомненных преимуществ по сравнению с внутривенным: доставка антибиотика непосредственно в очаг инфекции (использование современных небулайзеров позволяет доставить 50–70% дозы ИА непосредственно в очаг инфекции); достижение высоких концентраций антибиотика в мокроте, которые значительно выше, чем после внутривенного введения, что особенно важно при лечении инфекций, вызванных полирезистентными штаммами и для предотвращения формирования резистентности (доказано в клинических и экспериментальных исследованиях) [21, 24–27]; уменьшение риска развития системного токсического действия антибиотиков вследствие минимальной системной адсорбции антибиотика [21–29]. Низкие системные концентрации антибиотиков при ингаляционном введении позволяют избежать развития резистентных форм микроорганизмов [21, 30]. Имеются доказательные данные о том, что назначение ИА сопровождается снижением общего количества используемых у данного пациента системных антибиотиков, что важно для снижения антибиотикорезистентности микроорганизмов в стационаре и для формирования программ рациональной антибиотикотерапии [31–32].

В 70–80-е гг. были проведены первые исследования по изучению эффективности ингаляционного гентамицина, амикацина и тобрамицина при НП у реаниматологических пациентов, которые отличались малой выборкой и различным дизайном. В большинстве работ было показано разрешение НП при лечении ингаляционными аминогликозидами, однако максимально достоверные различия были получены при сравнении ИА с плацебо. Кроме того, во многих исследованиях был зарегистрирован значительный рост резистентности к аминогликозидам, что вызвало значительные опасения у исследователей и затормозило на несколько лет дальнейшие исследования по данной проблеме. В ряде более поздних работ и в большинстве современных исследований было доказано, что использование ингаляционных антибиотиков не влияет на рост антибиотикорезистентности [33–39].

Крупных рандомизированных многоцентровых исследований по ИА 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 ингаля-

28-day interval). However, the latest meta-analysis shows that at present there is no sufficient evidence of IA efficacy for exacerbations of pseudomonas infections in case of mucoviscidosis. Besides, recently the number of mucoviscidosis patients with *Pseudomonas aeruginosa* strains resistant to colistin and aminoglycosides has been growing and the role of gram-positive cocci in the development of infection complications has been increasing. Cumulative toxicity of aminoglycosides in case of their application in courses in mucoviscidosis patients raises concerns, too [17–20]. The investigations of using inhaled tobramycin for bronchiectasis lung disease exacerbation did not produce reliable enough data on its efficacy while a considerable number of complications were recorded [21]. In their study, Rietmuller J. et al. used an unconventional technique of inhaled antibiotic therapy for *P. aeruginosa* infection during mucoviscidosis: they sequentially combined inhaled tobramycin (300 mg 2 times/day) and inhaled colistin (1 mln. U 2 times/day). That algorithm of therapy was efficient in 80.5% of patients [22–23].

Advantages of Inhaled Antibiotics. Administration of antibiotics by inhalation features a number of doubtless advantages versus intravenous administration: antibiotic delivery straight to infection focus (application of up-to-date nebulizers allows delivering 50–70% of IA dose straight to the infection focus); achievement of high concentrations of antibiotics in sputum that are much greater than after intravenous administration, which is particularly important during treatment of infections caused by multiresistant strains and for prevention of resistance formation (has been proven in clinical and experimental studies) [21, 24–27]; reduced risk of developing systemic toxic effect of antibiotics thanks to minimal systemic absorption of antibiotic [21–29]. Low systemic concentrations of antibiotics in case of administration by inhalation allow avoiding development of resistant forms of microorganisms [21, 30]. There is evidence that IA prescription is accompanied with decrease of the total quantity of systemic antibiotics used in that particular patients, which is important for abating antibiotic resistance of microorganisms in a hospital and for setting up rational antibiotic therapy programs [31–32].

In the 70–80s, first investigations were conducted to study efficacy of inhaled gentamicin, amikacin and tobramycin during NP in critical care patients, which were characterized by a small sample and different design. Most papers showed NP resolution in case of treatment with inhaled aminoglycosides, however, maximally reliable differences were obtained in the comparison of IA versus placebo. Besides, many investigations recorded a considerable growth of resistance to aminoglycosides, which raised considerable concern of researchers and delayed further investigations of that problem by a few

ционные антибиотики в клинической практике [40]. 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) [41].

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

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

Ингаляционные аминогликозиды. В России зарегистрирована специальная лекарственная форма для ингаляционного введения тобрамицина. Необходимо отметить, что аминогликозиды наиболее удобны для ингаляционного введения, поскольку они обладают бактерицидной активностью, зависимой от концентрации, когда создается высокая пиковая концентрация препарата в легких, но продолжительность его действия мала. Напротив, при внутривенном введении проникновение аминогликозидов в легкие минимальное (12% для гентамицина, 32% для тобрамицина; концентрация в мокроте менее 10^* МПК), а риск развития токсических эффектов высок [16–18, 42].

Аминогликозиды представляют собой полярные молекулы и очень плохо проникают в легочный эпителий при внутривенном введении (15–20% дозы). При ингаляционном приме-

years. A number of more recent papers and most contemporary studies proved that use of inhaled antibiotics renders no influence on growth of antibiotic resistance [33–39].

No large randomized multi-center studies of IA in NP therapy have been conducted so far. All investigations are extremely heterogeneous in design; consequently, at present, the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases does not recommend use of inhaled antibiotics in clinical practice [40]. On the contrary, the guidelines of the Infectious Diseases Society of America, IDSA, of 2016 say that when there is sensitivity only to aminoglycosides or colistin, a combined therapy with these antibiotics (intravenous+inhaled) is preferable. Besides, these guidelines mention that it is expedient to apply inhaled antibiotics in situations when there is no clinical response to the intravenous regime of an antibiotic therapy. IDSA meta-analysis shows that use of inhaled antibiotics as adjuvant to systemic therapy increases the rate of NP resolution (RR 1.29) without influence on the case fatality rate (RR 0.84) or the rate of side effects (RR 1.11) [41].

Russian National Guidelines «Nosocomial Pneumonia in Adults», 2016, also note expediency of applying inhaled antibiotics as adjuvant to systemic therapy. The importance of observing the antibiotic inhalation technique and use of the last generation nebulizers to increase drug delivery to lungs is underlined. Besides, the decision of prescribing an inhaled antibiotic therapy must be made by a case conference of a federal specialized medical organization subject to voluntary informed consent of the patient or his lawful representatives (Order No.494 of the Russian Ministry of Health and Social Development «On Life-Saving Application of Drugs in Patients» of 09.08.2005) [1].

Most common in critical care are inhaled colistin and inhaled aminoglycosides due to their bactericidal effect and proven safety in case of administration by inhalation.

Inhaled Aminoglycosides. In Russia, a special dosage for inhaled tobramycin administration is registered. It should be noted that aminoglycosides are most convenient for administration by inhalation since they feature bactericidal activity dependent on concentration when a high peak dose of a drug is created in lungs, but the duration of its effect is short. On the contrary, in case of intravenous administration, penetration of aminoglycosides into lungs is minimal (12% for gentamicin, 32% for tobramycin; sputum concentration is less than 10^* MIC), while the risk of development of toxic effects is high [16–18, 42].

