

Межрегиональная общественная организация
«Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»
Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»
Российская некоммерческая организация
«Ассоциация анестезиологов-реаниматологов»
Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций,
связанных с оказанием медицинской помощи (НАСКИ)
Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)
Ассоциация медицинских микробиологов (АММ)

Программа СКАТ
(Стратегия Контроля Антимикробной Терапии)
при оказании стационарной
медицинской помощи

Российские практические рекомендации
Издание третье, переработанное и дополненное

Издательство «МедКом-Про»
Москва, 2025

Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские практические рекомендации

Учреждения-разработчики:

Межрегиональная общественная организация «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Российская некоммерческая организация «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов»

Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НАСКИ)

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Ассоциация медицинских микробиологов (АММ)

Рецензенты:

Кричевский Лев Анатольевич – доктор медицинских наук, заведующий 2 отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина департамента здравоохранения Москвы», и.о. заведующего кафедрой анестезиологии и реаниматологии имени профессора Е.А.Дамира ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Митрохин Сергей Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом клинической фармакологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 им. Л.А.Ворохобова департамента здравоохранения города Москвы»

Редакторы:

Доктор медицинских наук, профессор С.В. Яковлев

Член-корр. РАН, профессор С.В. Сидоренко

Доктор медицинских наук, доцент Д.Н. Проценко

Академик РАН, профессор Н.И. Брико

Авторы: Яковлев С.В., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н., Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Полушин Ю.С., Киров М.Ю., Козлов Р.С., Припутневич Т.В., Брусина Е.Б., Ефименко Н.А., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З., Гельфанд Е.Б., Гусаров В.Г., Дибиров М.Д., Елисеева Е.В., Журавлева М.В., Зайцев А.А., Замятин М.Н., Земляной А.Б., Зубарева Н.А., Зырянов С.К., Камышова Д.А., Клясова Г.А., Кулабухов В.В., Левит А.Л., Ни О.Г., Очаковская И.Н., Попов Д.А., Рафальский В.В., Руднов В.А., Суворова М.П., Сычев И.Н., Феоктистова Ю.В., Хачатрян Н.Н., Хостелиди С.Н., Шабанова Н.Е., Шлык И.В., Шляпников С.А.

Для цитирования:

Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские практические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко, Н.И. Брико. – 3-е издание, перераб. и доп. – Москва: Издательство «МедКом-Про», 2025. – 344 с. – DOI: 10.71030/r9220-8539-3771-i

© Редакторы С.В. Яковлев, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко, Н.И. Брико, 2025

© Издательство «МедКом-Про» (редакционно-издательское оформление)

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|----|
| Авторский коллектив | 8 |
| Предисловие к третьему изданию | 18 |
| Раздел 1. Зачем нужна программа СКАТ для медицинских организаций | 21 |
| Раздел 2. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в стационарах России | 26 |
| Раздел 3. Современные проблемы и распространение антибиотикорезистентности в РФ | 33 |
| Раздел 4. Организационные вопросы реализации программы СКАТ Роль отдела клинической фармакологии и группы контроля нозокомиальных инфекций | 60 |
| Раздел 5. Этапы реализации программы СКАТ | 69 |
| Раздел 6. Больничный Формуляр антимикробных средств | 78 |
| Раздел 7. Стратегические и тактические вопросы рационализации применения АМП с профилактической и лечебной целью | 84 |
| 7.1. Принципы рационального применения АМП в стационаре..... | 84 |
| 7.2. Мероприятия по ограничению применения АМП в стационаре | 89 |
| 7.3. Мероприятия, направленные на ограничение использования отдельных классов АМП | 93 |
| 7.4. Тактические вопросы рационального применения АМП..... | 94 |
| 7.4.1. Обоснование назначения антибактериальных и антифунгальных средств | 94 |

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|-----|
| 7.4.2. Рекомендации по дозированию АМП | 97 |
| 7.4.3. Путь введения АМП | 101 |
| 7.4.4. Комбинированное назначение АМП | 103 |
| 7.4.5. Критерии и сроки оценки эффективности антибактериальной терапии | 105 |
| 7.4.6. Продолжительность антибактериальной терапии, критерии прекращения лечения | 106 |
| 7.4.7. Оригинальные и генерические АМП | 109 |
| 7.4.8. Средства, обладающие антимикробной активностью, но не рекомендуемые для лечения бактериальных инфекций | 110 |
| 7.4.9. Средства «сопровождения» антимикробной терапии ... | 111 |
| Раздел 8. Рекомендации по эмпирической АМТ со стратификацией пациентов по риску антибиотикорезистентности и инвазивного кандидоза | 117 |
| Раздел 9. Периоперационная антибиотикопрофилактика | 125 |
| 9.1. Теоретические и практические аспекты периоперационной антибиотикопрофилактики | 125 |
| 9.2. Рекомендации по периоперационной антибиотикопрофилактике | 138 |
| Раздел 10. Профилактика нозокомиальных инфекций и ограничение распространения полирезистентных микроорганизмов | 152 |
| 10.1. Определение и эпидемиология | 152 |
| 10.2. Факторы риска распространения НИ | 156 |
| 10.3. Выявление и регистрация НИ | 157 |

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|-----|
| 10.4. Критерии диагноза НИ | 161 |
| 10.5. Профилактика | 164 |
| 10.6. Обеспечение эпидемиологической безопасности медицинской организации | 168 |
| Раздел 11. Роль микробиологической лаборатории в реализации программы СКАТ | 174 |
| Раздел 12. Микробиологический мониторинг и локальные схемы антибактериальной терапии | 190 |
| 12.1. Порядок проведения и практическое применение микробиологического мониторинга | 190 |
| 12.2. Порядок формирования локальных схем эмпирической терапии | 205 |
| Раздел 13. Роль и методология образовательных мероприятий в реализации программы СКАТ | 216 |
| Раздел 14. Показатели качества антимикробной терапии и оценка эффективности реализации программы СКАТ | 225 |
| 14.1. Оценка эффективности реализации программы СКАТ..... | 228 |
| Раздел 15. Контроль за нежелательными лекарственными реакциями при применении антимикробных средств | 240 |
| Раздел 16. Применение антимикробных препаратов у беременных .. | 251 |
| Раздел 17. Применение антимикробных препаратов у детей | 260 |

ПРИЛОЖЕНИЯ:

| | |
|---|-----|
| Приложение 1. Стратификация госпитализированных пациентов с учетом факторов риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза | 263 |
|---|-----|

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|-----|
| Приложение 2. Рекомендации по выбору АВП в зависимости от стратификации госпитализированных пациентов с учетом факторов риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза | 266 |
| Приложение 3. Эмпирический выбор антимикробной терапии при сепсисе с неустановленным первичным очагом с учётом стратификации риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза | 269 |
| Приложение 4. Детализация выбора антибиотиков в зависимости от стратификации госпитализированных пациентов с учетом факторов риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза при разных локализациях инфекции | 270 |
| Приложение 5. Антифунгальная терапия при высоком риске инвазивного кандидоза | 278 |
| Приложение 6. Схемы антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами (рекомендации по целенаправленной антимикробной терапии) | 278 |
| Приложение 7. Алгоритм антифунгальной терапии при кандидемии | 279 |
| Приложение 8. Дозирование антимикробных препаратов у взрослых | 280 |
| Приложение 9. Дозирование антимикробных препаратов у детей | 285 |
| Приложение 10. Дозирование антибактериальных и антифунгальных препаратов пациентам ОРИТ с почечной недостаточностью, которым проводится заместительная почечная терапия | 310 |

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|-----|
| Приложение 11. Режимы дозирования антибактериальных и антифунгальных препаратов при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) | 319 |
| Приложение 12. Дозирование антимикробных препаратов у пациентов в ОРИТ с увеличенным почечным клиренсом | 323 |
| Приложение 13. Оптимальный перечень АМП для больничного Формуляра стационара для взрослых | 324 |
| Приложение 14. Рекомендации по эмпирической антимикробной терапии у пациентов с боевыми травматическими повреждениями | 338 |

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

РЕДАКТОРЫ:

Яковлев Сергей Владимирович, Москва.

Доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, врач-клинический фармаколог ГКБ им. С. С. Юдина департамента здравоохранения города Москвы, президент МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов».

Сидоренко Сергей Владимирович, Санкт-Петербург.

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, профессор кафедры медицинской микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета, вице-президент МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов».

Проценко Денис Николаевич, Москва.

Доктор медицинских наук, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Института непрерывного образования и профессионального развития РНИМУ им. Н. И. Пирогова, главный врач ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ, член правления Федерации анестезиологов-реаниматологов РФ.

Брико Николай Иванович, Москва.

Заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), председатель НП НАСКИ.

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ:

Яковлев Сергей Владимирович, Москва.

Доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры клинической фармакологии и терапии им академика Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, врач-клинический фармаколог ГКБ им. С. С. Юдина департамента здравоохранения города Москвы, президент МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов».

Сидоренко Сергей Владимирович, Санкт-Петербург.

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, профессор кафедры медицинской микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета, вице-президент МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов».

Проценко Денис Николаевич, Москва.

Доктор медицинских наук, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Института непрерывного образования и профессионального развития РНИМУ им. Н. И. Пирогова, главный врач ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ, член правления Федерации анестезиологов-реаниматологов РФ.

Брико Николай Иванович, Москва.

Заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), председатель НП НАСКИ.

Лобзин Юрий Владимирович, Санкт-Петербург.

Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, почетный президент Федерального Научно-клинического центра ФМБА.

Полушин Юрий Сергеевич, Санкт-Петербург.

Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, президент Ассоциации анестезиологов-реаниматологов, руководитель Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова МЗ РФ.

Киров Михаил Юрьевич, Архангельск.

Член-корреспондент РАН, доктор медицинский наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ (Архангельск), главный внештатный специалист по анестезиологии-реаниматологии МЗ Архангельской области, президент Федерации анестезиологов-реаниматологов (ФАР), заслуженный врач РФ, член Совета Европейского общества анестезиологии и интенсивной терапии.

Козлов Роман Сергеевич, Смоленск.

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет России, президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной

химиотерапии (МАКМАХ), главный внештатный специалист по клинической микробиологии антимикробной резистентности.

Припутневич Татьяна Валерьевна, Москва.

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» МЗ РФ, заведующая кафедрой медицинской микробиологии имени академика З.В. Ермольевой ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, главный внештатный специалист по медицинской микробиологии МЗ РФ.

Брусина Елена Борисовна, Кемерово.

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и инфекционных болезней, руководитель института профилактической медицины ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ, главный внештатный специалист эпидемиолог МЗ РФ в СФО.

Ефименко Николай Алексеевич, Москва.

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный хирург филиала № 1 ФГБУ ГВКГ им. академика Н. Н. Бурденко МО РФ, вице-президент РАСХИ. Профессор кафедры хирургии неотложных состояний ФГБВОУВО ВМА им. С.М. Кирова, филиал в г. Москве.

Белобородов Владимир Борисович, Москва.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, вице-президент МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов».

Белоцерковский Борис Зиновьевич, Москва.

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Института непрерывного образования и профессионального развития Пироговского университета, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии №5 для хирургических больных ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ.

Гельфанд Елизавета Борисовна, Москва.

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова.

Гусаров Виталий Геннадьевич, Москва.

Доктор медицинских наук, доцент, заместитель генерального директора, главный врач стационара ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ИУВ, руководитель референс-центра МЗ РФ.

Дибиров Магомед Дибирович, Москва.

Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки, заслуженный врач, заведующий кафедрой хирургических болезней и клинической ангиологии Российский университет медицины им. А.И. Евдокимова, президент РАСХИ.

Елисеева Екатерина Валерьевна, Владивосток.

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет МЗ РФ, главный внештатный клинический фармаколог МЗ РФ по Дальневосточному федеральному округу.

Журавлева Марина Владимировна, Москва.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, заместитель начальника научного отдела клинической фармакологии ИИР ФГБУ «НЦ-ЭСМП» МЗ РФ. Главный внештатный специалист клинический фармаколог департамента здравоохранения г. Москвы.

Зайцев Андрей Алексеевич, Москва.

Доктор медицинских наук, профессор, главный пульмонолог МО РФ, главный пульмонолог ФГБУ ГВКГ Н.Н. Бурденко МО РФ, президент Межрегиональной ассоциации специалистов респираторной медицины (МАСРМ), заведующий кафедрой пульмонологии ФГБОУ ВО «Росбиотех».

Замятин Михаил Николаевич, Москва.

Доктор медицинских наук, профессор, директор Института усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра имени Н.И. Пирогова МЗ РФ, заведующий кафедрой организации медицинской помощи в чрезвычайных ситуациях ИУВ, член Федерации анестезиологов и реаниматологов.

Земляной Александр Борисович, Москва.

Доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого МО РФ.

Зубарева Надежда Анатольевна, Пермь.

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общей хирургии Пермского государственного медицинского университета им. академика. Е.А.Вагнера.

Зырянов Сергей Кенсаринович, Москва.

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, ГВС по клиническим исследованиям ДЗ г. Москвы.

Камышова Дарья Андреевна, Москва.

Заведующий отделением клинической фармакологии стационара ФГБУ НМХЦ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, врач-клинический фармаколог, ассистент кафедры внутренних болезней ИУВ.

Клясова Галина Александровна, Москва.

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом микробиологии и антимикробной терапии, руководитель группы клинической фармакологии антимикробных препаратов, ФГБУ НМИЦ гематологии МЗ РФ, руководитель рабочей группы по инфекциям «Национальное гематологическое общество».

Кулабухов Владимир Витальевич, Москва.

Кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», президент межрегиональной общественной организации «Сепсис Форум – Россия», член Президиума правления МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», профессор кафедры хирургии повреждений МИНО ФГБОУ ВО «Росбиотех».

Левит Александр Львович, Екатеринбург.

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ СО СОКБ №1 г. Екатеринбурга, главный внештатный анестезиолог-реаниматолог МЗ Свердловской области и Уральского федерального округа, заслуженный врач РФ.

Ни Оксана Геннадьевна, Москва.

Заведующая отделением клинической фармакологии, преподаватель учебного центра ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ.

Очаковская Ирина Николаевна, Краснодар.

Заведующая отделом клинической фармакологии, врач-клинический фармаколог ГБУЗ Краевая клиническая больница №2 г. Краснодара, ассистент кафедры клинической фармакологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО КубГМУ.

Попов Дмитрий Александрович, Москва.

Профессор РАН, доктор медицинских наук, заведующий микробиологической (бактериологической) лабораторией, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом клинической лабораторной диагностики ИПКВК и ПО ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» МЗ РФ, главный внештатный специалист по медицинской микробиологии МЗ РФ в ЦФО, член Президиума правления МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов».

Рафальский Владимир Витальевич, Калининград.

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, директор центра клинических исследований ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, член Правления МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов».

Руднов Владимир Александрович, Екатеринбург.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Суворова Маргарита Петровна, Москва.

Кандидат медицинских наук, доцент, врач клинический фармаколог ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина департамента здравоохранения г. Москвы», член МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов».

Сычев Игорь Николаевич, Москва.

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, заведующий отделением клинической фармакологии «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина департамента здравоохранения г. Москвы».

Феоктистова Юлия Владимировна, Владивосток.

Кандидат медицинских наук, врач клинический фармаколог ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница №1», доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет МЗ РФ.

Хачатрян Нана Николаевна, Москва.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии Российский университет медицины им. А.И. Евдокимова, вице-президент РАСХИ.

Хостелиди Софья Николаевна, Санкт-Петербург.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И.И. Мечникова МЗ РФ.

Шабанова Наталья Евгеньевна, Москва.

Кандидат медицинских наук, доцент, заведующая отделением клинической фармакологии антимикробных и иммунобиологических препаратов, института микробиологии, антими-

кробной терапии и эпидемиологии ФГБУ НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова МЗ РФ.

Шлык Ирина Владимировна, Санкт-Петербург.

Доктор медицинских наук, профессор, заместитель президента Ассоциации анестезиологов-реаниматологов, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии клиники ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Шляпников Сергей Алексеевич, Санкт-Петербург.

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела и городского центра по лечению тяжелого сепсиса ГБУ Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, заслуженный врач РФ, вице-президент РАСХИ, исполнительный директор Межрегиональной ассоциации по неотложной хирургии.

Предисловие к третьему изданию рекомендаций СКАТ

В 2012 году экспертами пяти российских общественных организаций были созданы Российские национальные рекомендации «Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России».

Данные рекомендации, подготовленные с участием специалистов разного профиля (клинические фармакологи, анестезиологи/реаниматологи, хирурги, терапевты, педиатры, микробиологи, эпидемиологи), охватывали общие проблемы антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций, стратегические и тактические вопросы рационального применения антимикробных препаратов в стационаре, подходы к сдерживанию антибиотикорезистентности. В этих рекомендациях впервые были представлены рекомендации по эмпирическому выбору антимикробных препаратов в зависимости от стратификации пациентов по риску наличия антибиотикорезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза.

Изданные в 2012 году Российские национальные рекомендации послужили основой для разработки программы СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) для стационаров и началом ее активного внедрения и реализации в различных медицинских организациях России. В 2018 году было опубликовано второе издание СКАТ, в котором были представлены конкретные рекомендации по внедрению и реализации программы в практику работы медицинских организаций РФ,

а также был представлен первый опыт работы стационаров по программе СКАТ и оценка эффективности программы.

С учетом появления новых данных об эффективности программы СКАТ, в 2018 году около 60 стационаров страны осуществляли реализацию программы СКАТ на разных этапах ее выполнения и к настоящему времени количество таких стационаров превысило 100.

В стационарах города Москвы программа СКАТ рекомендована главными специалистами департамента здравоохранения для использования клиническими фармакологами и анестезиологами-реаниматологами.

За прошедшие 7 лет после выпуска второго издания рекомендаций произошли существенные изменения в состоянии антимикробной резистентности в стационарах, связанные, прежде всего, с широким распространением в стационарах грамотрицательных бактерий, устойчивых к карбапенемам за счет продукции различных карбапенемаз. Кроме того, за этот период был накоплен большой опыт реализации программы СКАТ в медицинских организациях. Всё это послужило обоснованием разработки нового документа с описанием положительного опыта этапов осуществления программы СКАТ в стационаре.

По сравнению с документом 2018 года в настоящих рекомендациях 2025 года скорректирована стратификация пациентов по риску антибиотикорезистентности с учетом современных реалий, приведены рекомендации по выбору антимикробных препаратов не только при эмпирическом, но и целенаправленном назначении.

Новый раздел посвящен оптимизации дозирования антимикробных препаратов, в том числе впервые представлены рекомендации по дозированию антибиотиков при проведении заместительной почечной терапии, экстракорпоральной мембранной оксигенации и у пациентов в ОРИТ с увеличенным почечным клиренсом. Также в новых разделах представлены вопросы проведения микробиологического мониторинга, формирования схем антимикробной терапии, а также осуществления обучающих мероприятий в стационаре. Существенно переработаны разделы по роли микробиологической лаборатории в реализации программы СКАТ, периоперационной антибиотикопрофилактике, применению и дозированию антимикробных препаратов у детей.

Настоящие рекомендации предназначены в помощь врачам, имеющим задачу оптимизировать применение антимикробных препаратов, адресованы тем специалистам стационаров, которые имеют возможность влиять на принятие решений по стратегическим и тактическим вопросам использования антимикробных препаратов – главным врачам медицинских организаций и их заместителям, клиническим фармакологам, заведующим отделений реанимации и интенсивной терапии, госпитальным эпидемиологам, медицинским микробиологам.

Профессор Яковлев Сергей Владимирович



РАЗДЕЛ 1.

Зачем нужна программа СКАТ для медицинских организаций?

Проблема антибиотикорезистентности стала особо актуальной и тревожной в XXI веке. В большинстве регионов мира, в том числе и в России, получили широкое распространение штаммы микроорганизмов, характеризующиеся устойчивостью к большинству антимикробных препаратов (АМП). Полирезистентность характерна для нозокомиальных штаммов грамположительных (стафилококки, энтерококки) и грамотрицательных бактерий (энтеробактерии, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*). В стационарах России распространены устойчивые к метициллину (оксациллину) стафилококки (MRSA) и энтеробактерии, устойчивые к цефалоспориновым антибиотикам (продуценты бета-лактамаз расширенного спектра – БЛРС). В последние годы особую тревогу вызывает распространение в ОРИТ *Acinetobacter spp.* и *Klebsiella pneumoniae* с множественной резистентностью к большинству антибиотиков, включая карбапенемы.

Исторически появление нозокомиальных инфекций связано с расширением возможности оказания помощи пациентам в критическом состоянии, показаний к инвазивным процедурам, имплантации протезов, концентрации тяжелых пациентов на ограниченном пространстве ОРИТ и другими условиями. Возможности профилактики развития таких инфекций объективно ограничены наличием

комменсальной флоры пациента, в определенных условиях становящейся патогенной (энтеробактерии, стафилококки). Широкое применение антибиотиков с лечебной и профилактической целью привело к селекции и распространению полирезистентной микрофлоры. Полирезистентные бактерии – возбудители нозокомиальных инфекций, широко распространены во всех странах мира.

Имеются закономерные сложности в реализации программ профилактики нозокомиальных инфекций в медицинских организациях (МО) РФ (отсутствие скрининга на носительство пациентами полирезистентных бактерий, сложности изоляции таких пациентов и ограничение контактной передачи инфекции, не всегда адекватная микробиологическая диагностика, слабая подготовка врачей в области антимикробной терапии, недостаток врачей клинических фармакологов).

В настоящее время проблема усугубляется тем, что некоторые полирезистентные бактерии (прежде всего, энтеробактерии, продуцирующие БЛРС и карбапенемазы) стали распространяться во внебольничную среду и становиться причиной внебольничных инфекций, что затрудняет проведение ранней адекватной антибактериальной терапии. Такие инфекции, связанные с риском полирезистентных возбудителей, относят к большой новой группе инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП).

С другой стороны, в последние годы отмечена устойчивая тенденция к снижению числа появляющихся на рынке новых АМП, преодолевающих антибиотикорезистентность.

Перспективы разработки принципиально новых антибиотиков для лечения нозокомиальных инфекций выглядят удручающе.

Решение проблемы лечения в стационаре инфекций, вызванных полирезистентными бактериями, связано в основном не с ожиданием появления новых АМП, а с разработкой и внедрением решительных и адекватных мер по сдерживанию антибиотикорезистентности.

Комплекс необходимых для стационаров мероприятий по рационализации использования АМП, сдерживанию антибиотикорезистентности, контролю нозокомиальных инфекций за рубежом обозначается как «Управление антибиотикотерапией» (Antibiotic Stewardship), а в России как «Стратегия Контроля Антимикробной Терапии» (СКАТ), и представлен в настоящих клинических рекомендациях, обсуждающих стратегию и тактику применения АМП в стационарах Российской Федерации.

Целью настоящих Практических рекомендаций являются:

- оптимизация применения АМП в стационарах РФ;
- сдерживание антибиотикорезистентности.

Программа СКАТ реализуется в РФ с 2011 года, в ней участвуют более 100 стационаров из разных регионов РФ. За этот период накоплен конкретный опыт реализации программы СКАТ, как в отдельных МО, так и на региональном уровне. Рекомендации по рациональному применению АМП в стационарах и сдерживанию антибиотикорезистентности представлены в опубликованных в 2012 и 2018

Раздел 1. Зачем нужна программа СКАТ для медицинских организаций?

годах Российских национальных рекомендаций [1-2] и практическом руководстве [3].

Задачами реализации программы СКАТ в стационарах являются:

- профилактика распространения возбудителей нозокомиальных инфекций, резистентных к антибиотикам;
- рациональное применение АМП с лечебной и профилактической целью, повышение эффективности эмпирической антибактериальной терапии;
- оптимизация (снижение) расходов ЛПУ на антимикробные средства, пребывание пациента в стационаре, лечение нозокомиальных осложнений.

Как показала реальная клиническая практика, благодаря программе СКАТ можно оптимизировать применение АМП при участии тех специалистов, которые имеют возможность влиять в стационаре на принятие решений по стратегическим и тактическим вопросам использования АМП: главные врачи и заместители главного врача МО, клинические фармакологи, медицинские микробиологи, госпитальные эпидемиологи, ведущие специалисты терапевтических и хирургических направлений.

Эффективные программы стратегии рационального использования антибиотиков в стационаре и профилактики нозокомиальных инфекций могут быть финансово самокупаемыми и повышать качество лечения пациентов (уровень доказательности А-II).

Внедрение программы СКАТ может быть проведено в условиях ограниченности ресурсов, и будет способствовать

оптимизации взаимодействия служб МО. Настоящие рекомендации предназначены в помощь клиническим фармакологам, а также врачам разных специальностей, микробиологам, госпитальным эпидемиологам, руководителям МО, ставящим задачу оптимизировать применение АМП.

Литература:

1. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: Российские национальные рекомендации / под ред. В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда, С.В.Яковлева. – Москва: ООО «Компания БОРГЕС», 2012. – 92 с.
2. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. М.: Издательство «Перо», 2018. – 156 с. Текст рекомендаций представлен на сайте www.antimicrob.net.
3. Яковлев С.В., Суворова М.П., Елисеева Е.В. Стратегические и тактические вопросы рационального применения антибактериальных препаратов в стационаре. В кн.: Рациональная антимикробная фармакотерапия: руководство для практикующих врачей / под ред. С.В.Яковлева. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Литтерра, 2015. – С. 421-36.

РАЗДЕЛ 2.

Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в стационарах России

Исследование ЭРГИНИ 2013 было проведено в 32 многопрофильных скоропомощных стационарах 18 городов РФ в период с января по май 2013 г. Это было первое проспективное многоцентровое исследование распространенности, клинического значения, нозологической и этиологической структуры нозокомиальных инфекций в многопрофильных МО России.

Методология исследования предполагала проведение активного выявления нозокомиальных инфекций, что позволило существенно повысить достоверность данных по их распространенности по сравнению с данными, отраженными в медицинской документации. Выявление нозокомиальных инфекций проводилось в соответствии с рекомендациями CDC [1], включало анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных, отраженных в медицинской документации пациентов. Исследование проводили одновременно во всех 32 центрах в 5 этапов – отдельного дня для каждого типа отделения (хирургические, терапевтические, реанимационные, неврологические и урологические отделения). На каждом этапе в течение одного дня проводилось активное выявление пациентов с внебольничными и нозокомиальными инфекциями. Результаты исследования ЭРГИНИ были опубликованы ранее [2].

В исследование было включено 3809 пациентов в разных отделениях многопрофильных стационаров: 419 пациентов в ОРИТ, 1197 – в терапевтических, 1284 – в хирургических, 342 – в урологических, 262 – в неврологических отделениях. В день исследования диагноз инфекции был документирован у 1377 пациентов, из них у 290 пациентов инфекция была нозокомиальная, у 1087 – внебольничная. У 2432 пациентов инфекции не было.

Распространенность нозокомиальных инфекций во взрослых стационарах Москвы составила 7,61% (95% доверительный интервал 6,81%; 8,50%), внебольничных инфекций – 28,53% (95% ДИ 27,11%; 30,00%).

Наибольшая распространенность нозокомиальных инфекций отмечена в ОРИТ - 26,28% и в отделении неврологии – 13,73%; распространенность нозокомиальных инфекций в терапии и хирургии была примерно одинаковой – 4,76% и 4,12%, а в урологии – наименьшей (2,92%). Распространенность нозокомиальных инфекций во взрослых и детских стационарах существенно не различалась.

Среди нозокомиальных инфекций наиболее частыми были инфекции нижних дыхательных путей (42,4%). Данные по нозокомиальным инфекциям другой локализации представлены в таблице 1.

Нозокомиальные инфекции характеризовались более тяжелым течением по сравнению с внебольничными. Тяжелый сепсис с полиорганной недостаточностью (43,8%) и септический шок (12,5%) при нозокомиальной инфекции наблюдались достоверно чаще по сравнению с внебольничными (соответственно, 16,3% и 2,9%).

Таблица 1.

**Нозологические формы нозокомиальных инфекций в
стационарах России**

| Инфекции | Количество | Доля среди нозокомиальных инфекций (%) | Распространенность (%) |
|---------------------------------|------------|--|---------------------------|
| Нижних дыхательных путей | 123 | 42,20 | 3,23 |
| Мочевыводящих путей | 55 | 19,00 | 1,44 |
| Кожи и мягких тканей | 39 | 13,40 | 1,02 |
| Абдоминальные | 33 | 11,40 | 0,87 |
| Ангиогенные | 14 | 4,80 | 0,37 |
| Костей и суставов | 9 | 3,10 | 0,24 |
| Верхних дыхательных путей | 8 | 2,80 | 0,21 |
| ЦНС | 6 | 2,10 | 0,16 |
| Диарея <i>C.difficile</i> | 3 | 1,00 | 0,08 |

У 263 пациентов с документированной нозокомиальной инфекцией были выделены 311 микроорганизмов (в среднем 1,2 у одного пациента), которые были признаны исследователями как клинически значимые возбудители.

В этиологии нозокомиальных инфекцией доминировали грамотрицательные микроорганизмы – 58,8%, реже встречались грамположительные бактерии (32,8%) и грибы (8,4%). Среди 26 штаммов грибов 2/3 были *Candida albicans*, остальные – *Candida non-albicans* видов.

Наиболее актуальные грамотрицательные и грамположительные возбудители нозокомиальных инфекций у взрослых пациентов представлены в таблице 2.

Актуальные возбудители нозокомиальных инфекций у взрослых характеризовались множественной устойчивостью к антибиотикам. Среди энтеробактерий доля штаммов *K.pneumoniae*, *P.mirabilis* и *E.coli*, нечувствительных к цефалоспорином III-IV поколений составила соответственно 95,1, 78,6 и 60,5%. Частота штаммов неферментирующих бактерий – *P.aeruginosa* и *A.baumannii*, нечувствительных к карбапенемам, составила соответственно, 40,9 и 73,5%.

Среди грамположительных микроорганизмов частота метициллин-резистентных *S.aureus* (MRSA) составила 48,6%, частота метициллин-резистентных штаммов среди коагулазонегативных стафилококков была выше – 81,3%. Четыре из 23 штаммов *E.faecalis* проявляли устойчивость к ампициллину.

Не выявлено *E.faecalis*, устойчивых к ванкомицину. Из 311 выделенных микроорганизмов 274 (88,1%) характеризовались множественной устойчивостью или полирезистентностью (устойчивость к 3 и более антибиотикам – MDR – multi-drug resistant), 22 штамма (7,1%) были расценены как чрезвычайно или экстремально резистентные (XDR – Extremely Drug Resistant), то есть сохранявшие чувствительность только к 1 или 2 антибиотикам.

Таблица 2.

**Микроорганизмы, выделенные у взрослых пациентов
с документированной нозокомиальной инфекцией (в %)**

| Грамотрицательные | | Грамположительные | |
|--------------------------------|------|-------------------------------|------|
| Микроорганизм | (%) | Микроорганизм | (%) |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 19,6 | <i>Staphylococcus aureus</i> | 11,3 |
| <i>Escherichia coli</i> | 12,2 | <i>Enterococcus faecalis</i> | 7,4 |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 10,9 | <i>Staphylococci CN</i> | 5,1 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 7,1 | <i>Enterococcus faecium</i> | 3,2 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 4,5 | <i>Streptococcus spp.</i> | 2,9 |
| <i>Enterobacter spp.</i> | 1,9 | <i>Streptococcus pyogenes</i> | 1,3 |
| Другие | 2,6 | Другие | 1,6 |
| Всего: | 58,8 | Всего: | 32,8 |

Пациенты с нозокомиальными инфекциями, достоверно более продолжительно находились на стационарном лечении по сравнению с пациентами без нозокомиальной инфекции (в среднем $24,6 \pm 11,4$ и $16,2 \pm 15,3$ дней). Таким образом, возникновение нозокомиальной инфекции приводит

к увеличению срока госпитализации взрослых пациентов в 1,5 раза или в среднем на 6,6 дней.

Взрослые пациенты с нозокомиальной инфекцией имели в 5,5 раз более высокую летальность по сравнению с пациентами без нозокомиальной инфекции (16,5 и 3,0% соответственно), различия высоко достоверные ($\chi^2 = 165,20$, $P < 0,0001$).

Проведен анализ назначения антимикробных препаратов по поводу нозокомиальной инфекции пациентам, включенным в исследование. У взрослых пациентов для лечения 267 случаев нозокомиальной инфекции было назначено 483 антибиотика (в среднем 1,81 антибиотик на 1 пациента).

Наиболее часто назначаемым антибиотиком для лечения нозокомиальных инфекций у взрослых был ципрофлоксацин (12,4% от всех назначений), другие препараты были назначены со следующей частотой: цефтриаксон (9,9%), цефоперазон/сульбактам (9,9%), цефотаксим (6,8%), имипенем (6,2%), метронидазол (6,0%), меропенем (4,8%); остальные антибиотики назначались реже. По группам антибиотиков наиболее часто были назначены цефалоспорины III-IV поколений (23,2%) и фторхинолоны – 19,0% (из них в 82,6% - ранние).

Исходя из распространенности нозокомиальных инфекций в стационарах России (7,61%) и примерного количества ежегодно госпитализированных пациентов (30 млн) можно предположить, что прогнозируемая частота нозокомиальных инфекций в России составляет около 2,3 млн случаев в год. С учетом полученных данных необходимо разрабаты-

вать программы по контролю нозокомиальных инфекций и антибиотикорезистентности, как на региональном уровне, так и в стационарах.

Литература:

1. Horan T, Andrus M, Dudeck M.: CDC/NHSN surveillance definition of healthcare-associated infection and criteria for specific types.
2. Яковлев С.В., Суворова М.П. , Белобородов В.Б., Басин Е.Е., Елисеева Е.В., Ковеленов С.В, и члены исследовательской группы ЭРГИНИ. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. // Антибиотики и химиотерапия. – 2016– Т. 61. – № 5-6. – С. 32-42.

РАЗДЕЛ 3.

Современные проблемы распространения антимикробной резистентности в РФ

В строгом смысле антибактериальные препараты следует подразделять на антибиотики (вещества биологического происхождения и их полусинтетические производные) и химиопрепараты (полностью синтетические соединения). Однако в настоящее время авторитетная международная организация Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным болезням (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – ESCMID) считает возможным использовать термин «антибиотики» применительно как к антибиотикам в узком смысле, так и к химиопрепаратам [1]. В русскоязычной научной литературе был широко распространен термин «антибиотикорезистентность», однако в последние годы он вытесняется, в том числе, и в официальных документах термином «антимикробная резистентность», являющимся переводом термина «antimicrobial resistance».

Известны два принципиальных генетических механизма формирования и распространения антимикробной резистентности среди бактерий – возбудителей инфекций человека и животных:

- Приобретение бактериями чужеродной генетической информации.
- Модификация генома бактерий в результате мутаций.

Оба указанных механизма вызывают сходные, но не идентичные изменения структуры мишеней действия антибиотиков, механизмов их транспорта и метаболизма, приводящие к фенотипическому проявлению устойчивости. Необходимо отметить, что указанные генетические и метаболические изменения возникают спонтанно и не являются следствием воздействия антибиотиков. Однако в условиях прессинга антибиотиков устойчивые бактерии получают селективные преимущества для распространения.

Условия существования бактерий, в зависимости от интенсивности контактов с антибактериальными препаратами, можно разделить на несколько основных групп. В подавляющем большинстве естественных экосистем бактерии подвергаются воздействию крайне низких концентраций соединений с антибактериальной активностью, вырабатываемых грибами и бактериями.

Интенсивность воздействия антибиотиков на бактерии, находящихся в организме условно здоровых людей и в их ближайшем окружении (прежде всего, среди сельскохозяйственных животных), варьирует в разных странах в достаточно широких пределах, в зависимости от практики этиотропной терапии амбулаторных инфекций, и практики применения антибиотиков в сельском хозяйстве. И, наконец, в условиях лечебных учреждений бактерии подвергаются практически постоянному воздействию высоких концентраций антибактериальных препаратов в различных комбинациях. При этом наиболее интенсивный прессинг отмечается в отделениях интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ), что приводит к формированию генетических линий

множественно устойчивых бактерий. Сформированные в ОРИТ резистентные бактерии могут выходить за пределы стационаров и распространяться в популяции здоровых людей, сельскохозяйственных и синантропных животных.

Формирование и распространение устойчивых бактерий – естественный и неизбежный процесс, однако его скорость напрямую зависит от селективного прессинга антибиотиков, выраженность которого, в свою очередь, определяется объемом потребления этих препаратов как в медицине, так и в сельском хозяйстве (животноводстве и ветеринарии). К сожалению, в последние 10-летия рост потребления антибиотиков во всех сегментах приобрел неконтролируемый характер.

Оценивая закономерности распространения резистентности, следует отметить такой феномен, как «параллельный ущерб», заключающийся в селекции резистентности не только и не столько среди штаммов возбудителей, на которые была направлена антибактериальная терапия, но и среди микроорганизмов, не являвшихся этиологически значимыми, более того – среди микроорганизмов, изначально даже не входивших в спектр активности препарата. Таким образом, актуальность мероприятий, направленных на снижение потребления антибиотиков, очевидна.

