



УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Д. Л. Пиневич

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.м.н., профессор Карпов И.А., д.м.н., профессор Усс А.Л., к.м.н.
Миланович Н.Ф., Лендина И.Ю., к.м.н. Искров И.А., Власенкова С.В.

Минск, 2014 г.

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, реактивов, лекарственных средств, изделий медицинской техники: 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 нейтропии 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°C или < 36°C;

- частота сердечных сокращений > 90 в 1 мин;
- частота дыхания > 20 в 1 мин или $paCO_2 < 32$ 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: АДсис < 90 мм рт.ст., АДср < 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.

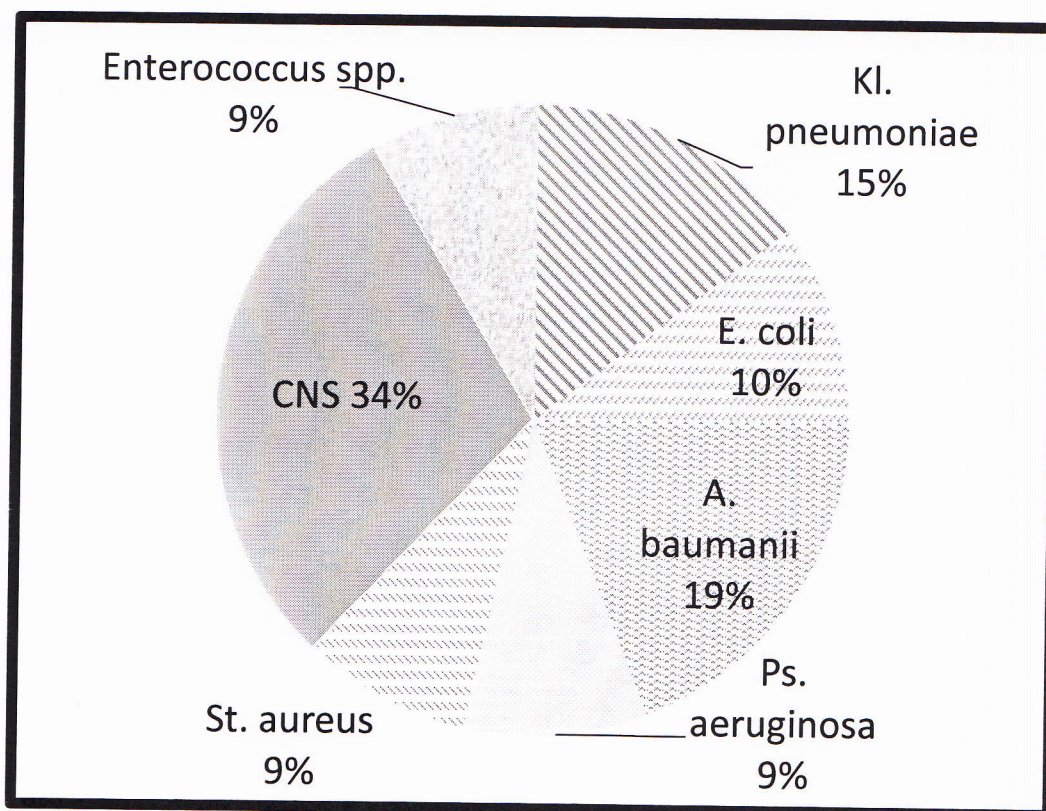
II. Основные возбудители бактериальных инфекций у пациентов с нейтропенией.

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. saprophiticus</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
<ul style="list-style-type: none">– Короткий ожидаемый период нейтропении (<7 дней);– АЧН>100 кл/мкл;– Клинически стабильный пациент;– Нахождение вне стационара к моменту появления лихорадки;– Нормальные результаты рентгенографии органов грудной клетки;– Отсутствие выраженных сопутствующих заболеваний, почечной или печёночной недостаточности.	<ul style="list-style-type: none">– Ожидаемая длительная (>7 дней) нейтропения;– Крайне тяжёлая (АЧН<100 кл/мкл) нейтропения;– Выраженные сопутствующие заболевания.

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. **Дезэскалационная 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;– <i>A. baumannii</i>, <i>P. aeruginosa</i> и <i>S. maltophilia</i>; <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;– 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 дезэскалации 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 галактоманнан и β -(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-х часовых инфузий;

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

Дорипенем – по 1,0 г каждые 8 часов в/в в виде продлённых 4-х 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 25-30 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: АДсист < 90 мм рт. ст., АДср < 70 мм рт. ст., или снижение АДсист более чем на 40 мм рт. ст. (у взрослых), или снижение АДсист как минимум на 2 стандартных отклонения ниже возрастной нормы
- Сатурация $\text{SaO}_2 > 70\ \%$
- Сердечный индекс $> 3,5$ л/мин/м²

Критерии органной дисфункции

- Артериальная гипоксемия $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$
- 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	Далто	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
<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> (ПРП)	++		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