Aminoglycosides are polar molecules and they poorly penetrate into pulmonary epithelium when administered intravenously (15–20% of the dose). Inhaled tobramycin remains mostly in the respiratory tract; it does not penetrate through respiratory epit-

нии тобрамицин преимущественно остается в дыхательных путях, не проникает через респираторный эпителий. Биодоступность тобрамицина зависит от техники ингаляции и состояния дыхательных путей. Через 10 мин после ингаляции 300 мг ИТ средняя концентрация тобрамицина в мокроте составляет 1237 мкг/г (35–7414 мкг/г). Через 2 ч после ингаляции концентрация тобрамицина составляет 14% от концентрации через 10 мин. Средняя сывороточная концентрация тобрамицина через 1 ч после ингаляции 300 мг ИТ у больных с муковисцидозом составляет 0,95 мкг/мл. Выводится тобрамицин преимущественно с мокротой, незначительная часть — путем клубочковой фильтрации, $T_{1/2}$ тобрамицина из сыворотки — примерно 2 ч [24–25].

Czosnowski и соавт. [39] 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 [43]. В исследовании Niederman и соавт. [44] 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. [45] 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 цефтазидима и амикацина, но меньшая частота формирования резистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в группе ИА. [46]. Та же группа исследователей показала сходную эффективность ингаляционного колистина и комбинации внутривенных бета-лактамов и аминогликозидов у больных НП, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* [47]. В данном исследовании не было показано формирования резистентности микроорганизмов на фоне ИА. Напротив, у 25% микроорганизмов на фоне лечения ИА повысилась чувствительность к антибиотикам, к которым они ранее были резистентны. В работе Ghannam D. и соавт. [48] 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 аминогли-

helium. Tobramycin bioavailability depends on the inhalation technique and respiratory tract condition. 10 min after inhalation of 300 mg of IT, the mean sputum tobramycin concentration equals to 1237 mcg/g (35–7414 mcg/g). 2 hrs. after inhalation, tobramycin concentration equals to 14% of the 10 min concentration. The mean serum tobramycin concentration 1 hr. after inhalation of 300 mg of IT in mucoviscidosis patients is 0.95 mcg/ml. Tobramycin is eliminated predominantly with sputum, a minor fraction — through glomerular filtration, tobramycin $T_{1/2}$ from serum is about 2 hrs. [24–25].

Czosnowski et al. [39] proved that use of inhaled antibiotics allows achieving NP resolution in 73% of cases and germ eradication — in 71% of cases. In a retrospective study, Arnold H. et al. observed a tendency towards higher survivability of NP patients treated with inhaled tobramycin [43]. The study of Niederman et al. [44] showed efficacy of inhaled amikacin administered with the help of an experimental nebulizer in a dose of 400mg every 12 hrs. or every 24 hrs. The NP resolution rate amounted to 50% for amikacin administration done twice and 17% for single, occurrence of side effects being minimal. Le Conte et al. [45] demonstrated that inhaled tobramycin used as an adjunctive therapy to intravenous betalactams allows reducing the ALV period. In a retrospective study, Lu Q. et al. recorded a similar clinical efficacy of systemic and inhaled ceftazidime and amikacin, but less frequent formation of resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* in the IA group [46]. The same team of researchers showed a similar efficacy of inhaled colistin and a combination of intravenous betalactams and aminoglycosides in patients with NP caused by *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* [47]. That study did not show formation of microorganisms' resistance at the background of IA. On the contrary, at the background of IA therapy, 25% of microorganisms developed sensitivity to antibiotics, which they had been resistant to previously. Ghannam D. et al. [48] demonstrated that in the group of NP patients treated with inhaled aminoglycosides, NP resolution was faster (in 81% of patients versus 31% in the group of intravenous antibiotics). No cases of nephrotoxicity were recorded in the group of inhaled aminoglycosides. Our study [49] proved that inhaled tobramycin dosed 300 mg 2 times/day is efficient as an adjuvant therapy to systemic antibacterial therapy in the treatment of ALV-associated pneumonia caused by multiresistant gram-negative germs: such modified treatment facilitates faster pneumonia resolution and earlier unassisted breathing.

Inhaled Colistin. Polymyxin E (colistin) was isolated from *Bacillus polymyxa* by Japanese researcher Koyama Y. in 1949. Polymyxin E (colistin) and polymyxin B differ by their chemical structure. These antibiotics were intensively used for severe gram-ne-

козидов. В нашем исследовании [49] было доказано, что применение ингаляционного тобрамицина в дозе 300 мг 2 р/сут эффективно в качестве дополнения к системной антибактериальной терапии при лечении ИВЛ-ассоциированной пневмонии, вызванной полирезистентными грамотрицательными возбудителями: данное модифицированное лечение способствует более быстрому разрешению пневмонии и более раннему переводу больных на самостоятельное дыхание.

Ингаляционный колистин. Полимиксин Е (колистин) был выделен из *Bacillus polymyxa* японским исследователем Коуама У. в 1949 г. Полимиксин Е (колистин) и полимиксин В отличаются по химической структуре. Эти антибиотики активно применяли для лечения тяжелых грамотрицательных 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 [50].

Колистин — наиболее сложный для ингаляционного введения антибиотик, поскольку он представляет собой пролекарство (колистиметат), которое для активации должно подвергнуться гидролизу. Именно данная форма препарата предпочтительна для ингаляционной антибиотикотерапии. Колистин является смесью циклических катионных пептидов, которые могут повреждать не только клетки микробов, но и клетки респираторного тракта и легких. Мишень для колистина — липополисахарид клеточной стенки бактерий [50]. Колистиметат натрия при внутривенном введении не обнаруживается ни в одном из сегментов легочной ткани в измеряемых концентрациях, поэтому для лечения НП препарат рекомендован только для ингаляционного введения [1].

В ретроспективном исследовании Doshi M. и соавт. было показано, что добавление ингаляционного колистина к внутривенному колистину ускоряет разрешение НП и снижает летальность при НП, вызванной полирезистентными грам-отрицательными микроорганизмами [36]. В исследовании Tumbarello M. и соавт. было показано, что использование ИК по сравнению с внутривенным способствует более быстрому разрешению НП и более раннему переводу больных на самостоятельное дыхание [35]. Korbila I. и соавт. доказали, что ИВЛ-ассоциированная НП быстрее разрешается при добавлении к внутривенному колистину ингаляционной формы антибиотика [33]. В работе Liu D. и соавт. была достигнута большая частота эрадикации возбудителя из мокроты и меньшая летальность при комбинировании ингаляционного и внутривенного колистина. Частота побочных эффектов в этом случае не возрасала [51–52]. В мета-анализе Valachis A. и соавт. было показано, что использование ИК вме-

gative infections in the 1950–70s; later, they were mostly used during mucoviscidosis; and since early 2000, they have been used again in intensive care because of growth of antibiotic resistance [50].

Colistin is the most difficult antibiotic for administration by inhalation as it is a pro-drug (colistimethate), which must be hydrolyzed to become active. It is this form of the drug that is preferable for an inhaled antibiotic therapy. Colistin is a mixture of cyclic cationic peptides that can damage not only microbial cells, but cells of the respiratory tract and lungs, as well. The colistin target is bacterial cellular wall lipopolysaccharide [50]. Intravenously administered sodium colistimethate is not found in any of pulmonary tissue segments in measurable concentrations; therefore, for NP treatment, the drug is recommended only for administration by inhalation [1].