При решении любой проблемы, в том числе и сдерживания антибиотикорезистентности необходимо выделить наиболее существенные элементы, воздействие на которые может обеспечить скорейшее достижение цели. В 2013 США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) опубликовал документ, классифицирующий резистентные бактерии

по степени их угрозы системе здравоохранения. А в 2017 году классификацию резистентных бактерий по степени приоритетности разработки новых антибактериальных препаратов для их лечения опубликовала ВОЗ и в 2024 году обновила. Обе классификации представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Классификация антибиотикорезистентных бактерий по уровню угрозы здравоохранению и приоритетности разработки новых антибиотиков

| Классификация CDC | Классификация приоритетных патогенов ВОЗ 24 |
|--|--|
| 1 | 2 |
| <p>Уровень угрозы, требующий немедленных действий</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Clostridioides difficile</i>; - <i>Enterobacterales</i> – карбапенем-резистентные; - <i>Neisseria gonorrhoeae</i> – множественно устойчивые. <p>Уровень угрозы серьезный</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Enterobacterales</i> – продуценты БЛРС; - <i>Acinetobacter spp.</i> множественно устойчивые; | <p>Критически высокий уровень приоритетности</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Acinetobacter baumannii</i> – карбапенемрезистентные; - <i>Enterobacterales</i> – резистентные к цефалоспорином 3 поколения. - <i>Enterobacterales</i> – карбапенемрезистентные. <p>Высокий уровень приоритетности</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Salmonellae Typhi</i>-фторхинолонрезистентные; |

Раздел 3. Современные проблемы распространения
антимикробной резистентности в РФ

| 1 | 2 |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - множественно устойчивые; - <i>Enterococcus</i> - ванкомицинрезистентные; - <i>Staphylococcus aureus</i> - MRSA - <i>Candida</i> - флюконазолрезистентные; - <i>Campylobacter</i> - множественно устойчивые; - <i>Streptococcus pneumoniae</i> - множественно устойчивые; - <i>Salmonellae</i> - множественно устойчивые; - <i>Shigella</i> - множественно устойчивые; - <i>Mycobacterium tuberculosis</i> – множественно устойчивые; - <i>Shigella</i> - множественно устойчивые; - <i>Mycobacterium tuberculosis</i> - множественно устойчивые. | <ul style="list-style-type: none"> - <i>Shigella</i> spp. – фторхинолонрезистентные- <i>Enterococcus faecium</i> - ванкомицинрезистентные; - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> – карбапенемрезистентные; - <i>Salmonella</i> небрюшнотифозная - фторхинолонрезистентные - <i>Neisseria gonorrhoeae</i> – резистентные к цефалоспори- нам 3 поколения -и/или фторхинолонрезистентные. - <i>Staphylococcus aureus</i> – мети- циллинрезистентные |
| <p>Уровень угрозы настораживающий</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>S. aureus</i> – ванкомицинрезистентный; - <i>Streptococcus pyogenes</i> – эритромицинрезистентный; - <i>Streptococcus agalactiae</i> – клиндамицинрезистентный. | <p>Средний уровень приоритетности</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Streptococci</i> группы А – макролидрезистентные; - <i>Streptococci</i> группы В – пенициллинрезистентные; - <i>Streptococcus pneumoniae</i> – макролидрезистентные; - <i>Streptococcus galactiae</i> – пенициллинрезистентные. |

Устойчивость грамотрицательных бактерий к карбапенемам

Эксперты обеих организаций (CDC и ВОЗ) единогласны в оценке распространения среди грамотрицательных бактерий устойчивости к карбапенемам как наиболее серьезной угрозы, требующей немедленных действий, поскольку выбор препаратов для лечения инфекций, вызываемых этими бактериями, крайне ограничен.

В течение первых 20 лет клинического применения карбапенемов эти антибиотики рассматривались как абсолютно надежные, устойчивость к ним среди представителей порядка *Enterobacteriales* описывали крайне редко, хотя среди *P.aeruginosa* устойчивость выявляли уже в конце 80-х гг. Чаше резистентность была связана со снижением проницаемости внешних структур бактериальной клетки, гиперпродукцией хромосомных β -лактамаз класса C и/или активацией систем выведения препаратов из бактериальной клетки.

Ситуация с резистентностью к карбапенемам принципиально изменилась после появления продуцентов карбапенемаз с плазмидной локализацией кодирующих генов.

Количество известных карбапенемаз быстро нарастает, однако, глобальное распространение в настоящее время получили немногие представители класса B (металло-бета-лактамазы – МБЛ) – IMP-тип, VIM-тип и NDM-тип; а также класса A – KPC-тип и класса D – OXA-тип. Перечисленные карбапенемазы в настоящее время распространены среди основных групп грамотрицательных бактерий, но при этом можно выделить и определенные особенности. Среди *Enterobacteriales*,

преимущественно среди *Klebsiella* spp., в большей степени распространены карбапенемазы типов NDM, OXA-48 и KPC; среди *P. aeruginosa* – тип VIM; среди *Acinetobacter* spp. – типы OXA-23, OXA-40, OXA-51 и OXA-58.

Первая публикация об обнаружении в десяти городах Европейской и Азиатской частей России *P. aeruginosa*, продуцирующих карбапенемазы VIM-типа относится к 2006 году [2], в дальнейшем было установлено преимущественное распространение в Российской Федерации генетических линий ST235 и ST234 [3]. В 2012 появились сообщения о выделении у Enterobacteriales на территории Российской Федерации карбапенемаз VIM-4 [4], OXA-48 [5], NDM-1 [6, 7]. В 2014 было сообщено об обнаружении карбапенемаз KPC-типа [8]. После первых описаний карбапенемазы начали необычайно быстро распространяться по всей стране. Так, если в 2014 году в ходе многоцентрового исследования были обнаружены лишь единичные продуценты карбапенемаз NDM- и OXA-48-типа [9], то уже в 2016 г. энтеробактерии, продуцирующие карбапенемазы, выявили более чем в 10 городах Европейской и Азиатской частей России [10].

В последующие годы наблюдали распространение карбапенемаз во всех регионах России, а к настоящему времени этот показатель, вероятно, достиг «плато». Устойчивость к карбапенемам, связанная в основном с продукцией карбапенемаз, среди *K. pneumoniae* в различных стационарах достигает 50%-80%; среди *Acinetobacter* spp. – 90% и выше; *P. aeruginosa* – 50-60%.

Кроме продукции карбапенемаз устойчивость к карбапенемам могут вызывать активный эффлюкс, нарушения

структуры пориновых каналов и пенициллинсвязывающих белков. Перечисленные механизмы ответственны за 10%-20% устойчивости к карбапенемам, при этом уровень устойчивости, как правило, невысокий. Гораздо чаще эти механизмы встречаются у *P. aeruginosa*.

В настоящее время в России доступны пять карбапенемных антибиотиков, несколько различающихся по свойствам: имипенем, меропенем, эртапенем, дорипенем и биапенем. Эртапенем отличается отсутствием активности в отношении неферментирующих бактерий. Имипенем и биапенем несколько активнее в отношении грамположительных бактерий, а меропенем и дорипенем – в отношении грамотрицательных, указанные различия не имеют существенного клинического значения. Важно то, что между карбапенемами нет полной перекрестной резистентности, что связано с различиями в чувствительности к гидролизу отдельными карбапенемами, особенностями диффузии внутрь бактериальных клеток через различные пориновые каналы, а также подверженности активному выведению эффлюксными помпами.

Вопрос о возможности применения карбапенемов для лечения инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз не решен. Прежде всего, речь идет о продуцентах карбапенемаз, в отношении которых минимальная подавляющая концентрация (МПК) карбапенемов ниже клинических критериев чувствительности. Согласно рекомендациям EUCAST, меропенем в максимальных дозах может быть использован для лечения инфекций, вызванных патогенами с МПК до 8.0

мг/мл включительно. Однако клинических данных, подтверждающих эффективность меропенема при инфекциях, вызываемых продуцентами основных карбапенемаз с невысоким МПК, крайне мало. Эффективность других карбапенемов изучена еще меньше. В 2025 году EUCAST предложил дополнять результаты оценки чувствительности к карбапенемам следующим комментарием: при обнаружении карбапенемаз клинический ответ на лечение карбапенемами может быть снижен даже при отсутствии *in vitro* резистентности. Предпочтение следует отдавать другим новым противомикробным препаратам, но при их отсутствии можно рассмотреть возможность применения карбапенемов в максимальной дозе и/или в комбинации со вторым активным препаратом. При осложненных инфекциях следует рассмотреть возможность смены терапии.

Международно принятых критериев чувствительности к биапенему в настоящее время нет. В российских рекомендациях устойчивыми к биапенему рекомендовано считать изоляты при МПК > 2/0 мкг/мл и режиме дозирования 600 мг внутривенно 2 раза в день. При использовании этого критерия клиническую чувствительность к биапенему будут проявлять 40% продуцентов карбапенемаз NDM-типа. Однако в настоящее время проходят испытания режима дозирования биапенема по 1000 мг внутривенно каждые 8 часов, при этом режим критерий устойчивости может быть увеличен до МПК > 4.0 или > 8.0 мкг/мл. В этом случае клинически чувствительными к биапенему будут 60% – 84% изолятов. Среди продуцентов карбапенемаз ОХА-48-типа клиническая чувствительность к имипенему и меропенему составила, соот-

ветственно 62% и 52%. Производители карбапенемаз КРС-типа в 100% случаев были устойчивы ко всем карбапенемам. Скорее всего биапенем более устойчив к гидролизу некоторыми карбапенемазами. Очевидно, что внедрение биапенема позволит существенно расширить возможности терапии тяжёлых инфекций, вызванных производителями карбапенемаз, главным образом, металлокарбапенемаз [41-42].

Важным моментом, резко ограничивающим возможности лечения инфекций, вызванных карбапенем-устойчивыми патогенами, является высокая частота ассоциированной устойчивости к аминогликозидам и фторхинолонам, и рост устойчивости к другим антибиотикам.

Наиболее эффективными средствами лечения инфекций, вызванных производителями карбапенемаз, в настоящее время, рассматриваются бета-лактамы в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз из групп diazobicyclooctanes (цефтазидим/авибактам, азтреонам/авибактам, имипенем/релебактам, сульбактам/дурлобактам) и производных бороновой кислоты (меропенем/ваборбактам), а также конъюгат цефалоспорины и сидерофора (цефидерокол). Из перечисленных антибиотиков в России зарегистрирован только цефтазидим/авибактам, другие препараты могут быть ввезены по разрешению Минздрава¹. Комбинация азтреонам/авибактам может быть получена при использовании цефтазидима/авибактама совместно с азтреонамом, в таком случае цефтазидим является «балластом».

¹ В августе 2025 года в РФ зарегистрирован препарат азтреонам/авибактам.

Исторически у практикующих врачей сложилось представление, что устойчивость к новым антибиотикам развивается через много лет после их внедрения. Однако применительно к перечисленным препаратам эта закономерность не реализуется. Детальный анализ механизмов резистентности к ингибитор-защищенным бета-лактамам и цефидероколу выходит за рамки настоящей работы. Наиболее неблагоприятные тенденции связаны с развитием устойчивости к цефтазидиму/авибактаму, который применяется в клинике с 2017 г, основной механизм – мутации в генах карбапенемаз КРС-типа, приводящие к изменению спектра их гидролитической активности. Число известных вариантов этой карбапенемазы уже превышает 200, и многие из них проявляют устойчивость к цефтазидиму/авибактаму. Другие механизмы резистентности к ингибитор-защищенным бета-лактамам, которые часто встречаются одновременно у одного и того же штамма, включают модификацию пенициллинсвязывающих белков и пориновых каналов, активацию эффлюкса. Устойчивость к цефидероколу может быть также связана с мутациями в генах рецепторов сидерофоров.

Из приведенных фактов следует практически важный вывод о том, что применение наиболее новых, как правило, дорогостоящих антибиотиков без оценки чувствительности к ним чревато серьезными неудачами и дискредитацией препаратов.

В качестве альтернативы новым антибиотикам рассматриваются различные комбинации известных препаратов, таких как полимиксины, тигециклин, фосфомицин. Полимиксины (полимиксин В и колистин) относятся к давно из-

вестным, но до недавних пор почти забытым антибиотикам, их «ренессанс» начался именно на фоне распространения карбапенемаз. Серьезным недостатком полимиксинов является возможность развития резистентности в процессе терапии, а также недавно обнаруженная плазмидная локализация генов резистентности [13], что создает потенциальную угрозу ее быстрого распространения. Несмотря на указанные недостатки, полимиксины и, в частности, высокодозные режимы применения колистина (по 4-5 млн МЕ два раза в сутки) остаются обязательным компонентом схем комбинированной терапии инфекций, вызванных поли- и экстремально резистентными микроорганизмами.

Несмотря на достаточно длительную историю клинического применения, устойчивость к тигециклину среди микроорганизмов порядка *Enterobacterales* по данным международных многоцентровых исследований сохраняется на невысоком уровне (приблизительно 5% – 10%) [11, 12]. В России частота устойчивости среди продуцентов различных карбапенемаз колебалась в пределах 6,7% – 14,8% [10], что позволяет оценивать тигециклин как базовый препарат для лечения соответствующих инфекций.

Устойчивость грамотрицательных бактерий к цефалоспоринам

Вторым по важности, но исторически более ранним и широко распространенным механизмом резистентности как на глобальном уровне, так и в России рассматривают бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). В указанную группу входят многочисленные ферменты классов А, С и D,

их основным свойством является способность разрушать все цефалоспориновые антибиотики. Для продуцентов БЛРС также характерна ассоциированная устойчивость к антибиотикам основных значимых групп (аминогликозидам и фторхинолонам), но сохранение чувствительности к карбапенемам. Первое описание БЛРС относится к 1979 г [14], в России первые БЛРС были описаны в 1998 г [15]. Однако, скорее всего, ранние этапы появления и распространения этих ферментов в России прошли незамеченными, поскольку уже в 1999 г в ОРИТ некоторых стационаров Москвы более 90% клебсиелл демонстрировали устойчивость к цефалоспорином III поколения [16]. Принципиально сходные данные были получены более чем через 10 лет в ходе многоцентрового исследования в 2011 – 2012 гг [9]. Столь широкое распространение БЛРС привело к утрате клинического значения при госпитальных инфекциях важнейших групп антибиотиков: цефалоспоринов, аминогликозидов и фторхинолонов.

К крайне негативной глобальной тенденции следует отнести выход продуцентов БЛРС за пределы стационаров, такие бактерии обнаруживают не только у пациентов с внебольничными инфекциями, но и в окружающей среде. Продуценты БЛРС были обнаружены даже в сточных водах с полярной станции в Антарктиде [17]. Наибольшее практическое значение имеет появление БЛРС среди возбудителей, внебольничных осложненных интраабдоминальных инфекций и инфекций мочевыводящих путей, поскольку требует пересмотра устоявшихся подходов к эмпирической терапии: перехода с цефалоспоринов III – IV поколений на карбапенемы. Рост частоты продуцентов БЛРС среди возбудителей внебольничных инфекций отмечают как в различ-

ных регионах мира [18], так и в России [19]. В Российском пилотном многоцентровом исследовании этиологии и антибиотикорезистентности возбудителей перитонитов установлено, что *E. coli* и *Klebsiella spp.* являлись наиболее частыми возбудителями перитонитов как внебольничной, так и нозокомиальной этиологии. Обобщенные данные свидетельствуют о более высоком уровне антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов возбудителей по сравнению с внебольничными: продукция БЛРС была выявлена у 21% внебольничных и 59% нозокомиальных штаммов.

Несмотря на крайне высокий уровень распространения устойчивости возбудителей госпитальных инфекций к цефалоспорином, фторхинолонам и аминогликозидам и рост этих показателей среди возбудителей внебольничных инфекций, перечисленные антибиотики остаются ведущими по объему потребления в стационарах России. По данным исследования ЭРГИНИ при нозокомиальных инфекциях 42% назначений антибиотиков приходилось на фторхинолоны и цефалоспорины, при частоте устойчивости к этим антибиотикам на уровне 60% – 90% [20].

В стационарах Санкт-Петербурга 80% назначений антибиотиков приходится на цефтриаксон, цефотаксим, цефазолин, ципрофлоксацин и метронидазол, при этом, несмотря на частоту устойчивости к перечисленным антибиотикам на уровне 60% - 80%, не отмечается сколько-нибудь значительного количества случаев неудачи антибактериальной терапии [21]. Даже, если учесть вероятность ошибок при проведении указанных исследований, есть все основания признать, что от 30% до 60% назначений антибиотиков в стационарах абсолютно не обоснованы.

В то же время в 2024 году в России был зарегистрирован препарат цефодизим – цефалоспорин третьего поколения с типичным для антистрептококковых цефалоспоринов спектром активности. В сравнительных исследованиях цефодизим был столь же эффективен, как и другие цефалоспорины третьего поколения [22]. По данным исследований, цефодизим может улучшить функцию клеточного иммунитета и устранить дисбаланс CD4/CD8 и Th1/Th2 в периферической крови у пациентов пожилого возраста с бактериальной пневмонией [23-24]. Место препарата в СКАТ, с учётом его иммунологических свойств, еще предстоит уточнить после получения актуальных данных по применению в России, но очевидно, что он столь же эффективен, как и другие цефалоспорины третьего поколения, и обладает хорошей переносимостью.

Оценивая сложившуюся ситуацию, следует отметить, что избыточное и необоснованное назначение цефалоспоринов и фторхинолонов связано со значительным параллельным ущербом. В ряде исследований выявлена зависимость между предшествующим использованием цефалоспоринов III поколения и риском инфицирования или колонизации БЛРС-продуцирующими энтеробактериями [25, 26, 27, 28]. Предшествующее использование ципрофлоксацина тесно связано с повышением устойчивости *P.aeruginosa* как к самому препарату, так и к имипенему (коэффициент корреляции – 0,89, $p < 0,05$) [29].

Учитывая всё вышесказанное, представляется обоснованным максимальное расширение применения защищенных бета-лактамов широкого спектра – цефепима/сульбактама, цефотаксима/сульбактама, пиперациллина/тазобактама,

так как они в меньшей степени по сравнению с незащищёнными цефалоспоридами и карбапенемами вызывают селекцию устойчивых штаммов, что способствует улучшению микробной экологии в стационаре, и их применение может уменьшить частоту назначений карбапенемов, и значительно снизить риски селекции карбапенеморезистентных грамотрицательных бактерий [43-46].

Метициллинрезистентность

Среди грамположительных бактерий наиболее распространённым и важным механизмом устойчивости однозначно рассматривается метициллинрезистентность стафилококков. В России ситуацию с распространением MRSA, с одной стороны, нельзя оценить в силу отсутствия централизованной системы по сбору данных о циркуляции госпитальных и внегоспитальных патогенов, с другой, имеющиеся исследования показывают крайнюю неравномерность их распространения. Так, частота встречаемости MRSA среди стафилококков может колебаться от 0 до 80% в зависимости от стационара и географического региона [35].

Согласно данным крупнейшего систематического обзора и метаанализа 76 исследований, в которые было включено 24230 пациентов, предшествующее использование антибиотиков повышает риск развития MRSA-инфекции в 1,8 раза ($p < 0,001$), причем относительный риск (ОР) для отдельных классов антибиотиков, таких, как ФХ, гликопептиды и ЦС, составил 3,1, 2,9 и 2,2 соответственно [36].

Анализ потребления АМП с помощью технологии DDD в 8 отделениях хирургического и терапевтического профиля так-

же подтвердил роль предшествующей терапии ципрофлоксацином как фактора риска MRSA-инфекции ($p=0,02$) [37]. Интересны данные о влиянии субингибирующих концентраций фторхинолонов на штаммы MRSA, в результате чего индуцируется продукция фибронектин-связывающих белков, являющихся одним из факторов адгезии возбудителя [38].

Устойчивость *Enterococcus spp.* к гликопептидам. Устойчивость *Enterococcus spp.* (в основном *E.faecium*) к гликопептидам (ванкомицину) в наибольшей степени распространена в Северной Америке, где в ОПИТ частота резистентности среди энтерококков может достигать 50%-80% [39]. В странах Европейского Союза этот показатель колеблется в широких пределах: от 0 до 45% [40]. В России ванкомицинрезистентные энтерококки впервые были описаны в 2010 г [41], в последние годы наблюдается резкий рост частоты их выделения, как в специализированных стационарах, так и отделениях общего профиля.

Устойчивость к оксазолидинонам. Из оксазолидинонов в России доступны линезолид и тедизолид, которые рассматриваются как альтернатива ванкомицину при лечении инфекций, вызванных грамположительными бактериями, в первую очередь, метициллинрезистентными стафилококками и ванкомицинрезистентными энтерококками. Устойчивость к линезолиду, связанная с наличием метилтрансферазы, кодируемой плазмидным геном *cfr* (chloramphenicol-florfenicol resistance), и/или мутациями в генах 23S РНК и рибосомальных белков, описана у *S. aureus*, но встречается редко и в России не известна. Гораздо более серьезную проблему представляет устойчивость к линезо-

лиду коагулазоотрицательных стафилококков и энтерококков. Устойчивые к линезолиду *Staphylococcus epidermidis*, *S. hominis* и *S. haemolyticus* вызывают бактериемию у пожилых пациентов с коморбидностью, что является фактором риска неблагоприятного исхода. Механизмы устойчивости у коагулазонегативных стафилококков такие же, как и у *S. aureus*. У энтерококков кроме мутаций в генах 23S РНК и присутствия гена *cfr* описаны гены *optrA* и *poxtA*, кодирующие белки защиты рибосомы.

Некоторые штаммы коагулазоотрицательных стафилококков могут сохранять чувствительность к тедизолиду, что, наряду с более высокой природной активностью в отношении стафилококков и энтерококков, определяет потенциальное клиническое превосходство тедизолида по сравнению с линезолидом. Кроме того, важно, что риск развития тромбоцитопении при применении тезилолида существенно меньше по сравнению с линезолидом.

Clostridioides difficile. Эксперты CDC в качестве одной из самых серьезных угроз системе здравоохранения рассматривают распространение инфекций, ассоциированных с *C. difficile*. Однако этот микроорганизм не был включен в перечень приоритетных патогенов экспертами ВОЗ. Распространение этих инфекций является наиболее выразительным примером проявлений параллельного ущерба антибиотикотерапии, они развиваются в результате нарушения баланса микробиоты желудочно-кишечного тракта на фоне приема антибиотиков. К сожалению, национальные данные, касающиеся эпидемиологии этого вида инфекций, отсутствуют, хотя зарубежные источники относят антибио-

тикоассоциированную диарею к группе наиболее частых осложнений АБТ у госпитализированных больных [30]. В настоящее время доступны результаты множества исследований, демонстрирующих взаимосвязь между предшествующим использованием цефалоспоринов и развитием антибиотик-ассоциированной диареи [31-33]. Тотальное ограничение использования инъекционных цефалоспоринов III поколения (на 92%) приводит к снижению частоты возникновения подобной диареи в два раза [34].

Роль фторхинолонов в возникновении антибиотикоассоциированной диареи до настоящего времени остается неясной.

Еще недавно считали, что использование фторхинолонов сопровождается относительно низким риском развития такого осложнения, однако исследования последнего времени подтверждают возможную зависимость между применением фторхинолонов и возникновением антибиотик-ассоциированной диареи [31-33]. Так, при исследовании вспышки заболевания было показано, что наряду с цефтриаксоном и клиндамицином использование фторхинолонов является независимым фактором риска диареи (ОШ = 5,4, 4,8 и 2,0 соответственно) [34].

Литература:

1. European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Terminology relating to methods for the determination of susceptibility of bacteria to antimicrobial agents. *Clin Microbiol Infect.* 2000. No6. PP.503-508.

2. Черкашин Е.А., Федорчук В.В., Иванов Д.В., Сидоренко С.В., Тишков В.И. Исследование распространения металло-бета-лактамаз в Российской Федерации. // Вестник Московского университета. – 2006. Серия 2: Химия. – №47(2). – С. 83-86.
3. Shevchenko O, Edelstein M. Epidemic population structure of MBL-producing *Pseudomonas aeruginosa* in Russia.// 47th ICAAC, 2007. – PP.2-1499.
4. Shevchenko, O. V., et al. (2012) "First detection of VIM-4 metallo-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in Russia." // *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012. No18 (7). PP. E214-217.
5. Sukhorukova M., et al. First outbreak of carbapenem-resistant OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in Russia // 22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2012.
6. Агеевец В.А., Партина И.В., Лисицына Е.С., Батыршин И.М., Попенко Л.Н., Шляпников С.А., Ильина Е.Н., Сидоренко С.В. Первое обнаружение металло-бета-лактамазы NDM-типа в многопрофильном стационаре в России. // *Медицинский академический журнал*. – 2012.–№ 12.– С.43-45.
7. Barantsevich E.P., Churkina I.V., Barantsevich N.E., Pelkonen J., Schlyakhto E.V., Woodford N: Emergence of *Klebsiella pneumoniae* producing NDM-1 carbapenemase in Saint Petersburg, Russia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013.No 8.PP.1204-1206.

8. Ageevets V.A., Partina I.V., Lisitsyna E.S., Ilina E.N., Lobzin Y.V., Shlyapnikov S.A., Sidorenko S.V. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia. *Int J Antimicrob Agents*. 2014. No. 44. P.P.152-155.
9. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Тимохова А.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования Марафон в 2011-2012 гг. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014.– № 16.– С.254-265.
10. Агеевец В.А., Лазарева И.В., Ершова Т.А., и соавт. Распространенность и антибактериальная резистентность грамотрицательных бактерий, продуцирующих карбапенемазы в Санкт-Петербурге и некоторых других регионах Российской Федерации. //Антибиотики и химиотерапия. – 2016.–№61. – С.11-12, С.28-38.
11. Sader H.S., Castanheira M., Flamm R.K., Mendes R.E., Farrell D.J., Jones R.N: Tigecycline activity tested against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from 18 European nations: results from the SENTRY surveillance program (2010-2013). *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2015.
12. Kehl S.C., Dowzicky M.J: Global assessment of antimicrobial susceptibility among Gram-negative organisms collected from pediatric patients between 2004 and 2012: results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *J Clin Microbiol*. 2015. No53. PP.1286-1293.

13. Liu Y-Y, Wang Y., Walsh T.R, Yi L-X, Zhang R., Spencer J., Doi Y., Tian G, Dong B., Huang X., et al: Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *The Lancet Infectious Diseases*.– 2016. No16 PP.161–168.
14. Sanders C.C., Sanders W.E. (1979). "Emergence of Resistance to Cefamandole: Possible Role of Cefoxitin-Inducible Beta-Lactamases." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1979. No15 (6). PP. 792-797.
15. Gazouli, M., Sidorenko, S. V., Tzelepi, E., Kozlova, N. S., Gladin, D. P., Tzouveleakis, L. S. (1998). "A plasmid-mediated beta-lactamase conferring resistance to cefotaxime in a *Salmonella typhimurium* clone found in St Petersburg, Russia". *J Antimicrob Chemother*. 1998. No 41(1). PP. 119-121.
16. Сидоренко С.В., Страчунский Л.С., Ахмедова Л.И., Белобородов В.Б., Богомолова Н.С., Большаков Л.В., Дехнич А.В., Карабак В.И., Маликов В.Е., Поликарпова С.В., Руднов В.А., Яковлев В.П., Павлова М.В. Результаты многоцентрового исследования сравнительной активности цефепима и других антибиотиков в отношении возбудителей тяжелых госпитальных инфекций (программа «Micromax»). // Антибиотики. – 1999. – № 11. – С. 7.
17. Hernandez, J., Stedt, J., Bonnedahl, J., Molin, Y., Drobni, M., Calisto-Ulloa, N., et al. (2012). Human-associated extended-spectrum beta-lactamase in the Antarctic. *Appl Environ Microbiol*. 2012. No 78(6). PP 2056-2058.

18. Chow J.W., Satishchandran V., Snyder T.A., et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative gram- negative bacilli isolated from patient with intra-abdominal infections worldwide: the 2002 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trend (SMART). *Surg Infect.* 2005. No.6. PP.439-48.
19. Каменева О.А., Морозова С.Е., Пунченко О.Е., Косякова К.Г., Сидоренко С.В. Этиологическая структура и антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Санкт-Петербурге, 2013-2015 гг. // Антибиотики и химиотерапия. – 2017. Т. 62.
20. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., Басин Е.Е., Елисеева Е.В., Ковеленов С.В, и члены исследовательской группы ЭРГИНИ. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. // Антибиотики и химиотерапия. – 2016.– Т. 61.–№ 5-6. – С. 32-42.
21. Сидоренко С.В., Колбин А.С., Шляпников С.А.и соавт. Фармакоэпидемиологическое исследование использования антибактериальных средств в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга. // Антибиотики и химиотерапия – 2017. – Т.62. – С.17-23. https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/36/36?locale=ru_ru.
22. Barradell LB, Brogden RN. Cefodizime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs.* 1992. Nov. No. 44(5). PP.800-34. – Doi: 10.2165/00003495-199244050-00008. Erratum in: *Drugs* 1993 Jan; 45(1):130. PMID: 1280568.

23. Wang B, Bien R, Wei C, Sun S, Gao P. [Cefodizime increases peripheral blood CD4/CD8 and Th1/Th2 ratios in senile patients with bacterial pneumonia]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2015. Apr. No. 31(4). P.P. 528- Chinese. PMID: 25854575.
24. Wang P, Kan QC, Yu ZJ, Li L, Pan X. Effects of cefodizime on chemokines of liver tissues in mice with immunological hepatic injury. *Chin Med J (Engl)*. – 2011. – Mar. – No.124 (5). – PP.746-50. – PMID: 21518570.
25. Saurina G., Quale J.M., Manikal V.M., et al. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brooklyn, NY: epidemiology and relation to antibiotic usage patterns. *J Antimicrob Chemother*. 2000. No.45. PP. 895-898.
26. Asensio A., Oliver A., Gonzales-Diego P., et al. Outbreak of a multiresistant *K. pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as a risk factor for colonization and infection. *Clin Infect Dis*. 2000. No.30. PP.55-60.
27. Lautenbach E., Patel J.B., Bilker W.B., et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis*. 2001. No32. PP.1162-71.
28. Paterson D.L., Ko W.C., Von Gottberg A., et al. International prospective study of *K. pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med*. 2004. No.140. PP.26-32.
29. Zavascki A.P., Barth A.L., Gaspareto P.B., et al. Risk factors for nosocomial infections due to *Pseudomonas aeruginosa*

- producing metallo-beta-lactamase in two tertiary-care teaching hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2006.No.58.PP.882-885.
30. Johnson S., Gerding D.N. C. difficile-associated diarrhea. *Clin Infect Dis.* 1998.No 26.PP.1027-36.
31. Nelson D.E., Auerbach S.B., Baltch A.L., et al. Epidemic C. difficile-associated diarrhea: role of second- and third-generation cephalosporins. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15:88-94. Golledge C.L., McKenzie T., Riley T.V. Extended spectrum cephalosporins and C. difficile. *J Antimicrob Chemother.* 1989. No 23.PP.929-31.
32. Schwaber M.J., Simhon. A., Block C., et al. Factors associated with nosocomial diarrhea and C. difficile- associated disease on the adult wards of an urban tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000.No.19.PP.9-15.
33. Ludlam H., Brown N., Sule O., et al. An antibiotic policy associated with reduced risk of C. difficile- associated diarrhea. *Age Ageing.* 1999. No 28. PP. 578-80.
34. Гостев В.В., Сидоренко С.В. Метициллинрезистентные золотистые стафилококки: проблема распространения в мире и России. // Фарматека. – 2015.– (6).–С. 30 - 38.
35. Tacconelli E., De Angelis G., Cataldo M.A., et al. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2008. No 61. PP. 26-38.
36. Sarma J.B., Ahmed G.U. Characterisation of methicillin resistant *S. aureus* strains and risk factors for acquisition in a

- teaching hospital in northeast India. *Indian J Med Microbiol.* 2010. No 28. PP.127-9.
37. Bisognano C., Vaudaux P., Rohner P., et al. Introduction of fibronectin-binding proteins and increased adhesion of quinolone-resistant *S. aureus* by subinhibitory levels of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000. No. 44. PP.1428-37.
38. Weiner, L. M., et al. (2016). 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, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016.No. 37(11).PP. 1288-1301.
39. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.
40. Brilliantova, A. N., Kliasova, G. A. Mironova, A. V. et al. Spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in two haematological centres in Russia. *Int J Antimicrob Agents.* 2010. No 35(2).PP. 177-181.
41. Агеевец В. А., Сулян О. С., Авдеева А. А., Чулкова П. С., Гостев В. В., Агеевец И. В., Голикова М. В., Алиева К. Н., Гладин Д. П., Сидоренко С. В. Сравнительная активность карбапенемных антибиотиков в отношении грамотрицательных продуцентов карбапенемаз различных групп. // Антибиотики и химиотерапия.– 2022.– № 67(1-2).– С. 9-15.

42. Яковлев С. В., Суворова М. П. Биापенем: клинко-микробиологическая характеристика и обсуждение места нового карбапенема в лечении тяжёлых инфекций в стационаре. Точка зрения клинических фармакологов.// Антибиотики и химиотерапия. – 2022. – № 67(5-60).– С. 81–91.
43. Суворова М.П., Быков А.О., Яковлев С.В., Сычев И.Н., Мирзахамидова С.С., Бурмистрова Е.Н. Эффективность, безопасность и риск селекции резистентной микрофлоры при лечении тяжелых инфекций в стационаре препаратом с действующими веществами цефепим+сульбактам по сравнению с препаратами карбапенемов. // Анестезиология и реаниматология. – 2020.– №3. – С.59-69.
44. Wareham DW, Momin MHFA, Phee LM, Hornsey M, Standing JF. Cefepime/sulbactam as an enhanced antimicrobial combination therapy for the treatment of MDR Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother.* 2020. Jan 1;75(1):135-139.
45. Karaiskos I, Giamarellou H. Carbapenem-Sparing Strategies for ESBL Producers: When and How. *Antibiotics (Basel).* 2020. Feb 5;9(2):61.
46. Яковлев С.В., Суворова М.П. Цефотаксим/сульбактам: важное пополнение в арсенале ингибиторозащищенных бета-лактамных антибиотиков. //Антибиотики и химиотерапия.– 2019. – №64 (3-4). – С. 71-80.

РАЗДЕЛ 4.

Организационные вопросы реализации программы СКАТ. Роль отдела клинической фармакологии и группы контроля инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи

Для реализации программы СКАТ в стационаре необходимы:

1. Отдел клинической фармакологии.
2. Группа по контролю ИСМП и антибиотикорезистентности (госпитальной эпидемиологии), включающая разных специалистов (начмед, клинический фармаколог, госпитальный эпидемиолог, заведующие ОРИТ, медицинский микробиолог, а при необходимости другие врачи).
3. Современная микробиологическая лаборатория.
4. Документы по рационализации использования АМП и контролю ИСМП/ антибиотикорезистентности, утвержденные главным врачом МО:
 - больничный формуляр антимикробных средств;
 - рекомендации (алгоритмы) по диагностике и антимикробной терапии инфекций;
 - протокол антибиотикопрофилактики инфекций области хирургического вмешательства;
 - рекомендации по профилактике ИСМП (катетер-ас-

социированные ангиогенные инфекции, катетер-ассоциированные мочевые инфекции, НПивл);

- журнал регистрации ИСМП (НПивл, катетер-ассоциированные ангиогенные и мочевые инфекции, инфекция области хирургического вмешательства, антибиотикоассоциированная диарея и псевдомембранозный колит, вызванные *C.difficile*) и носителей штаммов-продуцентов карбапенемаз.

Задачами работы отдела клинической фармакологии и группы по контролю нозокомиальных инфекций являются:

- Регистрация ИСМП (определение методологии и активное выявление) и разработка документа по профилактике.
- Организация мониторинга возбудителей и резистентности.
- Разработка рекомендаций по лечению инфекций (критерии диагноза, выбор антибиотика, дозы, длительность, комбинации, объективные критерии отмены) и их модификация.
- Реализация мероприятий в МО по ограничению доступности антибиотиков.
- Обучение на всех уровнях (врачи, клинические ординаторы, сотрудники кафедр, медицинские сестры) принципам лечения ИСМП и профилактики ИСМП.
- Контроль за выполнением рекомендаций и назначений.
- Консультации по лечению пациентов с тяжелыми инфекционными процессами.

- Анализ потребления антибиотиков в МО.
- Расследование вспышек ИСМП в стационаре.
- Выявление подразделений с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой, формирование и реализация программ по ее улучшению.

Основные подходы к реализации стратегии и тактики использования АМП в стационаре и управлению антибиотикотерапией, а также опыт внедрения этой стратегии приведены в отечественных и зарубежных рекомендациях и ряде научных публикаций [1-11].

Указанные задачи не могут быть эффективно решены без участия службы клинической фармакологии, наделенной административными полномочиями. Отмечена четкая зависимость между качеством назначения АМП, наличием службы клинической фармакологии в ЛПУ и статусом данной службы. Эффективность программ авторизации как компонента системы управления качеством применения АМП является наиболее высокой, чем образовательные программы. Особенно рационально назначение АМП в стационаре, где служба клинической фармакологии активно проводит программы авторизации, что свидетельствует о необходимости делегирования административных полномочий клиническому фармакологу на уровне заместителя главного врача.

Служба клинической фармакологии, наделенная административными полномочиями, способна значительно снизить как прямые неоправданные расходы, связанные с

использованием АМП, так и косвенные, за счет уменьшения продолжительности пребывания пациентов в стационаре (отказ от избыточных инъекций; сокращение продолжительности лечения в связи с уменьшением риска возникновения инфекции в области хирургического вмешательства; повышение приверженности к выполнению стандартов, уменьшение расходов системы ОМС на поликлиническом этапе) [12].

Эффективно работающая служба клинической фармакологии является центральным компонентом системы рационального использования АМП. Деятельность службы клинической фармакологии регламентируется Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 ноября 2012 г. № 575н [13].

«Медицинская помощь населению по профилю «Клиническая фармакология» осуществляется в целях повышения эффективности и безопасности лечения путем консультативного сопровождения лекарственной терапии, назначенной пациенту в соответствии с установленными стандартами медицинской помощи в рамках первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи в виде консультации врача-клинического фармаколога, врачебного консилиума с участием врача – клинического фармаколога».

Рекомендуемые штатные нормативы для медицинского персонала кабинета врача – клинического фармаколога и отделения клинической фармакологии изложены в Приложении 3 к Порядку. Согласно данному Приложению, долж-

ность врача – клинического фармаколога вводится из расчета 1 должность на 250 коек, 1 должность на 500 посещений в смену; медицинского работника со средним медицинским или фармацевтическим образованием – 1 должность на 2 должности врача – клинического фармаколога.

На должность врача назначается специалист, соответствующий квалификационным требованиям к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения, утвержденным приказом Минздравсоцразвития России от 8 октября 2015 г. N 707н (зарегистрирован Минюстом России 9 июля 2009 г. № 14292), по специальности «Клиническая фармакология».

Кроме того, в настоящее время приказом Министерства труда и социальной защиты РФ от 31 июля 2020 г. N 477н утвержден профессиональный стандарт «Врач-клинический фармаколог», в котором, среди прочих трудовых функций, указано консультирование врачей-специалистов и (или) пациентов по вопросам выбора и применения лекарственных препаратов, в частности, по вопросам назначения рациональной эмпирической и этиотропной противомикробной терапии, в том числе при выявлении возбудителей, резистентных к противомикробным лекарственным препаратам, а также мониторинг противомикробной резистентности в медицинской организации и (или) структурном подразделении [14].

