

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ Д. Л. Пиневич

27.11.2014 г.

Регистрационный № 115-1014

АЛГОРИТМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЛИХОРАДКОЙ И НЕЙТРОПЕНИЕЙ

инструкция по применению

Учреждения-разработчики:

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

УЗ «9-я городская клиническая больница г.Минска»

Авторы: Стома И.О., д-р мед. наук, проф. Карпов И.А.,
д-р мед. наук, проф. Усс А.Л., канд. мед. наук Миланович Н.Ф.,
Лендина И.Ю., канд. мед. наук Искров И.А., Власенкова С.В.

Минск 2014

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкции) представлен алгоритм назначения рациональной антибактериальной терапии инфекций у пациентов с нейтропенией, что позволит повысить качество оказания помощи данной категории пациентов.

Настоящая инструкция предназначена для врачей-гематологов, врачей-онкологов, врачей-трансплантологов, врачей-инфекционистов, клинических фармакологов, иных врачей-специалистов организаций здравоохранения, оказывающих помощь иммунокомпрометированным пациентам.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ

Не требуется.

ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ

Повышение температуры тела у пациента с нейтропенией.

I. Определение понятий

Фебрильная нейтропения – однократно измеренная температура выше 38,3°C или температура выше 38,0°C на протяжении не менее часа у пациента с абсолютным числом нейтрофилов (далее АЧН) < 500 кл/мкл или у пациента с высокой вероятностью снижения АЧН ниже 500 кл/мкл в течение следующих 48 часов.

Эмпирическая антибактериальная терапия – это назначение антибактериальных лекарственных средств до получения сведений о возбудителе и его чувствительности к данным лекарственным средствам. Выбор антибактериального лекарственного средства производится на основе знания наиболее вероятных этиологических агентов конкретных нозологических форм инфекционных заболеваний, спектра активности антибиотиков и уровня приобретенной резистентности к ним в данном регионе и конкретном стационаре. Выбор правильного подхода к назначению эмпирической антибактериальной терапии по поводу фебрильной нейтропении является решающим фактором успеха терапии.

Этиотропная антибактериальная терапия - антибактериальная терапия, основанная на идентификации возбудителя и определении его чувствительности к антимикробным лекарственным средствам.

Бактериемия - наличие жизнеспособных бактерий в крови.

Синдром системного воспалительного ответа (Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), ССВО) - системный воспалительный ответ на различные повреждения, характеризующийся более, чем двумя из следующих критериев:

- температура $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$;
- частота сердечных сокращений > 90 в 1 мин;
- частота дыхания > 20 в 1 мин или $\text{pаCO}_2 < 32$ мм рт.ст.;
- лейкоцитоз > 12000 кл/мкл, < 4000 кл/мкл или $> 10\%$ незрелых форм.

Эти колебания должны отражать острое повреждение, и лейкопения не должна являться непосредственным побочным эффектом химиотерапии.

Сепсис - системный ответ на подозреваемый или подтвержденный очаг инфекции, сопровождаемый минимум двумя критериями ССВО.

Тяжёлый сепсис - сепсис, ассоциированный с функциональными органными дисфункциями, гипоперфузией или гипотензией (гипоперфузия включает лактатацидоз, олигурию, острые нарушения психического статуса).

Септический шок - тяжелый сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотензией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов (артериальная гипотензия: АДсист < 90 мм рт.ст., АДсер <70 мм рт.ст. или снижение АД как минимум на 2 стандартных отклонения от возрастной нормы).

Синдром полиорганной недостаточности – патогенетически связанные синдромы дисфункции двух и более органов, при которых функции органов не могут поддерживать гомеостаз.

II. Основные возбудители бактериальных инфекций у пациентов с нейтропенией.

Выбор адекватного антибиотика при фебрильной нейтропении должен происходить с учётом данных последнего локального ретроспективного анализа возбудителей бактериальных инфекций у данной категории пациентов. Наиболее актуальные возбудители, регистрируемые при фебрильной нейтропении, перечислены в таблице 1. Спектр вероятных бактериальных патогенов у пациентов с нейтропенией представлен на рисунке 1.

Таблица 1 – Наиболее распространённые бактериальные патогены у пациентов с нейтропенией

Грамотрицательные возбудители	Грамположительные возбудители
1) <i>Esherichia coli</i> ; 2) <i>Klebsiella pneumoniae</i> ; 3) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; 4) <i>Acinetobacter baumannii</i> ; 5) <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .	1) Коагулазонегативные стафилококки (CNS): <i>St. epidermidis</i> , <i>St. hominis</i> , <i>St. saprophyticus</i> , <i>St. sciuri</i> и др.); 2) <i>St. aureus</i> (в т.ч. метициллин-резистентный); 3) <i>Enterococcus spp.</i> (в т.ч. ванкомицин-резистентные); 4) <i>Streptococcus viridans</i> ; 5) <i>Streptococcus haemolyticus</i> ; 6) <i>Streptococcus pneumoniae</i> .