In a retrospective study, Doshi M. et al. showed that the addition of inhaled colistin to intravenous colistin accelerates NP resolution and decreases the case fatality rate during NP caused by multiresistant gram-negative microorganisms [36]. The study of Tumbarello M. et al. demonstrated that IC versus intravenous therapy assists faster NP resolution and earlier unassisted breathing [35]. Korbila I. et al. proved that ALV-associated NP resolves faster when intravenous colistin is complemented with the inhaled antibiotic [33]. Liu D. et al. achieved more often eradication of germ from sputum and lower case fatality rate in case of combination of inhaled and intravenous colistin. Occurrence of side effects did not increase in that instance [51–52]. In a meta-analysis, Valachis A. et al. showed that use of IC together with intravenous colistin is accompanied with a higher rate of NP resolution, eradication of germs from sputum, and lower case fatality rate, while IC combination with other systemic antibiotics renders no influence on the case fatality rate [53]. In a meta-analysis, Floresci D. et al. proved positive clinical effects of inhaled colistin, low occurrence of nephro- and neurotoxicity, as well as decrease of the case fatality rate [54]. On the contrary, in a retrospective case-control study, Kofteridis D. et al. did not observe clinical efficacy of inhaled colistin as adjuvant to intravenous colistin [55]. Similar data were obtained in the recent study of Demirdal T. et al. [56–57]. Comparative studies of inhaled tobramycin and colistin were carried out only in spontaneously breathing mucoviscidosis patients, which makes it difficult to use the data obtained in critical care NP patients [58–59]. Our study [60] proved efficacy of inhaled colistin dosed 2 mln. U 3 times/day as adjuvant to systemic antibacterial therapy in treating NP caused by multiresistant gram-negative germs: such modified therapy facilitates faster resolution of pneumonia, earlier spontaneous breathing of patients, and shorter period in a critical care unit. Our study did not re-

сте с внутривенным колистином сопровождается увеличением частоты разрешения НП, эрадикации возбудителей из мокроты и снижением летальности, тогда как добавление ИК к другим системным антибиотикам не влияет на летальность [53]. В мета-анализе Floresci D. и соавт. были доказаны положительные клинические эффекты ингаляционного колистина, низкая частота нефро- и нейротоксичности, а также снижение летальности [54]. Напротив, в ретроспективном исследовании случай-контроль Kofteridis D. и соавт. не было отмечено клинической эффективности ингаляционного колистина при его добавлении к внутривенному колистину [55]. Аналогичные данные были получены в недавнем исследовании Demirdal T. и соавт. [56–57]. Сравнительные исследования ингаляционного тобрамицина и колистина проводились только у больных муковисцидозом на самостоятельном дыхании, что затрудняет использование полученных данных у реаниматологических больных с НП [58–59]. В нашем исследовании [60] была доказана эффективность ингаляционного колистина 2 млн. ЕД 3 р/сут. в качестве дополнения к системной антибактериальной терапии при лечении НП, вызванной полирезистентными грамотрицательными возбудителями: данное модифицированное лечение способствует более быстрому разрешению пневмонии, более раннему переводу пациентов на самостоятельное дыхание и сокращению сроков пребывания в отделении реаниматологии. В нашем исследовании не было найдено достоверных различий между ингаляционным тобрамицином и ингаляционным колистином по клиническим исходам.

Также в реаниматологии используются ингаляционные фторхинолоны, липосомальная форма аминогликозидов; азтреонам, комбинации ингаляционных антибиотиков (фосфомицин/тобрамицин, колистин/тобрамицин, ципрофлоксацин/колистин). Ингаляционный фосфомицин, обладающий антимикробной активностью как против грамотрицательных, так и против грамположительных микроорганизмов, рекомендовано комбинировать с другими антибиотиками во избежание быстрого развития резистентности к нему [20–35].

Использование ингаляционных цефалоспоринов или монобактамов подразумевает частые ингаляции вследствие фармакокинетических особенностей данных антибиотиков. Например, для эффективной ингаляционной терапии цефтазидимом необходимы ингаляции каждые 3 часа, что трудновыполнимо на практике [61]. Использование ингаляционной формы бета-лактамов нецелесообразно, поскольку их антимикробная активность зависит от времени, что требует частых ингаляций препарата (например, цефтазидим —

veal reliable difference between inhaled tobramycin and inhaled colistin based on clinical outcome.

In critical care, и используются inhaled fluoroquinolones, liposomal aminoglycosides; aztreonam, combinations of inhaled antibiotics (fosfomicin/tobramycin, colistin/tobramycin, ciprofloxacin/colistin) are also used. Inhaled fosfomicin featuring antimicrobial activity both against gram-negative and gram-positive microorganisms is recommended to be combined with other antibiotics to avoid fast development of resistance thereto [20–35].

Use of inhaled cephalosporins or monobactams implies frequent inhalations due to pharmacokinetic specificity of these antibiotics. For example, an effective inhaled ceftazidime therapy requires inhalations every 3 hours, which is hard to implement in practice [61]. Use of inhaled betalactams is inexpedient because their antimicrobial activity depends on time, which requires frequent drug inhalations (for example, ceftazidime — every 3 hrs.). When administered by inhalation, carbapenems cause allergies: the investigation of inhaled doripenem was stopped for this reason at phase one [20–45, 61].

Devices for Inhaled Antibiotic Therapy. To perform an effective inhaled antibiotic therapy, it is necessary to use special inhaled forms of drugs and up-to-date nebulizers. There are ultrasound, jet, and vibrating-mesh nebulizers. Among nebulizers available in the critical care practice, most advantageous are vibrating-mesh nebulizers where piezoeffect is used for aerosol generation. This type of nebulizers provides formation of aerosol droplets of 2.1 mcm in size and delivery of up to 70% of the drug dose into lungs; aerosol temperature does not change in the course of inhalation, which minimizes the risk of drug degradation; aerosol flow renders minimal influence on the ALV parameters; when this type of nebulizers is used, it is possible to continue moistening the breathing gas in the ALV apparatus circuit. Drug spraying in this nebulizer is synchronized with the inspiratory phase; a smaller amount of drug is required for efficient inhalation [1–35]. Jet or ultrasound nebulizers do not allow achieving the necessary size of particles. It has been shown that during inhalation of 300 mg of tobramycin through a jet nebulizer, the mean sputum concentration of the antibiotic was 900 mg/g, which is significantly less than 25*MIC [30–40].

Currently several special systems for delivery of inhaled antibiotics are employed on clinics. The Investigational eFlow InlineNebulizer System by PARI Pharma can be used several times in the same patient, which allows avoiding circuit disconnection between inhalations. This nebulizer represents a vibrating stainless steel mesh placed in the airflow from an ALV apparatus and works continuous. The system allows inhalations of amikacin and fosfomicin combined in ratio 5:2. In this device, the expiratory elbow

каждые 3 ч). Карбапенемы при ингаляционном введении вызывают аллергии: исследование ингаляционной формы дорипенема было остановлено по данной причине в первой фазе [20–45, 61].

Устройства для ингаляционной антибиотикотерапии. Для проведения эффективной ингаляционной антибиотикотерапии необходимо использовать специальные ингаляционные формы препаратов и современные небулайзеры. Существуют небулайзеры ультразвуковые, струйные и с вибрирующей пластиной (mesh-небулайзеры). Из доступных в реаниматологической практике небулайзеров наибольшими преимуществами обладают небулайзеры с вибрирующей пластиной, в которых используется пьезо-эффект для генерации аэрозоля. Данный тип небулайзеров обеспечивает формирование капель аэрозоля размером 2.1 мкм и доставку до 70% дозы лекарственного препарата в легкие; температура аэрозоля не изменяется в процессе ингаляции, что минимизирует риск разрушения лекарственного препарата; поток аэрозоля оказывает минимальное влияние на параметры ИВЛ; при использовании данного типа небулайзеров можно продолжать увлажнение дыхательной смеси в контуре аппарата ИВЛ. Данный небулайзер проводит распыление препарата синхронизировано с фазой вдоха, требуется меньший объем лекарственного препарата для эффективной ингаляции [1–35]. Использование струйных или ультразвуковых небулайзеров не позволяет достичь необходимого размера частиц. Было показано, что при ингаляции 300 мг тобрамицина через струйный небулайзер средняя концентрация антибиотика в мокроте была 900 мг/г, что значительно меньше, чем 25*МПК [30–40].