Работа отдела клинической фармакологии в лечебном учреждении является неотъемлемой частью системы контроля применения АМП. Клинические фармакологи должны располагать административными полномочиями при использова-

нии АМП. При необходимости возможно создание в структуре отдела должности антимикробного химиотерапевта.

В рамках направления по оптимизации использования в стационаре АМП работа клинического фармаколога (отдела) заключается в следующем:

- консультации по вопросам антимикробной терапии, оптимизация протоколов с учетом особенностей каждого клинического случая;
- организация взаимодействия клинического фармаколога с главным врачом, заместителями главного врача, заведующими отделениями, врачом-эпидемиологом, медицинским микробиологом, заведующим аптекой в вопросах применения АМП;
- организация перманентного мониторинга антибиотикорезистентности в МО и создание паспорта локальной антибиотикорезистентности в каждом отделении стационара;
- участие в регистрации случаев ИСМП;
- разработка, создание и внедрение формуляра АМП с основным и резервным перечнем АМП;
- внедрение программ периоперационной антибиотикопрофилактики и контроль за их выполнением;
- экспертная оценка протоколов антимикробной терапии;
- регистрация нежелательных лекарственных реакций при использовании АМП;

- организация и проведение клинико-экономического анализа применения АМП, в т.ч. ABC/VEN анализа, в целях рационального использования выделяемых финансовых средств;
- участие в организации и проведении образовательных программ по рациональной антимикробной терапии и профилактике инфекций.

Литература:

1. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: Российские национальные рекомендации / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, С.В. Яковлева. – Москва: ООО «Компания БОРГЕС», 2012. – 92 с. [Текст рекомендаций представлен на сайте www.antimicrob.net.].
2. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В.Спичак. М.: Издательство «Пре100-Принт», 2014. – 121 с. [Текст рекомендаций представлен на сайте www.antimicrob.net.].
3. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:159–77.
4. Shlaes DM, Gerding DN, John JF, Jr., et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases

- Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals. *Clinical Infectious Diseases*. 1997, No.25. PP.584–99.
5. Drew RH. Antimicrobial Stewardship Programs: Howto Start and Steer a Successful Program. *J Manag Care Pharm*. 2009. No.15(2)(Suppl).PP.S18-S23.
 6. Pollack LA, Srinivasan A. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs From the Centers for Disease Control and Prevention. *Clinical Infectious Diseases*. 2014.No 59(S3). PP.S97–100.
 7. Nagel JL, Stevenson JG, Eiland III EH, Kaye KS. Demonstrating the Value of Antimicrobial Stewardship Programs to Hospital Administrators. *Clinical Infectious Diseases*. 2014.No59(S3). PP.S146–53.
 8. DePestel DD, Eiland III EH, Lusardi K, et al. Assessing Appropriateness of Antimicrobial Therapy: In the Eye of the Interpreter. *Clinical Infectious Diseases*. 2014. No. 59(S3). PP.S154–61.
 9. Bumpass JB, McDanel PM, DePestel DD, et al. Outcomes and Metrics for Antimicrobial Stewardship: Survey of Physicians and Pharmacists. *Clinical Infectious Diseases* 2014. No.59(S3). PP.S108–11.
 10. Яковлев С.В. Необходимость внедрения в ЛПУ программ сдерживания антибиотикорезистентности. // Здоровье нации.– 2013.– №3 (26). – С. 22-24.
 11. Яковлев С.В., Проценко Д.Н., Шахова Т.В. и соавт. Антибиотикорезистентность в стационаре: контролируем ли

- мы ситуацию? // Антибиотики и химиотерапия. – 2010. – № 55(1-2) – С.50-58.
12. Елисеева Е.В., Гайнуллина Ю.И., Гельцер Б.И. Управление качеством в сфере применения антибактериальных препаратов // Владивосток: Дальнаука, 2010. – 180 с.
 13. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 22 ноября 2010 г. № 1022н, г. Москва, «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Клиническая фармакология».
 14. Приказ Минтруда России от 31.07.2020 N 477н «Об утверждении профессионального стандарта врач-клинический фармаколог».
-

РАЗДЕЛ 5.²

Этапы реализации программы СКАТ

Объем мероприятий СКАТ зависит от уровня антибиотикорезистентности в стационаре, характера потребления АМП и доступных ресурсов лечебного учреждения. Необходимо, чтобы внедрение СКАТ проходило под эгидой повышения качества и безопасности оказания медицинской помощи больным. Основные этапы реализации СКАТ описаны в отечественных и международных рекомендациях [1, 3-4].

К ним относятся:

1. Формирование мультидисциплинарной команды специалистов, которые имеют возможность влиять на принятие решений по вопросам использования АМП. Возглавить группу специалистов должен представитель администрации медицинской организации (например, заместитель главного врача по лечебной работе), обладающий реальными рычагами управления лечебным процессом и признанным авторитетом среди коллег. Ключевыми фигурами в команде являются: врач-клинический фармаколог, врач-медицинский микробиолог, врач-эпидемиолог. Данные специалисты должны иметь полномочия для достижения ожидаемых результатов СКАТ. Члены команды в рамках улучшения качества антимикробной терапии и

² Раздел подготовлен В. Г. Гусаровым, М. Н. Замятиным, Д. А. Камышовой

ограничения распространения полирезистентных микроорганизмов в стационаре взаимодействуют с руководителями профильных отделений, отделом обеспечения медикаментами и расходным материалом, аптекой, отделом технической поддержки МИС и ЛИС.

2. Создание современной микробиологической лаборатории с возможностью определения механизмов устойчивости к АМП является одним из центральных звеньев в реализации СКАТ (см. раздел 11) [5]. Важное значение имеет выстраивание двусторонней связи между профильными специалистами и врачами-медицинскими микробиологами, позволяющей клиницистам оперативно получать информацию о возбудителях и помощь в интерпретации исследований. Отдельное внимание следует уделить составлению СОПов и рекомендаций для медицинских работников по правилам сбора, доставки и хранения биологического материала. Оценку рентабельности микробиологической лаборатории необходимо проводить не изолированно, а с учетом общей эффективности СКАТ в плане снижения экономических затрат на закупку АМП и улучшения качества лечения пациентов с инфекцией.

3. Внедрение стратегии ограничения использования АМП. Существует несколько стратегий, которые могут быть применены одновременно. Наиболее эффективные из них:

А. Преавторизация назначения АМП. При этом варианте ограничительной стратегии каждое назначение антибиотиков с целью лечения согласуется с экспертом по

антимикробной терапии, обладающим актуальными знаниями локальной микробиологии в подразделениях стационара. После назначения антимикробной терапии данный специалист осуществляет контроль адекватности терапии и вносит необходимые коррективы. Для эффективной работы этого механизма нагрузка на 1 специалиста в идеале не должна превышать 20 пациентов, одновременно получающих АМП, однако в реальной практике эти показатели труднодостижимы. Поэтому необходимо внедрять в стационаре информационные технологии – автоматизированные системы принятия врачебных решений (АСПВР) и обеспечить специалистов, осуществляющих контроль за антимикробной терапией, мобильными компьютеризированными системами для быстрого принятия решения в критические моменты применения АМП – оценка ранней эффективности, модификация терапии на основании микробиологических данных, отмена АМП и др.).

В. Проспективный аудит с обратной связью. При внедрении такой стратегии врач имеет возможность самостоятельно инициировать антибиотикотерапию, а после получения результатов микробиологического исследования необходимо согласовать коррекцию лечения со специалистом по АМТ. При наличии информационных решений и оперативном получении информации специалист по АМТ может активно контролировать и корректировать адекватность антибиотикотерапии в каждом конкретном случае.

С. Протокол эмпирической антимикробной терапии. Протокол должен быть основан на данных о локальной антибиотикорезистентности. Для обеспечения

репрезентативности данных необходимо анализировать результаты первичных посевов из очагов инфекции за 6–12 месяцев.

На преаналитическом этапе большую пользу в создании базы данных микроорганизмов могут оказать медицинские и лабораторные информационные системы (МИС, ЛИС), упростить анализ данных позволяет использование бесплатной и общедоступной платформы AMRcloud (<https://amrcloud.net/ru/>) [2]. Схемы эмпирической антимикробной терапии должны быть созданы для наиболее частых локусов инфекции: дыхательные пути и легкие, мочевыводящие пути, кожа и мягкие ткани, брюшная полость, катетер-ассоциированные ангиогенные инфекции. При необходимости следует добавить инфекции другой локализации, актуальные для конкретной МО. Внутри каждой локализации инфекции важно разработать дифференцированные режимы антимикробной терапии с учетом факторов риска наличия полирезистентных возбудителей у пациента (см. Приложения 1-2).

Для включения в схемы терапии выбирают АМП, уровень чувствительности к которым составляет $\geq 80\%$ среди 5 наиболее частых возбудителей инфекции данной локализации. В случае наиболее проблемных возбудителей этот порог может быть ниже. В связи с изменением уровня микробной резистентности протокол подлежит пересмотру каждые 6–12 месяцев.

Протокол должен содержать следующие разделы:

- цели и задачи;
- данные локального микробиологического мониторинга МО за анализируемый период;

- показания к антимикробной терапии согласно национальным и международным рекомендациям;
- действия врача перед назначением антимикробной терапии: стратификация риска резистентных возбудителей и инвазивного микоза у пациента, правила взятия материала для микробиологического исследования;
- дифференцированные схемы эмпирической антимикробной терапии с комментариями по режимам дозирования, кратности и пути введения препаратов;
- действия врача после получения результатов микробиологического исследования: деэскалация, эскалация, оптимизация режима антимикробной терапии и т. д.;
- ситуации, когда участие клинического фармаколога при назначении антимикробной терапии является обязательным: сепсис и септический шок, неэффективность эмпирической антимикробной терапии, выделение полирезистентных возбудителей;
- критерии эффективности и сроки оценки терапии, лечебная тактика при отсутствии эффекта антимикробной терапии;
- рекомендуемая длительность антимикробной терапии, критерии отмены АМП.

Протокол эмпирической антимикробной терапии, помимо бумажного варианта, может быть оформлен в виде наглядного пособия (постера), что значительно облегчает его практическое применение в отделениях стационара (Приложения 2-4).

Возможна частичная интеграция протокола в МИС клиники с созданием программы автоматических напоминаний (или алгоритмов решений) по наиболее частым и возможным для алгоритмизации нозологическим формам (например, внебольничная пневмония, пиелонефрит, инфекционный эндокардит). Удобным инструментом для создания, редактирования и обмена протоколами и алгоритмами терапии является онлайн-платформа AMRnote (<https://amrnote.net/ru/>), позволяющая существенно упростить внедрение СКАТ.

Электронный протокол доступен круглосуточно и ежедневно, вмещает неограниченный объем информации, а также позволяет мгновенно обновить информацию у всех пользователей.

4. Корректировка больничного формуляра АМП. В формуляр должны быть включены все препараты для *периоперационной антибиотикопрофилактики и антимикробной терапии*, что обеспечит эффективное применение протоколов. Кроме того, из больничного формуляра необходимо исключить АМП, обладающие низкой эффективностью, согласно данным локального мониторинга антибиотикорезистентности.

5. Приказ о правилах назначения АМП в отделениях стационара. Протоколы периоперационной антибиотикопрофилактики и эмпирической антимикробной терапии должны быть утверждены приказом руководителя МО, с этого момента они приобретают законную силу, их исполнение является обязательным для всех сотрудников и может быть проконтролировано со стороны администрации МО.

6. Программа инфекционного контроля. В рамках эффективной реализации СКАТ необходимо осуществлять как мероприятия по снижению антибиотикорезистентности, так и меры по контролю распространения поли- и пан-резистентных штаммов нозокомиальных микроорганизмов. Ключевыми моментами являются программа гигиены рук, доступность спиртосодержащих кожных антисептиков, контактная изоляция пациентов с инфекцией/колонизацией полирезистентными возбудителями, эффективная дезинфекция поверхностей (см. раздел 10).

7. Образовательные программы. Проведение образовательных семинаров для целевой аудитории (анестезиологи-реаниматологи, хирурги, терапевты, неврологи и др.), а также персональные консультации специалистов по вопросам рационального применения АМП и контроля распространения антибиотикорезистентности позволяют значительно повысить приверженность к выполнению ключевых принципов СКАТ.

8. Внутренний аудит. Необходим текущий контроль исполнения приказа о правилах назначения АМП в отделениях стационара. Такой контроль может включать в себя анализ причин необоснованной выдачи антибиотиков широкого спектра из аптеки в отделения стационара (клинический фармаколог, заместитель главного врача по лечебной работе), наличие и информативность записей в медицинской документации, касающихся обоснования назначения, смены и отмены АМП (экспертный отдел). Эффективной формой является ретроспективный аудит правильности

проведения антимикробной терапии у 5–10% пациентов, получавших антибиотики. Внутренний аудит, проводимый в соответствии с положениями больничных протоколов, позволяет выявить системные ошибки, устранение которых также ведет к повышению эффективности программы СКАТ.

9. Оценка эффективности программы СКАТ (см. раздел 13). Регулярный анализ критериев эффективности позволяет определить, достигнута ли основная цель СКАТ – контроль антибиотикорезистентности, как изменилось потребление АМП и качество медицинской помощи пациентам с инфекцией. Результаты анализа дают возможность своевременно вносить необходимые коррективы в объем и направленность мероприятий СКАТ.

Литература:

1. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, и др. – Москва: Перо, 2018. – 156 с.
2. Опыт внедрения онлайн-платформы AMRcloud для локального мониторинга антибиотикорезистентности в многопрофильном стационаре / под ред. Л. В. Петрова, А. Ю. Кузьменков, Д. А. Камышова, и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2022. – Т. 24, № 1. – С. 39-46. – DOI 10.36488/смас.2022.1.39-46. – EDN SVDOMA.

3. Core Recommendations for Antifungal Stewardship: A Statement of the Mycoses Study Group Education and Research Consortium / M.D. Johnson, R.E. Lewis, E.S. Dodds Ashley, [et al.]. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020. Vol. 222. Core Recommendations for Antifungal Stewardship. No. Supplement-3. P. S175-S198.
 4. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America / T.F. Barlam, S.E. Cosgrove, L.M. Abbo, et al. *Clinical Infectious Diseases*. 2016. Vol. 62. No 10. P. e51-e77.
 5. Avdic E. The Role of the Microbiology Laboratory in Antimicrobial Stewardship Programs / E. Avdic, K.C. Carroll. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2014. Vol. 28. No 2. PP. 215-235.
-

РАЗДЕЛ 6.

Больничный формуляр антимикробных средств

Под формулярным списком понимают перечень препаратов, носящий ограничительно-рекомендательный характер, утвержденный для применения уполномоченными лицами в конкретной системе здравоохранения. Лекарственное средство включают в формуляр, если: в нем существует клиническая необходимость; его клиническая эффективность научно документирована; в формулярном списке нет препарата, удовлетворяющего ту же потребность; препарат приемлем по соотношению затратность/эффективность.

В составлении формуляра АМП принимают участие члены формулярной комиссии: клинические фармакологи, инфекционисты, клинические микробиологи, заведующие профильными клиническими отделениями.

Формулярный список АМП – документ, содержание которого постоянно уточняется и дополняется. При решении вопроса о включении АМП в формулярный список или его исключении эксперты руководствуются информацией о структуре заболеваемости, особенностях локальной резистентности клинически значимых возбудителей, доказательных данных в отношении наиболее эффективных и безопасных схем антибактериальной терапии. Больничный формуляр антибиотиков периодически пересматривают в зависимости

от локальных данных по антибиотикорезистентности и появления новых антибактериальных препаратов.

Формирование больничного формуляра АМП производится в зависимости от потребностей МО для адекватного лечения и профилактики основных нозологических форм внебольничных и нозокомиальных инфекций и определяется профилем МО и входящих в его состав лечебных отделений. С целью рационального использования включенных в формуляр АМП и сдерживания антибиотикорезистентности необходимо определить авторизацию назначения каждого из АМП. Для этого включенные в формуляр АМП относят к одному из трех ограничительных списков или групп (А, Б, В):

- в группу «А» входят АМП, которые врач может назначить самостоятельно для лечения или профилактики инфекций в соответствии с утвержденными в ЛПУ рекомендациями по терапии и алгоритмами лечения;
- в группу «Б» входят АМП, назначение которых должно быть согласовано с клиническим фармакологом;
- в группу «В» входят резервные АМП, назначение которых должно быть согласовано с клиническим фармакологом (в случае его отсутствия – с заместителем главного врача по профилю) и утверждено ЛКК.

В некоторых многопрофильных стационарах ограничительные перечни АМП могут различаться для некоторых отделений. В частности, для ОРИТ допускается расширение перечня АМП, которые врач может назначить самостоятельно, то есть объединение списков А и Б.

Еще одним немаловажным фактором, определяющим отнесение АМП в одну из трех ограничительных групп, является текущая ситуация с локальной антибиотикорезистентностью. Например, в формулярах большинства стационаров цефалоспорины III поколения отнесены к группе А свободного использования, однако при высоком уровне устойчивости к этим препаратам возбудителей нозокомиальных инфекций, целесообразно эти АМП отнести к группе Б или даже В, по крайней мере при нозокомиальных инфекциях.

В МО, где отсутствуют специалисты по антимикробной терапии – клинические фармакологи, возможно использование упрощенной схемы авторизации использования АМП с отнесением их к одному из двух перечней – А и Б: А – возможность назначения лечащим врачом, Б – необходимость утверждения назначения АМП заместителем главного врача по профилю и ЛКК.

Включение любого АМП в формуляр определяется потребностью стационара, должно быть тщательно обосновано Форумлярной комиссией, а также **определены основные области применения АМП** (внебольничные или нозокомиальные инфекции, локализация инфекции) и профили отделений, в которых он может назначаться. Необходимо подчеркнуть, что федеральные и региональные списки ЖНВЛП носят исключительно рекомендательный характер.

Отсутствие АМП в указанных списках не может быть аргументом для невключения АМП в больничный формуляр, так как любые АМП относятся к жизненноважным

препаратам ввиду потенциальной опасности любых инфекций для жизни и здоровья пациентов. Кроме того, в резерве больничной аптеки должны быть все потенциально необходимые АМП (антибиотики и антифунгальные средства), даже редко используемые, так как при возникновении неотложной ситуации, например, сепсиса, эффективное лечение может быть достигнуто только при неотложном назначении АМП (в первые часы после установления диагноза), что крайне сложно реализовать при отсутствии необходимого препарата в МО и необходимости проведения разовой закупки АМП.

Приведенный перечень оптимальных АМП для больничного формуляра носит рекомендательный характер и может быть основой для формирования списка лечебного учреждения с учетом его специфики и указанных выше аргументов (Приложение 13).

Некоторые АМП не должны включаться в больничный формуляр по причине высокого уровня устойчивости, либо отсутствия доказательной базы эффективности, либо неудовлетворительного профиля безопасности или фармакокинетики (ФК). К таким АМП можно отнести:

- комбинированный препарат ампициллина и оксациллина (низкие дозы, нерациональная комбинация);
- оксациллин, ампициллин и эритромицин для приема внутрь (низкая биодоступность);
- карбенициллин (низкая антисинегнойная активность по сравнению с другими антипсевдомонадными антибиотиками; токсичность);

- цефалотин (по антимикробной активности и ФК уступает цефазолину);
- цефаклор (по антимикробной активности уступает цефуроксим аксетилу и пероральным цефалоспорином III поколения);
- цефамандол (по антимикробной активности уступает другим цефалоспорином);
- налидиксовая кислота, пипемидиевая кислота (рост устойчивости уропатогенных штаммов *E.coli*, в т.ч. внебольничных, лимитирует эффективное использование этого ЛС; использование фторированных хинолонов предпочтительнее также с позиций фармакокинетики);
- сульфаниламиды, хлорамфеникол (в настоящее время в клинической практике есть более эффективные и безопасные АМП); исключение – комбинированный препарат ко-тримоксазол, который необходим в определенных ситуациях (пневмоцистная пневмония, нокардиоз, нетяжелые MRSA инфекции);
- нитроксолин (нет современных данных по антимикробной активности и эффективности);
- фосфомицина трометамол (ЛС имеет только одно зарегистрированное показание – острый неосложненный цистит, поэтому в стационаре не применяется);
- нистатин, леворин (антифунгальные средства, практически не абсорбирующиеся в ЖКТ, не рекомендуются для лечения и профилактики инвазивного кандидоза);

- кетоконазол (низкая и переменная биодоступность при приеме внутрь, не рекомендуется для лечения и профилактики инвазивного кандидоза);
 - амантадин, римантадин (высокая устойчивость вируса гриппа А, не рекомендуются для лечения и профилактики сезонного гриппа).
-

РАЗДЕЛ 7.

Стратегические и тактические вопросы рационализации применения АМП с профилактической и лечебной целью

В современных условиях широкого распространения в стационарах антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов наблюдается закономерное снижение клинической эффективности большинства АМП при лечении нозокомиальных инфекций. В этой связи крайне важно строго соблюдать стратегические принципы рационального использования АМП в стационаре, которые заключаются в разработке правил (алгоритмов) назначения антибиотиков и реализации мероприятий, направленных на уменьшение нерационального использования АМП. Все это имеет важнейшее значение в глобальной стратегии стационаров по сдерживанию антибиотикорезистентности, которая во многом является ятрогенной проблемой и прямо связана с частотой назначений антибиотиков и структурой их потребления.

7.1. Принципы рационального применения АМП в стационаре

Учитывая объективные сложности лечения нозокомиальных инфекций (тяжесть состояния пациентов, сопутствующие заболевания, часто полимикробный характер инфекции, возможность выделения при нозокомиальных

инфекциях возбудителей с множественной устойчивостью к антибактериальным средствам), необходимо соблюдать следующие принципы рационального применения антибиотиков в стационаре:

1. Антибактериальную терапию следует начинать неотложно после диагностики инфекции до получения результатов микробиологического исследования. При сепсисе адекватный АМП должен быть введен в течение первых трех часов после установления диагноза (при септическом шоке - в течение первого часа), сразу после взятия материала для микробиологического исследования (кровь и другой биологический материал, полученный из локусов, максимально приближенных к предполагаемому очагу инфекции, желательным инвазивным способом).

2. Выбор стартового эмпирического режима терапии должен быть регламентирован с учетом вероятного спектра возбудителей (в зависимости от локализации очага инфекции) и их возможной устойчивости (данные локального мониторинга антибиотикорезистентности в МО). При некоторых локализациях очага инфекции необходимо учитывать фармакокинетику антибиотиков, т.е. способность проникать и накапливаться в различных тканях и жидкостях организма (СМЖ, моча, желчь, кость, клапаны сердца и др.).

3. При тяжелых инфекциях принципиально важно назначение уже на первом этапе лечения адекватного режима антибактериальной терапии, что подразумевает применение эмпирической терапии с максимально полным охватом всех потенциальных возбудителей инфекции данной

локализации и учетом возможной антибиотикорезистентности. Этот принцип максимальной стартовой эмпирической терапии (деэскалационной) особенно необходим при лечении сепсиса и септического шока, так как установлено, что в случае неадекватной стартовой терапии достоверно увеличивается риск летального исхода [1-4]. В случае неадекватного выбора стартовой эмпирической терапии НПивл и сепсиса риск летального исхода увеличивается в 2,5-3 раза.

4. Первоначальную оценку эффективности терапии следует проводить в течение 48-72 часов после начала лечения, ориентируясь на динамику симптомов. Если в эти сроки не наблюдается положительного эффекта, то режим антимикробной терапии следует скорректировать. В более ранние сроки после назначения антибиотика (12-24 ч) оценить эффективность терапии затруднительно, так как максимальное бактерицидное действие препарата (киллинг бактерий) развивается, как правило, через 24-48 ч после начала лечения.

5. Оценка необходимости коррекции режима антимикробной терапии должна проводиться на основании полученных промежуточных (микроскопия с окраской по Граму, идентификация возбудителя) и окончательных (фенотипическое определение чувствительности возбудителя к антибиотикам) результатов микробиологического исследования. Полезным в части применения таргетных режимов антимикробной терапии является применение молекулярно-биологических методов исследования нативного биоматериала из очага инфекции (ПЦР в режиме реального времени, мультиплексная ПЦР) с определением продукции бета-лактамаз и вида микроорганизма. Получение данных ПЦР нативного

биоматериала возможно через несколько часов от момента его взятия и позволяет оптимально скорректировать схему лечения задолго до получения данных классического микробиологического исследования.

6. Во время применения АМП необходимо ежедневно контролировать состояние пациента с целью оценки клинической эффективности лечения, регистрации возможных нежелательных реакций и определения оптимальной продолжительности терапии; в этой связи, наряду с традиционными клиническими и лабораторными показателями ССВР, следует мониторировать маркеры бактериального воспаления (прокальцитонин, С-реактивный белок) и оценивать в динамике суррогатные показатели, такие как SOFA .

7. Профилактическое применение антибиотиков в послеоперационном периоде (при отсутствии клинических признаков инфекции) или с целью профилактики других нозокомиальных инфекций в большинстве случаев следует признать нерациональным и нежелательным (раздел 9).

8. Введение антибиотиков следует осуществлять в соответствии с официальными инструкциями. Основные пути введения – внутривенный, внутримышечный, пероральный, для некоторых антибиотиков – ингаляционный. Другие пути введения (интраартериальный, эндолимфатический, внутрибрюшинный, в рану) не имеют доказанных преимуществ по сравнению с традиционными, не изучены на безопасность и не разрешены к применению.

Выбор антибактериального препарата может осуществляться на основании установленной этиологии инфекции

и уточненной чувствительности возбудителя к антибиотикам – такую терапию определяют как целенаправленную или этиотропную.

В других ситуациях, когда возбудитель неизвестен, препарат назначают эмпирически. В последнем случае при выборе антибиотика учитывают вероятный спектр микроорганизмов, вызывающих инфекцию определенной локализации, и основные тенденции антибиотикорезистентности наиболее вероятных возбудителей.

Понятно, что в клинической практике наиболее часто врач вынужден назначать антибактериальный препарат эмпирически, до уточнения этиологии заболевания.

Под адекватной эмпирической антибактериальной терапией следует понимать, что:

- выбранный режим антимикробной терапии охватывает максимально возможное число потенциальных возбудителей инфекции;
- при выборе антибактериального препарата следует учитывать риск инфицирования полирезистентными возбудителями;
- антибиотик назначен в адекватной дозе с учетом вероятного (или документированного) возбудителя и локализации инфекции, а также особенностей фармакокинетики АМП при сепсисе;
- режим антибактериальной терапии не должен способствовать селекции в отделении резистентных штаммов бактерий.

7.2. Мероприятия по ограничению применения АМП в стационаре

Различные проспективные и ретроспективные эпидемиологические исследования показывают, что нерациональное использование АМП в стационаре достигает 40 - 70% (назначение не по показаниям или неадекватное применение), причем внедрение программ по рациональному применению АМП в стационарах существенно улучшает эти показатели [5-7].

Прежде всего, необходимо выделить мероприятия, направленные на уменьшение использования АМП в стационаре в целом:

- **Административные ограничения отпуска антибиотиков;** с этой целью можно использовать в стационаре бланки заказов на получение АМП в аптеке с указанием диагноза инфекции или обязательное письменное обоснование показания для назначения АМП в истории болезни.
- **Локальный микробиологический мониторинг.** Анализ микробиологических данных (каждые 6 или 12 мес.) и на основании этого коррекция рекомендаций (протокола) по эмпирической антибактериальной терапии инфекций в отделении/стационаре – важный компонент в рационализации использования АМП в стационаре для достижения адекватности лечения и ограничения распространения антибиотикорезистентных штаммов.

- **Ограничение комбинированного назначения АМП**, которое должно быть строго регламентировано в рекомендациях по терапии инфекций (раздел 7.4.4.). Особенно следует обратить внимание на широко распространенную необоснованную практику назначения аминогликозидов с бета-лактамами антибиотиками, метронидазола с карбапенемами или ингибитор-защищенными бета-лактамами, которые сами обладают антианаэробной активностью, или антифунгальных средств при проведении антибиотикотерапии.
- **Внедрение деэскалационного подхода** к назначению АМП при тяжелых инфекциях. Замена антибиотика широкого спектра на препарат с более узким спектром или замена комбинированной терапии на монотерапию после получения результатов бактериологического исследования способствует ослаблению антибиотического прессинга и снижению риска селекции полирезистентных микроорганизмов.
- **Ограничение продолжительности антибактериальной терапии.** Необходимо проводить ежедневный мониторинг эффективности лечения и оценку возможности прекращения терапии. С этой целью целесообразно использовать критерии достаточности антибактериальной терапии, как клинические, так и лабораторные (разделы 7.4.5. и 7.4.6.). В большинстве клинических ситуаций обосновано применение АМП в течение 7-8 суток, а при адекватно санированном очаге инфекции эти сроки могут быть меньше.

- **Административные ограничения профилактического использования антибиотиков.** В настоящее время доказана эффективность короткой периоперационной антибиотикопрофилактики инфекций области хирургического вмешательства, причем в большинстве случаев достаточно однократного введения антибиотика за 30 минут до кожного разреза. Пролонгирование антибиотикопрофилактики свыше 24 часов в послеоперационном периоде является нерациональным (раздел 9).
- **Исключение назначения АМП при неинфекционном диагнозе.** Лихорадка и лейкоцитоз могут возникать не только при бактериальной инфекции, поэтому назначение АМП без тщательного обследования пациентов и уточнения природы системной воспалительной реакции нецелесообразно. Следует помнить, что такие диагнозы как «застойная пневмония» и «инфарктная пневмония» не подразумевают инфекционную этиологию; также при бессимптомной бактериурии в большинстве случаев не показано назначение АМП. Выделение грибов рода *Candida* из нестерильных локусов в большинстве случаев является колонизацией и не требует проведения антифунгальной терапии.
- **Консультация клинического фармаколога** во время лечения является важнейшим звеном в уменьшении необоснованного и неадекватного применения АМП. Целесообразно в зависимости от профиля ЛПУ и его возможностей административно установить, в каких

ситуациях обязательна консультация клинического фармаколога для определения дальнейшей тактики ведения пациента. Это могут быть следующие клинические ситуации:

- неэффективность антимикробной терапии 1-й линии (эмпирической, целенаправленной);
 - жизнеугрожающие или проблемные для лечения инфекции (сепсис, септический шок, инфекционный эндокардит, остеомиелит, имплант-ассоциированная инфекция);
 - выделение у пациента полирезистентных микроорганизмов (например, энтеробактерии и ацинетобактеры, устойчивые к карбапенемам, MRSA из крови, ванкомицинрезистентный энтерококк, *Candida spp.*, устойчивые к флуконазолу);
 - необходимость продления сроков терапии сверх установленных для данной нозологии (например, внебольничная пневмония или пиелонефрит более 7 дней, перитонит более 10 дней и др.);
 - развитие серьезных нежелательных реакций на АМП (например, антибиотик-ассоциированная кластридиальная диарея, острый гепатит, острая почечная недостаточность, удлинение интервала QT на ЭКГ и желудочковые нарушения ритма).
- **Контроль (аудит) за назначением АМП и соблюдением рекомендаций** по терапии и профилактике

(выборочная проверка историй болезни во время пребывания пациента в стационаре, выписанных пациентов).

- **Раздельное обучение** на всех уровнях вопросам диагностики и профилактики инфекций, рациональной антимикробной терапии: врачи (заведующие отделением, ординаторы, интерны); сотрудники кафедр; медсестры.

7.3. Мероприятия, направленные на ограничение использования отдельных классов АМП

Формулярный список. Предназначен для ограничения доступности отдельных групп АМП (раздел 6).

Рекомендации по антимикробной терапии инфекций. Административное ограничение использования отдельных групп АМП направлено на снижение риска селекции резистентных штаммов. Так, например, выявлена прямая зависимость между частотой использования цефалоспоринов III поколения и распространением в отделении энтеробактерий (*E.coli*, *Klebsiella* spp.), продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и устойчивых ко всем цефалоспорином и некоторым другим классам антибиотиков [8-9]. В то же время ограничение использования цефалоспоринов III поколения для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций и замещение их пиперациллином/тазобактамом или имипенемом способствовало снижению частоты выделения БЛРС-продуцентов [10-11]. Использование эртапенема, в отличие от цефалоспоринов

III поколения, не сопровождается селекцией БЛРС-продуцирующих энтеробактерий [12]. Фактором риска селекции полирезистентной синегнойной палочки является широкое применение фторхинолонов и антисинегнойных карбапенемов [13]. Уменьшение использования этих групп антибиотиков, а также замена антисинегнойных карбапенемов (имипенем, меропенем, дорипенем) на эртапенем приводит к снижению частоты выделения полирезистентной *P. aeruginosa* и восстановлению ее чувствительности к имипенему и другим антибиотикам [14-16].

7.4. Тактические вопросы рационального применения АМП

7.4.1 Обоснование назначения антибактериальных и антифунгальных средств

Показанием для назначения АМП является документированная или предполагаемая бактериальная или грибковая инфекция. Наличие отдельных симптомов системной воспалительной реакции (лихорадка, лейкоцитоз, нейтрофилез, увеличение СОЭ) не всегда является отражением бактериального воспаления и не во всех случаях требует обязательного назначения АМП, также как и выделение условно-патогенных микроорганизмов из нестерильных локусов не всегда означает инфекционный процесс и требует оценки их клинической значимости.

При решении вопроса о характере системной воспалительной реакции и целесообразности назначения антибиотика рекомендуют исследовать уровень в крови

биохимических маркеров воспаления – прокальцитонина и С-реактивного белка, причем первый характеризуется высокой специфичностью, второй – высокой чувствительностью в диагностике бактериальной инфекции.

При решении вопроса о целесообразности назначения АМП необходимо эту концепцию сформулировать в истории болезни.

Риск развития инвазивного микоза у пациентов без специфических факторов риска (нейтропении на фоне применения цитостатиков, трансплантации кроветворных стволовых клеток или органов и пр.) невысок, поэтому рутинная первичная антифунгальная профилактика не рекомендуется. Пациентам с недавней абдоминальной хирургией и рецидивирующими желудочно-кишечными перфорациями или несостоятельностью анастомозов рекомендуется профилактика флуконазолом с нагрузочной дозой 12 мг/кг с последующей дозой 6 мг/кг один раз в день. Если пациенты недавно получали лечение азолами или если в больнице преобладают *Candida* spp, устойчивые к азолам, можно рассмотреть профилактику эхинокандином.

Назначение для профилактики инвазивного микоза неадсорбируемых полиеновых антибиотиков (нистатина, натамицина и др.) неэффективно и нецелесообразно, как и применение флуконазола в суточной дозе менее 400 мг.

Эмпирическое назначение противогрибковых препаратов (эхинокандинов или липосомального АмВ) рекомендовано при рефрактерной к антибактериальным препаратам лихорадке у больных с нейтропенией. У больных без нейтропении показанием для эмпирической антифунгальной

терапии (эхинокандины: анидулафунгин, каспофунгин или микафунгин; триазолы: флуконазол, если его не применяли профилактически, вориконазол) является состояние септического шока.

Сравнительных данных, подтверждающих использование конкретных противогрибковых препаратов для эмпирического лечения, обусловленного лихорадкой, нет. Поэтому выбор препарата должен основываться на соображениях, изложенных для лечения кандидемии первой линии. Эхинокандин следует использовать в качестве эмпирического лечения в качестве основного лечения кандидемии, при сочетании следующих признаков:

- лихорадка неясной этиологии продолжительностью более 96 часов, отсутствие эффекта от предположительно адекватной антибактериальной терапии;
- распространенная (с поражением 2 и более несвязанных между собой локусов) колонизация *Candida spp.*;
- наличие двух и больше факторов риска развития инвазивного кандидоза (в/в катетер, хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, полное парентеральное питание, применение глюкокортикоидов или иммуносупрессантов, гемодиализ).

Выделение *Candida spp.* и других возбудителей инвазивных микозов из стерильных в норме локусов (кровь, ликвор, биоптат и пр.) является показанием для обязательного назначения системных противогрибковых средств. В случае инвазивного кандидоза проводят целенаправленную

антифунгальную терапию эхинокандинами (каспофунгин, анидулафунгин и микафунгин), триазолами (флуконазол, вориконазол); последние можно назначать только в случае выделения *Candida albicans* при стабильном состоянии пациента. При выделении *Candida* spp. у нестабильного пациента препаратами выбора являются эхинокандины. Парентеральные полиеновые антибиотики (липидные формы АмВ) или вориконазол назначают при фунгемии, обусловленной редкими дрожжами (*Trichosporon* spp., *Mallassezia* spp. и пр.) или плесеньями (*Fusarium* spp. и пр.).

7.4.2. Рекомендации по дозированию АМП

Основные режимы дозирования АМП указаны в инструкции по медицинскому применению. В данном документе рекомендованные дозы антибиотика были рассчитаны на основании фармакокинетики и фармакодинамики для чувствительных к антибиотику микроорганизмов. Со временем происходит закономерный процесс снижения чувствительности микроорганизмов к АМП (что отражается в увеличении МПК) и появления устойчивых штаммов, однако рекомендованный режим дозирования не претерпевает коррекции в инструкции.

При повышении МПК микроорганизмов для поддержания клинического эффекта антибиотика на прежнем уровне необходимо увеличить его концентрацию в крови (для антибиотиков с концентрационно-зависимым антимикробным действием) или увеличить кратность его введения (для антибиотиков с время-зависимым действием).

Это объясняет сложившуюся практику назначения некоторых АМП в дозах, превышающих рекомендуемые в медицинской инструкции. Например, у пациентов с тяжелыми MRSA-инфекциями (сепсис, пневмония), которым целесообразно увеличение дозы ванкомицина (нагрузочная доза 25–30 мг/кг, затем 15–20 мг/кг с интервалом 8–12) рационально будет использовать дозировку 750 мг в нагрузочной дозе 3 флакона, поддерживающая доза 2 флакона с интервалом 8–12 часов [17].

В настоящее время обоснованным является назначение оксациллина в дозе 8–12 г в сутки и цефазолина в дозе 6–8 г в сутки для лечения стафилококкового сепсиса, и ампициллина в дозе 12 г в сутки – для лечения энтерококкового сепсиса. Для лечения тяжелых инфекций возможно (и целесообразно) увеличение суточной дозы ванкомицина до 3–4 г; следует помнить, что максимально разрешенная по инструкции суточная доза даптомицина составляет 6 мг/кг, хотя в отдельных публикациях имеются данные о применении препарата при ангиогенных инфекциях в более высоких дозах – 8–10 мг/кг [7]. Также в научной литературе и клинических рекомендациях можно встретить рекомендации о применении тигециклина в более высокой (по сравнению с разрешенной в инструкции) суточной дозе – 200 мг при лечении инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями и ацинетобактером.