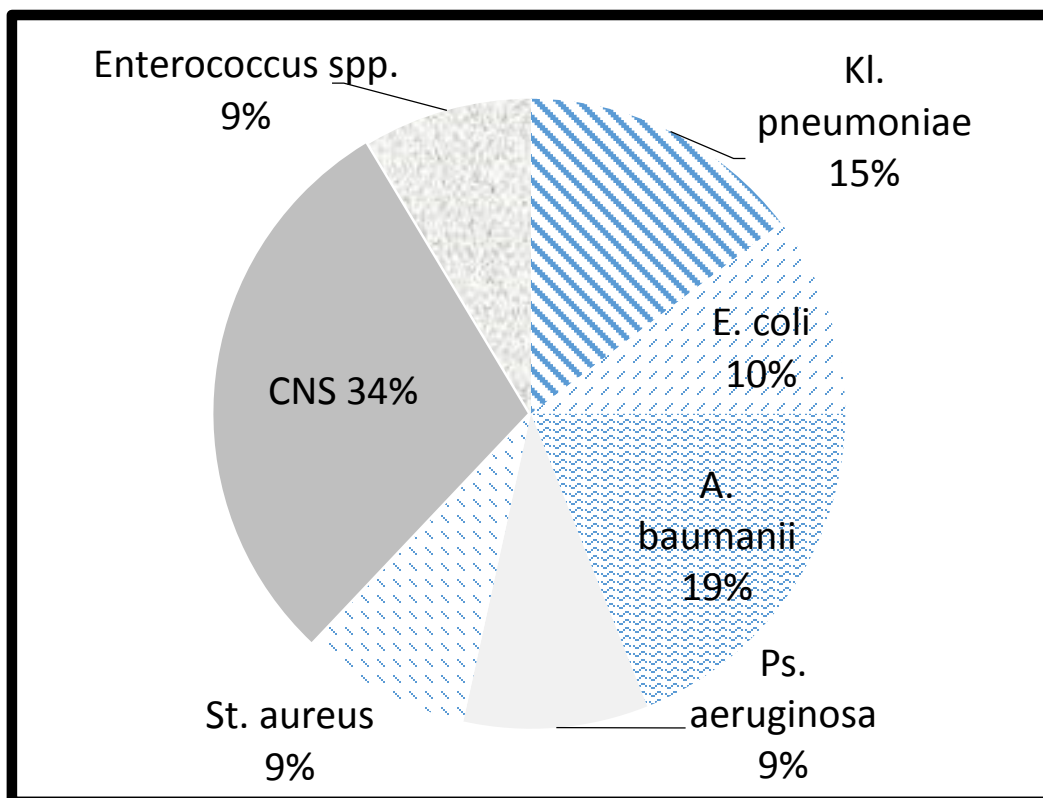


Рисунок 1 – Спектр бактериальных патогенов у пациентов с нейтропенией

III. Стратификация пациентов с нейтропенией на группы риска.

Выбор индивидуальной стратегии антибактериальной профилактики, а также эмпирической антибактериальной терапии при фебрильной нейтропении зависит от группы риска развития тяжёлых инфекционных осложнений, к которой относится конкретный пациент (таблица 2). Пациент относится к группе высокого риска при наличии хотя бы одного представленного в таблице критерия.

Таблица 2 – Стратификация пациентов с фебрильной нейтропенией на группы риска.

Низкий риск	Высокий риск
– короткий ожидаемый период нейтропении (<7 дней);	– ожидаемая длительная (>7 дней) нейтропения;
– АЧН >100 кл/мкл;	– крайне тяжёлая (АЧН <100 кл/мкл) нейтропения;
– клинически стабильный пациент;	– выраженные сопутствующие заболевания.
– нахождение вне стационара к моменту появления лихорадки;	
– нормальные результаты рентгенографии органов грудной	

клетки; – отсутствие выраженных сопутствующих заболеваний, почечной или печёночной недостаточности.	
---	--

Пациенты из **группы низкого риска** продолжают амбулаторное лечение со строгим мониторингом состояния каждые 72 часа. Рекомендуемой схемой эмпирической антибактериальной терапии данным пациентам является перорально монотерапия моксифлоксацином или ципрофлоксацин в комбинации с амоксициллином, усиленным клавулановой кислотой.

Однако большинство пациентов с нейтропенией относятся к **группе высокого риска** развития тяжёлых инфекционных осложнений и, естественно, продолжают лечение стационарно.