В настоящее время известно несколько специальных систем для доставки ингаляционных антибиотиков. Система PARI Investigational eFlow InlineNebulizer System может быть использована несколько раз у одного и того же больного, что дает возможность избежать размыкание контура между ингаляциями. Данный небулайзер представляет собой вибрирующую пластину из нержавеющей стали, которая расположена в потоке воздуха из аппарата ИВЛ и работает непрерывно. Система позволяет выполнять ингаляции амикацина и фосфомицина в комбинации в соотношении 5:2. В данном устройстве экспираторное колено контура играет роль резервуара для аэрозоля антибиотика в фазу выдоха. Размер частиц — изначально 2,8 нм, с последующим увеличением до 3,2 нм при приросте влажности. Время ингаляции 12 мин. Технические характеристики данного небулайзера были описаны в ряде исследований [62–64]. В настоящее время проводится исследование II фазы с использованием системы PARI. Система для ингаляции тобрамицина (TOBI®) в настоящее время исследуется в группе пациентов муковисцидозом [65].

of the circuit plays the role of a tank for the antibiotic aerosol during the expiratory phase. The size of particles that is 2.8 nm initially, is significantly increasing to 3.2 nm as a moisture content grows. The inhalation duration that is 12 min. The technical characteristics of this nebulizer were described in a number of studies [62–64]. At present, a phase-II study with the PARI system is underway. The tobramycin inhalation system (TOBI®) is currently investigated in patients with mucoviscidosis [65].

The amikacin inhalation system (Amikacin Inhale) is designed for administration of a special inhaled form of amikacin in NP patients and includes a special drug delivery system providing antibiotic inhalation synchronization with the first 75% of the time of inspiration [66]. This system allows delivering 35–58% of the drug to air vesicles in a concentration much exceeding MIC [31]. During use of Amikacin Inhale, the maximal amikacin concentrations in blood serum were within a safe range. At present, a phase-III clinical study of this system is carried out. Antibiotic instillation via an intubation or tracheotomy tube is inefficient and should not be used.

Inhaled antibiotics are not used as a monotherapy without systemic drugs, because their absorption into blood is low (2–4%) and insufficient for treatment of infections accompanying NP, and the amount of antibiotic reaching the respiratory region of lungs is insignificant [1–13, 20–30, 32–40, 49]. It should be noted that we have described a clinical example of inhaled tobramycin monotherapy for NP with a good clinical and microbiological effect in a patient with a severe allergic reaction to systemic antibiotics of several classes (Lyll's syndrome) [67].

At present, there is no sufficient body of evidence to recommend inhaled antibiotics as prophylaxis of NP development in a critical care unit. However, this concept is highly attractive and pathogenically substantiated: in theory, inhaled antibiotics allow reducing oropharyngeal colonization and preventing NP development, or may prevent nosocomial tracheal bronchitis aggravation to NP [49–52].

Use of IA is connected with some problems:

- Insufficient IA penetration into those pulmonary regions where patency of airways is disturbed, which is especially relevant when there are concomitant obstructive lung diseases;
- partial depositing of the IA dose in the intubation tube and large airways: this may play a protective role against formation of a microbial biofilm;
- IA inactivation by inhibiting substances contained in sputum: this effect manifests most prominently in case of aminoglycosides; to overcome inactivation, MIC must be exceeded 25-fold, which is achievable by use of up-to-date nebulizers;
- alteration of IA physical and chemical properties in the course of aerosol formation due to heating,

Система для ингаляции амикацина (Amikacin Inhale) предназначена для введения специальной ингаляционной формы амикацина у пациентов НП и включает в себя специальную систему доставки препарата, которая обеспечивает синхронизацию ингаляции антибиотика с первыми 75% времени вдоха [66]. Данная система позволяет доставить 35–58% препарата до альвеол, в концентрации, значительно превышающей МПК [31]. При использовании Amikacin Inhale максимальные концентрации амикацина в сыворотке крови находились в безопасном диапазоне. В настоящее время проводится клиническое исследование III фазы данной системы. Инстиляция антибиотика через интубационную или трахеостомическую трубку неэффективна и не должна применяться.

Ингаляционные антибиотики не используются в качестве монотерапии без системных препаратов, так как степень их всасывания в кровь низка (2–4%) и недостаточна для лечения сопутствующих НП инфекций, а количество антибиотика, достигающего респираторной зоны легких, незначительно [1–13, 20–30, 32–40, 49]. Следует отметить, что нами описан клинический пример монотерапии НП ингаляционным тобрамицином с хорошим клиническим и микробиологическим эффектом у больной с тяжелой аллергической реакцией на системные антибиотики нескольких классов (синдром Лайела) [67].

В настоящее время нет достаточной доказательной базы для того, чтобы рекомендовать ингаляционные антибиотики в качестве профилактики развития НП в отделении реаниматологии. Но данная концепция является крайне привлекательной и патогенетически обоснованной: ингаляционные антибиотики теоретически позволяют уменьшить степень орофарингеальной колонизации и предотвратить развитие НП, или могут предотвратить переход нозокомиального трахеобронхита в НП [49–52].

Использование ИА связано с определенными проблемами:

- недостаточное проникновения ИА в те зоны легких, в которых нарушена проходимость дыхательных путей, что особенно актуально при наличии сопутствующих обструктивных заболеваний легких;
- депонирование части дозы ИА в интубационной трубке и крупных дыхательных путях: это может играть защитную роль против формирования микробной биопленки;
- инактивация ИА ингибирующими веществами, содержащимися в мокроте: данный эффект наиболее выражен в отношении аминогликозидов; для преодоления инактивации необходимо превышение МПК в 25 раз, что достижимо при использовании современных небулайзеров;
- изменение физико-химических свойств ИА в процессе образования аэрозоля вследствие

cooling, vibration: this manifests most prominently when jet nebulizers are used [2–12, 15–24, 30–32];

- local toxic effect of IA, which manifests most frequently in the bronchoconstriction action of preservatives (EDTA, benzalkonium chloride) [61];

- systemic side effects of IA – in a number of clinical case descriptions, there were examples of nephro- and ototoxicity when inhaled tobramycin was used; development of systemic side effects might be connected with antibiotic adsorption into blood, which is considerably greater during pneumonia compared to healthy lungs [40–43];

- Decreased informational content of microbiological analysis results of sputum at the background of IA therapy: absence of microorganisms in sputum does not rule out their presence in distal regions of airways and pulmonary tissues [43, 44];

- contamination of environment by IA, exposure of medical staff and other patients to antibiotic's particles.

To avoid these effects, it is necessary to observe recommendations for nebulizer use [45].

An ideal inhaled antibiotic – is it possible? An ideal inhaled antibiotic must possess a number of characteristics [68]:

- An optimal chemical composition of an inhaled antibiotic drug product. Intravenous forms of antibiotics usually contain phenol and far from optimal in terms of osmolarity (less than 150 mOsm/L, more than 1200 mOsm/L), which causes irritation of airways and bronchospasm. A drug product for inhalation must be sterile and pyrogen-free, pH should be within 4.0–8.0, osmolarity should be 150–1200 mOsm/L. Today, special inhaled forms of drugs are available for colistin, tobramycin, and aztreonam only.

- Inhaled antibiotic dose: such dose of a drug is considered optimal that provides antibiotic concentration in distal airways that is 25 times higher than microorganism's MIC.

- Antibiotic inhalation must be performed only with the help of an up-to-date efficient nebulizer providing nebula size of 1–5 mcm (in this case, they can reach distal airways). Jet nebulizers cannot provide particles of that size. Vibrating-mesh nebulizers or special commercially available combinations of such nebulizers and antibiotics are the best for inhalation of antibiotics. Modern nebulizers allow performing antibiotic inhalation synchronously with artificial lung ventilation. Ideally, a nebulizer should provide minimal changes in the MLV apparatus settings when a nebulizer is used as well as efficient antibiotic inhalation even when there is a moistener in the circuit.