Более адекватный эффект аминогликозидов прогнозируется при применении гентамицина в дозе 5-7 мг/кг в сутки и амикацина – 20 мг/кг в сутки. Аминогликозиды

характеризуются концентрационно-зависимым киллингом, поэтому целесообразно суточную дозу аминогликозида вводить внутривенно однократно в виде болюса.

Антимикробное действие бета-лактамов является концентрационно-независимым и определяется временем сохранения терапевтических концентраций антибиотика (выше МПК) в течение интервала дозирования.

Например, использование пиперациллина/тазобактама в дозировке 3 г+0,75 г позволяет увеличить кратность введения и эффективность терапии, соответственно [18].

Поэтому при необходимости увеличения суточной дозы бета-лактама целесообразно увеличивать кратность введения препарата, а не величину разовой дозы. Оптимизация фармакодинамических показателей достигается также при продленной инфузии бета-лактамов. Не для всех бета-лактамов имеются указания о введении в виде продленных инфузий, однако фармакодинамические и клинические исследования документируют преимущество такого введения антибиотиков при лечении инфекций, особенно вызванных полирезистентными микроорганизмами.

У пациентов с сепсисом и септическим шоком с целью компенсации увеличенного объема распределения, для гидрофильных препаратов (бета-лактамы, аминогликозиды, полимиксины, гликопептиды) необходимо использование нагрузочной дозы. Нагрузочная доза – это максимальная разовая доза антибактериального препарата. Нагрузочная доза вводится в виде короткой инфузии 30 – 60 минут,

после чего сразу начинают продленную инфузию антибиотика. При лечении тяжелых инфекций целесообразно бета-лактамы вводить внутривенно в виде продленной инфузии. По времени продленная инфузия делится на расширенную инфузию от 3 до 24 часов и непрерывную инфузию 24 ч [21].

При лечении тяжелых инфекций целесообразно бета-лактамы вводить внутривенно в течение 2-3 часовой инфузии. Продленные инфузии разрешены в инструкции по медицинскому применению дорипенема (4-х часовая инфузия), меропенема (3-х часовая инфузия), биापенема (1-часовая инфузия), цефепима/сульбактама (3-х часовая инфузия), цефтазидима/авибактама (2-х часовая инфузия), цефтолозан/тазобактама (1-часовая инфузия), цефтаролина (1-часовая инфузия), цефтобипрола (1-часовая инфузия). Однако имеются клинические данные, свидетельствующие об эффективности такого введения и других бета-лактамов – цефтазидима, цефепима, пиперациллин/тазобактама.

Более длительные инфузии (свыше 3 ч) нежелательны из-за возможной нестабильности антибиотика в инфузионном растворе. При проведении продленных инфузий следует принимать во внимание стабильность антибиотика в инфузионном растворе. Наиболее стабильны в растворе пенициллины и монобактамы, менее стабильны цефалоспорины > карбапенемы. Бета-лактамы более стабильны в растворе при использовании в качестве растворителя 0,9% раствора NaCl по сравнению с 5% глюкозой [22].

7.4.3. Путь введения АМП

Антибиотики следует вводить в соответствии с официальной инструкцией. Основные пути введения – внутривенный, внутримышечный, пероральный. Другие пути введения (интраартериальный, эндолимфатический, внутрибрюшинный и др.), не имеют доказанных преимуществ по сравнению с традиционными и не должны применяться.

В последние годы также появляются данные об ингаляционном пути введения некоторых АМП, в частности аминогликозидов (тобрамицин, амикацин) и полимиксина Е (колистин, колестиметат натрия). Несмотря на теоретические преимущества подобного подхода (доставка антибиотика к очагу инфекции), клинические исследования свидетельствуют о невысокой эффективности ингаляционных антибиотиков в режиме монотерапии при НПивл.

В настоящее время обоснованными являются рекомендации о целесообразности комбинированного применения ингаляционного тобрамицина или полимиксина Е с парентеральными АМП при лечении НПивл, вызванной полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами. Ингаляционные антибиотики в режиме монотерапии могут быть назначены либо в случае вентилятор-ассоциированного трахеобронхита или при долечивании разрешающейся НПивл с целью эрадикации полирезистентных микроорганизмов.

Некоторые антибиотики применяются исключительно местно для лечения инфекций кожи и мягких тканей,

инфицированных ожоговых ран, трофических язв, пролежней. К таким антибиотикам относятся диоксидин (мазь, 0,5 и 1% раствор), бацитрацин, фузидовая кислота, мупироцин, хлорамфеникол (мазь). Наиболее хорошо изучен отечественный препарат диоксидин, который в виде 0,5 или 1% раствора применяется не только для лечения поверхностных и глубоких ран различной локализации трофических язв, но и может применяться в виде внутрисполостного введения при лечении эмпиемы плевры, абсцессов, перитонита, цистита, флегмоны мягких тканей.

Некоторые антибиотики для местного применения (грамицидин С, тиамфеникол) могут назначаться при инфекциях верхних дыхательных путей и ЛОР органов, инфекциях полости рта, либо в сочетании с системными антибиотиками, либо в монотерапии, когда применение системных антибиотиков не обосновано (например, острый тонзиллит при исключении стрептококковой этиологии).

Выбор пути введения АМП определяется тяжестью состояния пациента, фармакокинетическими и фармакодинамическими особенностями препарата. При нетяжелых инфекциях возможно пероральное назначение антибиотика. При тяжелом течении заболевания пациенты должны получать АМП внутривенно. В дальнейшем у пациентов с клинической эффективностью терапии (при достижении стабильного состояния и нормализации функции ЖКТ) возможно продолжение лечения пероральными лекарственными формами препаратов, обладающих хорошей биодоступностью – так называемая ступенчатая терапия.

7.4.4. Комбинированное назначение АМП

Доказательных данных о преимуществе комбинированной антибактериальной терапии по сравнению с монотерапией при большинстве инфекций, не получено (исключение – тяжелая внебольничная пневмония, септический шок). Следовательно, рутинное использование комбинированных режимов антибактериальной терапии является необоснованным.

Комбинированное назначение АМП оправдано в тех ситуациях, когда один из вероятных возбудителей определенно не будет чувствителен к рекомендованному режиму терапии (например, MRSA или *E.faecium* к бета-лактамам или фторхинолонам). В этом случае при риске MRSA целесообразно добавление ванкомицина или линезолида или тедизолида или даптомицина к бета-лактамному антибиотику, или использование цефтаролина или цефтобипрола. В случае выделения *E.faecium* целесообразно к бета-лактаму добавить линезолид или тедизолид или ванкомицин.

Риск летальности меньше при комбинированной антибактериальной терапии в случае выделения штаммов грамотрицательных бактерий (*Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp.), устойчивых к карбапенемам. Следует помнить, что в случае карбапенем-резистентных энтеробактерий или *Acinetobacter* spp. тигециклин или полимиксин необходимо обязательно комбинировать друг с другом или другими АМП (аминогликозид, карбапенем, фосфомицин и др.); В систематическом обзоре показано [23], что наименьшая летальность при инфекциях, вызванных карбапенемрезистентными энтеробактериями, наблюдается при комбинированном

режиме терапии 2-3 антибиотиков, с включением карбапенема. Возможность монотерапии при лечении инфекций, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями, показана только для нового антибиотика цефтазидим/авибактама, но только в случае сериновых карбапенемаз – КРС или ОХА-48. Вероятно, комбинация антисинегнойного цефалоспорина с аминогликозидом оправдана при лечении инфекций, вызванных *P.aeruginosa* из-за снижения риска формирования устойчивости.

Комбинированная терапия будет обоснована в случае смешанных аэробно-анаэробных инфекций (интраабдоминальных или малого таза), когда необходимо добавление метронидазола к антибиотикам, не обладающим антианаэробной активностью (аминогликозиды, цефалоспорины, большинство фторхинолонов).

Распространенная практика комбинированного назначения метронидазола с карбапенемами или ингибиторозащищенными бета-лактамами не имеет смысла, так как указанные АМП сами обладают высокой активностью против анаэробов.

Традиционно комбинированные режимы антибактериальной терапии используются в определенных ситуациях, в большей степени для предотвращения формирования устойчивости возбудителя к антибиотику (туберкулез, эрадикация *H.pylori*). У больных с иммунологическими нарушениями, нейтропенией, получающих цитостатическую терапию целесообразно коллегиально обсуждать вопрос о комбинации антибактериальных препаратов и антимикотиков.

7.4.5. Критерии и сроки оценки эффективности антибактериальной терапии

Первоначальную оценку эффективности лечения следует проводить в сроки от 48 до 72 ч после начала антибактериальной терапии, ориентируясь на динамику проявлений синдрома системной воспалительной реакции. До этого времени стартовую эмпирическую терапию менять не следует. Исключение составляют случаи быстро прогрессирующего ухудшения состояния пациента или получение результатов микробиологического исследования, требующих коррекции антибактериальной терапии.

У тяжелых пациентов, находящихся в ОРИТ, бывает сложно оценить эффективность антибактериальной терапии только по клиническим симптомам; в таких ситуациях оценку динамики инфекционного процесса проводят по динамике суррогатных показателей: индекса оксигенации (PaO_2/FiO_2), выраженности полиорганной недостаточности, интегральные шкалы оценки состояния пациента (SOFA, MODS). В качестве информативных показателей адекватности антибактериальной терапии могут быть использованы количественные значения прокальцитонина и С-реактивного белка (с учетом неспецифичности последнего).

Коррекцию эмпирического режима антибактериальной терапии следует проводить через 48–72 ч после начала лечения при отсутствии клинического улучшения и/или выделения резистентного к проводимой терапии возбудителя.

В некоторых клинических ситуациях может наблюдаться более медленное наступление клинического

эффекта антибиотиков (к 5-7-му дню); обычно это наблюдается при локализации инфекции в «труднодоступных» для антибиотика локусах, таких как клапаны сердца, импланты, кость, или в случае малочувствительных к антибиотику возбудителей.

7.4.6. Продолжительность антибактериальной терапии, критерии прекращения лечения

Окончательную оценку эффективности антибактериальной терапии инфекций и решение об ее достаточности выносят на основании комплексной оценки динамики клинических и лабораторных показателей.

В качестве обоснования прекращения антибактериальной терапии могут быть использованы следующие критерии ее достаточности:

- нормализация температуры (максимальная температура менее 37,5°C);
- положительная динамика основных симптомов инфекции;
- положительная динамика основных лабораторных показателей (снижение лейкоцитоза, нейтрофилиза, уменьшение сдвига лейкоцитарной формулы влево);
- эрадикация возбудителя из крови или других стерильных локусов, уменьшение количества бактерий в нестерильном локусе (трахеальный аспират, материал из раны, моча);
- отсутствие полиорганной недостаточности, связанной с инфекцией;

- восстановление функции ЖКТ при хирургических абдоминальных инфекциях.

Важную информацию о целесообразности отмены АМП можно получить при исследовании в динамике концентраций прокальцитонина и С-реактивного белка (с учетом неспецифичности последнего). Нормализация уровня этих показателей (СРБ < 24 мг/л, прокальцитонина < 0,5 нг/мл) или снижение прокальцитонина более 90% от исходной величины являются веским аргументом в пользу прекращения антибактериальной терапии.

Следует подчеркнуть, что сохранение отдельных симптомов и признаков инфекции (субфебрильная лихорадка, умеренный лейкоцитоз без сдвига, повышение СОЭ), небольшое количество гнойного трахеального секрета и/или остаточная инфильтрация на рентгенограмме при нозокомиальной пневмонии, наличие дренажей в брюшной полости или катетера в мочевых путях не могут служить безусловным обоснованием продолжения антибактериальной терапии или ее замены. Также не является обоснованием продолжения или смены антибактериальной терапии персистенция первоначального возбудителя в малом количестве (10^2 - 10^3 КОЕ/ мл) в нестерильном локусе или выделение из нестерильного локуса нового микроорганизма при отсутствии клинических признаков инфекции.

В большинстве клинических ситуаций обосновано применение АМП в течение 7-8 суток, а при адекватно санированном очаге инфекции эти сроки могут быть меньше. Более длительные сроки антибактериальной терапии можно обсуждать в следующих клинических ситуациях:

- инфекции, вызванные *S.aureus* с бактериемией – минимальная продолжительность антистафилококковой терапии составляет 14 суток;
- НПивл, вызванная *P.aeruginosa* – обсуждается продление антибактериальной терапии до 10 – 14 суток;
- инфекции в «труднодоступной» для АМП локализации: клапаны сердца, ЦНС, кость, предстательная железа, импланты;
- сохраняющаяся нейтропения;
- инфекции, вызванные поли- и панрезистентными микроорганизмами – целесообразно достижение их эрадикации с эпидемиологических позиций.

7.4.7. Оригинальные и генерические АМП

Практически все имеющиеся доказательные данные по эффективности и безопасности антимикробной терапии инфекций были получены при исследовании оригинальных препаратов. До настоящего времени число публикаций результатов адекватно спланированных и качественно проведенных исследований, подтверждающих сопоставимую клиническую и микробиологическую эффективность оригинальных и генерических препаратов, ограничено. Более того, в последние годы в научной медицинской литературе стали появляться результаты исследований, показывающие различия в антимикробной активности и терапевтической эффективности оригинальных и генерических АМП при их сопоставимых фармацевтических характеристиках.

В связи с этим, при выборе АМП у пациентов с тяжелыми инфекциями, сепсисом или проблемных пациентов (коморбидность, обострение хронических инфекций), а также в случае инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями предпочтительно применять оригинальные препараты. В случае получения качественных данных о сопоставимой клинической и микробиологической эффективности (терапевтической эквивалентности) генерических антибиотиков с оригинальными, необходимо отдельно рассмотреть вопрос об их включении в формуляр. Несомненно, что при лечении жизнеугрожающих инфекций фактор стоимости антибиотика не должен превалировать над факторами эффективности и безопасности.

7.4.8. Средства, обладающие антимикробной активностью, но не рекомендуемые для лечения бактериальных инфекций

Обоснованием для включения АМП в формуляр и рекомендации по лечению является документированная антимикробная активность против наиболее актуальных возбудителей с учетом современного состояния антибиотикорезистентности, а также документированная клиническая эффективность в контролируемых рандомизированных клинических исследованиях, а также данные, полученные в исследованиях фармакодинамического моделирования.

В этой связи, комбинированный антибактериальный препарат, имеющий в составе ампициллин и оксациллин,

не должен применяться в медицинской практике из-за нерациональной комбинации антибиотиков, к тому же в субтерапевтических дозах.

Применение норфлоксацина при инфекциях нижних отделов мочевыводящих путей (цистит, уретрит) не оптимально, но допустимо, однако назначение этого препарата при пиелонефрите нецелесообразно, так как в ткани почек не создаются терапевтические концентрации. Это утверждение также применимо к фосфомицину трометамолу и нитрофуранам.

Применение препарата нитроксолин для лечения мочевых инфекций следует признать необоснованным, так как отсутствуют клинические доказательства его эффективности и антимикробной активности.

Необоснованным и опасным является системное применение неизученного и токсичного гипохлорита натрия для лечения инфекционных заболеваний.

7.4.9. Средства «сопровождения» антимикробной терапии

К средствам, не обладающим антимикробными свойствами, но часто рекомендуемым к применению вместе с антибактериальными препаратами или после курса антибиотикотерапии, относятся пробиотики. Доказательная база эффективности этих лекарственных препаратов по профилактике антибиотикоассоциированной диареи или псевдомембранозного колита противоречива.

Следует отметить, что снижение риска антибиотикоассоциированной диареи документировано только для единичных пробиотических микроорганизмов (*Saccharomyces*

boulardii, *Lactobacillus rhamnosus* GG). Большинство зарегистрированных в РФ пробиотиков имеют в составе микроорганизмы, эффективность которых не доказана. Более того, у некоторых категорий больных (пациенты с нейтропенией или другими формами иммунодефицита, после лапаротомии, трансплантации органов, беременные женщины) эти лекарственные средства могут представлять определенную опасность из-за возможного риска развития бактериемии и других тяжелых суперинфекций, вызванных маловирулентными микроорганизмами (бифидо- и лактобактерии, *Saccharomyces boulardii*), входящими в состав этих препаратов.

Некоторые лекарственные средства, не обладающие антимикробной активностью и не относящиеся к пробиотикам, настойчиво позиционируются как препараты, «помогающие» антибиотикам реализовать их антимикробное действие, улучшающие доставку антибиотика к очагу инфекции. Эти препараты в качестве активных субстанций содержат в основном различные ферменты (панкреатин, трипсин, липаза, амилаза), «сдобренные» другими малоэффективными веществами – папаин, бромелаин, рутозид.

Отношение экспертов к этим препаратам однозначное и категоричное: нет никакой теоретической или клинической доказательной базы для этих утверждений, безопасность этих препаратов не исследована, применение таких лекарственных средств с указанной целью не рекомендуется и ведет только к полипрагмазии.

В последние годы в медицинской практике появились антибиотики, в состав которых входит пребиотик лактулоза. Следует отметить, что в настоящее время отсутствует качественная доказательная база клинического преимущества этих препаратов, кроме определенных теоретических предпосылок. Следует подчеркнуть, что доза лактулозы в лекарственной форме с антибиотиком намного ниже терапевтической и вряд ли следует ожидать какого-либо терапевтического эффекта ее применения, кроме психологического. Более того, известно, что лактулоза, изменяя рН кишечного содержимого, может уменьшать абсорбцию некоторых лекарственных препаратов.

В отсутствие результатов экспериментальных и клинических исследований эти данные вызывают определенную настороженность в отношении возможного изменения фармакокинетики антибиотиков, применяемых одновременно с лактулозой.

Литература:

1. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999. No. 115(2). PP.462-74.
2. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest*.2002. No 122(1). PP.262-8.

3. Yakovlev S, Gelfand B, Protsenko D. Ventilator-associated pneumonia in patients with truma: risk factors concerning mortality [abstract P1603]. 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Glasgow, May 10-13, 2003. *Clin Microbiol Infect.* No. 2003. PP.9(6).
4. Проценко, Д.Н., Ярошецкий, А.И., Гельфанд, Б.Р., Игнатенко, О.В., Яковлев С.В. Протокол антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии при проведении искусственной вентиляции легких: эффективность внедрения. // Инфекции и антимикробная терапия. – 2005. – № 7(2). – С. 15-20.
5. Owens RC, Fraser GL, Stogsdill P. Antimicrobial stewardship programs as a means to optimize antimicrobial use. *Pharmacotherapy* 2004; 24:896-908.
6. Feucht CL, Rice LB. An interventional program to improve antibiotic use. *Ann Pharmacother.* 2003.No. 37. PP. 646– 51.
7. Fraser GL, Stogsdill P, Dickens JD Jr, et al. Antibiotic optimization: an evaluation of patient safety and economic outcomes. *Arch Intern Med.* 1997. No157.PP.1689–94.
8. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis.* 2001. No.32. PP.1162–71.
9. Lin MF, Huang ML, Lai SH. Risk factors in the acquisition of extended-spectrum beta-lactamase *Klebsiella pneumoniae*:

- a case-control study in a district teaching hospital in Taiwan. *J Hosp Infect.* 2003. No. 53.PP.39-45.
10. Patterson JE, Hardin TC, Kelly CA, Garcia RC, Jorgensen JH. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000. No. 21.P.4558.
 11. Lesch CA, Itokazu GS, Danziger LH, Weinstein RA. Multi-hospital analysis of antimicrobial usage and resistance trends. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2001. No. 41.PP.149–54.
 12. DiNubile MF et al. Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005.No.24.PP.443–449.
 13. Cao B, WangH, San H, et al. Risk factors and clinical outcomes of nosocomialmulti-drug resistant nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Hosp Inf* .2004. No.57(2), PP.112-8.
 14. Goldstein E, Citron DM, Peraino V, et al. Introduction of Ertapenem into a Hospital Formulary: Effect on Antimicrobial Usage and Improved In Vitro Susceptibility of *Pseudomonasaeruginosa*. *Antimicrob Ag Chemother.* 2009. No 53(12). PP. 5122–26.
 15. Goldstein E., Periano V., Hammer-Reig L, et al. Carbapenem stewardship: sustained, improved imipenem susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* correlated with eight-years of increased ertapenem usage.

16. Nicolau DP, Carmeli Y, Crank CW, et al. Carbapenem stewardship: does ertapenem affect *Pseudomonas* susceptibility to other carbapenems? A review of the evidence. *Intern J Antimicrob Agents*. 2012. No 39. PP.11-15.
17. Белобородов В. Б., Голощанов О. В., Гусаров В. Г., Дехнич А. В., Замятин М. Н., Золотухин К. Н., Зубарева Н. А., Зырянов С. К., Камышова Д. А., Клишко Н. Н., Козлов Р. С., Кулабухов В. В., Матинян Н. В., Петрушин М. А., Полушин Ю. С., Попов Д. А., Пырегов А. В., Руднов В. А., Сидоренко С. В., Соколов Д. В., Сычев И. Н., Шлык И. В., Эйдельштейн М. В., Яковлев С. В. Диагностика и анти-микробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» (обновление 2024 года) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 149–189.
18. Matsumoto F., Inoue M., Sakurai I., et al. A comparative study of biapenem and imipenem/cilastatin in lower respiratory infections. *Jpn J Chemother*. 2000. No. 48. PP.45–67.
19. Pei G., Yin W., Zhang Y., Wang T., Mao Y., Sun Y. Efficacy and safety of biapenem in treatment of infectious disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Chemother*. 2016. No 28 (1). PP. 28–36. Doi: 10.1179/ 1973947814 Y. 0000000226.
20. Kawada Y, Deguchi T, Tsukamoto T, et al. Comparative study on biapenem and imipenem/cilastatin in complicated urinary tract infections. *Jpn J Chemother*. 2000. No 48 (3). PP.218-32.

21. Fernández-Rubio, B.; del Valle-Moreno, P.; Herrera-Hidalgo, L.; Gutiérrez-Valencia, A.; Luque-Márquez, R.; López-Cortés, L.E.; Gutiérrez-Urbón, J.M.; Luque-Pardos, S.; Fernández-Polo, A.; Gil-Navarro, M.V. Stability of Antimicrobials in Elastomeric Pumps: A Systematic Review. *Antibiotics*. 2022. No. 11.P. 45.
 22. Wildfeuer, A., & Räder, K. (1996). Stability of beta-lactamase inhibitors and beta-lactam antibiotics in parenteral dosage forms and in body fluids and tissue homogenates: a comparative study of sulbactam, clavulanic acid, ampicillin and amoxicillin. *International journal of antimicrobial agents*.1996. 6 Suppl. S31-4.
 23. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Piperaki E, Souli M, Daikos GL. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Sep; 20 (9):862-72.
-

РАЗДЕЛ 8.

Рекомендации по эмпирической АМТ со стратификацией пациентов по риску антибиотикорезистентности и инвазивного кандидоза

Адекватная эмпирическая антибактериальная терапия предполагает эффективное воздействие в отношении всех этиологически значимых возбудителей инфекционного процесса данной локализации в достаточной дозе с учетом риска инфицирования полирезистентными возбудителями.

Рациональный выбор эмпирического режима антимикробной терапии невозможен без современных знаний об этиологической структуре инфекций и антибиотикорезистентности возбудителей, которые могут различаться в конкретных клинических ситуациях. В наиболее обобщенной форме выбор эмпирического режима антимикробной терапии должен быть обоснован с учетом следующих факторов:

- условие возникновения инфекции: внебольничная или нозокомиальная;
- локализация инфекции, определяющая наиболее вероятных возбудителей;
- учет факторов риска полирезистентных возбудителей.

Для нозокомиальных инфекций характерен широкий круг возбудителей, характеризующихся устойчивостью к антибактериальным средствам.

Этиологическая структура нозокомиальных инфекций и уровень устойчивости возбудителей к антибиотикам могут существенно различаться в разных стационарах и даже между отделениями одного лечебного учреждения. Поэтому планирование эмпирической антимикробной терапии нозокомиальных инфекций должно быть основано на анализе локальных микробиологических данных о превалирующих возбудителях и их устойчивости к антибиотикам в конкретной медицинской организации. В настоящих рекомендациях изложены общие принципы и подходы к выбору режима эмпирической антимикробной терапии нозокомиальных инфекций с учетом современных тенденций распространения антимикробной резистентности в российских стационарах.

Обычно внебольничные инфекции характеризуются определенным кругом потенциальных возбудителей с предсказуемой устойчивостью к антибиотикам.

Однако, у некоторых пациентов с внебольничными инфекциями в последние годы все чаще регистрируются инфекции, вызванные возбудителями, характеризующимися множественной устойчивостью к антибиотикам. Наиболее характерным фенотипом множественной устойчивости к антибиотикам при внебольничных инфекциях является устойчивость грамотрицательных бактерий к цефалоспоридам III-IV поколения в результате продукции бета-лактамаз расширенного спектра – БЛРС, и часто сопровождается ассоциированной устойчивостью к аминогликозидам и фторхинолонам. Обычно такие пациенты обращались за помощью в МО или ранее лечились антибиотиками.

Среди грамположительных микроорганизмов множественная устойчивость к антибиотикам при внебольничных инфекциях характерна для пневмококка, что проявляется резистентностью к пенициллинам, цефалоспорином III поколения, макролидам. В РФ внебольничные штаммы MRSA не получили широкого распространения.

К факторам риска внебольничных инфекций, вызванных антибиотикорезистентными возбудителями, относятся:

- прием антибиотиков по любому поводу в течение последних 3 месяцев;
- госпитализация или лечение в дневном стационаре поликлиники в течение последних 3 месяцев;
- проживание в учреждениях долговременного ухода;
- лечение программным гемодиализом.

К факторам риска полирезистентных пневмококков дополнительно относится наличие в семье детей, посещающих дошкольные учреждения.

Антимикробная терапия пациентов с внебольничными инфекциями с факторами риска полирезистентных возбудителей сходна с тактикой лечения пациентов с нозокомиальными инфекциями вне ОРИТ.

Таким образом, при эмпирическом назначении антимикробных препаратов целесообразно госпитализированных пациентов с инфекциями стратифицировать на 4 типа или лечебные группы (Приложение 1).

1) **Тип I.** Внебольничные инфекции без факторов риска полирезистентных возбудителей;

2) **Тип II.** Внебольничные инфекции с факторами риска полирезистентных возбудителей (риск БЛРС среди энтеробактерий, а также устойчивая к фторхинолонам урогенитальная кишечная палочка, полирезистентные пневмококки);

3) **Тип III.** Нозокомиальные инфекции. Следует выделять 2 подтипа – а и в:

- **III а:** пациенты без факторов риска карбапенеморезистентных грамотрицательных бактерий (риск БЛРС):

- Не получавшие антибиотикотерапию в текущую госпитализацию.
- Нахождение в ОРИТ менее 5 дней.
- Нахождение вне ОРИТ менее 10 дней.

- **IIIб:** пациенты с наличием факторов риска карбапенеморезистентных грамотрицательных бактерий (риск карбапенемаз, риск БЛРС):

- Получавшие ранее антибиотики в текущую госпитализацию, особенно карбапенемы.
- Нахождение в ОРИТ более 5 дней*.
- Нахождение вне ОРИТ более 10 дней.

4) **Тип IV.** Нозокомиальные инфекции с риском инвазивного микоза.

** - при определении критической длительности пребывания в ОРИТ как фактора риска развития инфекций, вызванных карбапенеморезистентными грамотрицательными бактериями, целесообразно также учитывать локальные эпидеми-*

ологические данные об уровне устойчивости к карбапенемам в конкретном отделении, а также проведение пациенту искусственной вентиляции легких. Таким образом, длительность пребывания в ОРИТ, которая позволяет отнести пациента к IIIa или IIIb типу, может различаться в различных стационарах и (или) отделениях.

У пациентов I типа стратификации равная клиническая эффективность прогнозируется при применении ингибиторозащищенных аминопенициллинов (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат), цефалоспоринов III-IV поколения (цефепим, цефодизим, цефотаксим, цефтриаксон), фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин, пазуфлоксацин, цiproфлоксацин).

У пациентов II типа с риском полирезистентных возбудителей при выборе антибиотика необходимо учитывать вероятную продукцию БЛРС. Антибиотиками, стабильными к действию БЛРС являются карбапенемы (биапенем, дорипенем, имипенем, меропенем, эртапенем), ингибиторозащищенные бета-лактамы широкого спектра (пиперациллин/тазобактам, цефепим/сульбактам, цефотаксим/сульбактам), фосфомицин, тигециклин. С учетом современной стратегии сдерживания карбапенеморезистентности (карбапенем-замещающая стратегия антимикробной терапии) целесообразно у пациентов без септического шока в качестве антибиотиков первой линии терапии рассматривать ингибиторозащищенные бета-лактамы; у пациентов в критическом состоянии, с септическим шоком обосновано назначение карбапенема. Применение цефоперазона/сульбактама и цефтазидима/авибактама при внебольничных инфекциях

не обосновано из-за отсутствия активности против грамположительных микроорганизмов – стафилококков, стрептококков, пневмококков.

В определенных ситуациях у пациентов II типа обосновано применение других антибиотиков:

- тяжелая внебольничная пневмония (риск полирезистентных пневмококков): цефтаролин, цефтобипрол, моксифлоксацин, пазуфлоксацин;
- инфекция брюшной полости и малого таза (риск энтерококков и анаэробов): тигециклин;
- пиелонефрит, уросепсис (риск полирезистентной кишечной палочки): фосфомицин.
- некротические инфекции кожи и мягких тканей (риск внебольничных MRSA): к основному режиму терапии + тигециклин или цефтаролин;
- первичные ангиогенные инфекции (при риске MRSA): ванкомицин, даптомицин, цефтаролин, цефтобипрол.

У пациентов III а типа стратификации с нозокомиальной инфекцией без риска карбапенеморезистентных возбудителей, как и при II типе, наиболее надежный клинический эффект прогнозируется при назначении ингибиторозащищенных бета-лактамов широкого спектра (пиперациллин/тазобактам, цефепим/сульбактам, цефоперазон/сульбактам) или карбапенемов (биапенем, дорипенем, имипенем, меропенем); при абдоминальных инфекциях оправдано назначение тигециклина, при пиелонефрите – фосфомицина.

Наиболее сложно представить надежные рекомендации по эмпирической терапии **пациентов IIIb типа**, при которых есть риск различных полирезистентных возбудителей – энтеробактерии с вероятной продукцией БЛРС и карбапенемаз, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, реже - MRSA. У таких пациентов в стартовой эмпирической терапии обоснована комбинированная антибактериальная терапия на основе карбапенемов, полимиксина, колистиметата натрия, тигециклина, цефтазидима/авибактама, азтреонама.

При антимикробной терапии пациентов с нозокомиальными инфекциями целесообразно дополнительно уточнять наличие у них факторов риска инфицирования проблемными полирезистентными госпитальными микроорганизмами – MRSA, *P.aeruginosa*, карбапенем-резистентными энтеробактериями и отнесение их к IIIb типу стратификации. Следует учитывать, что большинство данных факторов риска характеризуются низкой специфичностью.

Факторы риска MRSA:

- высокий уровень MRSA в отделении;
- назальное носительство MRSA;
- ранее перенесенная MRSA инфекция;
- частые госпитализации;
- наличие внутрисосудистого катетера;
- наличие имплантов или протезов;
- в/в наркоманы;
- лечение программным гемодиализом;

- наличие хронических очагов инфекции кожи и мягких тканей, костей.

Факторы риска энтеробактерий, устойчивых к карбапенемам:

- предшествующее применение карбапенемов;
- высокий уровень карбапенемазопroduцирующих бактерий в отделении;
- две и более госпитализации в последние 12 мес;
- колонизация кишечника пациента карбапенемазопroduцирующими грамотрицательными бактериями.

Факторы риска *Pseudomonas aeruginosa*:

- длительное нахождение в ОРИТ;
- ИВЛ \geq 4 суток;
- стернотомия;
- наличие бронхоэктазов, муковисцидоза;
- длительная терапия ГКС или цитостатиками.

Обоснование назначения антифунгальных препаратов у **пациентов IV типа** стратификации были обсуждены в разделе 7.4.1.

Более подробно критерии стратификации пациентов по риску антибиотикорезистентности представлены в Приложении 1. В соответствии с этим, рекомендации по выбору эмпирического режима антимикробной терапии должны быть построены с учетом стратификации пациентов по риску антибиотикорезистентности и инвазивного микоза (Приложения 2, 3, 4, 5).

РАЗДЕЛ 9.

Периоперационная антибиотикопрофилактика

9.1. Теоретические и практические аспекты периоперационной антибиотикопрофилактики

Инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) являются второй по распространенности формой ИСМП в Европе и США и выходят на первое место в странах с низким и средним уровнем экономического развития. ИОХВ составляют до 67% случаев повторной госпитализации в США и 33% в Европе. Развитие ИОХВ увеличивает длительность госпитализации в среднем на 7-10 дней, сроки утраты трудоспособности и стоимость лечения. При этом, большинство оценок стоимости развития ИОХВ не учитывают повторной госпитализации, расходы на амбулаторное лечение и по нетрудоспособности. Эти факторы могут приводить к существенной недооценке экономической значимости ИОХВ. Перечисленные обстоятельства обуславливают актуальность проблемы профилактики ИОХВ [1,2].

Периоперационная антибиотикопрофилактика (ПАП) является важнейшим компонентом профилактики ИОХВ, особенно при проведении условно-чистых и контаминированных хирургических вмешательств с высоким риском инфицирования. ПАП также может быть показана при некоторых чистых операциях, где ИОХВ, даже если она ма-

ловоятна, может иметь разрушительные последствия, например, при операциях с установкой имплантов [3]. Что касается ПАП, хирурги должны знать, как назначать «правильный» антибиотик «правильному» пациенту, в «правильное» время, в «правильной» дозе и на «правильную» продолжительность. Однако высокие показатели ненадлежащего профилактического применения антибиотиков распространены повсеместно [4].

В рекомендациях и обзорах последних лет подтверждены основные принципы ПАП, касающиеся выбора антибиотика, оптимального времени введения, передозирования во время операции, а также отсутствие необходимости назначения антибиотиков после закрытия хирургической раны [5,6,7]. Адекватная концентрация антибиотика должна присутствовать в месте операции на протяжении всего вмешательства, непосредственно перед моментом разреза и в течение всей процедуры и должна превышать минимальную ингибирующую концентрацию для вероятных бактерий, связанных с вмешательством.

Глобальное руководство Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по профилактике инфекций области хирургического вмешательства [8] рекомендует введение антибиотика в течение 120 мин до разреза, исходя из периода полувыведения препарата. Для распространенных антибиотиков, таких как цефазолин, идеальное время составляет 30 мин до разреза [9]. С фармакокинетической точки зрения, дополнительная интраоперационная доза должна вводиться при вмешательствах, длительность ко-

торых превышает два периода полувыведения выбранного антибиотика, так для цефазолина, период полувыведения которого составляет около 2 часов, дополнительная доза должна быть введена примерно через 4 часа. Рекомендовано также интраоперационное введение антибиотика при операциях со значительной кровопотерей (>1,5 л) [10]. Пероральная подготовка кишечника антибиотиками, предпочтительно в сочетании с механической подготовкой, показана для профилактики послеоперационных осложнений после плановой колоректальной операции. Однако неоднородность выбора антибиотиков в исследованиях ограничивает рекомендации по конкретным препаратам [9].

ПАП является наиболее распространенным показанием к применению антибиотиков в стационарах по всему миру и примерно 15% всех антимикробных препаратов назначают при хирургических вмешательствах. Хотя соблюдение надлежащих сроков введения и выбора препаратов для профилактики улучшилось в результате инициатив ряда профессиональных сообществ, сохраняются значительные пробелы в соблюдении других аспектов ПАП, таких как продолжительность использования антибиотиков после операции [4].

De Jonge, et al. исследовали влияние продолжения ПАП на частоту ИОХВ. Было оценено восемьдесят три РКИ; 52 (19 273 участника) были включены в первичный метаанализ. Не было выявлено убедительных доказательств пользы послеоперационного продолжения антибиотикопрофилактики (по сравнению с прекращением). В сочетании с комплексным подходом к передовым методам профилак-

тики ИОХВ послеоперационное продолжение ПАП не дало дополнительных преимуществ в снижении частоты ИОХВ при любых операциях [11].

ВОЗ рекомендует не продлевать назначение антибиотиков после хирургического вмешательства для профилактики, основываясь на метаанализе 69 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых изучалась оптимальная продолжительность ПАП [12]. Обновленные руководства Infectious Diseases Society of America (IDSA) и Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) также рекомендуют прекратить использование антибиотиков при закрытии разреза, независимо от типа и продолжительности процедуры [13]. При чистых и условно-чистых операциях, руководство CDC рекомендует не вводить дополнительные дозы антибиотиков после закрытия хирургического разреза в операционной даже при наличии дренажа, которые должны устанавливаться при наличии показаний и удаляться своевременно [14]. В многоцентровом ретроспективном когортном исследовании 2019 года показано, что увеличение продолжительности антибиотикопрофилактики было связано с более высоким риском острого повреждения почек и инфекции *Clostridioides difficile*, но не со снижением частоты ИОХВ [15].

Хирурги ошибочно полагают, что продление «покрытия» антибиотиками может избавить пациента от инфекций, которые могут развиваться после операции, и защитить врача от возможных судебно-медицинских последствий в случае инфекционных осложнений и часто игнориру-

ют, что все исследования, которые продемонстрировали эффективность профилактики антибиотиками, были направлены исключительно на профилактику ИОХВ, а не осложнений, в том числе и несостоятельности анастомозов, которые возникают в послеоперационном периоде, и нозокомиальных инфекций, которые развиваются вне зоны операции [4]. Правильное использование ПАП, в частности, избегание ее ненужного продления, важно для предотвращения появления резистентных патогенов, которые могут вызвать серьезные инфекции у пациента. Продление ПАП не должно быть компенсацией за низкое качество инфекционного контроля [10,16].

Драматичный рост устойчивости возбудителей нозокомиальных инфекций, в том числе ИОХВ, к антибиотикам инициировал появление дискуссий о пересмотре перечня препаратов, используемых для ПАП на основании структуры микробного пейзажа раневой инфекции в отделениях хирургического профиля медицинских организаций. В связи с этим необходимо акцентировать внимание на том, что концепция периоперационного применения антибиотиков основана на профилактике эндогенного инфицирования микрофлорой пациента в период максимального риска контаминации, а микробный пейзаж ИОХВ во многом обусловлен неадекватным использованием антибиотиков и низким уровнем инфекционного контроля в стационаре в целом. Одним из вариантов повышения эффективности ПАП без расширения перечня препаратов может быть изменение режима введения антибиотиков с болюсного на пролонгированную инфузию [17].