IV. Стратегии назначения эмпирической антибактериальной терапии пациентам с нейтропенией из группы высокого риска.

В отношении таких пациентов существует 2 стратегии:

1. **Эскалационная стратегия** антибактериальной терапии по поводу фебрильной нейтропении подразумевает начало лечения с монотерапии цефалоспоридами III-IV поколения (цефтазидим, пиперациллин-тазобактам, цефоперазон-сульбактам или цефепим), которая эффективна в отношении большинства грамотрицательных возбудителей за исключением продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), металло-бета-лактамаз (МБЛ) или других мультирезистентных возбудителей. Важно отметить, что вышеприведенные лекарственные средства имеют ограниченное влияние на грамположительную флору. Цефтазидим, как представитель цефалоспоринов III-его поколения, характеризуется невысокой природной активностью в отношении стафилококков, в том числе и метициллин-чувствительного *St. aureus* (MSSA), по причине слабого сродства с ферментами, необходимыми для синтеза клеточной стенки возбудителя. Метициллин-резистентный *St. aureus* (MRSA) не чувствителен как к цефтазидиму, так и к пиперациллин/тазобактаму. В случае ухудшения состояния пациента или выделения устойчивого возбудителя терапия претерпевает «эскалацию», т. е. замену на антибиотик или комбинацию антибиотиков с более широким спектром, например на карбапенем в сочетании с колистином.

2. **Деэскалационная стратегия** основана на первоначальном назначении эмпирической терапии с максимально широким спектром антибактериального действия с целью закрыть даже высокоустойчивые возбудители (БЛРС-продуценты и мультирезистентные штаммы *P. aeruginosa* и *A. baumannii*). Примером данной стратегии может служить раннее назначение карбапенемов с антисинегнойной активностью (имипенем, меропенем или дорипенем) в монотерапии или в комбинации с колистином или сульбактам-содержащим антимикробным лекарственным средством. Дополнительно к

терапии по показаниям сразу или позже присоединяется антибиотик, действующий на мультирезистентную грамположительную флору (MRSA и Enterococcus spp.), - ванкомицин, линезолид, тейкопланин или даптомицин. Режим терапии позже проходит «деэскалацию», т. е. замену на антибиотики более узкого спектра действия после получения результатов микробиологического исследования.

Выбор одной из 2-ух описанных стратегий эмпирической антибактериальной терапии при фебрильной нейтропении зависит от наличия целого ряда эпидемиологических, клинических и анамнестических факторов у конкретного пациента (таблица 3). Наличие у пациента какого-либо из нижеприведённых критериев является показанием для выбора деэскалационного режима эмпирической антибактериальной терапии.

Таблица 3 – Факторы выбора стратегии эмпирической антибактериальной терапии у пациентов группы высокого риска.

Эпидемиологические	Высокая локальная распространённость мультирезистентных внутрибольничных патогенов.
Анамнестические	<p>Колонизация или инфекция у пациента в анамнезе резистентными патогенами, в частности:</p> <ul style="list-style-type: none"> – MRSA, с минимальной подавляющей концентрацией (МПК) ванкомицина >2 мг/л ; – Ванкомицин-резистентные энтерококки; – БЛРС-продуценты или карбапенем-резистентные энтеробактерии; – A. baumannii, P. aeruginosa и S. maltophilia; <p>Применение цефалоспоринов III-IV поколения перед госпитализацией или появлением лихорадки;</p> <p>Нахождение в отделении интенсивной терапии и реанимации к моменту появления лихорадки.</p>
Клинические	<ul style="list-style-type: none"> – Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; – Развитие реакции «трансплантат против хозяина»; – Миелоаблативный режим кондиционирования;

	<ul style="list-style-type: none"> – Нестабильное течение основного заболевания; – Возраст старше 60 лет.
--	---

V. Оптимальный алгоритм назначения эмпирической антибактериальной терапии пациентам из группы высокого риска в Республике Беларусь.

В Республике Беларусь в большинстве случаев более обосновано применять **деэскалационную стратегию** терапии. При развитии фебрильной нейтропении у пациента из группы высокого риска рекомендуется инициировать стартовую терапию, закрывающую мультирезистентные патогены. Стоит отметить, что, всё же, выбор одной из двух вышеописанных стратегий должен производиться лечащим врачом индивидуально в отдельных случаях. Возможные варианты антибактериальных лекарственных средств представлены ниже; режимы дозирования лекарственных средств представлены в приложении к инструкции (таблица 1).

Рекомендуемые схемы стартовой эмпирической антибактериальной терапии:

1. Монотерапия карбапенемом с антисинегнойной активностью (меропенем, имипенем, дорипенем);

2. Карбапенем с антисинегнойной активностью в комбинации с колистином (наиболее эффективное сочетание при подозрении на инфекцию, вызванную мультирезистентным грамотрицательным возбудителем; рекомендовано применение у пациентов в критическом состоянии);

3. Карбапенем с антисинегнойной активностью в комбинации с антибиотиком против грамположительной флоры (ванкомицин, линезолид, тейкопланин, даптомицин) при подозрении на инфекцию, вызванную грамположительными патогенами.