Recommended Algorithm for Use of Inhaled Antibiotics [1, 49]:

1. Assess NP severity and ethological structure: clinical, laboratory and instrumental signs; Clini-

нагревания, охлаждения, вибрации: наиболее выражено при использовании струйных небулайзеров [2–12, 15–24, 30–32];

- местное токсическое воздействие ИА, которое чаще всего выражается в бронхоконстрикторном действии консервантов (этилендиаминтетраацетат, бензалкония хлорид) [61];

- системные побочные эффекты ИА — в ряде описаний клинических случаев были зарегистрированы примеры нефро- и ототоксичности при использовании ингаляционного тобрамицина; развитие системных побочных эффектов может быть связано с адсорбцией антибиотика в кровь, которая значительно увеличена при пневмонии по сравнению со здоровыми легкими [40–43];

- снижение информативности результатов микробиологического исследования мокроты на фоне лечения ИА: отсутствие микроорганизмов в мокроте не исключает их наличия в дистальных отделах дыхательных путей и ткани легких [43–44];

- загрязнение окружающей среды ИА, воздействие частиц антибиотика на медицинский персонал и других больных.

Во избежание данных эффектов необходимо соблюдать рекомендации по использованию небулайзера [45].

Идеальный ингаляционный антибиотик — возможно ли это? Идеальный ингаляционный антибиотик должен обладать рядом характеристик [68]:

- Оптимальный химический состав препарата ингаляционного антибиотика. Внутривенные формы антибиотиков обычно содержат фенол и неоптимальны по осмолярности (менее 150 мОсм/л, более 1200 мОсм/л), что вызывает раздражение дыхательных путей и бронхоспазм. Препарат для ингаляции должен быть стерильным и апирогенным, рН в пределах 4,0–8,0, осмолярность 150–1200 мОсм/л. В настоящее время специальные ингаляционные формы препаратов существуют только для колистина, тобрамицина и азтреонама.

- Дозировка ингаляционного антибиотика: оптимальной считается такая доза препарата, которая обеспечивает концентрацию антибиотика в дистальных дыхательных путях, в 25 раз превышающую МПК микроорганизма.

- Ингаляция антибиотика должна производиться только с использованием современного эффективного небулайзера, который обеспечивает размер небул 1–5 мкм (в этом случае они могут достигнуть дистальных отделов дыхательных путей). Струйные небулайзеры не в состоянии обеспечить такой размер частиц. Наиболее оптимальны для ингаляции антибиотиков небулайзеры с вибрирующей пластиной или специальные коммерчески доступные комбинации данных небулайзеров и антибиотиков. Современные небулайзеры позволяют выполнять ингаляцию анти-

cal Pulmonary Infectious Score (CPIS); microbiological assay of sputum.

2. Assess presence of indications for using IA in a particular patient. Inhaled antibiotics are prescribed only at the background of systemic antibiotic therapy!

3. Assess presence of counter-indications and risk of complications in a particular patient.

4. Prior to commencing antibiotic inhalation, carry out toilet tracheobronchial tree suction (a suction catheter; if necessary, fiber-optic bronchoscopy), use mucolytics (fluimucil 300 mg i/v 1–2 times/day)

5. When a particular patient has a high risk of developing bronchospasm, before and after antibiotic inhalation, use bronchodilators via a nebulizer (ipratropium bromide 0.5 mg; berodual 20 drops, etc.). An extended aminophylline infusion at 240 mg/day is also efficient.

6. Adjust ALV apparatus operation: use the breathing circuit without a moistener, remove heat and moisture exchange filter for the duration of inhalation, fit it onto the expiratory valve (to prevent expiratory valve obstruction by medicine); fit the nebulizer onto the ALV apparatus at the point of inspiratory line connection or onto the inspiratory line of the circuit 30 cm from the Y-piece (a special circuit is required); use the breathing volume of 500 ml approximately (at least) for adults; ensure gas flow of 40 L/min approximately (a higher flow rate is worse), the inspiration/expiration ratio exceeding 1/2; switch off the flow trigger [1].

7. Prepare a sterile nebulizer, connect it into patient's breathing circuit; fill with a drug. Do not mix the IA solution for inhalations with other drugs. While operating a nebulizer, follow the manufacturer's instructions. The dosing schedule is determined by the drug's insert and National Recommendations [1].

8. Perform drug inhalation via the nebulizer: inhalation shall be carried out until there is no more IA in the nebulizer.

9. Upon procedure completion, check the residual volume of the drug in the nebulizer, remove the nebulizer from the breathing circuit, and perform its treatment as per manufacturer's recommendations. Pay special attention to nebulizer disinfection to preclude its colonization by nosocomial microflora.

1. Fit the heat and moisture exchange filter onto the Y-piece, reset the ALV apparatus to previous settings.

2. IA therapy duration — there is no body of evidence on this issue; one should rely on clinical data and own experience.

3. During the therapy and upon its completion, its efficacy should be assessed (clinical, laboratory, and instrumental signs; CPIS; dynamic microbiological assay of sputum), and presence of side effects.

биотика синхронно с проводимой искусственной вентиляцией легких. В идеале небулайзер должен обеспечивать минимальные изменения в настройках аппарата ИВЛ при использовании небулайзера, а также эффективную ингаляцию антибиотика даже при наличии увлажнителя в контуре.

Рекомендованный алгоритм применения ингаляционных антибиотиков [1, 49]:

1. Оценить степень тяжести и этиологическую структуру НП: клинические, лабораторные и инструментальные признаки; шкала Clinical Pulmonary Infectious Score (CPIS); данные количественного микробиологического исследования мокроты.

2. Оценить наличие показаний к использованию ИА у данного больного. Ингаляционные антибиотики назначаются только на фоне лечения системными антибиотиками!

3. Оценить наличие противопоказаний и риск развития осложнений у данного больного.

4. Перед началом ингаляции антибиотика выполнить санацию трахеобронхиального дерева (санационный катетер, при необходимости — фибробронхоскопия), использовать муколитики (флуимуцил 300 мг в/в 1–2 р/сут.)

5. При высоком риске развития бронхоспазма у данного больного — перед ингаляцией антибиотика и после нее использовать бронходилататоры через небулайзер (ипратропия бромид 0,5 мг; беродуал 20 капель и др.). Также эффективна продленная инфузия эуфиллина 240 мг/сут.

6. Коррекция работы аппарата ИВЛ — использовать дыхательный контур без увлажнителя, снять фильтр-тепловлагообменник на время ингаляции, поместить его на клапан выдоха (для предотвращения обструкции клапана выдоха медикаментом); поместить небулайзер на аппарат ИВЛ в месте присоединения линии вдоха или на линию вдоха контура в 30 см от тройника (нужен специальный контур); использовать дыхательный объем около 500 мл (не меньше) для взрослых; обеспечить поток газа около 40 л/мин (более высокий поток хуже), соотношение вдоха к выдоху более 1/2; выключить потоковый триггер [1].

7. Подготовить стерильный небулайзер, включить его в дыхательный контур больного, заполнить лекарственным препаратом. Не следует смешивать раствор ИА для ингаляций с другими лекарственными препаратами. При работе с небулайзером следовать инструкциям производителя. Режим дозирования определяется инструкцией в препарату и Национальными рекомендациями [1].