Следует признать, что проблема колонизации полирезистентными микроорганизмами отдельных категорий пациентов, которым могут потребоваться операции высокого риска, существует, что может вносить свои изменения в практику дооперационного обследования и потребовать целенаправленной ПАП исключительно на индивидуальной основе.

Так, экспертами Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционных болезней/Европейского комитета по контролю инфекций (ESCMID/EUCIC) рассмотрены доказательства по риску ИОХВ у пациентов, колонизированных полирезистентными грамотрицательными бактериями (MDR-GNB) [18] и MRSA [19] до операции.

На основании изученных данных рекомендуется проводить скрининг на *S. aureus* перед операциями в кардиохирургии и ортопедии с деколонизацией с помощью интраназального мупироцина и ванной с хлоргексидином или без нее. Добавление ванкомицина к стандартной профилактике предлагается для носителей MRSA в кардиоторакальной хирургии, нейрохирургии и ортопедии [19]. Предлагается проводить ректальный скрининг на фторхинолонрезистентные энтеробактерии перед трансректальной биопсией простаты под контролем УЗИ; на БЛРС-продуцирующие энтеробактерии перед колоректальными операциями и трансплантацией солидных органов и целевую ПАП. Скрининг на CRE и CRAB рекомендуется проводить перед операцией по трансплантации после оценки местной эпидемиологии. Эксперты категорически подчеркивают, что использование для ПАП препаратов, активных

против MDR-GNB, не может быть основано на данных локальной эпидемиологии без установления факта колонизации конкретного пациента и может быть рассмотрено только при отдельных видах вмешательств: колопроктология, трансплантация солидных органов, урология.

Выбор препарата для ПАП при колонизации MDR-GNB должен был основан на определении чувствительности изолята, выделенного от конкретного пациента. Категорически не рекомендуется применение для ПАП препаратов, имеющих важное значение для терапии инфекций, вызванных XDR штаммами GNB.

Необходимы высококачественные перспективные исследования для оценки влияния мониторинга колонизации и целевой ПАП у носителей CRE и CRAB, при операциях высокого риска [18]. ВОЗ считает, что рутинный скрининг на ESBL перед операцией может увеличить широкое использование антибиотиков широкого спектра действия (особенно карбапенемов) перед операцией у пациентов с ESBL-колонизацией. Эта практика может быть вредной, поскольку она, вероятно, еще больше увеличит резистентность у *Enterobacteriaceae* к карбапенемам [20].

Внедрение скрининговых процедур и изменение режима ПАП несет определенные риски и влечет за собой увеличение затрат на оказание помощи, что потребует детального междисциплинарного обсуждения и внесения соответствующих изменений в действующие методические и клинические рекомендации, а также решения ряда организационных и финансовых вопросов.

В настоящее время не решен вопрос о необходимости ПАП при плановых эндоскопических вмешательствах; остается неясным выбор препарата и длительность его применения с профилактической целью после экстирпации пищевода, панкреатэктомии, цистэктомии, трансплантации солидных органов. В недавно опубликованное обновленное руководство Surgical Infection Society по лечению интраабдоминальных инфекций включена рекомендация по целенаправленной ПАП на основании положительного предоперационного посева желчи у пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству по поводу злокачественной опухоли гепатопанкреатобилиарной зоны (пиперациллин/тазобактам).

Авторы предлагают проводить профилактическое применение антибиотиков как минимум 24 часа у пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию с положительными результатами посева желчи после предоперационного билиарного дренирования, для предотвращения инфекции полости-органа. Оптимальная длительность применения антибиотиков у данной категории пациентов должна быть определена в качественно спланированных рандомизированных клинических исследований [21].

Ключевыми моментами для внедрения ПАП в рутинную клиническую практику и обеспечения оптимального использования антибиотиков с профилактической целью является постоянная обратная связь с выявлением причин развития ИОХВ в конкретной клинической ситуации, систематический анализ соблюдения правил ПАП в структурных

подразделениях медицинской организации, а также выявление возможных дополнительных факторов и препятствий для внедрения обоснованных подходов стратегии профилактического применения антибиотиков – одного из основных подходов ограничения применения антибиотиков в стационаре [4, 22, 23, 24].

Хотя надлежащая ПАП играет ключевую роль в снижении частоты ИОХВ, нельзя игнорировать и другие факторы. ПАП никогда не должна заменять качественный инфекционный контроль. Периоперационные стратегии должны быть направлены на тщательное соблюдение правил асептики, совершенствование хирургической техники, контроль трафика в операционных, процессы стерилизации инструментов, гигиену рук и периоперационную оптимизацию факторов риска пациента [10, 25]. Многие хирурги необоснованно считают ПАП второстепенной в своей клинической практике. Уже необходимо признать, что проблема, связанная с надлежащей практикой назначения антибиотиков, в том числе и с профилактической целью, является глобальным бременем и несет реальный риск для реализации возможностей современной хирургии, в том числе и высокотехнологичных вмешательств, в связи с высоким уровнем развития инфекций различной локализации, прежде всего ИОХВ [9].

Литература:

1. O'Brien WJ, Gupta K, Itani K Association of Postoperative Infection With Risk of Long-term Infection and Mortality. *Jama Surg.* 2019. No.155(1).PP.1-8. Doi: 10.1001/jamasurg.2019.4539.

2. Westercamp MD, Dudeck MA, Allen-Bridson K, et al. Performance of simplified surgical site infection (SSI) surveillance case definitions for resource limited settings: Comparison to SSI cases reported to the National Healthcare Safety Network, 2013-2017. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2020; 1–3. <http://doi:10.1017/ice.2020.36>.
3. Worldwide Antimicrobial Resistance National/ International Network Group (WARNING) Collaborators Ten golden rules for optimal antibiotic use in hospital settings: the WARNING call to action. *World Journal of Emergency Surgery*. 2023. No.18. P. 50. <https://doi.org/10.1186/s13017-023-00518-3>.
4. Sartelli M, Coccolini F, Carrieri A, Labricciosa F.M, Cicuttin E, Catena F. The Torment of Surgical Antibiotic Prophylaxis among Surgeons. *Antibiotics*. 2021, No10, P.1357. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10111357>.
5. Calderwood MC, Anderson DJ, Bratzler W, Dellinger E, Garcia-Houchins S, Maragakis L., et al. SHEA/IDSA/APIC Practice Recommendation Strategies to prevent surgical site infections in acute-care hospitals: 2022 Update *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2023: PP.1–26. Doi:10.1017/ice.2023.67.
6. Божкова, С.А., Брико, Н.Н., Брусина, Е.Б., и соавт. Клинические рекомендации «Профилактика инфекций области хирургического вмешательства» // НАСКИ, 2023. – 71 с.
7. Sartelli M, Coccolini F, Labricciosa FM, Al Omari AH, Bains L., et al. Surgical Antibiotic Prophylaxis: A Proposal for a Global Evidence-Based Bundle. *Antibiotics*. 2024, No 13.P.100. – <https://doi.org/10.3390/antibiotics13010100>.

8. World Health Organization. Global guidelines for the prevention of surgical site infection. 2nd ed. Geneva: WHO; 2018. Accessed 16 Mar 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550475>.
9. Sartelli M, Boermeester MA, Cainzos M, et al. Six long-standing questions about antibiotic prophylaxis in surgery. *Antibiotics (Basel)*. 2023. No.12 (5). P.908. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12050908>.
10. Infections in Surgery. Prevention and Management. Stefano Bartoli Francesco Cortese Massimo Sartelli Gabriele Sganga Editors. (eBook).2024 <https://doi.org/10.1007/978-3-031-60462-1>.
11. De Jonge SW, Boldingh QJJ, Solomkin JS, Dellinger EP, Egger M, Salanti G, et al. Effect of postoperative continuation of antibiotic prophylaxis on the incidence of surgical site infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. – 2020. No. 20(10). PP.1182–92. – [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30084-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30084-0).
12. Global guidelines for the prevention of surgical site infection. Geneva:World Health Organization; 2018. Web Appendix 25. Summary of a systematic review on surgical antibiotic prophylaxis prolongation. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536429/>. Accessed 12, July 2023.
13. Calderwood MS, Anderson DJ, Bratzler DW, Dellinger EP, Garcia-Houchins S, Maragakis LL, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute-care hospitals: 2022 Update. *Infect Control Hosp. Epidemiol*. 2023. No 44(5). PP.695 –720. <https://doi.org/10.1017/ice.2023.67>.

14. Berrios-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for Disease Control and Prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surgery*. 2017. No 152. PP.784–91. [https:// doi. org/ 10. 1001/ jamasurg. 2017. 0904](https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.0904).
15. Branch-Elliman W, O'Brien W, Strymish J, Itani K, Wyatt C, Gupta K. Association of duration and type of surgical prophylaxis with antimicrobial associated adverse events. *JAMA Surg*. 2019. No.154. PP.590-8. [https:// doi. org/10. 1001/ jamasurg. 2019. 0569](https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.0569).
16. Miranda D, Mermel LA, Dellinger E Perioperative Antibiotic Prophylaxis: Surgeons as Antimicrobial Stewards. *J Am Coll Surg*. 2020. Vol. 231(6). PP.766-768. [Doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.08.767](https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.08.767).
17. Ferraz A, de Siqueira L, Campos J, et al. Antibiotic prophylaxis in bariatric surgery: a continuous infusion of cefazolin versus ampicillin/sulbactam and ertapenem. *Arq. Gastroenterol*. 2015. Vol 52(2). P.P.83-7. [Doi: 10.1590/S0004-28032015000200002](https://doi.org/10.1590/S0004-28032015000200002).
18. Righi E, Mutters NT, Guirao X, del Toro MD, Eckmann Ch, et al. ESCMID/EUCIC clinical practice guidelines on perioperative antibiotic prophylaxis in patients colonized by multidrug-resistant Gramnegative bacteria before surgery. *Clinical Microbiology and Infection*.2023.463:e479 <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.12.012>.
19. Righi E, Mutters NT, Guirao X, Dolores Del Toro M, Eckmann

- C, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases/European Committee on infection control clinical guidelines on pre-operative decolonization and targeted prophylaxis in patients colonized by multidrug-resistant Gram-positive bacteria before surgery. *J.Clin Microbiol Infect.* 2024. Vol 21. P.S1198-743 X(24)00341-0. Doi: 10.1016/j.cmi.2024.07.012.
20. Global guidelines for the prevention of surgical site infection, second edition. Geneva: *World Health Organization*; 2018. *Licence*: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
21. Huston JM, Barie P, Dellinger E, et al. The Surgical Infection Society Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection: 2024 Update. *Surgical Infections.* 2024 – Doi: 10.1089/sur.2024.137.
22. O'Hara L, Thom K, Preas M Update to the Centers for Disease Control and Prevention and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection (2017): A summary, review, and strategies for implementation. *Am J Infect Control.* 2018. No46(6). PP.602-609. – Doi: 10.1016/j.ajic.2018.01.018.
23. Ierano C, Peel T, Ayton D, et al. Surgical antibiotic prophylaxis - The evidence and understanding its impact on consensus guidelines. *Infect Dis Health.* 2018. No 23(3). PP.179-188. Doi: 10.1016/j.idh.2018.05.003.
24. Implementation manual to support the prevention of surgical site infections at the facility level - turning recommendations into practice (interim version). Geneva:

World Health Organization; 2018 (WHO/HIS/SDS/2018.18).
Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

25. Sartelli M., Pagani L., Iannazzo S., et al. A proposal for a comprehensive approach to infections across the surgical pathway. *World Journal of Emergency Surgery*. 2020. Vol.15. P.13. <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00295-3>.

9.2. Рекомендации по периоперационной антибиотикопрофилактике

ПАП должна применяться у всех пациентов с целью снижения риска развития ИОХВ во время проведения кардиохирургических операций и операций на сосудах, легких, органах брюшной полости и малого таза, артропластике тазобедренного и коленного сустава. Эти операции являются наиболее частыми, и в отношении них не имеется противоречий в необходимости проведения ПАП. Пациентам с подтвержденной инфекцией до оперативного лечения проводится антимикробная терапия.

Согласно определению комитета по антимикробным препаратам Американского общества хирургических инфекций, профилактическим применением антибиотиков является их назначение больному до микробной контаминации операционной раны или развития раневой инфекции, а также при наличии признаков контаминации и инфекции, когда методом лечения является хирургическое вмешательство, а назначение антибиотика имеет своей целью снизить до минимума риск развития ИОХВ [1-2].

Другими словами, антибиотикопрофилактика, в отличие от антибиотикотерапии, подразумевает назначение антибактериального средства при отсутствии активного инфекционного процесса, но высокой вероятности контаминации и инфекции операционной раны с целью предупреждения ее развития. Исходя из определения понятия «антибиотикопрофилактика», могут быть сформулированы ее цели и задачи [3].

Цель антибиотикопрофилактики: предупреждение развития ИОХВ в послеоперационном периоде, а также уменьшение стоимости и продолжительности лечения больных в стационаре.

Задачи антибиотикопрофилактики: создание терапевтических (бактерицидных) концентраций антибиотика в тканях, подвергающихся бактериальной контаминации во время операции – от разреза до закрытия раны.

ПАП показана при всех «условно-чистых» и «загрязненных» операциях. При чистых операциях антибиотикопрофилактика проводится в случаях, когда потенциальная инфекция представляет серьезную угрозу жизни и здоровью больного (протезирование клапанов сердца, аорто-коронарное шунтирование, имплантация суставов), а также при наличии у больного факторов риска ИОХВ: сахарный диабет, ожирение или истощение, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, хроническая почечная недостаточность, иммуносупрессия (терапия глюкокортикоидами, цитостатиками, ВИЧ), спленэктомия.

Следует учитывать, что микробная контаминация операционной раны является неизбежной даже при идеальном соблюдении правил асептики и антисептики, и к концу операции в 80-90% случаев раны обсеменены различной микрофлорой, чаще всего стафилококками.

Как было показано в классической работе J.Burke [4], если в течение первых трех часов после контаминации операционной раны уменьшить количество попавших в нее бактерий, то тем самым можно существенно снизить риск развития послеоперационной раневой инфекции. Это достигается введением антибиотика за 30-60 минут до начала операции. Введение антибиотика в более ранние сроки до операции, а также интраоперационно или после окончания операции является неэффективным в плане снижения частоты ИОХВ.

Эффективная концентрация антибиотика в операционной ране, превышающая МПК возбудителей раневой инфекции (стафилококков и стрептококков), должна сохраняться на протяжении всей операции и поддерживаться к моменту наложения швов, когда микробная контаминация достигает максимума.

В настоящее время большинство специалистов по антимикробной терапии и хирургическим инфекциям придерживаются сходных взглядов на тактику проведения ПАП ИОХВ. Эта позиция подробно отражена в зарубежных и отечественных документах по ПАП [2, 5-7]. Обобщенные рекомендации по проведению ПАП представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Режимы периоперационной антибиотикопрофилактики при хирургических операциях

| Операции | Режим профилактики |
|--|--|
| 1 | 2 |
| Экстренные и плановые операции на органах брюшной полости и малого таза | Цефазолин 2 г ± метронидазол 0,5 г ¹ Цефуросим 1,5 г ± метронидазол 0,5 г Амоксициллин/клавуланат 1,2 г Ампициллин/сульбактам 3 г Пиперациллин/тазобактам 3,375 г ² <u>При аллергии к бета-лактамам:</u> Клиндамицин 0,9 г |
| Торакальные операции, включая кардиохирургические ³ , установка водителей ритма и других имплантируемых устройств | Цефазолин 2 г Цефуросим 1,5 г При аллергии к бета-лактамам: Клиндамицин 0,9 г <u>При высоком риске MRSA⁴:</u> Ванкомицин 15 мг/кг ⁵ |
| Эндопротезирование суставов ³ | Цефазолин 2 г Цефуросим 1,5 г Даптомицин 6 мг/кг ⁶ |
| Операции на сосудах | Цефазолин 2 г Цефуросим 1,5 г <u>При аллергии к бета-лактамам:</u> Клиндамицин 0,9 г |
| Плановая трепанация черепа, имплантация | Цефазолин 2 г |

Раздел 9. Периоперационная антибиотикопрофилактика

| 1 | 2 |
|---|--|
| ликворных шунтов, сопутствующих устройств | |
| Плановая трепанация черепа, имплантация ликворных шунтов, сопутствующих устройств | Цефазолин 2 г |
| Операции на придаточных пазухах носа, носоглотке, ротоглотке | Амоксициллин/клавуланат 1,2 г Клиндамицин 0,9 г |
| Искусственное прерывание беременности (1 триместр) | Доксициклин моногидрат 100 мг внутрь за 1 час до и 200 мг после операции |
| Цистоскопия с дополнительными вмешательствами | Ципрофлоксацин 500 мг внутрь за 2-3 часа |
| Трансректальная биопсия предстательной железы | Ципрофлоксацин 500 мг внутрь за 12 часов до и 500 мг после биопсии |
| Операции на молочной железе, грыжесечение | Цефазолин 2 г Ампициллин/сульбактам 3 г <u>При аллергии к бета-лактамам:</u> Клиндамицин 0,9 г |
| Трансплантация печени ⁷ | Пиперациллин/тазобактам 3 г+0,75 г; 4,5 г Ампициллин/сульбактам 3 г Эртапенем 1 г (незарегистрированное показание в РФ) |
| Трансплантация почки | Цефазолин 2 г Цефуросим 1,5 г |

Пояснения:

¹ Антибиотик с целью профилактики вводят внутривенно однократно за 30-60 минут до начала операции (ванкомицин – за 120 мин). В большинстве случаев достаточно одной предоперационной дозы антибиотика. При длительных операциях целесообразно введение интраоперационно дополнительной дозы антибиотика: цефазолин, цефуроксим, амоксициллин/клавуланат и клиндамицин – через 4 часа, ампициллин/сульбактам – через 2–3 часа. Продление антибиотикопрофилактики после окончания операции не увеличивает ее эффективность, но повышает риск селекции антибиотикорезистентных штаммов и осложнений, в частности, антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *C.difficile*.

² При высоком риске осложнений и коморбидности (сахарный диабет, цирроз печени, ВИЧ и другой иммунодефицит, истощение), а также риске колонизации антибиотикорезистентными микроорганизмами в результате предшествующего применения антибиотиков (незарегистрированное в РФ показание).

³ При высоком риске осложнений допускается продление антибиотикопрофилактики на 24–48 часов в послеоперационном периоде.

⁴ Колонизация слизистой носа MRSA, предшествующее применение фторхинолонов, высокий уровень MRSA в отделении.

⁵ Ванкомицин применяется только в случае крайней необходимости – риск MRSA и аллергия на бета-лактамы антибиотиков, так как по выраженности и скорости достижения

бактерицидного эффекта уступает бета-лактамам; кроме того, ванкомицин характеризуется крайне слабой природной активностью против оксациллин-чувствительных стафилококков и плохим проникновением в ткани.

⁶ Незарегистрированное показание в РФ. В качестве возможного обоснования следует учитывать действие даптомицина не только на свободноживущие (планктонные) формы стафилококков, но и сильные (в составе биопленок).

*⁷ Оптимальная продолжительность операции при трансплантации органов не определена. Вероятно, продление профилактики на 3-5 дней в послеоперационном периоде допустимо. Более длительные сроки профилактики нерациональны из-за риска селекции резистентных бактерий и суперинфекции, вызванной токсинопродуцирующими штаммами *C.difficile*.*

Антибактериальная профилактика является наиболее эффективной, когда антибиотики применяются внутривенно в промежутке от 30 до 60 минут до разреза кожи или в течение 2 часов до разреза при применении ванкомицина. Это позволяет достичь бактерицидной концентрации препарата в тканях и в сыворотке в момент разреза кожи и снизить риск инфекции.

Спектр активности антибиотика для ПАП должен охватывать наиболее актуальных возбудителей ИОХВ. Следует учитывать, что перечень потенциальных возбудителей ИОХВ довольно широк, однако первичная этиологическая роль в раневой инфекции принадлежит микрофлоре кожи (стафилококки, стрептококки), которые первыми контакти-

нируют операционную рану. Кроме того, при несоблюдении правил асептики и антисептики раны может быть контаминирована кишечной палочкой.

Различные экспериментальные и клинические исследования показали, что основным условием эффективности антибиотика для ПАП является его высокая и быстрая бактерицидная активность против грамположительных микроорганизмов, прежде всего, стафилококков. Этому требованию, в наибольшей степени, соответствуют бета-лактамы антибиотики, из которых оптимальными являются цефалоспорины I или II поколения – цефазолин и цефуроксим. Попытки использовать для профилактики цефалоспорины с более широким спектром активности (цефалоспорины III поколения) не проводили к увеличению эффекта профилактики (а иногда частота инфекций даже возрастала), но существенно увеличивали риск селекции резистентных бактерий (прежде всего, энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, MRSA), а также риск развития осложнений – суперинфекции, вызванной *C.difficile* [7-8]. Таким образом, в настоящее время использование цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) с целью профилактики рассматривается как нерациональное.

Рутинное применение ванкомицина с профилактической целью не рекомендуется при любом типе операций, однако рост инфекций связанных с оказанием медицинской помощи, вызванных MRSA, в том числе внебольничными штаммами (CA-MRSA) может быть причиной его применения с учетом данных локального мониторинга микрофлоры. Кроме

того, он может применяться наравне с другими указанными препаратами при наличии документированной анафилаксии к бета-лактамам. Примером обоснованного применения ванкомицина с профилактической целью является известная колонизация пациента MRSA, наличие факторов риска инфекций, вызванных MRSA, в результате предшествующей госпитализации, проживания в интернате с пациентами с тяжелой хронической патологией, лечение хронических язв, проведение программного гемодиализа, продолжительной госпитализации в отделении с высоким уровнем колонизации пациентов MRSA до проведения операции. Однако при этом следует учитывать, что природная антистафилококковая активность и бактерицидность ванкомицина существенно уступает бета-лактамам, то есть он не является оптимальным антибиотиком для ПАП.

Перспективным является применение даптомицина с целью периоперационной профилактики ИОХВ при эндопротезировании суставов (незарегистрированное в РФ показание). Преимуществом даптомицина по сравнению с ванкомицином является более высокая и быстрая бактерицидная активность в отношении стафилококков, как MRSA, так и чувствительных к оксациллину. Также немаловажным фактором является способность даптомицина воздействовать не только на планктонные, но и sessильные (находящиеся в биопленках) формы стафилококков, что актуально при инфекциях имплантов.

При высоком риске контаминации раны анаэробными бактериями, особенно *Bacteroides* spp. (в абдоминальной

хирургии, операциях на органах малого таза), к цефалоспоруину рекомендуется добавить метронидазол, или использовать ингибиторозащищенные пенициллины, обладающие антианаэробной активностью — амоксициллин/клавуланат или ампициллин/сульбактам (последний обладает более коротким периодом полувыведения, поэтому необходимо его интраоперационное введение при продолжительности операции более 2 часов). В отсутствии риска анаэробных инфекций более адекватными для профилактики следует расценивать цефалоспорины I-II поколения, обладающие более высокой антистафилококковой активностью.

Продолжительность профилактического применения антибиотиков играет важную роль не только в собственно профилактике инфекций, но и в снижении риска селекции резистентности флоры. Поддерживая терапевтический уровень препарата в плазме и тканях во время операции, антибиотики снижают риск возникновения инфекций. Иногда во время продолжительных операций (более 4 часов) или при большой кровопотере (>1500 мл) возникает необходимость повторного введения антибиотика. Однако последующие введения антибиотика (продолжение профилактики после ушивания операционной раны), как правило, не имеет каких-либо преимуществ. Во многих исследованиях было показано, что короткий курс профилактики, который начинается незадолго до разреза кожи, так же эффективен, как продолжительное применение (в течение 24 часов и более) [8-10]. Кроме того, продолжительное введение антибактериального препарата было связано с суперинфекцией *Clostridium difficile* и способствовало селекции антибиотико-

резистентных штаммов бактерий, что было доказано в нескольких проведенных исследованиях [9,11].

Максимальная продолжительность профилактического введения антибиотика не должна превышать 24 часов после окончания операции (в идеале – одна предоперационная доза). Прекращение профилактики в течение 24 часов одобряется большинством экспертов, при этом достигнуто согласие по безопасности и более высокой эффективности применения препаратов узкого спектра, направленных против наиболее вероятных возбудителей раневой инфекции (стафилококки и стрептококки). Постепенно мнение экспертов и практических врачей склоняются к тому, что профилактика должна проводиться только во время проведения операции, а дополнительная доза должна вводиться, только если продолжительность операции превышает 4 часа или антибиотик имеет короткий период полувыведения. Наличие дренажей в полостях или катетеров не является обоснованным аргументом в пользу продолжения антибиотикопрофилактики [2, 5].

Продление ПАП после хирургического вмешательства на 24-48 часов не рационально, но возможно при очень высоком риске инфекционных осложнений, либо в ситуациях, когда инфекции, несмотря на относительно невысокую частоту развития, представляют непосредственную угрозу жизни и здоровью больного (кардиохирургические операции, трансплантация органов, эндопротезирование суставов). В настоящее время допускается продление профилактики на 24-48 (72) часов при кардиохирургических операциях

и протезировании суставов, хотя такое решение не имеет высокого уровня доказательности и основано больше на эмоциональном факторе.

Таким образом, на основании данных доказательной медицины, а также отечественных и международных клинических рекомендаций [2, 6, 12-13] современная концепция адекватной ПАП подразумевает введение первой дозы антибиотика (цефазолин, цефуроксим или амоксициллин/клавуланат в зависимости от операции – см. табл. 4) за 30-60 минут до кожного разреза, ограничение профилактики в большинстве случаев только одной преоперационной дозой антибиотика или прекращение антибиотикопрофилактики в течение 24 часов после операции.

Литература:

1. Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis.* 2004.No38. PP.1706-15.
2. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Syst Pharm.* 2013.No.70. PP.195-283.
3. Яковлев С.В. Высокотехнологичная периоперационная антибиотикопрофилактика в контексте хирургической концепции Fast Track. // Доктор.ру. Анестезиология и реаниматология. Медицинская реабилитация. – 2016. – №12: –ч.1. – С. 43-48.

4. Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery*. 1961. No 50.PP.161–168.
5. Брико, Н.И., Божкова, С.А., Брусина, Е.Б., Жедаева, М.В., Зубарева, Н.А., Зуева, Л.П., Иванова, Е.Б., Казачек, Я.В., Квашнина, Д.В., Ковалишена, О.В., Кузьменко, С.А., Павлов, В.В., Пасечник, И.Н., Попов, Д.А., Цигельник, А.М., Цой, Е.Р., Шмакова, М.А., Шубняков, И.И., Яковлев, С.В. Профилактика инфекций в области хирургического вмешательства. Клинические рекомендации. / Министерство здравоохранения РФ. Некоммерческое партнерство «Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (НП «НАСКИ»). – Нижний Новгород: Ремедиум Поволжье, 2018. – 72 с.
6. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: Российские национальные рекомендации. / под ред. Б.Р. Гельфанда, А.О. Жукова, А.Б. Земляного, С.В. Яковлева. – Москва: ООО «Компания Боргес», 2009 г. – 89 с.
7. Anderson DJ, KayeKS, Classen D, et al. Strategiesto Prevent Surgical Site Infections in AcuteCareHospitals. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. Vol. 29, No.PP.S1:51-61.
8. Hagel S, Scheuerlein H. Perioperative antibiotic prophylaxis and antimicrobial therapy of intra-abdominal infections. *Viszeralmedizin*. 2014.No.30. PP.310-6.
9. Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmelli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its

- effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation*. 2000.Vol.101. PP. 2916-21.
10. Hirokawa F, Hayashi M, Miyamoto Y, et al. Evaluation of postoperative antibiotic prophylaxis after liver resection: A randomized controlled trial. *Am JSurg*. 2013. Vol. 206. PP.8-15.
 11. Carignan A, Allard C, Pepin J, et al. Risk of *Clostridium difficile* infection after perioperative antibacterial prophylaxis before and during an outbreak of infection due to a hypervirulent strain. *Clin Infect Dis*. 2008.Vol.46. PP.1838-43.
 12. Wacha H, Isenmann R, Kujath P, et.al. Perioperative Antibiotika-Prophylaxe. Empfehlungen einer Experten kommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft fur Chemotherapy. *V. Chemother J*. 2010.No.19.PP.70-84.
 13. New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective www.thelancet.com/infection Published online November 2, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30402-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30402-9); www.thelancet.com/infection Vol 16 December 2016.
-

РАЗДЕЛ 10.

Профилактика нозокомиальных инфекций и ограничение распространения полирезистентных микроорганизмов

10.1 Определение и эпидемиология

Обеспечение качества и безопасности медицинской помощи – важнейшая стратегическая задача здравоохранения, неотъемлемой составляющей которой является обеспечение безопасности пациентов и медицинского персонала.

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП) в силу широкого распространения, негативных последствий для здоровья пациентов, персонала и экономики государства имеют особое значение.

Общим критерием для отнесения случаев инфекций к ИСМП является **непосредственная связь их возникновения с оказанием медицинской помощи** (лечением, диагностическими исследованиями, иммунизацией и т.д.).

Термин «инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи» (ИСМП; healthcare-associated infection), используется в нормативных документах большинства стран мира и объединяет [1-4]:

- инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи пациентам в период госпитализации (внутрибольничные инфекции; нозокомиальные инфекции;

hospital-acquired infections; nosocomial infections);

- инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи пациентам в амбулаторно-поликлинических условиях (healthcare-associated infections in outpatient departments);
- инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи в других организациях, осуществляющих медицинскую деятельность;
- инфекции у медицинского персонала, связанные с выполнением профессиональных обязанностей в разных условиях оказания медицинской помощи (healthcare-associated infections of healthcare workers).

Нозокомиальные инфекции (НИ) по определению Центров по контролю заболеваемости США (CDC) – это инфекции, которые возникают в больничной среде через 48 часов и более после поступления или выписки пациента из стационара и непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи. Дополнительными условиями по определению являются отсутствие признаков инфекции на момент госпитализации пациента или нахождения пациента в инкубационном периоде инфекции.

Характерным условием возникновения НИ является повышенная восприимчивость определенных пациентов к инфекциям в результате физиологических нарушений, связанных с проведенным лечением, тяжестью соматической или другой патологии, применением препаратов, негативно влияющих на резистентность организма, и инвазивных методов диагностики и лечения.

В национальных и многоцентровых исследованиях, охвативших десятки различных стран, установлено, что пораженность пациентов как минимум одной нозологической формой ИСМП составляет от 3,5% до 12% [5]. По данным Европейского центра по контролю и профилактике заболеваний (ECDC), почти 4 131 000 пациентов поражается ежегодно ИСМП в Европе, число эпизодов составляет около 4 544 100, что соответствует распространённости 7,1%. Сходная распространённость НИ отмечена в стационарах России – 7,61% [6]. ИСМП занимают 10-е место среди ведущих причин смерти в США. По данным CDC число случаев ИСМП ежегодно составляет 1,7 миллионов случаев, из которых 99 тыс. со смертельным исходом, а экономический ущерб составляет около 30 миллионов долларов [7].

Обычно возбудителями НИ являются бактерии и грибы, реже – вирусы. Особенностью нозокомиальной флоры является резистентность к антибиотикам, которые обычно применяют для лечения внебольничных инфекций.

Потенциальными источниками возбудителей ИСМП могут быть пациенты, внешняя среда стационара, медицинский персонал, лица, привлекаемые к уходу за больными и посетители, навещающие больных. Однако степень их эпидемиологической опасности неравнозначна. Инфекция может передаваться от пациента к медицинскому работнику, от медицинского работника к пациенту, от пациента или медработника в окружающую среду, между медицинскими работниками и между пациентами. При несоблюдении надлежащих мер предосторожности роль медицинских работников в развитии негативной эпидемиологической ситуации в медицинском учреждении увеличивается.

Реализация инфекции в медицинских организациях может происходить как за счет эволюционно сложившихся естественных механизмов и путей передачи, так и искусственно созданными путями, обусловленными лечебно-диагностическим процессом и отсутствующими в естественных условиях (например, заражение ВИЧ-инфекцией, гепатитом В и др. при гемотрансфузиях и инъекциях).

Возможны следующие **механизмы и пути передачи возбудителей инфекций, в том числе ИСМП.**

1. *Контактный механизм передачи* реализуется следующими путями:
 - прямой контакт с кожей или слизистыми оболочками;
 - опосредованный — имплантационный (например, шовный материал), инфузионный, трансфузионный, аппаратный, гемоконтактный.
2. *Аэрогенный механизм передачи:*
 - воздушно-капельный путь (фактор передачи — аэрозоль, содержащий возбудителя);
 - воздушно-пылевой путь (фактор передачи — контаминированная пыль).
3. *Фекально-оральный механизм передачи* реализуется через:
 - водный путь (фактор передачи — контаминированная вода);
 - пищевой путь (фактор передачи — контаминированные пищевые продукты);

- контактно-бытовой путь (фактор передачи — контаминированные бытовые предметы);

4. *Вертикальный механизм передачи* (при внутриутробном заражении).

Наиболее частыми видами НИ являются: инфекции дыхательных и мочевыводящих путей, инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ), инфекции сосудистого русла, интраабдоминальные инфекции.

Распространению НИ может способствовать широкое применение инвазивных методов диагностики и лечения, нарушающих физиологические барьеры организма; гигиенические нарушения (обработка рук), допускаемые персоналом, непосредственно работающим с пациентами (медицинские сестры, врачи, консультанты); превышение нормативной загрузки отделений; концентрация наиболее тяжелых пациентов и недостаточное количество персонала по уходу за ними (отделения реанимации и интенсивной терапии); отсутствие возможности немедленной изоляции пациентов с НИ, вызванных поли- или панрезистентной госпитальной флорой; несоответствие состояния или устаревшие архитектурно-планировочные решения лечебно- профилактических учреждений.

10.2 Факторы риска распространения НИ

Факторы риска включают 3 группы причин:

- I. Тяжелое состояние здоровья пациентов, нарушение устойчивости к бактериальной инвазии, пожилой возраст или преждевременные роды, сопровождающиеся иммунными нарушениями (медикаменты,

заболевания или облучение), представляют важнейший фактор риска; другая патология – хронические обструктивные заболевания легких повышают вероятность возникновения инфекций дыхательной системы;

- II. Инвазивные устройства, такие, как интубационные трубки, катетеры, хирургические дренажи, трахеостомические трубки, способствуют распространению инфекции. Колонизация патогенной или резистентной флорой значительно повышает риск инфекций при применении инвазивных процедур;
- III. Назначение ЛС, обладающих иммуносупрессивным эффектом; антацидов, ингибиторов протонной помпы и H₂-блокаторов, снижающих барьерную функцию желудка; применение антибиотиков (подавление собственной флоры и снижение колонизационной резистентности); повторные гемотрансфузии.

10.3. Выявление и регистрация НИ

Распространенность нозокомиальных инфекций является одним из критериев качества и безопасности лечения. Разработка процесса мониторинга количества нозокомиальных инфекций служит первым шагом к оценке важности и приоритетности этой проблемы. Сама система контроля является эффективным методом снижения количества нозокомиальных инфекций.

Основными задачами программы контроля нозокоми-

альных инфекций являются:

- привлечение внимания клиницистов и администрации больницы к проблемам нозокомиальных инфекций и резистентности флоры к антибиотикам, необходимости проведения превентивных мер;
- мониторинг трендов количества, распространенности, факторов риска возникновения НИ;
- определение необходимости внедрения программ профилактики и оценка их эффективности;
- выявление перспективных областей улучшения лечения пациентов и проведения эпидемиологических исследований (анализ факторов риска).

Внедрение системы контроля инфекций в стационаре является важной задачей. Ее структура определяется особенностью стационара (набор отделений, особенности оказания медицинской помощи, набор пациентов) и продолжительностью периода наблюдения для всех участников (сотрудники отделений и лабораторий, врач-эпидемиолог медицинской организации, администратор). Первоначально определяется, какая именно информация является наиболее важной для внедрения определенных мер контроля (популяция пациентов, вид и точное описание инфекции, частота и продолжительность мониторинга, методы сбора данных, методы анализа данных, вероятные результаты и методы их распространения, конфиденциальность и анонимность исследования пациентов). Простой подсчет пациентов (количество) позволяет получить ограниченный объем

информации, который сложно интерпретировать. Необходим достаточный объем информации для полного описания проблемы, интерпретации вариантов и проведения сравнений.

Анализ факторов риска требует информации об инфицированных и неинфицированных пациентах. Таким образом, могут быть определены количество инфекций и риск инфицирования. «Пассивное наблюдение» (лабораторные данные, ретроспективный анализ историй болезни, диагностика инфекций лечащим врачом) имеет очень низкую чувствительность (низкий уровень диагностики). Имеется несколько видов «активного выявления», которые позволяют определить распространенность или уровень заболеваемости.

Современный инфекционный контроль должен удовлетворять четырем основным принципам: быть «активным», целенаправленным, использовать стандартную методологию, оценивать факторы риска. При проведении такого исследования разрабатывают карту пациента, которая содержит исчерпывающую информацию о выбранной категории больных и виде инфекции (например, нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких; инфекции, связанные с катетеризацией сосудов; послеоперационные инфекции кожи и мягких тканей и др.). Статистическая обработка совокупности таких карт позволяет провести объективную оценку результатов исследования и получить сравнительные данные.

Выявление случаев ИСМП осуществляется с использованием пассивных и активных методов эпидемиологического наблюдения:

1. Выявление случаев ИСМП лечащими врачами, информирование госпитального эпидемиолога и регистрация в журнале учета инфекционных заболеваний (ф.60/у) (пассивное выявление). Данный метод позволяет выявить 10-30% случаев ИСМП.

2. Активное эпидемиологическое наблюдение с применением стандартных определений случая (активное выявление). Исследование эффективности программ контроля ИСМП показало, что в течение 5-летнего периода в больницах, где была внедрена программа активного эпидемиологического наблюдения, частота внутрибольничных инфекций снизилась в среднем на 32%, тогда как в других больницах — только на 18%.