Учитывая относительно невысокий вклад таких мультирезистентных грамположительных патогенов как метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA) и энтерококки в структуру причин фебрильной нейтропении в Республике Беларусь, а также относительно малое количество пациентов в отделениях онкологии, гематологии и трансплантологии с бессимптомным носительством этих патогенов, рутинное назначение антибиотиков против грамположительной флоры пока что не обосновано. К тому же международные научные исследования показали, что при невысоком уровне колонизации MRSA среди пациентов отделения необоснованное добавление ванкомицина к стартовому режиму антибактериальной терапии не повышало общую выживаемость пациентов.

На сегодняшний день эффективность традиционного подхода к назначению антибиотика против грамположительных патогенов автоматически на 3-ий день сохраняющейся лихорадки не подтверждена ни одним рандомизированным клиническим исследованием (РКИ) и не

рекомендуется актуальными международными руководствами. Следует также понимать, что селекция ванкомицин-резистентных штаммов энтерококков в стационаре является одним из наиболее опасных последствий такого необоснованного применения ванкомицина.

Таким образом, для дополнительного назначения антибиотиков против грамположительной флоры в составе стартового режима эмпирической антибактериальной терапии должен быть выполнен какой-либо из следующих критериев (таблица 4).

Таблица 4. Критерии для дополнительного эмпирического назначения антибиотиков против грамположительных возбудителей (ванкомицин, линезолид, тейкопланин, даптомицин)

- Признаки катетер-ассоциированной инфекции (лихорадка при инфузии препаратов через катетер; местные изменения вокруг катетера);
- Колонизация MRSA, VRE или устойчивым *Str. pneumoniae* в анамнезе;
- Гемодинамически нестабильные пациенты, септический шок, пневмония;
- Инфекция кожи или мягких тканей;
- Резко выраженное повреждение слизистых в сочетании с предшествующей профилактикой фторхинолонами.

Оценка эффективности выбранной антибактериальной терапии.

Следует подчеркнуть, что антибактериальные лекарственные средства не обладают прямым антипиретическим эффектом, поэтому сохранение лихорадки у пациента при отсутствии других клинических признаков ухудшения состояния не является критерием неэффективности терапии. При тяжёлой инфекции стоит ожидать нормализации температуры тела к 4-5 дню терапии. При оценке эффективности антибактериальной терапии следует больше обращать внимание на стабилизацию состояния пациента и снижение интенсивности основных симптомов заболевания.

Дезэскалация стартовой эмпирической терапии.

При стабилизации клинического состояния пациента через 72-96 часов терапия де-эскалируется до более узкой/«простой» при отсутствии положительных результатов микробиологического исследования.

Проводить дезэскалацию не рекомендуется в случае, если стартовый режим антибактериальной терапии с применением карбапенемов был выбран по причине крайне тяжёлого начала заболевания (например, септический шок); в таком случае стоит продлить выбранную схему антибактериальной терапии.

Возможные схемы дезэскалации эмпирической антибактериальной терапии:

1. Монотерапия пиперациллин/тазобактамом;

2. Монотерапия цефоперазон/сульбактамом;
3. Отмена колистина и переход на монотерапию карбапенемом с антисинегнойной активностью (при использовании комбинации карбапенем+колистин в качестве стартовой терапии);
4. Тайгециклин (с учётом локальной эпидемиологической ситуации в отделении).

Режимы дозирования и введения антибактериальных лекарственных средств представлены в приложении к инструкции (таблица 5).

Стоит отметить, что в условиях высокой распространённости БЛРС-продуцентов в стационарах Республики Беларусь не следует рутинно применять цефепим и цефтазидим в качестве антибиотиков для деэскалации эмпирической антибактериальной терапии.

Добавление аминогликозидов (амикацин/гентамицин) к бета-лактамам для эмпирической антибактериальной терапии при фебрильной нейтропении рутинно не обосновано. Результаты актуальных мета-анализов свидетельствуют в пользу отсутствия влияния добавления аминогликозидов в схему лечения на выживаемость пациентов, к тому же многие комбинации с аминогликозидами увеличивают риск нефротоксичности. Монотерапия аминогликозидами в качестве эмпирической антибактериальной терапии при фебрильной нейтропении не обоснована. Применение аминогликозидов у пациентов с нейтропенией возможно только в качестве этиотропной терапии после получения профиля антибиотикочувствительности выделенного микроорганизма.

Применение фторхинолонов для эмпирической антибактериальной терапии у пациентов группы высокого риска в связи с рутинной фторхинолонпрофилактикой и высоким уровнем резистентности к данным антибиотикам в Республике Беларусь рутинно не рекомендуется.

Тактика в случае дальнейшего ухудшения клинического состояния пациента:

1) Расширение спектра антибактериальной терапии, в т.ч. и с учётом грамположительных возбудителей, преимущественно рекомендуется сочетание карбапенем+колистин+ванкомицин при его отсутствии в схеме;

2) Оценка вероятности наличия у пациента инфекции, вызванной *Clostridium difficile* и назначение соответствующей терапии;

3) Повторный забор материала из нескольких локусов для микробиологического исследования;

4) Исключение вирусной или грибковой природы инфекции (рентгенография и/или компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости, придаточных пазух носа и головного мозга, ИФА и ПЦР крови на вирусы, тесты на галактоманназ и -(1,3)-D-глюкан).