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.*

Conclusion

Therefore, inhaled antibiotics (first of all, inhaled colistin and inhaled aminoglycosides) are highly effective as adjuvant therapy to systemic antibiotics for NP and should be actively used in critical care. Further studies of clinical use of inhaled antibiotics in different categories of critical care patients as a monotherapy and for NP prophylaxis in nosocomial tracheal bronchitis patients are warranted.

8. Выполнить ингаляцию препарата через небулайзер: ингаляция проводится до тех пор, пока раствор ИА в небулайзере не закончится.

9. После завершения процедуры проверить остаточный объем препарата в небулайзере, удалить небулайзер из дыхательного контура, провести его обработку в соответствии с рекомендациями производителя. Следует уделять особое внимание дезинфекции небулайзера во избежание его колонизации нозокомиальной микрофлорой.

1. Установить фильтр-тепловлагообменник на Y-образный тройник, вернуть прежние настройки аппарата ИВЛ.

2. Продолжительность лечения ИА — нет доказательной базы по данному вопросу, необходимо руководствоваться клиническими данными и собственным опытом.

3. В процессе лечения и по завершении необходимо оценивать его эффективность (клинические, лабораторные и инструментальные признаки; шкала CPIS; данные количественного микробиологического исследования мокроты в динамике) и наличие побочных эффектов.

Заключение

Таким образом, ингаляционные антибиотики (прежде всего ингаляционный колистин и ингаляционные аминогликозиды) в качестве дополнения к системным антибиотикам при НП высокоэффективны и должны активно использоваться в реаниматологии. Требуются дальнейшие исследования в данном направлении, особенно в отношении применения ингаляционных антибиотиков у различных категорий реаниматологических больных в качестве монотерапии, а также для профилактики развития НП у пациентов с нозокомиальным трахеобронхитом.

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:

- Crit. Care Med.* 2011; 184: 1133–1139. DOI: 10.1164/rccm.201105-0867OC. PMID: 21852541
3. Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Сундуков Д.В., Голубев М.А. Морфологическая характеристика легких при ингаляции липополисахарида и перфлорана. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (1): 6-13. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-1-6-13
 4. Мороз В.В., Кузовлев А.Н., Голубев А.М., Стец В.В., Половников С.Г. Респираторная поддержка в безопасном режиме при нозокомиальной пневмонии. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (2): 6-17. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-2
 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.0b013e3283220e78. PMID: 19186407
 7. Chastre J., Wunderink R., Prokocimer P., Lee M., Kaniga K., Friedland I. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (4): 1089–1096. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181691b99. PMID: 18379232
 8. Jenkins S., Fisher A., Peterson J., Nicholson S., Kaniga K. Meta-analysis of doripenem vs comparators in patients with *Pseudomonas* infections enrolled in four phase III efficacy and safety clinical trials. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25 (12): 3029–3036. DOI: 10.1185/03007990903396790. PMID: 19849650
 9. Kollef M., Chastre J., Clavel M., Restrepo M., Michiels B., Kaniga K., Cirillo L., Kimko H., Redman R. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care.* 2012; 16 (6): R218. DOI: 10.1186/cc11862. PMID: 23148736
 10. Awad S.S., Rodriguez A.H., Chuang Y.C., Marjanek Z., Pareigis A.J., Reis G., Scheeren T.W.L., Sanchez A.S., Zhou X., Saulay M., Engelhardt M. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocaril versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 59 (1): 51–61. DOI: 10.1093/cid/ciu219. PMID: 24723282
 11. Flume P., VanDevanter D. Clinical applications of pulmonary delivery of antibiotics. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2015; 85: 1–6. DOI: 10.1016/j.addr.2014.10.009. PMID: 25453268
 12. Boucher H., Talbot G., Bradley J., Edwards J., Gilbert D., Rice L., Scheld M., Spellberg B., Bartlett J. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48 (1): 1–12. DOI: 10.1086/595011. PMID: 19035777
 13. Spellberg B., Bartlett J., Wunderink R., Gilbert D.N. Novel approaches are needed to develop tomorrow's antibacterial therapies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (2): 135–140. DOI: 10.1164/rccm.201410-1894OE. PMID: 25590154
 14. Imberti R., Cusato M., Villani P., Carnevale L., Iotti G., Langer M., Regazzi M. Steady-state pharmacokinetics and BAL concentration of colistin in critically ill patients after IV colistin methanesulfonate administration. *Chest.* 2010; 138 (6): 1333–1339. DOI: 10.1378/ chest.10-0463. PMID: 20558557
 15. Smith B., Yagaratnam D., Lévasseur-Franklin K., Forni A., Fong J. Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient. *Chest.* 2012; 141 (5): 1327–1336. DOI: 10.1378/ chest.11-1396. PMID: 22553267
 16. Spellberg B. The future of antibiotics. *Crit. Care.* 2014; 18 (3): 228. DOI: 10.1186/cc13948. PMID: 25043962
 17. Амелина Е.Л., Чучалин А.Г. Ингаляционный тобрамицин в лечении синегнойной инфекции у больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2009; 5: 120-126.
 18. Белусов Ю.Б., Зырянов С.К., Соколов А.В. Эффективность и безопасность раствора тобрамицина для ингаляций в лечении синегнойной инфекции при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2010; 2: 114-119.
 19. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Родионович А.М., Амелина Е.Л., Чучалин А.Г., Гембитская Т.Е., Черменский А.Г., Орлов А.В., Varoli G., Monici Preti P. Клиническое значение специальной аэрозольной формы тобрамицина в лечении хронического бронхолегочного процесса у больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2008; 3: 20-26.
 20. Смелая Т.В., Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М., Белопольская О.Б., Сальникова Л.Е. Молекулярно-генетические маркеры нозокомиальной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (3): 24-38. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3
 21. Dhand R. The role of aerosolized antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Respir. Care.* 2007; 52 (7): 866-884. PMID: 17594731
 22. 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 *Paeruginosa* colonization — an observational study. *Cell Physiol. Biochem.* 2016; 39 (3): 1141-1151. DOI: 10.1159/000447821. PMID: 27576543
 23. Golubev A.M., Kuzovlev A.N., Sundukov D.V., Golubev M.A. Morphological characteristics of the lung during lipopolysaccharide and perfluorane inhalation. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatologiya*. 2015; 11 (1): 6-13. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-1-6-13. [In Russ., In Engl.]
 24. Moroz V.V., Kuzovlev A.N., Golubev A.M., Stets V.V., Polovnikov S.G. Safety-mode respiratory support in nosocomial pneumonia. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatologiya*. 2015; 11 (2): 6-17. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-2. [In Russ., In Engl.]
 25. Chuchalin A.G. (ed.). Respiratory medicine. Manual. Moscow: GEOTAR-Media; 2007: 757. [In Russ.]
 26. Valencia M., Torres A. Ventilator-associated pneumonia. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2009; 15 (1): 30-35. DOI: 10.1097/MCC.0b013e3283220e78. PMID: 19186407
 27. Chastre J., Wunderink R., Prokocimer P., Lee M., Kaniga K., Friedland I. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (4): 1089–1096. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181691b99. PMID: 18379232
 28. Jenkins S., Fisher A., Peterson J., Nicholson S., Kaniga K. Meta-analysis of doripenem vs comparators in patients with *Pseudomonas* infections enrolled in four phase III efficacy and safety clinical trials. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25 (12): 3029–3036. DOI: 10.1185/03007990903396790. PMID: 19849650
 29. Kollef M., Chastre J., Clavel M., Restrepo M., Michiels B., Kaniga K., Cirillo L., Kimko H., Redman R. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care.* 2012; 16 (6): R218. DOI: 10.1186/cc11862. PMID: 23148736
 30. Awad S.S., Rodriguez A.H., Chuang Y.C., Marjanek Z., Pareigis A.J., Reis G., Scheeren T.W.L., Sanchez A.S., Zhou X., Saulay M., Engelhardt M. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocaril versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 59 (1): 51–61. DOI: 10.1093/cid/ciu219. PMID: 24723282
 31. Flume P., VanDevanter D. Clinical applications of pulmonary delivery of antibiotics. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2015; 85: 1–6. DOI: 10.1016/j.addr.2014.10.009. PMID: 25453268
 32. Boucher H., Talbot G., Bradley J., Edwards J., Gilbert D., Rice L., Scheld M., Spellberg B., Bartlett J. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48 (1): 1–12. DOI: 10.1086/595011. PMID: 19035777
 33. Spellberg B., Bartlett J., Wunderink R., Gilbert D.N. Novel approaches are needed to develop tomorrow's antibacterial therapies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (2): 135–140. DOI: 10.1164/rccm.201410-1894OE. PMID: 25590154
 34. Imberti R., Cusato M., Villani P., Carnevale L., Iotti G., Langer M., Regazzi M. Steady-state pharmacokinetics and BAL concentration of colistin in critically ill patients after IV colistin methanesulfonate administration. *Chest.* 2010; 138 (6): 1333–1339. DOI: 10.1378/ chest.10-0463. PMID: 20558557
 35. Smith B., Yagaratnam D., Lévasseur-Franklin K., Forni A., Fong J. Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient. *Chest.* 2012; 141 (5): 1327–1336. DOI: 10.1378/ chest.11-1396. PMID: 22553267
 36. Spellberg B. The future of antibiotics. *Crit. Care.* 2014; 18 (3): 228. DOI: 10.1186/cc13948. PMID: 25043962
 37. Amelina E.L., Chuchalin A.G. Inhaling tobramycin in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *Pulmonologiya*. 2009; 5: 120-126. [In Russ.]
 38. Belusov Yu.B., Zyryanov S.K., Sokolov A.V. Efficacy and safety of tobramycin solution for inhalations in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Pulmonologiya*. 2010; 2: 114-119. [In Russ.]
 39. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., Rodionovich A.M., Amelina E.L., Chuchalin A.G., Gembitskaya T.E., Chermenskiy A.G., Orlov A.V., Varoli G., Monici Preti P. Clinical importance of special aerosol formulation of tobramycin for treatment of chronic pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *Pulmonologiya*. 2008; 3: 20-26. [In Russ.]
 40. Smelaya T.V., Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Belopolskaya O.B., Sahnikova L.E. Search for common molecular genetic markers of nosocomial pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatologiya*. 2015; 11 (3): 24-38. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3. [In Russ., In Engl.]
 41. Dhand R. The role of aerosolized antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Respir. Care.* 2007; 52 (7): 866-884. PMID: 17594731
 42. 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 *Paeruginosa* colonization — an observational study. *Cell Physiol. Biochem.* 2016; 39 (3): 1141-1151. DOI: 10.1159/000447821. PMID: 27576543