Наблюдение может быть сплошным (сплошной скрининг) и, в целях экономии трудозатрат, выборочным (поисковый скрининг). Для активного выявления пациентов с ИСМП могут быть применимы следующие критерии поискового скрининга (косвенные признаки нозокомиальной инфекции):

1. пациенты с лихорадкой;
2. информация из микробиологической лаборатории о выделении микроорганизма с нозокомиальным фенотипом устойчивости;
3. информация из больничной аптеки о поданном требовании на АМП, используемый для лечения нозокомиальных инфекций;
4. информация из отделения о пациентах с лейкоцитозом более $12 \times 10^9/\text{л}$, сохраняющемся более 3 дней после оперативного вмешательства;

5. информация из отделения о длительном заживлении послеоперационной раны или продлении длительности стационарного лечения хирургического пациента сверх установленной для данной нозологии;
6. информация из клинической лаборатории о выявлении у пациента уровня прокальцитонина > 1 нг/мл.

10.4. Критерии диагноза НИ

Диагностика НИ обычно проводится по тем же принципам, что и диагностика внебольничных инфекций. Однако при применении специальных, обычно инвазивных методов диагностики и лечения неинфекционных заболеваний возникают новые вероятные локусы инфекции, колонизация необычной микрофлорой и другие особенности, требующие расширения диагностических возможностей и применения дополнительных методов, таких, как количественные микробиологические исследования, определение уровня маркеров (количественное определение концентрации прокальцитонина, С-реактивного белка), инвазивный забор образцов для микробиологического исследования (бронхоальвеолярный лаваж, биопсия тканей) и др.

Критерии диагностики важнейших НИ представлены в таблице 5.

На самом деле имеются данные CDC и публикации международных конференций, которые указывают на необходимость диагностики нозокомиальных инфекций примерно в 50 вероятных локусах организма человека.

Таблица 5.

Критерии для выявления НИ

| Тип нозокомиальной инфекции | Критерии инфекции |
|---|---|
| 1 | 2 |
| Инфекция области хирургического вмешательства | <p>Поверхностная ИОХВ (с вовлечением кожи и подкожной клетчатки):</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>гнойное отделяемое;</i> - <i>выделение микроорганизмов из жидкости или ткани, полученной из поверхностных слоев раны при наличии микроскопических признаков гнойного воспаления;</i> - <i>наличие двух и более симптомов: боль или болезненность, отек, гиперемия, местное повышение температуры</i> <p>Глубокая ИОХВ:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>гнойное отделяемое из глубины разреза;</i> - <i>выделение микроорганизмов из жидкости или ткани, полученной из глубоких слоев раны или мазка из глубины раны при наличии микроскопических признаков гнойного воспаления;</i> - <i>спонтанное расхождение краев раны или ее намеренное открытие хирургом, когда у пациента имеются следующие симптомы: гипертермия > 37,5°С, локальная боль или болезненность;</i> - <i>при непосредственном осмотре, во время повторной операции, при гистологическом или рентгенологическом исследовании обнаружен абсцесс или иные при</i> |

Раздел 10. Профилактика нозокомиальных инфекций и ограничение распространения полирезистентных микроорганизмов

| 1 | 2 |
|------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - <i>знаки инфекции в глубине раны.</i> <p>Инфекционные осложнения в области любых анатомических образований и органов, имеющих отношение к оперативному вмешательству:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>гнойное отделяемое из дренажа;</i> - <i>выделение микроорганизмов из жидкости или ткани, полученной асептически из органа/полости; гипертермия;</i> - <i>при непосредственном осмотре, во время повторной операции, при гистологическом или рентгенологическом исследовании обнаружен абсцесс или иные признаки инфекции, вовлекающей (распространяющейся на) орган/полость</i> |
| Уроинфекция | <p>$\geq 10^3$ КОЕ/мл микроорганизма в моче +</p> <p><i>Симптомы: гипертермия, озноб, ухудшение ментального статуса, боль в пояснице, напряжение мышц в костовертebrальном углу, остро возникшая гематурия, дискомфорт в области таза</i></p> |
| Респираторная инфекция | <p>Гипертермия $>38,0^{\circ}\text{C}$ или гипотермия $<36,0^{\circ}\text{C}$. Гнойный характер мокроты Лейкоцитоз $>11 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопения $<4 \times 10^9/\text{л}$ + Новые или прогрессирующие инфильтраты на рентгенограмме</p> |
| Ангиогенная инфекция | <p>Наличие синдрома системной воспалительной реакции. Локализация источника инфекции в сосудистом русле при отсутствии внесосудистых очагов. Бактериемия, установленная хотя бы в одном из проводимых в динамике микробиологических исследований крови</p> |

| 1 | 2 |
|---|---|
| | При подозрении на катетер-ассоциированную ангиогенную инфекцию: идентичность гемокультуры и микрофлоры, выделенной с дистального конца инфицированного катетера |

Выделяют 4 наиболее эпидемиологически важные локализации НИ, не указанных в таблице 5, которыми являются:

1. инфекции кожи и мягких тканей: открытые повреждения кожи, сопровождающиеся бактериальной колонизацией и способные быть причиной генерализованных инфекций (язвы, ожоги и пролежни);
2. гастроэнтероколит:
 - а) у детей – наиболее частый вид НИ, основным возбудителем являются ротавирусы;
 - б) у взрослых в развитых странах основным возбудителем является токсинопродуцирующая *Clostridioides difficile*;
3. риносинуситы и другие инфекции придаточных пазух носа, инфекции глаз и конъюнктивы;
4. эндометрит и другие инфекции, связанные с послеродовыми осложнениями.

10.5 Профилактика

Любой стационар имеет общие правила стерилизации оборудования, обработки рук и других профилактических

мер. Наиболее эффективной мерой профилактики является правильное мытье рук и применение обеззараживания рук с помощью антисептиков на основе спирта.

Несмотря на совершенствование общих гигиенических мер, пациент не может быть изолирован от возбудителей инфекций. Более того, пациентам часто назначают антибиотики с целью лечения инфекций, которые обладают селекционным давлением, способствующим росту резистентности флоры.

Стерилизация

Целью стерилизации является элиминация живых микроорганизмов в вегетативной и споровой форме, а также прионов с поверхности инструментов с помощью химических соединений, ионизирующей радиации, сухого нагревания или обработкой паром под давлением (автоклавирование).

Изоляция

Меры изоляции позволяют ограничить передачу микроорганизмов, которые могут распространяться в стационаре обычными путями. Из-за сложности контроля взаимодействия микроорганизма и факторов резистентности пациента проще ограничить распространение возбудителей.

Мытье рук и применение перчаток

Мытье рук часто называют самым простым методом ограничения передачи микроорганизмов, контаминирующих кожу одного лица другому или разных областей тела одного пациента. Правильный подход предполагает мытье рук до и после контакта с пациентом, кровью, различными биологическими жидкостями и оборудованием. Распростра-

нение НИ у пациентов с иммунными нарушениями связано с контаминацией рук в 40% случаев и является реальной проблемой современных МО. Наиболее эффективный путь их профилактики – активное внедрение гигиены рук, которое было поддержано в 2005 г. глобальной программой ВОЗ по безопасности пациентов.

На руках медицинского персонала имеются 2 категории микроорганизмов: *транзиторные* и *резидентные*.

Транзиторная флора попадает из окружающей среды, способна выживать и некоторое время размножаться на поверхности кожи. Вторая группа микробов представляет собой постоянно живущих на поверхности кожи микроорганизмов (верхний слой эпидермиса). Они способны выживать и активно размножаться на коже человека, обладают низкой патогенностью и инвазивностью, защищают кожу от колонизации более патогенными микробами. Плотность колонизации кожи медицинских работников обычно составляет $3,9 \times 10^4 - 4,6 \times 10^6$ КОЕ/см².

К резидентной флоре кожи относятся: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *Micrococcī*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Dermobacterium*, *Pitosporum*. Транзиторно могут появляться: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp, *Enterobacter* spp. и *Candida* spp.

Целью гигиены рук является элиминация транзиторной флоры с помощью мытья рук с мылом (обычным или с антисептиками) и спиртосодержащими антисептиками.

Основной практической проблемой гигиены рук является отсутствие достаточной по тщательности и времени про-

цедуры мытья рук. Наиболее простой метод решения этого вопроса – применение специальных составов на основе спирта, которые позволят ускорить обработку рук. Несмотря на то, что мытье рук представляет собой очень простой процесс, его часто проводят неправильно.

В стационаре необходимо постоянно напоминать медработникам и посетителям о необходимости правильного мытья рук, и контролировать этот процесс. Простые меры, например, использование песочных часов и других устройств для оценки продолжительности обработки рук оказывают неоценимую помощь в профилактике нозокомиальных инфекций.

Все посетители также должны правильно выполнять процедуру мытья рук с целью контроля распространения инфекций. Посетители и медицинские работники в одинаковой степени могут «участвовать» в передаче инфекций. Более того, полирезистентные микробы могут выходить за пределы стационара и становиться частью внебольничной флоры, если не предпринимать шаги для ограничения этого процесса.

Кроме мытья рук, важное значение в снижении распространения микробов имеет применение перчаток. Имеется три важных причины применения перчаток с целью защиты медицинского персонала и пациента от инфекции:

- создается барьер, предотвращающий контаминацию рук при работе с кровью, биологическими жидкостями, слизистыми оболочками, поврежденной кожей;
- снижается вероятность переноса микробов от персонала к пациенту во время инвазивных процедур;

- ограничивается микробная контаминация при контакте с пациентом, при этом смена перчаток должна производиться после каждого контакта с больным, кроме того, следует мыть руки перед надеванием и после снятия перчаток.

Применение перчаток не заменяет мытья рук, так как перчатки могут иметь малозаметные дефекты или повреждения, в результате чего руки остаются контаминированными после их снятия. *Отказ от снятия перчаток при переходе от одного пациента к другому представляет собой реальный дефект инфекционного контроля.*

Дезинфекция поверхностей

Это важная мера, позволяющая предотвратить распространение инфекций при оказании медицинской помощи. Доказана эффективность профилактики распространения возбудителей гастроэнтерита, MRSA и гриппа. Применение перекиси водорода приводит к клинически значимому снижению количества инфекций и риска заболевания даже в случаях борьбы со спорообразующими бактериями (*C.difficile*), когда применение спирта оказалось неэффективным.

10.6 Обеспечение эпидемиологической безопасности медицинской организации

Эпидемиологическая безопасность медицинской помощи предполагает:

1. Обеспечение эпидемиологической безопасности медицинских технологий.

2. Обеспечение эпидемиологической безопасности больничной среды.

Обеспечение эпидемиологической безопасности медицинских технологий следует рассматривать как в отношении пациентов, так и медицинского персонала.

Эпидемиологическая безопасность реализуется через порядки и стандарты оказания медицинской помощи и эпидемиологическое обеспечение медицинской деятельности.

Реализация эпидемиологической безопасности через порядки и стандарты оказания медицинской помощи – это важнейшее условие достижения качества медицинской помощи. Следовательно, стандарты оказания медицинской помощи должны включать положения по эпидемиологической безопасности и при разработке стандарта необходима его экспертная оценка с точки зрения эпидемиологической безопасности.

Эпидемиологическая безопасность реализуется также через эпидемиологическое обеспечение медицинской деятельности.

Эпидемиологическое обеспечение – комплекс диагностических, санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий, направленных на создание безопасной больничной среды, обеспечение качества медицинской помощи и предотвращение случаев инфекционных (паразитарных) заболеваний, включая инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, инфекционные болезни, которые могут привести к возникновению чрезвычайных

ситуаций в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения, а также актуальных неинфекционных заболеваний среди населения, пациентов и персонала в медицинских организациях.

Организация эпидемиологического обеспечения проводится врачами-эпидемиологами медицинских организаций и помощниками врачей-эпидемиологов. При штатной численности должностных ставок врачей-эпидемиологов три и более в медицинских организациях организуется эпидемиологический отдел. Особенностью и преимуществом российской системы профилактики ИСМП является наличие в медицинских организациях должности врача-эпидемиолога, специалиста, полностью ориентированного на проведение эпидемиологической диагностики и организацию профилактических и противоэпидемических мероприятий. Ежедневное знание особенностей эпидемиологической обстановки в медицинской организации и в каждом отдельном подразделении дает возможность оперативного вмешательства для предупреждения и развития групповой заболеваемости. Взаимодействие клинического фармаколога и эпидемиолога – необходимое условие достижения высокой эффективности профилактики ИСМП.

В соответствии с действующим санитарным законодательством, все аспекты ИСМП, в том числе контроль распространения резистентных форм микроорганизмов, антимикробная политика в медицинской организации, рассматриваются коллегиально комиссией по профилактике ИСМП.

Эпидемиологическое обеспечение в медицинской организации включает:

- эпидемиологическое наблюдение в структурных подразделениях медицинской организации, в первую очередь в отделениях риска; активное выявление и регистрацию случаев инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи;
- эпидемиологическую диагностику, причин и условий, способствующих инфицированию пациентов и персонала в медицинских организациях, определение путей и факторов передачи возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи;
- оценку риска инфицирования пациентов и медицинского персонала; микробиологическую верификацию случаев инфекционных заболеваний, включая инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи;
- мониторинг резистентности к антимикробным препаратам (антибиотикам, дезинфектантам, антисептикам) основных возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, признаков формирования госпитальных штаммов (клонов); стратегию и тактику применения в медицинских организациях антимикробных препаратов;
- систему профилактических и противоэпидемических мер, в том числе постэкспозиционную химиопрофилактику, антимикробную профилактику, специфическую профилактику, дезинфекционные, стерилизационные, дезинсек-

ционные, дератизационные мероприятия в медицинской организации;

- оценку проектов реконструкции, текущего и капитального ремонтов, методов и средств защиты медицинского персонала, степени эпидемиологической безопасности оборудования и медицинских изделий, новых медицинских технологий в рамках своей компетенции;
- систему обращения с медицинскими отходами медицинской организации;
- стандартизацию мер защиты от инфицирования при различных медицинских технологиях;
- обучение различных категорий медицинского персонала профилактике инфекционных (паразитарных) заболеваний, включая инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, а также инфекций, случаи заболевания которыми могут привести к возникновению чрезвычайных ситуаций в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения, а также повышение мотивации медицинского персонала к обеспечению безопасности и качества медицинской помощи;
- внедрение принципов доказательной медицины в деятельность медицинского учреждения при выборе, применении и оценке результатов использования различных методов диагностики, лечения и профилактики;
- консультативную, методическую и организационную помощь в эпидемиологической диагностике и профилактике инфекционных (паразитарных) и актуальных неинфекционных заболеваний;

- оценку эпидемиологической и экономической эффективности профилактических и противоэпидемических мер на основе принципов доказательной медицины;
- взаимодействие с органами и учреждениями Роспотребнадзора, другими организациями в рамках своей компетенции.

Лабораторное обеспечение верификации диагноза и эпидемиологической диагностики осуществляется лабораториями медицинской организации или по договору с внешними исполнителями, обеспечивающими требования микробиологического мониторинга. Лабораторное обеспечение должно предусматривать возможность типирования возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в том числе молекулярно-биологическими методами.

РАЗДЕЛ 11.

Роль микробиологической лаборатории в реализации программы СКАТ

Микробиологическая лаборатория играет ключевую роль в реализации таких элементов программы СКАТ, как обоснование этиотропной терапии инфекций у отдельных пациентов, формирование стратегии и тактики использования антимикробных средств в медицинских учреждениях, обоснование мероприятий и функционирование системы инфекционного контроля. Для адекватного решения перечисленных задач микробиологическая лаборатория должна располагать достаточным оснащением, квалифицированным персоналом, а также эффективной системой управления качеством.

Планирование оснащения лаборатории, а также развитие и совершенствование материальной базы является обязанностью руководителя МО, зависит от объема и специфики исследований и проводится с учетом стандартов оснащения, изложенных Приложении 8 Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18 мая 2021 г. № 464н «Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований» (с изменениями и дополнениями). Планирование оснащения лаборатории, а также развитие и совершенствование материальной базы является обязанностью руководителя и зависит от объема и специфики исследований.

Современный этап развития микробиологии характеризуется революционными изменениями в методологии аналитических методов исследований. Количество новых молекулярных и физико-химических методов нарастает лавинообразно, что создает для практических лабораторий определенные трудности в их выборе и формировании технологических цепочек. Во многих случаях культуральные методы проведения микробиологических исследований остаются «золотым стандартом» в диагностике, однако, количество ситуаций, когда альтернативные подходы становятся основными, постоянно возрастает из-за морфологических особенностей (форма клеток) и тинкториальных свойств (отношение к красителям) микроорганизмов.

- *Культуральный метод* – изучение культуральных (характер роста микроорганизмов на питательных средах) и биохимических свойств (изучение каталазной и оксидазной активности, ферментативной активности микробов: сахаролитических, протеолитических, липолитических свойств бактерий, реже – тесты ассимиляции азота, определение уреазной активности и активности отдельных ферментов), чувствительности к бактериофагам и антибиотикам;
- *Биологический метод* – изучение влияния микроорганизмов на организм лабораторных животных (определение вирулентности и токсигенности бактерий, биопробы);
- *Иммунологический* (серологический и аллергологический) метод – изучение антигенных свойств бактерий и реакций организма на эти антигены;

- *Молекулярно-биологический метод* – обнаружение в исследуемом материале фрагментов генома бактерий [1, 2].

Стратегическим направлением развития микробиологических лабораторий должна быть консолидация в рамках одного подразделения всех методов этиологической диагностики инфекций: культуральных, молекулярных и иммунологических. Основными тенденциями развития современных микробиологических лабораторий являются: автоматизация; централизация; внедрение в практику молекулярно-генетических и экспресс-методов исследования: «*point of care*» – «у постели больного». При такой консолидации появляется возможность использовать синдромный подход к диагностике инфекционных процессов. Так, например, при диагностике кишечных инфекций лаборатория должна иметь возможность выявлять все потенциальные патогены (бактерии, вирусы, грибы и простейшие), используя для каждого из них наиболее адекватные методы.

Диагностика инфекций у индивидуальных пациентов полностью зависит от преаналитического этапа: корректного выбора биологического материала, направляемого на исследование, способа его получения, соблюдения временных и температурных режимов транспортировки и хранения. Формирование требований к выполнению перечисленных этапов исследования является задачей микробиологов, однако их реализация находится в сфере ответственности клиницистов.

Для координации работы клинических и лабораторных подразделений, а также контроля, порядок проведения преаналитического этапа в каждом стационаре должен быть до-

кументально оформлен в виде стандартных операционных процедур (протоколов). Основой для разработки таких документов могут служить действующие на данный момент национальный стандарт и методические указания:

- ГОСТ Р.53079.4-2008. Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа.
- МУ 4.2.2039-05. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории.

Указанные нормативные документы были введены в действие более 10 лет назад и носят достаточно общий характер, в связи с чем целесообразна разработка соответствующих локальных стандартных операционных процедур, учитывающих профиль выполняемых исследований. При этом полезно ориентироваться на рекомендации, отражающие современное состояние лабораторных технологий (например, для посева крови – пособие, доступное по ссылке https://www.biomerieux-russia.com/sites/subsidiary_ru/files/biomerieux_-_blood_culture_-_ru_-_final.pdf).

Ряд требований также изложены в Приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18 мая 2021 г. № 464н «Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований» (с изменениями и дополнениями). Поскольку эффект терапии тяжелых инфекций во многом зависит от времени назначения адекватных антибиотиков, скорость проведения аналитического этапа микробиоло-

гической диагностики становится критичным фактором. К сожалению, в настоящее время при использовании только классических технологий выделить возбудитель инфекции и получить ответ о его чувствительности к антибиотикам быстрее, чем через 48 ч от начала исследования, крайне сложно. Частично сокращение сроков исследования может быть достигнуто при использовании селективных хромогенных сред, когда уже через 18-24 ч после первичного посева биологического материала может быть получен предварительный ответ о наличии в образце MRSA, энтеробактерий – продуцентов БЛРС и/или карбапенемаз, возможна также предварительная идентификация некоторых бактерий и грибов.

Наиболее серьезным технологическим прорывом последних лет стало внедрение в повседневную практику микробиологических лабораторий идентификации микроорганизмов методом MALDI-ToF масс-спектрометрии [3-5]. Метод позволяет провести идентификацию чистых культур бактерий в течение нескольких минут с весьма малыми затратами на расходные материалы [1-3]. Разработаны и активно используются технологии использования MALDI-ToF масс-спектрометрии для идентификации бактерий из флаконов с положительной гемокультурой [6-7].

Идентификация потенциальных возбудителей менее, чем через сутки после начала исследования, позволяет в ряде случаев скорректировать режим эмпирической терапии, однако необходимость в определении чувствительности к антимикробным препаратам сохраняется. Также известны способы для косвенного определения с помощью MALDI-

ToF масс-спектрометрии чувствительности к антибиотикам и продукции некоторых гидролитических ферментов, однако они не получили широкого распространения.

Значительно ускорить получение результатов возможно при использовании полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР РВ) для детекции в биологическом материале и культурах микроорганизмов ДНК соответствующих патогенов и/или детерминант резистентности. При этом большой интерес представляют гиперплексные тест-системы, реализующие синдромный подход к диагностике.

В Российской Федерации разрешены к применению панели, реализующие технологию мультиплексной вложенной ПЦР РВ, позволяющую одновременно детектировать 33 наиболее распространенных микроорганизма-мишени и 10 генов устойчивости к антимикробным препаратам в течение примерно 1 ч после получения положительной гемокультуры [5] (таблица 6).

Известны аналогичные панели для тестирования других субстратов, таких как ликвор и отделяемое нижних дыхательных путей.

Интерпретацию результатов, полученных при исследовании методом ПЦР нестерильных в норме субстратов (например, отделяемого, полученного из респираторного тракта) следует осуществлять с известной осторожностью, так как ввиду весьма высокой чувствительности метода их клиническая значимость в ряде случаев может быть спорной.

Таблица 6.

Основные гены резистентности штаммов микроорганизмов группы ESCAPE-патогенов

| Микроорганизм | Гены резистентности |
|--------------------------------|--|
| <i>Enterococcus faecium</i> | - van A / van B |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | - mecA |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | - <i>bla</i> TEM, <i>bla</i> SHV, <i>bla</i> CTX-M, <i>bla</i> OXA-48-like, <i>bla</i> KPC, <i>bla</i> NDM |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | - <i>bla</i> OXA-51-like, <i>bla</i> OXA-40-like, <i>bla</i> OXA-23 like, <i>bla</i> VIM |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | - <i>bla</i> VIM |
| <i>Enterobacteriales</i> | - <i>bla</i> TEM, <i>bla</i> SHV, <i>bla</i> CTX-M, <i>bla</i> OXA-48-like, <i>bla</i> KPC, <i>bla</i> NDM |

Использование методов ускоренной детекции патогенов и детерминант резистентности предполагает параллельное проведение диагностики классическими культуральными методами.

Одной из глобальных проблем здравоохранения является широкое распространение грамотрицательных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью. Особую тревогу вызывают микроорганизмы, продуцирующие различные карбапенемазы, которые гидролизуют большинство

бета-лактамных антибиотиков, включая карбапенемы, оставшиеся до недавнего времени препаратами резерва. Назначение современных таргетных антибиотиков невозможно без определения продукции карбапенемаз, их молекулярного класса и в ряде случаев – молекулярного типа.

Известные методы детекции карбапенемаз можно подразделить на фенотипические, аналитические и молекулярно-биологические. Фенотипический скрининг продукции карбапенемаз основан на выявлении сниженного диаметра зоны задержки роста тестируемого штамма при определении чувствительности к карбапенемам диско-диффузионным методом или повышенного значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) карбапенемов. Для скрининга рекомендовано использовать меропенем. Результат считают положительным, если он выходит за пределы эпидемиологической точки отсечения, при этом тестируемый штамм по клиническим критериям интерпретации может оставаться в категории «чувствительный».

С использованием соответствующих ингибиторов/маркеров (ЭДТА, фенилбороновой кислоты, клоксациллина, темоциллина) фенотипически также возможно дифференцировать сериновые карбапенемазы и металло-бета-лактамазы, а также предположительно оценить тип сериновых карбапенемаз.

Аналитические методы позволяют выявить факт наличия фермента. К ним относятся прямое или косвенное определение гидролиза карбапенемов (метод инактивации карбапенемов, Carba NP тест, методика с применением MALDI-ToF

масс-спектрометрии, спектрофотометрия), а также иммунохроматографические тесты [6].

На сегодняшний день в Российской Федерации зарегистрирована тест-система для детекции наиболее востребованного в практике набора ферментов (KPC, OXA-48, VIM, IMP, NDM) - NG-Test CARBA 5 [7].

Данные тест-системы по своей специфичности практически не уступают молекулярным методам, при этом они не требуют аппаратного обеспечения и заметно выигрывают по времени получения результата. Иммунохроматографические тесты отличаются высокой чувствительностью и специфичностью, скоростью получения результата (около 15 мин.) и, что весьма важно, возможностью определения молекулярного типа фермента.

Тесты основаны на использовании меченных коллоидным золотом моноклональных антител к соответствующим эпитопам выявляемых антигенов. Суспензия тестируемой культуры микроорганизма при внесении в специальную лунку теста соединяется со смесью меченных коллоидным золотом моноклональных антител к различным карбапенемазам. При наличии карбапенемаз происходит их конъюгация с соответствующими антителами, далее смесь за счет капиллярных сил движется в толще нитроцеллюлозной подложки, на которую нанесены отдельно в виде полосок моноклональные антитела к каждому из определяемых ферментов. Если в смеси имеются конъюгат или конъюгаты карбапенемаз, то они фиксируются в области соответствующих зон, формируя за счет коллоидного золота окрашенную

в бордовый цвет полоску. В отсутствие карбапенемаз окрашивается только контрольная полоска, что подтверждает пригодность тест-системы и правильность выполнения анализа. Тесты обеспечивают быстрое получение результата определения устойчивости изолированной колонии к антибактериальным препаратам группы карбапенемов, что важно для рационального назначения антибактериальной терапии и соблюдения инфекционного контроля [5-7]. Также определение типа карбапенемаз может осуществляться молекулярно-генетическими методами, среди которых наибольшее распространение получила ПЦР РВ.

Упомянутые выше методы различаются по назначению, диагностической ценности, скорости получения результата, легкости практической реализации и стоимости. С учетом известных особенностей рекомендуется сочетанное применение метода инактивации карбапенемов на этапе скрининга с последующим использованием иммунохроматографических тестов или методов на основе ПЦР РВ для определения молекулярного типа ферментов.

Еще одной крайне важной проблемой является появление и распространение устойчивости к полимиксинам – полимиксину В и колистину. Одним из механизмов резистентности к полимиксинам является модификация липополисахарида (ЛПС) грамотрицательных бактерий, опосредованная экспрессией *mcr*-подобных генов, при этом ген *mcr-1* встречается наиболее часто. Данный ген кодирует продукцию фермента фосфоэтаноламинтрансферазы, который модифицирует ЛПС путем присоединения фосфоэтанол-

ламина к липиду А, что приводит к снижению способности связывания полимиксинов с ЛПС и «выключает» их антибактериальную активность.

Выявление продукта гена *mcr-1* (фосфоэтаноламин-трансферазы) целесообразно проводить у устойчивых к полимиксинам изолятов грамотрицательных бактерий, так как это может иметь как клиническую, так и эпидемиологическую значимость. В Российской Федерации зарегистрирована соответствующая иммунохроматографическая тест-система (NG-Test MCR-1), построенная по принципу, аналогичному описанному выше для теста определения продукции карбапенемаз и имеющая схожие диагностические характеристики [8]. Данная система позволяет выявлять резистентность колонии к колистину в течение 15 минут.

К особенностям микробиологической диагностики относятся сложные требования к проведению постаналитического этапа исследований, содержанием которого является анализ результатов с оценкой клинической значимости выделенных микроорганизмов и интерпретацией данных чувствительности к антибиотикам.

До недавнего времени в Российской Федерации интерпретация результатов оценки антибиотикочувствительности осуществлялась в соответствии с «Методическими указаниями по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам», разработанными на основе рекомендаций Института клинических и лабораторных стандартов США (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI).

В 2015 г. на совещании Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии были впервые утверждены Национальные клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (актуальная версия доступна по ссылке: <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations>). Документ является переводом рекомендаций Европейского комитета по оценке антибиотикочувствительности (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST). Документы, разрабатываемые EUCAST, регулярно обновляются, их оригиналы доступны на сайте www.eucast.org. Внедрение в повседневную деятельность идеологии и методологии EUCAST является важнейшей задачей в организации деятельности микробиологических лабораторий.

Большой объем информации, получаемой в микробиологических лабораториях, диктует необходимость использования специальных средств для ее обработки. Современным и удобным инструментом при этом являются лабораторные информационные системы (ЛИС), которые обеспечивают сбор, обработку, выдачу и архивирование результатов выполненных исследований, а также контроль их качества. Ряд ЛИС также имеют различный дополнительный функционал, необходимый для составления различных отчетов, взаимодействия с контрагентами, ведения реестра услуг, контроля складских остатков и т.д.

Формирование стратегии и тактики использования антимикробных средств в медицинских учреждениях основыв-

вается на регулярном анализе результатов идентификации и оценки антибиотикочувствительности возбудителей различных инфекций, выделенных в учреждении и его конкретных подразделениях за определенный период времени. Результаты анализа в форме отчета должны периодически доводиться до сведения администраторов в клиницистов. Предоставление ежегодного отчета должно быть правилом, целесообразность более частых отчетов (ежеквартальные или ежемесячные) определяется исходя из местных условий. Структура отчета должна позволять оценивать этиологию и антибиотикочувствительность возбудителей внебольничных и госпитальных инфекций в отдельных подразделениях и при отдельных нозологических формах. Особое внимание целесообразно уделять отделениям реанимации и интенсивной терапии.

Локальный микробиологический мониторинг возможно проводить с использованием специализированных программных продуктов, при этом наиболее удобной для практического применения в настоящее время представляется бесплатная отечественная онлайн-платформа для анализа и обмена данными антибиотикорезистентности AMRCloud. Система позволяет проводить гибкий анализ структуры и различных характеристик возбудителей инфекций в медицинском учреждении, а также имеет ряд инструментов для удобного предоставления данной информации заинтересованным лицам. Полное описание функционала данной системы, а также подробные рекомендации по организации мониторинга приведены на сайте www.amrcloud.net. В МО, имеющих ЛИС, подготовка таких отчетов не составля-

ет труда и происходит автоматически при задании программе необходимых параметров.

Для обоснования мероприятий по сдерживанию распространения патогенов, являющихся возбудителями трудно поддающихся лечению госпитальных инфекций, необходима информация об источниках и путях передачи этих микроорганизмов. С точки зрения инфекционного контроля в качестве наиболее важных патогенов для мониторинга следует рассматривать полирезистентные энтеробактерии и грамотрицательные неферментирующие бактерии, включая продуцентов карбапенемаз, MRSA и ванкомицинорезистентные энтерококки.

В настоящее время доступны как классические культуральные методы, так и молекулярные методы детекции этих микроорганизмов на объектах окружающей среды и в организме пациентов. Следует подчеркнуть, что в соответствии с п. 35.33. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (утверждены постановлением главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. №4) «Санитарно-бактериологические исследования внутрибольничной среды проводят по эпидемиологическим показаниям, а также в соответствии с планом производственного контроля.

Приоритетным следует считать контроль качества обработки рук медицинского персонала, контроль стерильности инструментов, инъекционных растворов, перевязочного и шовного материала».

Литература:

1. Singhal N, Kumar M, Kanaujia PK, Viridi JS. MALDI-TOF mass spectrometry: an emerging technology for microbial identification and diagnosis. *Front Microbiol.* 2015. Aug 5; No. 6. P.791.
2. Припутневич, Т.В., Зубков, В.В., Трофимов, Д.Ю., Шевырёва, М.П., Марьин, Г.Г., Тутельян, А.В., Акимкин, В.Г., Брико, Н.И., Костенко, Н.А., Байбарина. Е.Н., Сухих, Г.Т. Эволюция технологий в микробиологии – ключ к формированию новых возможностей надзора и профилактики инфекций в родовспоможении. // Вестник РАМНЮ – 2019.– №6. – С.364-370.
3. Припутневич, Т.В., Мелкумя, А.Г., Любасовская, Л.А., Муравьева, В.В., Ильина, Е.Н., Сухих, Г.Т. Масс-спектрометрия в микробиологической практике научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2016.– №1.– С.52-58.
4. Попов, Д.А., Надточей, Е.А., Вострикова, Т.Ю., Овсенко, С.Т. Ускоренные методы идентификации положительных гемокультур с применением MALDI-ToF масс-спектрометрии.// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2016.– №4. – С.296-307.
5. Попов, Д.А., Вострикова, Т.Ю. Быстрая синдромная диагностика бактериемии – результаты первого опыта. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023.– №3.– С.304-310.

6. Попов, Д.А. Сравнительная характеристика современных методов определения продукции карбапенемаз.// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – №2. – С.125-133.
 7. Hopkins KL, Meunier D, Naas T, Volland H, Woodford N. Evaluation of the NG-Test CARBA 5 multiplex immunochromatographic assay for the detection of KPC, OXA-48-like, NDM, VIM and IMP carbapenemases. *J Antimicrob Chemother.* 2018. No. 73(12). PP.3523-3526.
 8. Fenwick AJ, Bergman Y, Lewis S, Yee R, Uhlemann AC, Cole N, Kohner P, Ordak C, Green DA, Schuetz AN, Humphries R, Simner PJ. Evaluation of the NG-Test MCR-1 Lateral Flow Assay and EDTA-Colistin Broth Disk Elution Methods To Detect Plasmid-Mediated Colistin Resistance among Gram-Negative Bacterial Isolates. *J Clin Microbiol.* 2020. No 58(4). PP.e01823-19.
-

РАЗДЕЛ 12.

Микробиологический мониторинг и локальные схемы антибактериальной терапии

12.1. Порядок проведения и практическое применение микробиологического мониторинга

Мониторинг микробного пейзажа и уровня чувствительности ведущих патогенов к антимикробным препаратам – один из ключевых элементов в реализации программы СКАТ. Благодаря постоянному отслеживанию динамики этих параметров можно своевременно выявить тенденции к нарастанию уровня резистентности к антибиотикам или, напротив, зафиксировать восстановление чувствительности после тех или иных вмешательств, тем самым подтвердив их эффективность [1, 2].

Основная цель проведения микробиологического мониторинга – получение актуальной информации о структуре микроорганизмов и степени их устойчивости к антимикробным препаратам, т.е. отслеживание распространения антимикробной резистентности. Данные, полученные в процессе микробиологического мониторинга, служат основой для принятия ряда тактических и стратегических решений как в области рациональной антимикробной терапии, так и в области контроля и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

В большинстве случаев под термином «микробиологический мониторинг» подразумевается ретроспективный мониторинг, т.е. анализ результатов микробиологических исследований за определенный период времени.

Принципами мониторинга являются [3]:

- непрерывность (проводится на постоянной основе);
- стандартизация (соблюдение единого дизайна и принципов сбора, анализа и интерпретации данных);
- комплексность (помимо данных непосредственно о возбудителе и его чувствительности, целесообразно включать дополнительную информацию о локализации инфекции, характеристиках пациента, отделении и т.д.);
- курируемость (контроль качества всего процесса получения данных).

При анализе микробного пейзажа мы можем получить следующую информацию:

- соотношение грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов;
- частота выделения грибов рода *Candida*, соотношение *Candida albicans* и *non-albicans*, других родов грибов (*Malassezia*);
- ведущие патогены, наиболее часто встречающиеся в отделении;
- чувствительность ведущих патогенов к основным группам антимикробных препаратов;

- отличия видового состава и чувствительности к антибиотикам патогенов, выделяемых из разных локусов.

Дополнительные параметры анализа могут включать, например:

- распространенность и соотношение различных механизмов устойчивости;
- определение значимости факторов риска резистентности;
- частота носительства резистентных микроорганизмов среди пациентов, поступающих в стационар, и значение факта носительства для выбора схемы профилактики и терапии инфекций;
- распространенность носительства резистентных микроорганизмов среди персонала.

Микробиологический мониторинг можно разделить на несколько уровней.

Региональный, межрегиональный, национальный мониторинг – сбор данных из различных организаций одного или нескольких территориально близких регионов или из различных регионов, охватывающих всю или большую часть территории страны. Обеспечение системного мониторинга распространения антимикробной резистентности является одной из задач Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года [4].

Локальный мониторинг – сбор данных в рамках одной организации или подразделения. В рамках реализации

программы СКАТ в МО речь пойдет о локальном микробиологическом мониторинге, хотя принципы организации будут общими для любого уровня. В 2024 году утверждены Методические рекомендации «Организация и проведение микробиологического мониторинга в организациях» МР 3.1.0346-24, Роспотребнадзор.

В первую очередь следует определить параметры предполагаемого анализа, которые будут зависеть от поставленных задач, а также от имеющихся ресурсов. Для соблюдения принципа непрерывности очень важно спланировать проведение мониторинга антимикробной резистентности таким образом, чтобы минимизировать трудозатраты без потери качества данных.

В условиях дефицита ресурсов следует подходить к организации мониторинга с точки зрения «разумной достаточности», т.е. исключить излишние подробности и детализацию в собираемых и анализируемых данных, сохраняя в то же время все ключевые и значимые параметры. При этом степень значимости тех или иных параметров может во многом зависеть от потребностей конкретного лечебного учреждения.

Максимальный охват и детализация предполагает, с одной стороны, включение в анализ данных от всех отделений, а с другой стороны, отдельный анализ внутри каждого отделения в зависимости от локализации инфекции. Кроме того, следует проводить отдельную оценку данных в зависимости от условий возникновения инфекции (внебольничная или госпитальная), а в идеале – в разрезе типов пациентов согласно стратификации по риску резистентности.

Можно предположить, что ежемесячный анализ всех указанных параметров позволит выявить малейшие изменения в уровне устойчивости и предпринять соответствующие меры. Однако проведение на постоянной основе анализа с такой частотой и уровнем детализации для всех отделений, во-первых, чрезвычайно ресурсозатратно, а во-вторых, для многих отделений в принципе невыполнимо ввиду малого объема проводимых исследований. В итоге несоответствие затраченных усилий и полученных результатов дискредитирует саму идею проведения микробиологического мониторинга.

Далее будут рассмотрены некоторые способы оптимизации, позволяющие снизить потребность в ресурсах без потери качества.