При сохранении лихорадки свыше 5 дней эмпирической антибактериальной терапии и отсутствии положительных результатов микробиологических исследований имеется высокая вероятность наличия у пациента грибковой

инфекции: рекомендуется срочное назначение противогрибковых лекарственных средств.

VI. Продолжительность эмпирической антибактериальной терапии при фебрильной нейтропении.

Эмпирическая антибактериальная терапия обычно продолжается до момента получения положительных результатов микробиологического исследования или превышения АЧН > 500 кл/мкл.

Предлагаемая новая стратегия антибактериальной терапии при фебрильной нейтропении подразумевает отмену антибактериальной терапии у пациентов изначально гемодинамически стабильных после >72 часов введения и >48 часов отсутствия лихорадки, независимо от уровня нейтрофилов. Одновременно производится возврат на рутинный профилактический антибактериальный режим и строгий мониторинг состояния пациента в течение следующих 48 часов. При возврате лихорадки показано возобновление прежней схемы антибактериальной терапии.

VII. Этиотропная антибактериальная терапия.

С момента получения положительных результатов микробиологического исследования производится оценка выбранного режима эмпирической терапии и назначается **адекватная этиотропная терапия** с учётом данных антибиотикочувствительности выделенного возбудителя. **Продолжительность этиотропной антибактериальной терапии** у пациентов с нейтропенией - не менее 7 дней после получения отрицательных результатов микробиологического исследования и клинического улучшения пациента. Рекомендуемые режимы дозирования антибактериальных лекарственных средств представлены в приложении к инструкции (таблица 1). Стоит отметить, что для этиотропной терапии инфекций, вызванных метициллин-чувствительным золотистым стафилококком нет необходимости применения ванкомицина, линезолида и других антибиотиков, предназначенных для лечения инфекций, вызываемых метициллин-резистентным золотистым стафилококком. В таких случаях после получения антибиотикограммы врач должен применять антибиотики из группы цефалоспоринов I поколения (например, цефазолин) или оксациллин внутривенно. Природная активность наиболее часто применяемых антибиотиков представлена в приложении (таблица 2).

VIII. Антибактериальная профилактика

По данным актуальных мета-анализов рутинная антибактериальная профилактика инфекций у пациентов с глубокой нейтропенией снижает частоту эпизодов лихорадки, бактериемии, а также 30-дневную летальность. Рутинная антибактериальная профилактика показана **пациентам с глубокой нейтропенией (АЧН<100 кл/мкл) продолжительностью более 7 дней.**

В качестве профилактики инфекций, вызываемых **грамотрицательными микроорганизмами**, рекомендуются фторхинолоны – цiproфлоксацин или левофлоксацин. Предпочтительный профилактический режим дозирования цiproфлоксацина – по 500 мг x 2 раза в день внутрь или по 200 мг x 2 раза в день внутривенно при тяжёлом мукозите.

Рутинное профилактическое применение антибиотиков против **грамположительных возбудителей** не показало своей эффективности и **не рекомендуется**.

Клиницистам стоит внимательно отнестись к росту устойчивости внутрибольничных патогенов к фторхинолонам и не злоупотреблять их чрезмерным применением. Однако важно отметить, что, по данным мета-анализов, у пациентов с глубокой нейтропенией польза от рутинной фторхинолонпрофилактики превышает риск развития инфекций, вызванных фторхинолонрезистентными патогенами.

На период назначения антибактериальной терапии профилактика фторхинолонами прерывается, с последующим возобновлением после отмены антибактериальной терапии.

IX. Стандартные режимы дозирования и введения антибиотиков у пациентов с нейтропенией представлены в приложении (таблица 1).

X. Оптимизированные режимы дозирования и введения.

Крайне важным аспектом антибактериальной терапии у пациентов с нейтропенией является адекватность дозирования и введения антибактериальных лекарственных средств. Последние научные достижения в области исследования фармакокинетики антибиотиков показали увеличение противомикробной активности как *in vitro*, так и *in vivo* для отдельных антибиотиков при оптимизации режимов их дозирования и введения. В случае терапии внутрибольничных инфекций у пациентов с нейтропенией в критическом состоянии, а также инфекций, вызванных возбудителями с промежуточной резистентностью к применяемому антибиотику, должен быть рекомендован оптимизированный режим дозирования и введения. Ниже представлены оптимизированные режимы дозирования и введения лекарственных средств для лечения тяжёлых внутрибольничных инфекций у пациентов с нейтропенией.