Reviews

23. Aksamit T, Bandel T.J., Criollo M., De Soyza A., Elborn J.S., Operschall E., Polverino E., Roth K., Winthrop K.L., Wilson R. The RESPIRE trials: two phase III, randomized, multicentre, placebo-controlled trials of Ciprofloxacin Dry Powder for Inhalation (Ciprofloxacin DPI) in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Contemp. Clin. Trials.* 2017; 58: 78-85. DOI: 10.1016/j.cct.2017.05.007. PMID: 28495619
24. Ioannidou E., Siempos I., Falagas M. Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 60 (6): 1216-1226. DOI: 10.1093/jac/dkm385. PMID: 17934205
25. Hudson R., Olson Blair B. Inhaled antibiotics for gram-negative respiratory infections. *Future Med. Chem.* 2011; 3 (13): 1663-1677. DOI: 10.4155/fmc.11.114. PMID: 21942255
26. 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
27. Goldstein I., Wallet F., Nicolas-Robin A., Ferrari F., Marquette C.-H., Rouby J.-J. Lung deposition and efficiency of nebulized amikacin during *Escherichia coli* pneumonia in ventilated piglets. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1375-1381. DOI: 10.1164/rccm.200204-363OC. PMID: 12406838
28. Weers J. Inhaled antimicrobial therapy – barriers to effective treatment. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2015; 85: e3–e5. DOI: 10.1016/j.addr.2015.04.014. PMID: 25913567
29. Lu Q., Yang J., Liu Z., Gutierrez C., Aymard G., Rouby 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
30. Drlica K., Zhao X. Mutant selection window hypothesis updated. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44 (5): 681–688. DOI: 10.1086/511642. PMID: 17278059
31. 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
32. Chastre J., Luyt C.-E. Optimising the duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia. *Eur. Respir. Rev.* 2007; 16: 40–44. DOI: 10.1183/09059180.00010303
33. 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
34. Michalopoulos A., Papadakis E. Inhaled anti-infective agents: emphasis on colistin. *Infection.* 2010; 38 (2): 81-88. DOI: 10.1007/s15010-009-9148-6. PMID: 20191398
35. Tumbarello M., De Pascale G., Trearichi 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
36. Doshi N.M., Cook C.H., Mount K.L., Stawicki S.P., Frazee E.N., Personett H.A., Schramm G.E., Arnold H.M., Murphy C.V. 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
37. Hallal A., Cohn S.M., Namias N., Habib F., Baracco G., Manning R.J., Crookes B., Schulman C.I. Aerosolized tobramycin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Surg. Infect. (Larchmt.)* 2007; 8 (1): 73–82. DOI: 10.1089/sur.2006.051. PMID: 17381399
38. Mohr A.M., Sifri Z.C., Horng H.S., Sadek R., Savetamal A., Hauser C.J., Livingston D.H. Use of aerosolized aminoglycosides in the treatment of gram-negative ventilator-associated pneumonia. *Surg. Infect. (Larchmt.)* 2007; 8 (3): 349–357. DOI: 10.1089/sur.2006.041. PMID: 17635058
39. 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
40. Rello J., Solé-Lleonart 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
23. Aksamit T, Bandel T.J., Criollo M., De Soyza A., Elborn J.S., Operschall E., Polverino E., Roth K., Winthrop K.L., Wilson R. The RESPIRE trials: two phase III, randomized, multicentre, placebo-controlled trials of Ciprofloxacin Dry Powder for Inhalation (Ciprofloxacin DPI) in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Contemp. Clin. Trials.* 2017; 58: 78-85. DOI: 10.1016/j.cct.2017.05.007. PMID: 28495619
24. Ioannidou E., Siempos I., Falagas M. Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 60 (6): 1216-1226. DOI: 10.1093/jac/dkm385. PMID: 17934205
25. Hudson R., Olson Blair B. Inhaled antibiotics for gram-negative respiratory infections. *Future Med. Chem.* 2011; 3 (13): 1663-1677. DOI: 10.4155/fmc.11.114. PMID: 21942255
26. 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
27. Goldstein I., Wallet F., Nicolas-Robin A., Ferrari F., Marquette C.-H., Rouby J.-J. Lung deposition and efficiency of nebulized amikacin during *Escherichia coli* pneumonia in ventilated piglets. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1375-1381. DOI: 10.1164/rccm.200204-363OC. PMID: 12406838
28. Weers J. Inhaled antimicrobial therapy – barriers to effective treatment. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2015; 85: e3–e5. DOI: 10.1016/j.addr.2015.04.014. PMID: 25913567
29. Lu Q., Yang J., Liu Z., Gutierrez C., Aymard G., Rouby 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
30. Drlica K., Zhao X. Mutant selection window hypothesis updated. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44 (5): 681–688. DOI: 10.1086/511642. PMID: 17278059
31. 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
32. Chastre J., Luyt C.-E. Optimising the duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia. *Eur. Respir. Rev.* 2007; 16: 40–44. DOI: 10.1183/09059180.00010303
33. 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
34. Michalopoulos A., Papadakis E. Inhaled anti-infective agents: emphasis on colistin. *Infection.* 2010; 38 (2): 81-88. DOI: 10.1007/s15010-009-9148-6. PMID: 20191398
35. Tumbarello M., De Pascale G., Trearichi 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
36. Doshi N.M., Cook C.H., Mount K.L., Stawicki S.P., Frazee E.N., Personett H.A., Schramm G.E., Arnold H.M., Murphy C.V. 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
37. Hallal A., Cohn S.M., Namias N., Habib F., Baracco G., Manning R.J., Crookes B., Schulman C.I. Aerosolized tobramycin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Surg. Infect. (Larchmt.)* 2007; 8 (1): 73–82. DOI: 10.1089/sur.2006.051. PMID: 17381399
38. Mohr A.M., Sifri Z.C., Horng H.S., Sadek R., Savetamal A., Hauser C.J., Livingston D.H. Use of aerosolized aminoglycosides in the treatment of gram-negative ventilator-associated pneumonia. *Surg. Infect. (Larchmt.)* 2007; 8 (3): 349–357. DOI: 10.1089/sur.2006.041. PMID: 17635058
39. 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
40. Rello J., Solé-Lleonart 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