Дифференцированный подход

Очевидно, что частота развития инфекций, а также распространенность антимикробной устойчивости могут сильно различаться в зависимости от профиля отделения, условий работы и других параметров. В связи с этим при организации мониторинга имеет смысл стратифицировать отделения по степени риска и определять различные параметры мониторинга для различных отделений.

В частности, периодичность анализа и репортирования данных может варьировать от 1 раза в месяц до 1 раза в год. Основываясь на разделении отделений по степени риска, можно предложить следующую периодичность оценки данных микробиологического мониторинга:

- Отделения высокого риска (например, ОРИТ, отделения гнойной хирургии) – 1 раз в квартал.
- Отделения умеренного риска (например, хирургические отделения, пульмонологические отделения) – 1 раз в полгода.
- Отделения низкого риска – 1 раз в год.

В некоторых отделениях даже проведение ежегодной оценки может быть затруднительным из-за малого объема проводимых исследований. Как правило, это относится к отделениям с очень низкой частотой развития инфекций. В подобных ситуациях можно рекомендовать 1 раз в год оценивать общий микробный пейзаж, а более глубокий анализ проводить только в случае выявления значимых изменений.

Также при выраженном дефиците ресурсов можно исключить из планового мониторинга отделения низкого риска, сосредоточив все усилия на контроле ситуации в отделениях высокого риска. Однако 1 раз в два-три года следует оценивать общий микробный пейзаж и уровень чувствительности во всех отделениях. Это позволит выявить негативные тенденции и своевременно принять необходимые меры.

Укрупнение объектов

При организации микробиологического мониторинга возможно объединение некоторых отделений одного профиля, например, двух и более хирургических или общетерапевтических отделений, при условии схожей нозологической структуры. Такое укрупнение данных позволит,

помимо прочего, повысить достоверность получаемых данных путем увеличения выборки.

Однако при таком подходе необходимо предварительно убедиться, что микробные пейзажи и уровень чувствительности в объединяемых отделениях не имеют значимых отличий, иначе результаты анализа могут быть искажены.

Кроме того, целесообразно периодически проводить как минимум поверхностный раздельный анализ, чтобы не пропустить появление изменений.

Акцент на преобладающих локализациях инфекций

Такой подход оптимален для дальнейшей разработки схем стартовой эмпирической антимикробной терапии. Микробиологический мониторинг проводится в разрезе локализаций инфекций, без выделения внебольничных и нозокомиальных инфекций.

Для наиболее часто встречающихся групп инфекций (инфекции нижних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей и т.д.) проводится более глубокий анализ данных, определяются преобладающие патогены и степень их чувствительности к антибиотикам. Для остальных же локализаций структура пейзажа и чувствительность оцениваются совокупно, с периодическим раздельным анализом для выявления значимых тенденций.

Подобный принцип применим для отделений, где преобладают или внебольничные, или нозокомиальные инфекции, в таком случае отсутствие разделения при анализе не приведет к существенным искажениям. Но для отделений,

где оба типа инфекций встречаются с равной частотой, вероятно, потребуется отдельный анализ для внебольничных и госпитальных инфекций.

Акцент на преобладающих патогенах

Еще один способ оптимизации – сосредоточить основные усилия на контроле ведущих патогенов, характерных для данного отделения или группы отделений. Его можно рекомендовать для отделений среднего риска и/или при малом объеме проводимых микробиологических исследований. При таком подходе анализируется вся совокупность данных без разделения по условиям возникновения инфекции и факторам риска резистентной микрофлоры, а более глубокий анализ чувствительности к антибиотикам проводится для преобладающих патогенов (например, 5 или 10 наиболее часто встречающихся микроорганизмов).

Применение информационных технологий

Цифровизация данных становится неотъемлемой частью здравоохранения. Современные информационные технологии могут значительно облегчить многие поставленные задачи. Вот лишь некоторые возможности, позволяющие реализовать микробиологический мониторинг в условиях даже острого дефицита ресурсов:

1. Использование лабораторных информационных систем. Большинство из них в той или иной степени позволяют анализировать внесенные в систему данные и формировать отчеты различных уровней сложности.

2. Использование информационных систем, встроенных в лабораторное оборудование. Некоторые анализаторы обладают собственными системами сбора и анализа данных. При грамотной организации лабораторной среды и интеграции в нее всех или большинства анализаторов, имеющиеся встроенные системы анализа могут дать достаточно полное представление о микробном пейзаже и степени устойчивости патогенов.
3. Использование онлайн платформ или дополнительных программ для организации микробиологического мониторинга. Примером онлайн платформ для организации микробиологического мониторинга может служить платформа AMRcloud [3, 5].

Отдельно следует обратить внимание на отбор и предварительную подготовку данных. Для получения более качественных результатов следует придерживаться некоторых правил [3]:

1. Показания к проведению микробиологических исследований, правила сбора, хранения и транспортировки образцов должны быть едиными для всех подразделений, утверждены внутренним документом и строго соблюдаться.
2. При организации микробиологического мониторинга следует разделять микроорганизмы, выделенные из очага инфекции, и микроорганизмы, колонизирующие нестерильные в норме локусы, в отсутствии признаков инфекции.
3. При подготовке данных следует оставлять только уникальные изоляты, т.е. от одного пациента оставляется только один изолят одного и того же вида. При анализе

данных в разрезе локализаций инфекции целесообразно оставлять от одного пациента один изолят одного вида в каждом локусе.

Еще один немаловажный вопрос, который предстоит решить при организации микробиологического мониторинга – формат представления данных. Наиболее традиционным является периодический (обычно ежегодный) отчет, составляемый микробиологической лабораторией единолично или совместно с госпитальным эпидемиологом и/или клиническим фармакологом. Цель таких отчетов – подчеркнуть значимость проблемы антимикробной резистентности и заострить внимание клиницистов на преобладающих патогенах, трендах чувствительности к различным группам препаратов или антибиотиках, утративших свое клиническое значение. Для наилучшего восприятия подобный отчет следует оформлять в виде таблиц, графиков и диаграмм, наглядно демонстрирующих основные проблемы и тенденции.

Однако такой формат представления данных имеет ряд недостатков. К ним можно отнести:

- доступность узкому кругу лиц;
- инертность данных;
- ограниченную практическую применимость.

Обычно данные ежегодного отчета ложатся в основу схем стартовой эмпирической терапии для основных нозологий. Схемы стартовой эмпирической терапии являются базовым документом для назначения антимикробных препаратов в стационаре. Они могут утверждаться как самостоятельные

внутренние нормативные документы или являться частью протокола антимикробной терапии – более подробного документа, регламентирующего не только непосредственно выбор того или иного антибиотика, но и некоторые аспекты диагностики, критерии оценки эффективности, рекомендуемую продолжительность терапии, правила отмены антимикробных препаратов и т.д.

Однако в условиях многопрофильных стационаров, особенно оказывающих не только плановую, но и экстренную медицинскую помощь, различия между микробными пейзажами в различных отделениях могут быть настолько выраженными, что составить универсальные схемы эмпирической терапии, которые были бы одинаково эффективны в разных отделениях, не всегда возможно. В первую очередь это, конечно, касается нозокомиальных инфекций.

В такой ситуации оптимальным решением может стать составление универсальных схем стартовой терапии, предлагающих несколько альтернативных вариантов лечения госпитальных инфекций для каждой локализации, и параллельно создание микробиологических паспортов, позволяющих адаптировать общие схемы под особенности каждого отделения.

По сути, микробиологический паспорт отделения является одной из форм представления результатов микробиологического мониторинга.

Особенность микробиологического паспорта в том, что он отображает не общие по стационару проблемы или тенденции, а данные каждого конкретного отделения или груп-

пы однородных отделений. В таком виде результаты микробиологического мониторинга становятся инструментом для ежедневной работы лечащих врачей при выборе эмпирической терапии в каждом конкретном отделении.

В связи с этим, можно сформулировать ряд требований, предъявляемых к микробиологическому паспорту.

Структурированность. Представляемые данные должны иметь определенную четкую структуру и быть единообразны для всех отделений внутри учреждения или внутри одного направления (хирургия, ОРИТ, терапия). Необходимый минимум, который следует включать в стандартный паспорт отделения:

- ведущие патогены, наиболее часто встречающиеся в отделении;
- наиболее частые локализации инфекций, встречающиеся в отделении;
- чувствительность ведущих патогенов к основным группам антимикробных препаратов.

Однако если структура ведущих патогенов значительно отличается в зависимости, например, от локализации инфекции, то имеет смысл ввести дополнительную детализацию.

Наглядность и понятность. Оптимально, если всю информацию можно охватить одним взглядом. Исходя из этого, в микробиологическом паспорте отделения целесообразно размещать необходимый минимум данных, который, с одной стороны, даст представление о микробном пейзаже отделения, а с другой, не будет загромождать визуальный ряд излишней информацией.

В качестве иллюстрации можно привести рисунок 1, на котором изображен примерный микробиологический паспорт отделения. Учитывая профиль отделения, разделение данных по локализациям инфекции не имеет смысла, поэтому в данном случае отобразены только ведущие патогены и их чувствительность.

Доступность. Каждый врач отделения в любое время должен иметь доступ к информации. Этого можно достичь различными способами, например, оформлять паспорта отделений в виде настенных или настольных постеров, брошюр, карманных справочников. Также можно хранить микробиологические паспорта в электронном виде в папке с общим доступом или локально на персональных компьютерах в отделении.

Актуальность. Частота обновления данных зависит от особенностей отделения, но общий принцип таков: микробиологический паспорт отображает текущую ситуацию в отделении.

В идеале, должна быть специальная программа, которая в автоматическом режиме собирала бы данные от анализаторов или выгружала их из лабораторной информационной системы и в режиме реального времени обновляла все визуальные объекты, составляющие микробиологический паспорт. Вероятно, такие программы где-то существуют, но вероятнее всего, написаны и используются локально, в рамках одного учреждения.

В реальных условиях, для создания микробиологических паспортов можно использовать любые доступные программы, от стандартных офисных до более сложных специализированных.

Раздел 12. Микробиологический мониторинг и локальные схемы антибактериальной терапии

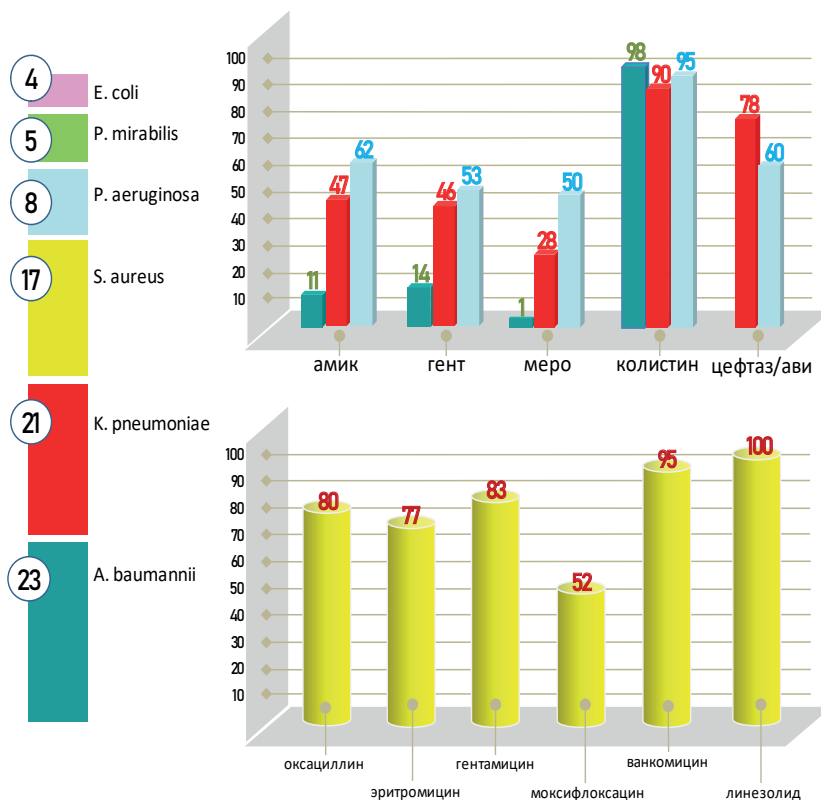


Рисунок 1. Пример микробиологического паспорта отделения

В частности, некоторые лабораторные информационные системы позволяют не только анализировать данные, но и визуализировать результаты.

Такие же возможности могут предоставить и некоторые системы сбора и анализа данных, встроенные в лабо-

раторные анализаторы. Уже упоминавшаяся ранее онлайн платформа для организации микробиологического мониторинга AMRcloud также представляет широкие возможности как для анализа, группировки и визуализации данных, так и для создания микробиологических паспортов отделений [3].

Безусловно, для того, чтобы микробиологические паспорта выполняли свою функцию, потребуется обучение персонала.

Каждый лечащий врач должен знать:

- как получить доступ к микробиологическому паспорту своего отделения;
- какие данные отображены в микробиологическом паспорте;
- как эти данные использовать в реальной практике.

Только при таком подходе микробиологический паспорт станет действительно полезным инструментом для работы.

Таким образом, сбор и анализ результатов микробиологических исследований – неотъемлемая часть программы СКАТ [1]. Результаты анализа ложатся в основу локальных схем стартовой эмпирической терапии, которые утверждаются приказом по учреждению и должны регулярно пересматриваться и обновляться. Для адаптации утвержденных схем под условия конкретного отделения можно использовать микробиологические паспорта, содержащие актуальную информацию о микробном пейзаже каждого отделения.

12.2. Порядок формирования локальных схем эмпирической терапии

При разработке схем стартовой эмпирической антибактериальной терапии в первую очередь необходимо определить перечень нозологий, для которых эти схемы должны быть разработаны.

В этот перечень целесообразно включать:

1. наиболее часто встречающиеся в стационаре нозологические формы инфекций;
2. инфекции, при лечении которых допускаются частые и/или системные ошибки.

Схемы эмпирической терапии целесообразно разрабатывать для группы заболеваний, сходных по локализации и микробиологической структуре. Так, например, можно объединить в одну группу нозокомиальную пневмонию и гнойный трахеобронхит, ассоциированный с ИВЛ, однако недопустимо объединять в одну группу внебольничную пневмонию и острый бронхит, поскольку эти заболевания имеют совершенно разную этиологическую структуру.

Кроме того, при разработке схем стартовой терапии необходимо учитывать условия возникновения инфекции и предлагать варианты отдельно для каждого нозокомиальных и внебольничных инфекций. Удобно брать за основу стратификацию пациентов по риску выделения резистентной микрофлоры и разрабатывать схемы терапии в разрезе типов пациентов. В то же время, рекомендации по лечению внебольничных и госпитальных вариантов одной и той же

группы инфекций удобнее объединять в одном документе для облегчения алгоритма выбора.

При наличии в учреждении значимого числа пациентов с какими-либо особенностями, влияющими на выбор antimicrobных препаратов, следует разрабатывать для таких групп пациентов отдельные схемы терапии, например, для лечения инфекций мочевыводящих путей у беременных или для лечения пневмонии у детей. Однако если такие пациенты нехарактерны для учреждения и встречаются редко, то особенности применения тех или иных препаратов в особых случаях можно указать в комментариях (таблица 7).

Препараты, предлагаемые в качестве стартовой эмпирической терапии, должны отвечать следующим требованиям:

1. иметь минимально достаточный спектр antimicrobной активности, т.е. перекрывать весь спектр наиболее вероятных возбудителей с учетом предполагаемой устойчивости, но не иметь чрезмерно широкого спектра;
2. хорошо проникать в очаг инфекции и создавать там достаточные концентрации;
3. иметь наиболее благоприятный профиль безопасности из всех вариантов, отвечающих двум предыдущим требованиям.

Также при выборе препаратов для эмпирической терапии наиболее распространенных в стационаре инфекций следует учитывать их стоимость, поскольку именно эти препараты, наряду с препаратами для периоперационной антибиотикопрофилактики, будут самыми потребляемыми в учреждении.

Таблица 7.

Пример структуры схем эмпирической антимикробной терапии

| Инфекции мочевыводящих путей у взрослых | | | | |
|--|--|--|--|--|
| Тип инфекции | Внебольничная (менее 48 часов в стационаре) | | Нозокомиальная (48 и более часов в стационаре) | |
| тип пациента группа инфекций | I тип | II тип | IIIa тип | IIIb тип |
| Пиелонефрит у взрослых | Основная схема: 1. 2. Альтернативная схема. | Основная схема: 1. 2. Альтернативная схема. | Основная схема: 1. 2. Альтернативная схема. | Основная схема: 1. 2. Альтернативная схема. |
| Гестационный пиелонефрит | Основная схема: 1. 2. Альтернативная схема. | Основная схема: 1. 2. Альтернативная схема. | — | — |

Однако фактор стоимости должен быть вторичен по отношению к клиническим требованиям, указанным выше.

Для каждого варианта инфекций следует предусмотреть как минимум две схемы терапии: основную и альтернативную. Основная схема применяется у большинства пациентов и является оптимальной для данного типа инфекции. При

невозможности применить основную схему выбирается альтернативная, однако ее выбор должен быть строго регламентирован и обоснован.

Включение нескольких вариантов основных и альтернативных схем, с одной стороны, позволяет избежать сбоя работы при возникновении, например, дефицита одного из препаратов, однако, с другой стороны, наличие множества вариантов может затруднить выбор для врача.

Каждая схема должна включать:

- наименование препарата (препаратов);
- разовую дозу;
- кратность введения или интервал между введениями;
- путь, способ и значимые особенности введения.

Помимо перечисленных параметров, дополнительно можно указать рекомендованную длительность терапии, особенности или ограничения применения у отдельных групп пациентов, рекомендации по срокам и критериям оценки эффективности и другие комментарии.

Разработка схем для лечения внебольничных инфекций

Основой лечения внебольничных инфекций являются соответствующие клинические рекомендации. Однако в клинических рекомендациях, как правило, предлагается множество различных препаратов в зависимости от особенностей инфекции или пациента, что, как говорилось ранее, может затруднить выбор необходимой терапии. При раз-

работке локальных схем следует исключить те клинические ситуации, которые не встречаются в конкретном стационаре или встречаются крайне редко, что позволит ограничить выбор применяемых препаратов.

Также стоит обратить внимание на данные локального микробиологического мониторинга. Хотя традиционно сведения о частоте встречаемости патогенов и уровне их чувствительности используют для разработки схем терапии госпитальных инфекций, знание особенностей микроорганизмов, наиболее часто выделяемых из очагов внебольничных инфекций, также может значимо повысить эффективность эмпирической терапии.

В качестве иллюстрации можно привести пример адаптации рекомендаций по лечению инфекций мочевыводящих путей. Согласно рекомендациям, при лечении пиелонефрита у пациентов без факторов риска устойчивой микрофлоры препаратами выбора являются цефалоспорины III поколения, в то время как применение ингибитор-защищенных аминопенициллинов допускается только при подтвержденной чувствительности к ним [7].

Однако если согласно данным локального мониторинга, проводимого в стационаре, чувствительность основных уропатогенов (в первую очередь, *Escherichia coli*) к защищенным аминопенициллинам сопоставима с чувствительностью к цефалоспорином III поколения или даже превосходит ее, в качестве основной схемы можно рекомендовать амоксициллин+клавулановую кислоту или ампициллин+сульбактам.

Разумеется, принимать такое решение можно, только опираясь на данные, в качестве которых вы уверены.

Как минимум, это должен быть достаточный объем данных, а характеристики и особенности пациентов, результаты исследований которых вошли в анализ, должны быть сопоставимы с теми, для лечения которых будут применяться разрабатываемые схемы. К примеру, нельзя делать выводы о применимости препарата для лечения взрослых на результатах микробиологических исследований биоматериала, полученного от детей, или составлять схемы для лечения инфекций мочевыводящих путей, используя данные, полученные в группе пациентов с бессимптомной бактериурией.

Разработка схем для лечения нозокомиальных инфекций

При разработке схем терапии госпитальных инфекций основываться необходимо в первую очередь на данных локального микробиологического мониторинга. Без знания микробного пейзажа и уровня чувствительности ведущих патогенов к антибиотикам крайне сложно выбрать препараты, соответствующие всем указанным ранее требованиям.

Основная сложность в лечении нозокомиальных инфекций – определить тот спектр наиболее вероятных возбудителей с учетом предполагаемой устойчивости, который повлияет на выбор препаратов. Поэтому в первую очередь необходимо определить, какие патогены наиболее часто выделяются из биоматериалов, соответствующих данной локализации инфекции. Далее следует оценить уровень предполагаемой устойчивости, с учетом типа пациента согласно стратификации. Это несложно

сделать, если микробиологический мониторинг в учреждении проводится в разрезе локусов инфекции и с разделением пациентов по типам. Однако такая организация требует большого объема данных, кроме того, внесение дополнительных полей в лабораторную информационную систему не всегда возможно.

В такой ситуации следует ориентироваться на специфику отделений и сопоставлять их с данными, полученными из этих отделений.

К примеру, микроорганизмы, выделенные из нижних дыхательных путей у пациентов реанимационных отделений с респираторной инфекцией, соответствуют предполагаемому спектру возбудителей нозокомиальной пневмонии у пациентов IIIb типа, а патогены, обнаруженные в перитонеальной жидкости пациентов из хирургических отделений спустя 48 и более часов от момента госпитализации, дадут представление о спектре и особенностях возбудителей интраабдоминальных инфекций, относящихся к IIIa типу.

После этого отбираются препарат или комбинация препаратов, которые перекроют предполагаемый спектр возбудителей. В стационарах, где преобладающее большинство нозокомиальных инфекций обусловлено полирезистентной микрофлорой, при создании схем эмпирической терапии госпитальных инфекций приходится прибегать к комбинации двух и более антибиотиков [1, 8].

Данные локального микробиологического мониторинга позволят в первую очередь отсеять заведомо неэффективные препараты. Кроме того, в условиях растущей ре-

зистентности крайне важно не допускать необоснованно широкого применения оставшихся в арсенале препаратов, сохраняющих свою эффективность в отношении полирезистентной госпитальной микрофлоры.

Знание локального пейзажа и уровня чувствительности ведущих патогенов к антимикробным препаратам, особенно в совокупности с данными о распространенности различных механизмов устойчивости, позволит наиболее эффективно включить в схему каждый из препаратов, как уже имеющихся, так и вновь появляющихся.

В заключение хочется напомнить, что процессы непрерывного микробиологического мониторинга и актуализации схем стартовой эмпирической терапии, особенно нозокомиальных инфекций, неразрывно связаны.

Значимые изменения в микробном пейзаже или в чувствительности основных возбудителей должны отслеживаться и становиться основанием для незамедлительного пересмотра схем. С другой стороны, появление новых профилей оказания медицинской помощи или изменение частоты появления определенных видов инфекции также должно сопровождаться как дополнительной оценкой микробного пейзажа, так и внесением соответствующих изменений и дополнений в протоколы и схемы стартовой эмпирической антимикробной терапии.

Такой подход к созданию и сопровождению схем терапии позволит максимально повысить как эффективность эмпирической терапии, так и качество антимикробной терапии в целом.

Литература:

1. Организация и проведение микробиологического мониторинга в организациях, оказывающих медицинскую помощь по профилям «акушерство и гинекология» и «неонатология»: Методические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова Минздрава России / под ред. Е.Л.Шешко, Т.В.Припутневич, В.В.Зубков, А.В.Николаева, Д.Н.Дегтярев Н.Е.Кан, Р.В.Полибин, В.В.Чубаров, Н.Е.Шабанова, А.В.Тутельян, О.А.Орлова, О.Д.Гонарук, А.Б.Гордеев, А.И.Кураева, Б.О.Бембеева, О.В.Ионов, И.И.Рюмина, А.В.Захарова, А.В.Скоробогатый, Е.С.Палагушкина, Л.А.Любасовская, - Москва, 2024. – 38с.
2. Организация и проведение микробиологического мониторинга в медицинских организациях: Методические рекомендации Роспотребнадзора № МР 3.1.0346-24, 2024. – 33с.
3. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. – Москва: Издательство «Перо», 2018. – 156 с.
4. Palavecino EL, Williamson JC, Ohl CA. Collaborative Antimicrobial Stewardship: Working with Microbiology. *Infect Dis Clin North Am.* 2020. Mar; 34(1):51-65. Doi:

- 10.1016/j.idc.2019.10.006. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31836331; PMCID: PMC7127374.
5. Мониторинг антибиотикорезистентности с использованием платформы AMRcloud. Практическое руководство / под ред. член-корр. РАН Р.С. Козлова; отв. ред. А.Г. Виноградова, А.Ю. Кузьменков, И.В. Трушин – Смоленск: СГМУ, 2021. – 160 с.: ил.
 6. Распоряжение правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 г. № 2045-р. «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года».
 7. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRcloud: новая парадигма мониторинга антибиотикорезистентности.// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.– 2019.– Т.21.– №2.– С.119-124. DOI: 10.36488/смас.2019.2.119-124.
 8. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации / под ред. Ю.Г. Аляева, О.И. Аполихина, Д.Ю. Пушкаря, Р.С. Козлова, А.А. Камалова, Т.С. Перепановой. – Москва: Издательский дом «УроМедиа», 2022. – 126 с.
 9. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов. Методические рекомендации / под ред. В.Б.

Белобородов, О.В. Голощапов, В.Г. Гусаров, А.В. Дехнич, М.Н. Замятин, Н.А. Зубарева, С.К. Зырянов, Д.А. Камышова, Н.Н. Климко, Р.С. Козлов, В.В. Кулабухов, М.А. Петрушин, Ю.С. Полушин, Д.А. Попов, В.А. Руднов, С.В. Сидоренко, Д.В. Соколов, И.В. Шлык, М.В. Эйдельштейн, С.В. Яковлев. – Москва, 2022.

10. Припутневич Т.В., Любасовская Л.А., Шувалова М.П., Байбарина Е.Н., Сухих Г.Т. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), в родовспомогательных учреждениях Российской Федерации (состояние проблемы в начале XXI века) // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2021. – 76(2).– С.133-14.

РАЗДЕЛ 13.

Роль и методология образовательных мероприятий в реализации программы СКАТ

Образовательные мероприятия являются неотъемлемой частью реализации проекта СКАТ [1-3]. К сожалению, в программе медицинских ВУЗов вопросу антибиотикорезистентности и рациональному назначению антимикробных препаратов уделяется очень мало внимания, поэтому у будущих медиков не формируется представление о важности и значимости данной проблемы [4].

При составлении же плана своего последипломного образования каждый врач отдает предпочтение узкоспециализированным мероприятиям, дающим знания и навыки, необходимые для лучшего выполнения своей каждодневной работы.

По мнению большинства докторов, информация о рациональном назначении антимикробных препаратов не входит в перечень знаний, необходимых для повседневной деятельности, именно поэтому мероприятия, посвященные рациональной антимикробной терапии, в большинстве случаев игнорируются специалистами. Все это приводит к формированию подходов, основанных на ошибочных взглядах и убеждениях. При назначении антимикробных препаратов врачи чаще опираются на сложившуюся в отделении или МО практику, советы старших коллег и личный предшествующий опыт [4, 5], чем на существующие рекомендации, знания клинической фармакологии антимикробных препаратов и локального микробного пейзажа.

В связи с этим очевидно, что постоянное обучение медицинского персонала – один из ключевых факторов, влияющих на приверженность к реализации программы СКАТ в учреждении [3]. Однако при планировании образовательных мероприятий очень важно учесть ряд факторов, способных существенно повлиять на успех, как самого обучения, так и реализации программы в целом.

Прежде всего, необходимо понять, с какой именно аудиторией предстоит иметь дело, то есть оценить исходный уровень информированности врачей. Как правило, образовательные мероприятия в данной области проводят люди, глубоко погруженные в проблему антибиотикорезистентности, имеющие обширный теоретический и практический опыт. С другой стороны, знания большинства докторов в вопросах клинической фармакологии антимикробных препаратов, механизмов резистентности и клинической микробиологии являются обрывочными, разрозненными и бессистемными. При таком положении вещей возможна ситуация, когда уровень подготовки аудитории оказывается недостаточным для восприятия той информации, которая преподносится в ходе конференции или семинара. Это, в свою очередь, дискредитирует данное мероприятие, поскольку пропускная способность нервной системы ограничена, и восприятие слишком большого объема совершенно новой информации вызывает трудности и, соответственно, снижение интереса. Повторяясь же из раза в раз, ситуация вызывает негатив и отторжение как к обучающему процессу, так и к самому проекту СКАТ.

Анализ первоначального уровня знаний предполагаемой аудитории составляет основу для подготовки образовательной программы. Прежде всего, он позволяет адаптировать преподносимую информацию и сделать ее максимально понятной и интересной для слушателей. Кроме того, скрининг, охватывающий различные темы, дает возможность выявить наиболее сильные и слабые стороны и акцентировать внимание на тех моментах, которые вызывают максимальные затруднения. Для многопрофильных МО может быть полезным проводить оценку отдельно для различных специальностей, чтобы сделать процесс обучения более гибким.

Методики оценки исходных знаний весьма разнообразны. Это может быть проведение собеседований с сотрудниками, различные варианты устных и письменных опросов, индивидуальные или коллективные задания, интерактивные опросники и т.д. Одной из таких методик может служить тестирование – опросник с предложенными вариантами ответов, из которых необходимо выбрать один или несколько правильных. Такой способ, с одной стороны, не отнимает много времени у респондентов, а с другой, позволяет опросить большое количество людей по различным темам за короткий промежуток времени. Что важно, результаты тестирования не зависят от личности исследователя, т.е. максимально объективны, а при использовании одного и того же опросника появляется возможность сравнивать результаты разных групп людей или одного и того же человека, по прошествии времени.

Также немаловажно правильно выбрать формат мероприятия. Согласно ряду исследований, пассивные формы

обучения (лекции, симпозиумы, конференции) являются менее эффективными, чем обучение с личным вовлечением [6], однако последнее является более ресурсоемким, поскольку требует достаточного количества квалифицированных специалистов. Использование наглядных материалов само по себе, без дополнительной образовательной программы, тоже не является достаточно эффективным [3].

Наиболее целесообразным представляется сочетание различных методов и форм обучения. Так, для подачи базового теоретического материала вполне подходят пассивные формы обучения, такие как семинары, лекции. Однако здесь необходимо сделать правильный выбор. Более масштабные мероприятия (симпозиумы, конференции) дают возможность представить информацию широкой аудитории, но для эффективного восприятия большого объема новых знаний врачи должны иметь определенный базовый уровень и быть заинтересованы в обучении. Для слабоподготовленных слушателей предпочтительно выбирать короткие лекции, затрагивающие не более одной-двух тем одновременно. Также полезно формировать ассоциативные связи между новой информацией и уже известной с целью лучшего понимания и запоминания полученных знаний.

Для закрепления теоретического материала и отработки его практического применения наиболее полезны мероприятия с личным вовлечением. Это могут быть клинические разборы, индивидуальные беседы, интерактивные образовательные программы. Такое обучение лучше проводить для небольшого количества участников, например, в рамках отделения или даже для отдельных врачей отделения.

Для клинических разборов можно использовать как абстрактные примеры, так и конкретных пациентов, однако стоит избегать дискуссий «у постели больного», поскольку вступает в силу возможный конфликт интересов лечащего врача и обучающего, в результате чего образовательная ценность такого обсуждения сводится на нет. Предпочтительнее проводить ретроспективные разборы выписанных пациентов или тех, для кого лечебная тактика уже определена.

Использование наглядных обучающих пособий также может быть полезно для закрепления и визуализации полученных знаний. В виде печатных материалов можно оформить микробиологические паспорта отделений, схемы и протоколы стартовой терапии, алгоритмы гигиенической обработки рук, алгоритмы взятия биоматериала для микробиологического исследования и т.д. В подборе информации для визуализации также могут помочь результаты оценки исходного уровня знаний. Так, если большинство неверных ответов врачей связаны с локальным микробным пейзажем, целесообразно создать плакаты с микробиологическими паспортами отделений, если же основную сложность вызывают вопросы по механизмам формирования резистентности, то и наглядные пособия должны содержать именно эти данные. Для повышения ценности образовательной программы необходима постоянная оценка ее эффективности. С этой целью возможно использовать те же методики, которые применялись для первоначального анализа. Сравнение исходных и конечных результатов позволит понять, насколько успешными были те или иные мероприятия, и проанализировать возможные причины неуспеха, чтобы произвести корректировку дальнейших действий.

Особое внимание хочется обратить на обучение студентов-ординаторов, а также молодых докторов, только поступающих на работу. Именно эта аудитория является наиболее перспективной в плане образовательных мероприятий [3]. С одной стороны, обучение для этой категории врачей еще является неотъемлемой частью жизни и не вызывает отторжения или неприятия. С другой стороны, у них еще нет своего устоявшегося взгляда, и под влиянием получаемой информации как раз и будет происходить его формирование.

В то же время именно эти доктора в ближайшем будущем станут наиболее инициативной, динамично развивающейся частью медицинского сообщества, и их взгляд на те, или иные вопросы будет во многом определять стратегию и тактику развития медицины. Поэтому для молодых врачей и ординаторов, особенно в клинических лечебных учреждениях, целесообразно проводить дополнительные образовательные мероприятия, как можно чаще актуализировать проблему антибиотикорезистентности, чтобы в дальнейшем сформировать поколение врачей, осознающих важность рационального назначения антимикробных препаратов и обладающих достаточными для этого знаниями.

Кроме того, может быть полезно обучение не только медицинского персонала, но и пациентов [4], особенно в амбулаторном звене. Ведь не секрет, что зачастую доктор в своих действиях идет на поводу у больного, требующего назначить антибиотик. Наглядные материалы в виде плакатов или брошюр, тематические занятия и школы, личные беседы врача и/или медицинской сестры с пациентом и его родственни-

ками могут помочь в формировании правильного взгляда на проблему антибиотикорезистентности среди населения.

Таким образом, обучение в рамках реализации программы СКАТ состоит из следующих основных этапов:

- оценка исходного уровня знаний;
- подготовка материала;
- выбор формата;
- процесс обучения;
- контроль, коррекция.

Схематически образовательный процесс можно изобразить следующим образом (рисунок 2).

Разумеется, в вопросе обучения, как и в целом в реализации программы СКАТ, не существует универсальных рецептов и методик. Очень многое зависит от специфики конкретной МО: укомплектованность кадрами, уровень административной поддержки, сложившаяся практика назначения антимикробных препаратов, специальность и личность лидера, возглавляющего команду энтузиастов, и многое другое.

Тем не менее, значимость обучения как элемента программы оптимизации антимикробной терапии несомненна. Для большинства МО осознанный переход к более рациональному применению антимикробных препаратов и отказ от необоснованного их назначения предпочтительнее, чем строгие ограничительные мероприятия, в силу ряда факторов [2, 3].



Рисунок 2. Этапы образовательного процесса

Однако для эффективной реализации такой программы очень важно найти взаимопонимание с лечащими врачами, и грамотно построенное обучение может стать тем ключом, который поможет осознать общие цели и найти оптимальный путь к их достижению.

Литература:

1. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: Российские

- национальные рекомендации / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, С.В. Яковлева. – Москва: ООО «Компания БОРГЕС», 2012. – 92 с.
2. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании медицинской помощи: методические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, М.В. Журавлевой, Д.Н. Проценко, В.Б. Белобородова. – Москва, 2016. – 100 с.
 3. Antimicrobial stewardship / Edited by Laundry M, Gilchrist M, Whitney L. *Oxford: Oxford University Press*, 2016. – 148 p.
 4. Всемирная Организация Здравоохранения. Возрастающая угроза развития антимикробной резистентности: возможные меры. 2013. – 130 с. [Интернет ресурс -www.who.int].
 5. Pulcini C, Williams F, Molinari N, Davey P, Nathwani D. Junior doctor's knowledge and perceptions of antibiotic resistance and prescribing: a survey in France and Scotland. *Clin Microbiol Infect.* 2011. No17. PP.80-87.
 6. Solomon DH, Van Houten L, Glynn RJ, Baden L, Curtis K, Schragger H, et al. Academic detailing to improve use of broad-spectrum antibiotics at an academic medical center. *Arch Intern Med.* 2001.No.161. PP.1897-902.
-

РАЗДЕЛ 14.³

Показатели качества антимикробной терапии и оценка эффективности реализации программы СКАТ

Рациональное применение АМП является одним из важных условий обеспечения качественной медицинской помощи. Между тем качество оказания медицинской помощи в случаях, требующих применения АМП, остается неудовлетворительным из-за высокой частоты дефектов. На стационарном этапе наиболее частыми ошибками являются: нерациональный выбор препаратов и схем их введения, избыточное использование АМП, назначение антибактериальной терапии вместо периоперационной антибиотикопрофилактики или ее чрезмерная длительность.

Частота ошибок достоверно выше в медицинской организации, где отсутствует служба клинической фармакологии. Для повышения качества использования АМП, кроме оптимизации клинико-фармакологических аспектов их применения, необходим ряд организационных (управленческих, экономических) мер. Управление качеством в такой сфере, как применение АМП, требует системного подхода и должно осуществляться как на уровне медицинских учреждений, так и региональных и центральных органов здравоохранения, страховых компаний и общества в целом. Структурными компонентами системы являются:

³Раздел подготовлен В. Г. Гусаровым, М. Н. Замятиным, Д. А. Камышовой.

- совершенствование нормативной базы;
- принятие решений, основанных на принципах доказательной медицины;
- мониторинг резистентности, регистрация случаев ИСМП;
- наличие стандартов и протоколов;
- разработка и внедрение формулярных списков;
- совершенствование системы закупок;
- внедрение программ периоперационной антибиотикопрофилактики;
- внедрение ограничительных программ при назначении АМП.

Условием соблюдения стандартов антимикробной терапии определены:

1. материальное обеспечение стандарта (наличие АМП в достаточном количестве в соответствии с потребностями медицинской организации);
2. проведение программ авторизации и образовательных программ.

Алгоритм экспертной оценки случаев оказания медицинской помощи с применением АМП включает:

1. формирование базы данных по выписанным и отпущенным антибиотикам, выборку в зависимости от диагноза, формирование ключевых направлений экспертизы по результатам частотного DDD-анализа;

2. анализ основных проблем антимикробной терапии в регионе или медицинской организации;
3. выявление дефектов лечения, их коррекцию и профилактику.

Необходимым условием повышения качества применения антимикробных препаратов является функционирование координационного совета по управлению качеством в сфере применения антимикробных препаратов. В разработке стратегии рационального использования АМП на региональном уровне должны принимать участие все заинтересованные ведомства: Департамент здравоохранения, Росздравнадзор, Роспотребнадзор, территориальный фонд обязательного медицинского страхования (ТФОМС).