Оптимизированные режимы дозирования и введения карбапенемов. Карбапенемы относятся к антибиотикам с время-зависимым эффектом, т. е. их эффективность определяется временем, в течение которого концентрация антибиотика превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для данного возбудителя ($T > \text{МПК}$). Таким образом, наиболее обосновано введение данных антибиотиков в виде продлённых 2-х или 3-х часовых инфузий, а при наличии возбудителя с высоким МПК (промежуточной резистентностью) показано непрерывное введение. Оптимизированные режимы дозирования и введения карбапенемов:

Меропенем – по 2,0 г каждые 8 часов в/в в виде продлённых 3-часовых инфузий;

Имипенем/циластатин – по 1,0 г (по имипенему) каждые 8 часов в/в в виде продлённых 3-часовых инфузий;

Дорипенем – по 1,0 г каждые 8 часов в/в в виде продлённых 4-часовых инфузий.

Оптимизированный режим дозирования и введения пиперациллин/тазобактама.

По 4,5 г (0,5 по тазобактаму) каждые 8 часов внутривенно в виде продлённых 4-часовых инфузий.

Оптимизированные режимы дозирования и введения цефалоспоринов.

Цефтазидим – загрузочная доза 2,0 г, затем непрерывная внутривенная инфузия 6,0 г в течение 24 часов.

Цефепим – по 2,0 г каждые 8 часов внутривенно в виде продлённых 3-часовых инфузий.

Цефоперазон/сульбактам - по 4,0 г (2,0/2,0) каждые 12 часов внутривенно капельно в течение 60 минут.

Оптимизированный режим дозирования и введения аминогликозидов.

В случаях лечения пациентов с нейтропенией в критическом состоянии после подтверждения чувствительности выделенного возбудителя к аминогликозидам по решению консилиума может быть рекомендовано повышение дозы антибиотика. Амикацин в таких случаях может вводиться по 2 5-30 мг/кг/сутки внутривенно каждые 24 часа под контролем развития возможных ото- и нефротоксических эффектов. Гентамицина сульфат в критических ситуациях может дозироваться по 7-8 мг/кг/сутки внутривенно каждые 24 часа.

Рациональное дозирование и введение колистина. Отдельного упоминания заслуживает необходимость адекватного дозирования колистина. Так как данный антибиотик, как правило, применяется у крайне тяжёлых пациентов, и получение быстрого клинического эффекта является жизненно важной задачей, нарушение режима дозирования колистина недопустимо. Загрузочная доза (ЗД) колистина рассчитывается следующим образом: $ЗД \text{ (млн МЕ)} = \text{масса тела (кг)} / 7,5$ (максимальная ЗД равна 10 млн МЕ). Через 24 часа после введения загрузочной дозы пациент получает первую поддерживающую дозу антибиотика. Поддерживающая доза (ПД) колистина для пациентов, не находящихся на гемодиализе, рассчитывается с помощью следующей формулы: $ПД \text{ (млн МЕ)} = (\text{клиренс креатинина (мл/мин)} / 10) + 2$, и вводится в 2-3 введения в сутки. Клиренс креатинина определяется с помощью пробы Реберга или рассчитывается по формуле Кокрофта-Голта.

Рациональное дозирование и введение ванкомицина. Ванкомицин является антибиотиком выбора для лечения инфекций, вызванных метициллин-резистентным золотистым стафилококком у пациентов с нейтропенией. В Республике Беларусь сохраняется невысокий уровень выделения ванкомицин-резистентных энтерококков, что позволяет также использовать данный препарат при подозрении на инфекцию, вызванную *E. faecium* или *E. faecalis*. В отношении ванкомицина крайне необходимой является наличие возможности мониторинга остаточной концентрации антибиотика в крови. Вариабельность фармакокинетики ванкомицина в зависимости от тяжести состояния пациента и сопутствующих заболеваний, а также с учётом возможных лекарственных взаимодействий, очень широка. Оптимальное дозирование ванкомицина у отдельных групп пациентов (в т.ч. у тяжёлых пациентов с нейтропенией на фоне химиотерапевтического лечения) может быть достигнуто только с использованием мониторинга концентрации антибиотика в крови. Таким образом, наличие лабораторных возможностей выполнения терапевтического

лекарственного мониторинга ванкомицина является решающим фактором в успехе и безопасности терапии таких пациентов. На основании данных свидетельствующих о селекции штаммов золотистого стафилококка с промежуточной устойчивостью к ванкомицину (VISA), а также селекции ванкомицин-резистентных энтерококков (VRE) при наличии остаточной концентрации менее 10 мг/л, рекомендуется постоянно поддерживать остаточную концентрацию выше данного уровня. Контроль уровня сывороточного креатинина должен проводиться регулярно в течение всего курса введения ванкомицина.