41. Kalil A., Metersky M., Klompas M., Muscedere J., Sweeney D., Palmer L., Napolitano L., O'Grady N., Bartlett J., Carratalà 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
42. 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
43. 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
44. Rigatto M., Ribeiro V., Konzen D., Zavascki A. Comparison of polymyxin B with other antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia and tracheobronchitis caused by *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter baumannii*. *Infection.* 2013; 41 (2): 321-328. DOI: 10.1007/s15010-012-0349-z. PMID: 23124906
45. 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
46. Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М. Ингаляционные антибиотики в лечении нозокомиальной пневмонии. *Анестезиология и реаниматология.* 2015; 60 (4): 55-62. PMID: 26596034
47. 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
48. Ghanam 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
49. Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М., Половников С.Г. Ингаляционный тобрамицин в лечении ИВЛ-ассоциированной пневмонии. *Клини. фармакол. и терапия.* 2014; 23 (4): 52-58.
50. Gurjar M. Colistin for lung infection: an update. *J. Intensive Care.* 2015; 3 (1): 3. DOI: 10.1186/s40560-015-0072-9. PMID: 25705428
51. Liu D., Zhang J., Liu H., Zhu Y., Qu J. Intravenous combined with aerosolised 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
52. Rattanaumpawan 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
53. 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
54. 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
55. 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
56. 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
57. Abdellatif S., Trifi A., Daly F., Mahjoub K., Nasri R., Ben Lakhal S. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial. *Ann. Intensive Care.* 2016; 6 (1): 26. DOI: 10.1186/s13613-016-0127-7. PMID: 27033711
58. 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
59. Migiyama Y., Hirosako S., Tokunaga K., Migiyama E., Tashiro T., Sagishima K., Kamohara H., Kinoshita Y., Kohrogi H. Aerosolized tobramycin
41. Kalil A., Metersky M., Klompas M., Muscedere J., Sweeney D., Palmer L., Napolitano L., O'Grady N., Bartlett J., Carratalà 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
42. 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
43. 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
44. Rigatto M., Ribeiro V., Konzen D., Zavascki A. Comparison of polymyxin B with other antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia and tracheobronchitis caused by *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter baumannii*. *Infection.* 2013; 41 (2): 321-328. DOI: 10.1007/s15010-012-0349-z. PMID: 23124906
45. 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
46. Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M. Inhaled antibiotics in treatment of nosocomial pneumonia. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2015; 60 (4): 55-62. PMID: 26596034. [In Russ.]
47. 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
48. Ghanam 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
49. 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.]
50. Gurjar M. Colistin for lung infection: an update. *J. Intensive Care.* 2015; 3 (1): 3. DOI: 10.1186/s40560-015-0072-9. PMID: 25705428
51. Liu D., Zhang J., Liu H., Zhu Y., Qu J. Intravenous combined with aerosolised 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
52. Rattanaumpawan 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
53. 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
54. 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
55. 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
56. 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
57. Abdellatif S., Trifi A., Daly F., Mahjoub K., Nasri R., Ben Lakhal S. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial. *Ann. Intensive Care.* 2016; 6 (1): 26. DOI: 10.1186/s13613-016-0127-7. PMID: 27033711
58. 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.]
59. Migiyama Y., Hirosako S., Tokunaga K., Migiyama E., Tashiro T., Sagishima K., Kamohara H., Kinoshita Y., Kohrogi H. Aerosolized tobramycin for

Reviews

- for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2017; 45: 142-147. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.04.008. PMID: 28450200
60. Smelaya T.V., Belopolskaya O.B., Smirnova S.V., Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Pabalan N.A., Salnikova L.E. Genetic dissection of host immune response in pneumonia development and progression. *Sci. Rep.* 2016; 6: 35021. DOI: 10.1038/srep35021. PMID: 27725770
 61. 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
 62. Montgomery A., Rhomberg P., Abuan T., Walters K., Flamm R. Amikacin/fosfomycin at a five-to-two ratio: characterization of mutation rates in microbial strains causing ventilator-associated pneumonia and interactions with commonly used antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58 (7): 3708-3713. DOI: 10.1128/AAC.02779-13. PMID: 24752276
 63. Montgomery A., Rhomberg P., Abuan T., Walters K., Flamm R. Potentiation effects of amikacin and fosfomycin against selected amikacin-nonsusceptible gram-negative respiratory tract pathogens. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58 (7): 3714-3719. DOI: 10.1128/AAC.02780-13. PMID: 24752275
 64. Montgomery A., Vallance S., Abuan T., Tservistas M., Davies A. A randomized double-blind placebo-controlled dose-escalation Phase 1 study of aerosolized amikacin and fosfomycin delivered via the PARI Investigational eFlow® Inline Nebulizer System in mechanically ventilated patients. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2014; 27 (6): 441-448. DOI: 10.1089/jamp.2013.1100. PMID: 24383962
 65. Tolker-Nielsen T., Hoiby 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
 66. Kadrichu N., Corkery K., Dang T., Challoner P. Performance of amikacin inhale: impact of supplemental oxygen and device orientation. *Crit. Care.* 2015; 19 (Suppl 1): P120. DOI: 10.1186/cc14200
 67. Esposito S., Rosazza C., Sciarabba C.S., Principi N. Inhaled antibiotic therapy for the treatment of upper respiratory tract infections. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2017; 30 (1): 14-19. DOI: 10.1089/jamp.2016.1300. PMID: 273362290
 68. Bassetti M., Luyt C.E., Nicolau D.P., Pugin J. Characteristics of an ideal nebulized antibiotic for the treatment of pneumonia in the intubated patient. Characteristics of an ideal nebulized antibiotic for the treatment of pneumonia in the intubated patient. *Ann. Intensive Care.* 2016; 6 (1): 35. DOI: 10.1186/s13613-016-0140-x. PMID: 27090532

Поступила 04.07.17

Received 04.07.17

Диссертации на соискание ученой степени доктора наук без опубликования основных научных результатов в ведущих журналах и изданиях, перечень которых утвержден Высшей аттестационной комиссией, будут отклонены в связи с нарушением п. 10 Положения о порядке присуждения ученых степеней.

Перечень журналов ВАК, издаваемых в Российской Федерации по специальности 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология», в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук:

- *Анестезиология и реаниматология;*
- *Общая реаниматология.*