При отсутствии возможности определения остаточной концентрации ванкомицина рекомендуется использовать стандартный режим введения – по 1,0 г через каждые 12 часов внутривенно капельно в течение 60 минут. Для более точного дозирования ванкомицина должен использоваться расчёт дозы в зависимости от массы тела пациента. Для большинства пациентов с нормальной почечной функцией для достижения оптимальной остаточной концентрации в крови ванкомицин дозируется по 15-20 мг/кг через каждые 12 часов. С целью максимально быстрого достижения целевой концентрации антибиотика в крови у пациентов с нейтропенией в крайне тяжелых случаях при грамположительной внутрибольничной инфекции по решению врача может быть назначена загрузочная доза ванкомицина 25-30 мг/кг.

XI. Расширенные диагностические критерии сепсиса.

Авторы инструкции рекомендуют использовать в отношении пациентов с нейтропенией расширенные диагностические критерии (SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS, 2001) сепсиса.

Расширенные диагностические критерии сепсиса:

Инфекция, предполагаемая или подтвержденная, в сочетании с несколькими из следующих критериев:

Общие критерии

- Лихорадка, температура тела $> 38,3^{\circ}\text{C}$
- Гипотермия, температура тела $< 36^{\circ}\text{C}$
- ЧСС > 90 уд./мин (> 2 стандартных отклонений от нормального возрастного диапазона)
- Тахипноэ
- Нарушение сознания
- Необходимость инфузионной поддержки (> 20 мл/кг за 24 ч)
- Гипергликемия ($> 7,7$ ммоль/л) при отсутствии сахарного диабета

Критерии воспаления

- Лейкоцитоз $> 12\ 000$ /мкл
- Лейкопения < 4000 /мкл
- Сдвиг в сторону незрелых форм ($> 10\ \%$) при нормальном содержании лейкоцитов
- Содержание С-реактивного белка в крови > 2 стандартных отклонений от нормы
- Содержание прокальцитонина в крови > 2 стандартных отклонений от

- нормы

Гемодинамические критерии

- Артериальная гипотензия: АДсис < 90 мм рт. ст., АДср < 70 мм рт. ст., или снижение АДсис более чем на 40 мм рт. ст. (у взрослых), или снижение АДсис как минимум на 2 стандартных отклонения ниже возрастной нормы
- Сатурация SaO₂ > 70 %
- Сердечный индекс $> 3,5$ л/мин/м²

Критерии органной дисфункции

- Артериальная гипоксемия PaO₂/FiO₂ < 300
- Острая олигурия $< 0,5$ мл/кг/ч
- Повышение креатинина более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг%)
- Нарушения коагуляции АПТВ > 60 с или МНО $> 1,5$
- Тромбоцитопения $< 100 000$ /мкл
- Гипербилирубинемия > 70 ммоль/л
- Кишечная непроходимость (отсутствие кишечных шумов)

Индикаторы тканевой гипоперфузии

- Гиперлактатемия > 1 ммоль/л
- Симптом замедленного заполнения капилляров, мраморность конечностей

Стоит подчеркнуть, что отсутствие подтвержденной бактериемии и/или очага инфекции, в особенности у пациентов с нейтропенией, не должно исключать возможность постановки диагноза.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1. Стандартные режимы дозирования и введения антибиотиков у пациентов с нейтропенией

Антибиотик	Режим дозирования*
Меропенем	По 2,0 г каждые 8 часов в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия внутривенно капельно в течение 15-30 минут
Имипенем/ циластатин	По 1,0 г (по имипенему) каждые 6-8 часов в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия внутривенно капельно в течение 15-30 минут
Дорипенем	По 0,5 г каждые 8 часов внутривенно капельно в течение 1 часа
Колистиметат натрия (колистин)**	По 2 млн МЕ каждые 8 часов внутривенно капельно в течение 30 минут
Пиперациллин/тазо- бактам	По 4,5 г (0,5 по тазобактаму) каждые 8 часов внутривенно капельно в течение 30 минут
Цефоперазон/суль- бактам	По 4,0 г (2,0/2,0) каждые 12 часов внутривенно капельно в течение 15-60 минут
Цефтриаксон	По 2,0 г каждые 12 часов внутривенно капельно в течение 30 минут
Цефтазидим	По 2,0 г каждые 8 часов внутривенно

	капельно в течение 60 минут
Цефепим	По 2,0 г каждые 8 часов внутривенно капельно в течение 30 минут
Цефотаксим	По 2,0 г каждые 4-6 часов внутривенно капельно в течение 60 минут
Оксациллин	По 2,0 г каждые 4-6 часов внутривенно в течение 60-120 минут
Цефазолин	По 2,0 г каждые 6 часов внутривенно капельно в течение 30 минут
Амоксициллин/клаву- ланат	По 1,2 г каждые 6-8 часов внутривенно капельно
Ципрофлоксацин	По 400 мг каждые 8 часов внутривенно капельно в течение 60 минут
Левифлоксацин	По 500 мг каждые 12 часов внутривенно капельно в течение 60 минут
Моксифлоксацин	По 400 мг каждые 24 часа внутривенно капельно в течение 60 минут
Амикацин	15-20 мг/кг/сутки каждые 24 часа внутривенно капельно в течение 60 минут
Гентамицин	3-5 мг/кг/сут каждые 24 часа внутривенно капельно в течение 60 минут
Клиндамицин	0,9 г каждые 8 часов внутривенно капельно
Ванкомицин	По 1,0 г через каждые 12 часов внутривенно капельно в течение 60 минут
Линезолид	По 600 мг каждые 12 часов внутривенно капельно в течение 60-120 минут
Тейкопланин	По 400 мг каждые 12 часов внутривенно капельно в течение 30 минут – первые 3 дня; затем по 400 мг внутривенно капельно каждые 24 часа
Даптомицин	По 6 мг/кг/сутки в одно введение внутривенно капельно в течение 30 минут
Тайгециклин	Нагрузочная доза 100 мг внутривенно; затем по 50 мг каждые 12 часов внутривенно капельно в течение 30-60 минут
Рифампицин	По 0,5 г в сутки в 2-4 приёма внутривенно

* В случае терапии внутрибольничных инфекций у пациентов с нейтропенией в критическом состоянии, а также инфекций, вызванных возбудителями с промежуточной резистентностью к применяемому препарату, может быть рекомендован оптимизированный режим введения отдельных антибиотиков (использование продлённых 2-4-х часовых инфузий для карбапенемов, пиперациллин/тазобактама).

****** Оптимальный режим дозирования колистина рассчитывается по формуле: загрузочная доза (ЗД; млн МЕ) = масса тела (кг) / 7,5 (максимальная ЗД равна 10 млн МЕ). Через 24 часа после введения загрузочной дозы пациент получает первую поддерживающую дозу антибиотика. Поддерживающая доза (ПД) колистина для пациентов, не находящихся на гемодиализе, рассчитывается с помощью следующей формулы: ПД (млн МЕ) = (клиренс креатинина (мл/мин)/10)+2, и вводится в 2-3 введения в сутки. Клиренс креатинина определяется с помощью пробы Реберга или рассчитывается по формуле Кокрофта-Голта.

Таблица 2. Природная активность антибиотиков в отношении возбудителей инфекций у пациентов с нейтропенией (выбор антибиотика требует дополнительного учёта локальной эпидемиологической ситуации)

	Ам/клав	Пип/тазо	Ими	Меро	Дори	Цефтр	Цефтазид	Цефо/сульб	Цефе	Амика	Ципро	Мокси	Ванко	Дапто	Линез	Тайге
<i>Esherichia coli</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	0	0	+++
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	0	0	+++
<i>Acinetobacter spp.</i>	0	++	+++	+++	+++	++	++	++	++	++	+++	++	0	0	0	++
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	+++	+++	+++	+++	0	++	+	++	++	++	0	0	0	0	0
<i>Stenotrophom. maltophilia</i>	0	+	0	0	0	0	+	0	0	0	+	+	0	0	0	+
<i>Serratia spp.</i>	0	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	0	0	+++
<i>Enterobacter spp.</i>	0	++	+++	+++	+++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	0	0	0	+++
<i>Citrobacter spp.</i>	0	++	+++	+++	+++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	0	0	0	+++
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++	0	0	0	+++
<i>Haemophilus influenzae</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	+++	+++	0	0	+	+++
<i>Proteus mirabilis</i>	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	0	0	+++
<i>Proteus vulgaris</i>	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	0	0	+++
<i>Enterococcus faecalis</i>	+++	+++	++	0	++	0	0	0	0	0	+	++	+++	+++	+++	++
<i>Enterococcus faecium</i>	+	+	+	0	+	0	0	0	0	0	+	++	+++	+++	+++	++
MSSA	+++	+++	+++	++	+++	+	0	+	+++	+	++	+++	+++	+++	+++	+++
MRSA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+++	+++	+++	+++
MSSE	++	++	++	+	++	+	0	+	++	+	++	+++	+++	+++	+++	+++
MRSE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+++	+++	+++	+++
<i>Streptococcus pyogenes</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	++	+++	0	+	+++	+++	+++	+++	+++
<i>Streptococcus agalactiae</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	++	+++	0	+	+++	+++	+++	+++	+++
<i>Str. pneumoniae</i> (ПЧП)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	++	+++	0	+	+++	+++	+++	+++	+++
<i>Str. pneumoniae</i> (ППП)	++	0	++	+	++	++	0	0	++	0	+	+++	+++	+++	+++	+++
<i>Streptococcus viridans</i>	+++	+++	+++	++	+++	+++	0	++	+++	0	+	+++	+++	+++	+++	+++

0	Отсутствие клинически значимой активности или недостаточно информации об активности антибиотика
+	Низкая активность антибиотика
++	Хорошая активность, подтверждённая клиническими данными; антибиотик может быть альтернативным средством
+++	Высокая активность, подтверждённая клиническими данными; антибиотик может быть средством выбора при благоприятной локальной ситуации с антибиотикорезистентностью