Схема взаимодействия субъектов обращения АМП на региональном уровне в составе координационного совета может быть представлена следующим образом. ТФОМС, Департамент здравоохранения и медицинский вуз совместно разрабатывают локальные стандарты, проводят экономическое обоснование клинических рекомендаций и алгоритмов при использовании АМП.

Через корпоративную сеть от медицинской организации, внедрившей систему персонифицированного учета, поступают сведения по пролеченным больным. По результатам анализа формулируются основные проблемы при использовании АМП, требующие решения, и формируются реестры медицинских карт и историй болез-

ни, подлежащих экспертизе. По результатам экспертной оценки предлагаются образовательные и/или административные мероприятия [1–2].

14.1 Оценка эффективности реализации программы СКАТ

Анализ критериев эффективности СКАТ позволяет оценить степень достижения первичных и вторичных целей, а также своевременно скорректировать объем и направленность мероприятий программы управления назначением АМП. Расчет показателей необходимо проводить регулярно (каждые 6–12 мес.), сравнивая, например, данные IV квартала каждого года до и после внедрения программы СКАТ. Наиболее информативными являются показатели распространенности детерминант антибиотикорезистентности, критерии качества антимикробной терапии и фармакоэкономической эффективности, показатели качества лечения пациентов с инфекцией, комплексные показатели.

Показатели, оценивающие уровень антибиотикорезистентности. Основаны на анализе общей структуры возбудителей, а также структуры возбудителей инфекции различной локализации. Необходимы для назначения эмпирической антимикробной терапии. Особое внимание следует обращать на распространенность возбудителей группы ESKAPE:

- *Enterococcus faecium* VR – устойчивые к ванкомицину *Enterococcus faecium*;

- *Staphylococcus aureus MR* – метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus aureus*;
- *Klebsiella pneumoniae CPR* – *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующие карбапенемазы;
- *Acinetobacter baumannii MDR* – *Acinetobacter baumannii*, обладающие множественной резистентностью к АМП;
- *Pseudomonas aeruginosa MDR* – *Pseudomonas aeruginosa*, обладающие множественной резистентностью к АМП;
- *Enterobacterales ESBL* – энтеробактерии, продуцирующие БЛРС.

Указанные микроорганизмы обладают наибольшим потенциалом антибиотикорезистентности и создают максимальные трудности при выборе эмпирической АМТ.

Показатели фармакоэкономической эффективности и качества АМТ. Данная группа включает в себя критерии общего и структурного потребления АМП в стационаре (целесообразно рассчитывать в средних дневных дозах [defined daily dose, DDD]), расходы на закупку антибиотиков, а также показатели качества АМТ у пациентов с инфекцией.

1. Уровень общего потребления антибиотиков (или группы АМП) в стационаре:

$$\frac{\text{общее количество DDD антибиотика} \times 100}{\text{общее число койко-дней, проведенных пациентами в стационаре}}$$

2. Число курсов АМТ на 1 больного:

$$\frac{\text{число курсов АМТ}}{\text{число пациентов на единицу времени}}$$

3. Средняя длительность курса АМТ:

$$\frac{\text{общее число дней АМТ у всех пациентов}}{\text{общее число больных, которые получали АМТ на единицу времени}}$$

4. Количество дней АМТ:

$$\frac{\text{общее число дней АМТ у всех пациентов}}{\text{общее число пациентов на единицу времени}}$$

5. Частота деэскалации:

$$\frac{\text{общее число случаев проведенной деэскалации у всех пациентов}}{\text{общее число случаев возможной деэскалации у всех пациентов}}$$

Показатели качества лечения пациентов с инфекцией включают длительность пребывания пациентов с инфекцией в ОРИТ и стационаре, частоту бактериемий, вызванных полирезистентными штаммами, частоту кандидемий, уровень летальности в группе больных с инфекцией.

Комплексные показатели. Индекс лекарственной устойчивости [ИЛУ, Drug Resistance Index – DRI] – показатель объединяет в себе информацию об устойчивости микроорганизма к АМП и общее потребление антибиотиков. ИЛУ может быть определен для стационара или конкретного отделения [3-4].

Методика расчета ИЛУ

На первом этапе рассчитывается доля резистентных штаммов выбранного микроорганизма к отдельным группам АМП (таблица 8).

В столбец 3 вносят «классы антимикробных препаратов», потенциально эффективных в отношении данного возбудителя. В столбец 4 – «общее количество штаммов патогена», для которых производилось определение чувствительности к АМП данного класса. В столбец 5 – «общее количество штаммов, резистентных к этому же классу АМП». Частота резистентности – столбец 6, рассчитывается как отношение количества резистентных штаммов к общему количеству штаммов указанного патогена.

Второй этап включает сбор данных о потреблении анализируемых классов АМП. Для этого подсчитывается сумма использованных DDD антибиотиков каждого класса. Для расчета потребуется АТС/DDD-индекс, размещенный на сайте *WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology* по адресу: www.whocc.no/atc_ddd_index/.

Например, для класса карбапенемов: за 2012 год, по данным аптеки медицинской организации, использовано 360 флаконов эртапенема по 1,0 г, 10 920 флаконов меропенема по 1,0 г, 2795 флаконов имипенема/циластатина по 0,5 + 0,5 г. Для эртапенема АТС/DDD-индекс = 1,0 г DDD эртапенема = 360 / 1 = 360. Для меропенема АТС/DDD-индекс = 2,0 г DDD меропенема = 10 920 / 2 = 5460.

Для имипенема/циластатина АТС/DDD-индекс = 2,0 г по имипенему.

$$\text{DDD имипенема/циластатина} = 2795 / 4 = 699.$$

$$\text{Общее DDD для карбапенемов} = 360 + 5460 + 699 = 6519.$$

Таблица 8. Данные микробиологического мониторинга

| Период (год) | Патоген | АМП | Всего изолятов | Количество резистентных изолятов | Частота резистентных изолятов |
|--------------|------------------------------|----------------------|----------------|----------------------------------|-------------------------------|
| 2012 | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | Аминогликозиды | 580 | 276 | 0,48 |
| | | Фторхинолоны | 648 | 502 | 0,77 |
| | | Аминопенициллины | 648 | 636 | 0,98 |
| | | Защитные пенициллины | 391 | 306 | 0,78 |
| | | Цефалоспорины I–IV | 621 | 497 | 0,8 |
| | | Карбапенемы | 628 | 105 | 0,17 |
| | | Тигецилин | 402 | 67 | 0,17 |
| 2014 | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | Колистин | 648 | 0 | 0 |
| | | Аминогликозиды | 427 | 172 | 0,4 |
| | | Фторхинолоны | 552 | 374 | 0,68 |
| | | Аминопенициллины | 494 | 492 | 0,99 |
| | | Защитные пенициллины | 295 | 224 | 0,76 |
| | | Цефалоспорины I–IV | 510 | 393 | 0,77 |
| | | Карбапенемы | 415 | 48 | 0,11 |
| Тигецилин | 348 | 5 | 0,01 | | |
| | | Колистин | 552 | 1 | 0 |

Далее потребление АМП нужно рассчитать на 100 койко-дней (к/д) по формуле:

$$\text{Потребление} = \frac{\text{DDD} \times 100}{\text{Общий к/д}} = \frac{6\,519 \times 100}{192702} = 3,38 \text{ DDD} / 100 \text{ к/д}$$

Общий к/д можно уточнить в отделе статистики или вычислить по формуле:

$$[\text{количество пролеченных больных}] \times [\text{средний к/д}].$$

Данные о потреблении изучаемых классов АМП вносят в таблицу 9 в 3-й столбец – данные о потреблении указанного класса АМП, рассчитанные на 100 койко-дней; в 4-й – общее потребление АМП (суммируют DDD / 100 к/д из столбца 3 для каждого периода); частоту потребления АМП – столбец 5, вычисляют как отношение потребления каждого класса АМП (столбец 3) к общему потреблению в данный период (столбец 4).

Затем рассчитывают ИЛУ (таблица 10). Лекарственная резистентность (столбец 6) – это произведение частоты резистентных изолятов (столбец 4) на частоту потребления данного класса АМП (столбец 5). ИЛУ представляет собой сумму показателей лекарственной резистентности (столбец 6) ко всем применяемым в данный период классам АМП.

Интерпретация результатов

В динамике ИЛУ снизился за счет уменьшения потребления цефалоспоринов и снижения резистентности к

Таблица 9.

Потребление антимикробных препаратов

| Период (год) | АМП | Потребление DDD/100 к/д | Общее потребление АМП DDD / 100 к/д | Частота потребления АМП |
|--------------|----------------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 2012 | Аминогликозиды | 1,57 | 41,87 | 0,03 |
| | Фторхинолоны | 12,3 | | 0,29 |
| | Аминопенициллины | 1,44 | | 0,03 |
| | Защитные пенициллины | 6,71 | | 0,16 |
| | Цефалоспорины I-IV | 16,28 | | 0,39 |
| | Карбапенемы | 3,38 | | 0,081 |
| | Тигецилин | 0,34 | | 0,008 |
| | Колистин | 0,05 | | 0 |
| | Аминогликозиды | 1,72 | | 0,05 |
| 2014 | Фторхинолоны | 10,07 | 55,76 | 0,28 |
| | Аминопенициллины | 0,75 | | 0,02 |
| | Защитные пенициллины | 8,38 | | 0,23 |
| | Цефалоспорины I-IV | 10,14 | | 0,28 |
| | Карбапенемы | 4,12 | | 0,117 |
| | Тигецилин | 0,37 | | 0,01 |
| | Колистин | 0,21 | | 0,01 |

аминогликозидам, фторхинолонам, карбапенемам и тигециклину.

Для большей информативности ИЛУ может быть рассчитан как фиксированный (произведение частоты резистентных изолятов анализируемого периода и потребления АМП за прошлый период) и адаптированный (произведение частоты резистентных изолятов анализируемого периода и потребления АМП за анализируемый период) (рис. 3).

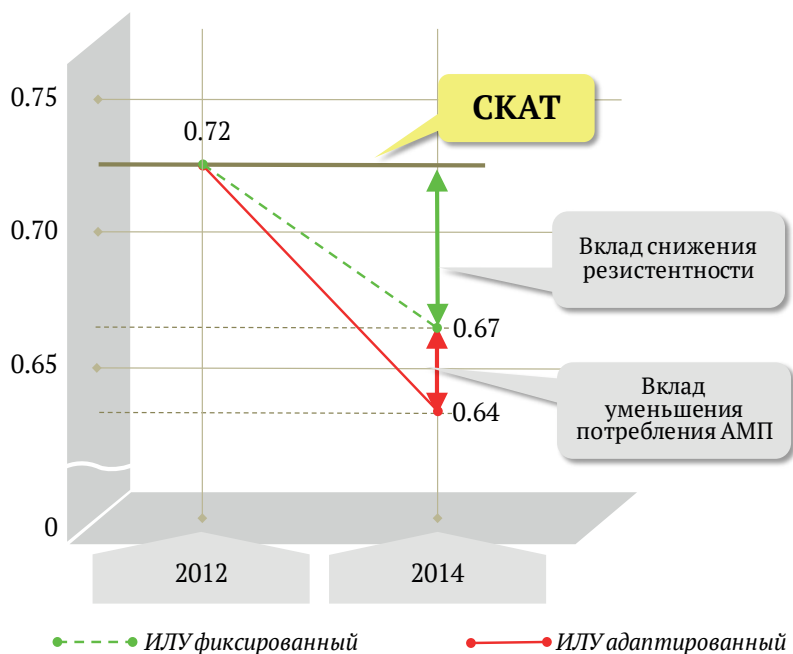


Рисунок. 3 Изменение ИЛУ для *Klebsiella pneumoniae*

Таблица 10.

Расчет ИЛУ

| Период (год) | Патоген | АМП | Частота резистентных изолятов | Частота потребления АМП | Лекарственная резистентность | ИЛУ |
|--------------|------------------------------|----------------------|-------------------------------|-------------------------|------------------------------|------|
| 2012 | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | Аминогликозиды | 0,48 | 0,03 | 0,014 | 0,72 |
| | | Фторхинолоны | 0,77 | 0,29 | 0,22 | |
| | | Аминопенициллины | 0,98 | 0,03 | 0,03 | |
| | | Защитные пенициллины | 0,78 | 0,16 | 0,13 | |
| | | Цефалоспорины I–IV | 0,80 | 0,39 | 0,31 | |
| | | Карбапенемы | 0,17 | 0,081 | 0,014 | |
| | | Тигециклин | 0,17 | 0,008 | 0,001 | |
| | | Колистин | 0 | 0 | 0 | |
| | | Итого | 0,40 | 0,05 | 0,02 | |
| 2014 | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | Фторхинолоны | 0,68 | 0,28 | 0,19 | 0,64 |
| | | Аминопенициллины | 0,99 | 0,02 | 0,02 | |
| | | Защитные пенициллины | 0,76 | 0,23 | 0,18 | |
| | | Цефалоспорины I–IV | 0,77 | 0,28 | 0,22 | |
| | | Карбапенемы | 0,11 | 0,117 | 0,013 | |
| | | Тигециклин | 0,01 | 0,01 | 0,0001 | |
| | | Колистин | 0 | 0,01 | 0 | |
| | | Итого | 0,68 | 0,08 | 0,03 | |

Показатели качества необходимы для сравнительной оценки правильности и адекватности проведения диагностики инфекций и антимикробной терапии между различными отделениями стационара, определения проблемных точек и плана проведения обучающих программ и оценки их эффективности [4-5].

Такие показатели необходимо разработать для некоторых наиболее проблемных и хорошо стандартизованных компонентов применения АМП: стафилококковая и энтерококковая бактериемия, периоперационная антибиотикопрофилактика, септический шок, тяжелая внебольничная пневмония, ИВЛ-ассоциированная пневмония, инфекционный эндокардит, MRSA-инфекция.

Показатели качества антимикробной терапии на уровне стационара и принципы управления назначением АМП обсуждаются в ряде опубликованных работ [4 -10].

Литература:

1. Управление антимикробной терапией: зарубежный опыт и перспективы внедрения в российских стационарах / Ю.А. Белькова, С.А. Рачина, Р.С. Козлов, [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2019. – Т. 28. – № 4. – С. 4-9.
2. Developing core elements and checklist items for global hospital antimicrobial stewardship programmes: a consensus approach / C. Pulcini, F. Binda, A.S. Lamkang, [et al.]. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019. Vol. 25. – Developing core

elements and checklist items for global hospital antimicrobial stewardship programmes. No. 1. PP. 20-25.

3. Morris A.M. Antimicrobial Stewardship Programs: Appropriate Measures and Metrics to Study their Impact / A.M. Morris. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*. 2014: Vol.6. *Antimicrobial Stewardship Programs*: No 2. P.P. 101-112.
4. Tracking global trends in the effectiveness of antibiotic therapy using the Drug Resistance Index / E.Y. Klein, K.K. Tseng, S. Pant, [et al.]. *BMJ Global Health*. 2019:Vol. 4. No 2. P. e001315.
5. Eight Habits of Highly Effective Antimicrobial Stewardship Programs to Meet the Joint Commission Standards for Hospitals / D.A. Goff, R. Kullar, K.A. Bauer, [et al.]. *Clinical Infectious Diseases*. 2017: Vol. 64. No 8. P.P. 1134-1139.
6. Antibiotic Stewardship Implementation and Antibiotic Use at Hospitals With and Without On-site Infectious Disease Specialists / D.J. Livorsi, R. Nair, B.C. Lund, [et al.]. *Clinical Infectious Diseases*. 2021: Vol. 72. No10. P.P. 1810-1817.
7. Effect of a “handshake” stewardship program versus a formulary restriction policy on High-End antibiotic use, expenditure, antibiotic resistance, and patient outcome / R. Moghnieh, L. Awad, D. Abdallah, [et al.] *Journal of Chemotherapy*. 2020. Vol. 32. No 7 P.P. 368-384.
8. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients / P. Davey, C.A. Marwick, C.L. Scott, et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017.

9. Гусаров, В. Г., Нестерова, Е. Е., Оприщенко, И. В., Петрова, Н. В., Замятин, М. Н. Клинические и фармакоэкономические результаты использования протокола эмпирической антимикробной терапии в многопрофильном стационаре.// Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2015.– №10 (4). – С. 103-100.
 10. Гусаров В. Г., Нестерова Е. Е., Лашенкова Н. Н., Петрова Н. В., Замятин М. Н. Зависимость уровня микробной резистентности от потребления антимикробных препаратов в многопрофильном стационаре // Клиническая патофизиология. – 2015.– №3. – С. 55-49.
-

РАЗДЕЛ 15.

Контроль за нежелательными лекарственными реакциями при применении antimicrobных препаратов

Эффективное и безопасное использование АМП является общемедицинской проблемой, что обусловлено рядом причин.

1. Антибиотики являются одной из наиболее широко применяемых групп лекарств, используемых в различных областях медицины – до 70% от объема назначений лекарств в стационаре.

2. Современные АМП относятся к дорогостоящим лекарственным препаратам, на закупку которых тратится значительная часть лекарственного бюджета – затраты на антибиотики составляют в среднем 25-50% всех расходов на лекарственные средства, закупаемые многопрофильной больницей. По расходам на лечение инфекции занимают в стационарах общего профиля первое место среди всех патологий.

3. Антибиотики являются жизненно важными, но небезопасными средствами, потенциально способными вызывать тяжелые побочные эффекты, в связи с чем их применение следует строго контролировать.

4. В соответствии с данными проведенных исследований, эта группа лекарственных препаратов используется наиболее нерационально. По данным ВОЗ, до 75%

назначаемых антибиотиков используются с нарушением указаний инструкции по их применению, что способствует повышению частоты побочных и токсических реакций, росту бактериальной резистентности, удлинению времени госпитализации, а также становится причиной назначения других лекарственных препаратов для лечения основного заболевания и устранения ятрогенных последствий неправильного выбора и применения антибактериальных препаратов.

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), характерные для антимикробных препаратов, наряду с клинической эффективностью и активностью *in vitro*, являются ключевыми факторами при выборе рациональной антимикробной терапии. НЛР, присущие антимикробным препаратам, можно разделить на общие, класс-специфические и индивидуальные. К первым относят НЛР, присущие, в той или иной мере, всем антимикробным препаратам – экологические нежелательные эффекты (антибиотик-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит, вызванные *Clostridioides difficile*, при применении линкозамидов, фторхинолонов, цефтриаксона), феномен параллельного ущерба, индукция антибиотикорезистентности (например, селекция БЛРС-продуцентов на фоне цефалоспоринов III поколения, рост частоты MRSA на фоне фторхинолонов, селекция полирезистентных штаммов *P.aeruginosa* при применении антисинегнойных карбапенемов).

К класс-специфическим относят НЛР, характерные для отдельных классов препаратов: аллергия на бета-лактамы,

нефротоксичность аминогликозидов, фототоксичность тетрациклинов и фторхинолонов и др. Индивидуальные НЛР отличают отдельные антимикробные препараты внутри класса, например, фототоксические реакции, которые развиваются при использовании спарфлоксацина и ломефлоксацина гораздо чаще, чем при назначении других фторхинолонов.

По механизму НЛР на антимикробные препараты целесообразно выделять:

1. Аллергические реакции, например, анафилаксия на пенициллин.
2. Токсические реакции, например, нефротоксичность аминогликозидов.
3. Экологические НЛР (нарушение нормального качественного и количественного состава кишечной микробиоты, антибиотико-ассоциированная диарея).
4. Индукция антибиотикорезистентности (появление фторхинолонрезистентных штаммов пневмококков и фторхинолон- и карбапенемрезистентных штаммов *P.aeruginosa* при терапии цiproфлоксацином).
5. НЛР в силу лекарственных взаимодействий (повышенный риск рабдомиолиза при совместном применении кларитромицина или кетоконазола и статинов).

В связи с вышеизложенным, представляет интерес оценка профиля безопасности современных антибактериальных препаратов (таблица 11).

Таблица 11.

НЛР, типичные для АМП, применяемых в стационаре

| Параметры | Типичные, часто развивающиеся НЛР | Редкие, но опасные для жизни, серьезные НОР | Экологические НЛР, влияние на резистентность | Меры контроля и профилактики |
|--|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Бета-лактамы: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы (биапенем, дорипенем, имипенем, меропенем) | Диспепсия, крапивница | Анафилактический шок, отек Квинке | Кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз | Анамнез |
| Бета-лактамы: амоксициллин/клавуланат | Псевдоаллергические реакции («ампицилиновая сыпь»), диарея, транзиторное повышение трансаминаз, холестагический гепатит | — | — | Контроль печеночных ферментов: АСТ, АЛТ, ЩФ |
| Бета-лактамы: цефалоспорины III-IV поколения | Диарея, флебит в/в введении | Гемолитическая анемия; цефтриаксон – псевдохолелитиаз | Селекция продуцентов БЛРС, антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит, вызванные <i>C. difficile</i> | При возникновении диареи - исследование кала на токсины А и В <i>C. difficile</i> |

Раздел 15. Контроль за нежелательными лекарственными реакциями при применении антимикробных препаратов

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--|---|--|---|--|
| Бета-лактамы: карбенициллин, тикариллин/клавуланат, цефоперазон/сульбактам | Диарея, флебит в/в введении | Нарушение свертываемости крови, риск кровотечений при хирургических операциях | Селекция продуцентов БЛРС, антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит, вызванные <i>S. difficile</i> | Контроль показателей свертываемости крови: тромбоциты, время кровотечения, МНО |
| Бета-лактамы: цефтаролин | Диарея | Эозинофильная пневмония, интерстициальный пневмонит | — | При появлении или усугублении бронхолегочной симптоматики – КТ |
| Бета-лактамы: цефтриаксон | Диспепсия, повышение АСТ, АЛТ, ЩФ | Псевдомембранозный колит, вызванный <i>S. difficile</i> | — | Контроль печеночных ферментов: АСТ, АЛТ |
| Бета-лактамы: антисинтетические карбапенемы – дорипенем, имипенем, меропенем | Диарея | Судороги, эпилептические приступы при заболеваниях ЦНС, ЧМТ, эпилепсии (имипенем) | Селекция полирезистентных штаммов <i>P.aeruginosa</i> | При отсутствии риска <i>P.aeruginosa</i> – использовать эртапенем |
| Аминогликозиды | Головокружение, головная боль | Острая почечная недостаточность, снижение слуха, глухота, блокада нейромышечного проведения – взаимодействие с препаратами для анестезии | — | Контроль диуреза и креатинина; длительность терапии не более 7 дней; коррекция дозы по клиренсу креатинина; отменить перед операцией |
| Макролиды | Тошнота, снижение аппетита, диарея, головная боль, транзиторное | Пароксизмальная желудочковая тахикардия и увеличение риска внезапной смерти | Селекция резистентных штаммов <i>S.pneumoniae</i> , <i>H.pylori</i> | Контроль интервала QT и печеночных ферментов во время лечения; не назначать пациентам |

Раздел 15. Контроль за нежелательными лекарственными реакциями при применении антимикробных препаратов

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--------------|---|---|---|---|
| | повышение трансаминаз, холестатический гепатит, флебит при в/в введении | (эзитромицин, азитромицин); некроз печени | | группы риска аритмий (пожилые, заболевания сердца), не сочетать с ЛС, удлиняющими QT (антиаритмики, флуконазол, кетоконазол, домперидон, лоратадин, аминазин, флуоксетин, галоперидол, дроперидол, фторхинолоны) |
| Линкозамиды | Диарея, глоссит, стоматит, транзиторное повышение уровня печеночных ферментов | Лейкопения, тромбоцитопения, нарушение нейромышечной проводимости | Антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит, вызванные <i>C.difficile</i> | При возникновении диареи – исследование кала на токсины А и В <i>C.difficile</i> |
| Фторхинолоны | Диспепсия, транзиторное повышение трансаминаз, головная боль, бессонница, тахикардия, боль и флебит при в/в введении; гипонатриемия и гипергликемия | Токсическое действие на ЦНС (судороги, галлюцинации); тендиниты, разрыв сухожилий; пароксизмальная желудочковая тахикардия и увеличение риска внезапной смерти (левофлоксацин, моксифлоксацин); миастения, периферическая нейропатия; тромбоцитопения; фототоксичность; некроз печени | Антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит, вызванные <i>C.difficile</i> | Контроль интервала QT и печеночных ферментов во время лечения, не сочетать с ЛС, удлиняющими QT (антиаритмики, флуконазол, кетоконазол, домперидон, лоратадин, аминазин, флуоксетин, галоперидол, дроперидол, макролиды); не сочетать с теофиллином (ципрофлоксацин) и не назначать пациентам с судорогами в анамнезе |

Раздел 15. Контроль за нежелательными лекарственными реакциями при применении антимикробных препаратов

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|------------|--|---|--|--|
| Ванкомицин | Сыпь, лихорадка, дозозависимая тромбоцитопения, нейтропения | Острое почечное повреждение; гистаминовые реакции при в/в введении (синдром красного человека) с тахикардией, снижением АД и возможной ишемией миокарда | Селекция ванкомицинрезистентных энтерококков | Медленная внутривенная инфузия (не менее 1 часа); Контроль диуреза и креатинина; коррекция дозы по клиренсу; креатинина; не назначать с нефротоксичными средствами и петлевыми диуретиками |
| Телаванцин | Нарушение вкуса, тошнота, головная боль | Острое почечное повреждение | — | Контроль диуреза и креатинина; коррекция дозы по клиренсу креатинина; не назначать при клиренсе креатинина < 50 мл/мин; не назначать с нефротоксичными средствами и петлевыми диуретиками |
| Даптомидин | Тромбоцитопения | Миопатия; эозинофильная пневмония | — | Контроль КФК при применении > 7 дней; при появлении или усугублении бронхолегочной симптоматики – КТ |
| Линезолид | Диспепсия, нарушение вкуса, изменение окраски языка, головная боль, бессонница, транзитное повышение трансаминаз | Тромбоцитопения; периферическая нейропатия, нейропатия зрительного нерва | — | Не применять более 28 дней; контроль тромбоцитов; является ингибитором MAO – не назначать вместе с псевдоэфедрином, адрениалином, допаминном, ингибиторами обратного захвата серотонина |

Раздел 15. Контроль за нежелательными лекарственными реакциями при применении антимикробных препаратов

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--------------|---|---|---|--|
| Доксициклин | Эрозии и язвы пищевода при применении внутрь лекарственной формы гидрохлорида доксициклина; тошнота | Фотосенсибилизация | — | При приеме внутрь предпочтительнее использовать моногидрат доксициклина в виде таблеток; капсулы запивать большим количеством воды |
| Тигециклин | Тошнота, рвота | Острый панкреатит; фототоксичность | — | — |
| Полимиксин В | Тошнота, рвота, парестезии, онемение рук, нечеткость зрения, раздражительность, атаксия | Острое почечное повреждение; нейротоксичность (нарушение сознания, блокада нейромышечного проведения с ДН, остановка дыхания) | — | Контроль диуреза и креатинина; коррекция дозы по клиренсу креатинина; не назначать с нефротоксичными средствами |
| Метронидазол | Металлический привкус во рту, тошнота; дисульфирамоподобный эффект (антабусная реакция) | Лекарственный гепатит; нейротоксичность (периферическая нейропатия, нейропатия зрительного нерва) | — | Не употреблять алкоголь! Контроль трансаминаз |

Раздел 15. Контроль за нежелательными лекарственными реакциями при применении антимикробных препаратов

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----------------|--|---|---|--|
| Нитрофураны | Диспепсия, гастралгия, головноекружение, головная боль, кожная сыпь, транзиторное повышение трансаминаз | Лекарственный гепатит; нейротоксичность; интерстициальный пневмонит с лихорадкой и эозинофилией; бронхоспазм; гемолитическая анемия | — | При появлении или усугублении бронхо - легочной симптоматики – КТ |
| Ко-тримоксазол | Диспепсия, нарушение вкуса, головная боль, бессонница, кожная сыпь, изменение окраски языка, транзиторное повышение трансаминаз; кристаллурия; лихорадка | Синдромы Стивенса-Джонсона, Лайелла; гемолитическая анемия, апластическая анемия, тромбоцитопения; геморрагический васкулит; фототоксичность | — | При длительном применении следует контролировать гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты, трансаминазы |
| Рифампицин | Оранжевое окрашивание мочи, пота, слез; лихорадка, миалгии, артралгии | Интерстициальный нефрит | — | Риск лекарственного взаимодействия со многими ЛС; контроль анализа мочи |
| Флуконазол | Диспепсия, транзиторное повышение трансаминаз; головная боль; нарушение зрения; тремор; выпадение волос | Холестатический гепатит; судороги; тромбоцитопения, агранулоцитоз; удлинение интервала QT при совместном использовании с <i>Cisapридом</i> ; нарушение ритма сердца, анафилактический шок; сердечная недостаточность; панкреатит, гипокалиемия; острая печеночная недостаточность | Селекция <i>Candida spp.</i> , устойчивых к флуконазолу | При длительном применении контроль АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубина, тромбоцитов, лейкоцитов, интервала QT; риск лекарственного взаимодействия со многими ЛС |

Раздел 15. Контроль за нежелательными лекарственными реакциями при применении антимикробных препаратов

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--------------|---|---|---|--|
| Итраконазол | Тошнота, боли в животе; алопеция; нарушение менструального цикла; жажда; аритмия, миалгия | Анафилактический шок; сердечная недостаточность; панкреатит, гипокалиемия; удлинение интервала QT и нарушения ритма сердца, острая печеночная недостаточность | — | Контроль печеночных ферментов, калия, интервала QT. Риск лекарственного взаимодействия со многими ЛС |
| Вориконазол | Лихорадка; периферические отеки; тошнота, рвота, диарея, боли в животе; головная боль; сыпь | Гриппоподобный синдром; гематоксические реакции; гипокалиемия; гипонатриемия; нарушения сознания, депрессия, тревога, тремор; фотоксичность; отек лица; пурпура; нарушение зрения | — | Контроль общего анализа крови, калия, глюкозы в крови; интервала QT. Риск лекарственного взаимодействия со многими ЛС |
| Позаконазол | Диспепсия, боли в животе, транзиторное повышение трансаминаз и билирубина; нейтропения; лихорадка | Острый гепатит; удлинение интервала QT и нарушения ритма сердца; удлинение интервала QT и нарушения ритма сердца | — | Контроль нейтрофилов, тромбоцитов, билирубина, АСТ, АЛТ, ЩФ, интервала QT. Риск лекарственного взаимодействия со многими ЛС |
| Каспофунгин | Лихорадка, озноб, головная боль; рвота, диарея; обратимая тромбоцитопения | — | — | Риск лекарственного взаимодействия |
| Изавуконазол | Диспепсия, тошнота, рвота, транзиторное повышение трансаминаз и билирубина, расстройства сна | Гипокалиемия, периферические отеки, укорочение QT | — | Контроль билирубина, АСТ, АЛТ, контроль интервала QT. Риск лекарственного взаимодействия |

Раздел 15. Контроль за нежелательными лекарственными реакциями при применении антимикробных препаратов

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--------------------------------------|---|---|---|---|
| Микафунгин | Тошнота, рвота; головная боль; транзиторное повышение трансаминаз | Острый лекарственный гепатит. Острое почечное повреждение | — | При длительном применении контроль печеночных ферментов, креатинина |
| Анидулафунгин | Тошнота, рвота; головная боль | — | — | — |
| Ацикловир, валацикловир, фамцикловир | Диспепсия; кожная сыпь | Тромбоцитопения; галлюцинации, спутанность сознания, тремор, судороги; обструктивная нефропатия | — | — |
| Озельтамивир, занамивир | Общая слабость; бронхит, кашель; головокружение, нарушение сна; кожная сыпь | — | — | — |

РАЗДЕЛ 16.

Контроль за нежелательными лекарственными реакциями при применении антимикробных препаратов у беременных

ЛС могут оказать неблагоприятное действие на плод на любом сроке беременности, что несомненно необходимо учитывать при назначении фармакотерапии женщинам детородного возраста. При приеме в I триместре беременности (в период органогенеза) ЛС могут вызвать пороки развития (тератогенное действие). Ни одно ЛС не следует считать абсолютно безопасным для применения в ранние сроки беременности. Во II и III триместрах беременности ЛС могут влиять на рост и развитие плода или оказать на него токсическое действие, а при приеме в конце беременности либо во время родов – оказать влияние на их течение или на новорожденного.

Для классификации лекарственных препаратов по критериям безопасности для плода на территории России используются данные Американской классификации лекарственных и пищевых препаратов Food and Drug Administration. Согласно данной классификации, все ЛС делятся на пять групп, обозначаемые буквами А, В, С, D, X.

А – Исследования у большого количества беременных не выявили риска для плода.

В – ЛС, которые принимали ограниченное количество беременных и женщин детородного возраста без получения каких-либо доказательств их влияния на частоту развития врожденных аномалий или возникновения повреждающего действия на плод. При этом в исследованиях на животных не выявлено увеличения частоты повреждения плода или такие доказательства получены, но доказанной зависимости полученных результатов от применения препарата не выявлено.

С – ЛС, которые в исследованиях на животных продемонстрировали тератогенное или эмбриотоксическое действие. Адекватных и строго контролируемых исследований у человека не проведено. Однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск.

Д – ЛС, вызывающие врожденные аномалии или необратимые повреждения плода или подозреваемые в данном отношении. Следует соотносить риск для плода с потенциальной пользой для лечения матери.

Х – ЛС с доказанной тератогенностью в эксперименте и клинике. Противопоказаны при беременности.

Таким образом, ЛС беременной следует назначать только в том случае, когда ожидаемая польза превышает возможный риск для плода. В связи с недостаточным количеством данных о влиянии новых ЛС на плод и ребенка следует избегать их назначения.

Таблица 12.

Возможность применения АМП при беременности

| Наименование препарата | FDA | Использование при беременности |
|---|-----|--|
| 1 | 2 | 3 |
| Антибактериальные лекарственные средства | | |
| Азитромицин | B | Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода |
| Азлоциллин | — | C осторожностью |
| Азтреонам | B | C осторожностью |
| Амикацин | D | Только по жизненным показаниям. Может накапливаться в почках плода, оказывать нефро- и ототоксическое действие |
| Амоксициллин | B | Сведения о вредном влиянии отсутствуют |
| Амоксициллин / клавуланат | B | Сведения о вредном влиянии отсутствуют |
| Ампициллин | B | Сведения о вредном влиянии отсутствуют |
| Ампициллин /сульбактам | B | Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода |
| Бензатин бензилпенициллин | B | C осторожностью |
| Бензилпенициллин | B | Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода |
| Ванкомицин | C | Противопоказано в I триместре беременности. Применение во II–III триместрах беременности возможно только по жизненным показаниям |
| Гентамицин | C | Только по жизненным показаниям |
| Даптомицин | — | Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода |

Раздел 16. Контроль за нежелательными лекарственными реакциями при применении antimicrobных препаратов у беременных

| 1 | 2 | 3 |
|---------------------|---|--|
| Джозамицин | — | Возможно. Согласно рекомендациям Европейского отделения ВОЗ является препаратом выбора при лечении хламидийной инфекции у беременных |
| Диоксидин | — | Противопоказано |
| Доксициклин | D | Противопоказано; образуя стойкие комплексы с Ca ²⁺ накапливается в костях и зубных зачатках плода, нарушая их минерализацию, может вызывать тяжелые нарушения развития костной ткани. |
| Дорипенем | — | С осторожностью; не оказывал отрицательного влияния на здоровье плода и новорожденного, однако количество наблюдений ограничено |
| Изониазид | C | Возможно только по строгим показаниям, при сопоставлении предполагаемой пользы для матери и риска для плода (следует применять в дозах до 10 мг/кг/сут) |
| Имипенем/циластатин | C | Назначается исключительно по жизненным показаниям |
| Канамицин | D | Только по жизненным показаниям. Оказывает ототоксическое действие на плод |
| Карбенициллин | — | Безопасность применения не установлена |
| Кларитромицин | C | Рекомендуют избегать применения, кроме случаев, когда польза превышает потенциальный риск |
| Клиндамицин | B | Сведения о вредном влиянии отсутствуют. Проходит через плаценту и может концентрироваться в печени плода, однако осложнений у человека не зарегистрировано |
| Линезолид | C | Возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода |
| Линкомицин | C | Возможно по жизненным показаниям |
| Ломефлоксацин | C | Только по жизненным показаниям, когда ожидаемый эффект терапии у матери превышает потенциальный риск для плода |

Раздел 16. Контроль за нежелательными лекарственными реакциями при применении антимикробных препаратов у беременных

| 1 | 2 | 3 |
|----------------------|---|---|
| Меропенем | B | Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода |
| Метронидазол | B | Противопоказано в I триместре, во II–III триместрах с осторожностью |
| Мидекамицин | — | Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода |
| Моксифлоксацин | C | Только по жизненным показаниям, когда ожидаемый эффект терапии у матери превышает потенциальный риск для плода; в эксперименте на животных выявлен токсический эффект |
| Налидиксовая кислота | C | Противопоказано в I триместре |
| Неомицин | — | Противопоказано |
| Нетилмицин | D | Только по жизненным показаниям |
| Нитроксолин | — | Противопоказано |
| Нитрофурантоин | B | Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода |
| Нифурател | — | Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода |
| Нифуроксазид | — | Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода |
| Норфлоксацин | C | Только по жизненным показаниям, когда ожидаемый эффект терапии у матери превышает потенциальный риск для плода |
| Оксациллин | B | С осторожностью |
| Орнидазол | — | Противопоказано в I триместре |
| Офлоксацин | C | Противопоказано (только по жизненным показаниям) |
| ПАСК | C | Противопоказано. Противоречивые сведения о тератогенном эффекте в эксперименте |

Раздел 16. Контроль за нежелательными лекарственными реакциями при применении antimicrobных препаратов у беременных

| 1 | 2 | 3 |
|-----------------------------------|---|--|
| Пефлоксацин | — | Противопоказано |
| Пиперациллин | B | Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода |
| Пиперациллин/ тазобактам | — | C осторожностью |
| Пиразинамид | C | C осторожностью |
| Полимиксин | — | Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода |
| Протионамид | — | Противопоказано. Не исключается риск тератогенного эффекта |
| Рифампицин | C | В эксперименте тератогенный эффект при использовании высоких доз. Применение препарата в течение нескольких последних недель беременности может привести к послеродовым кровотечениям как у матери, так и у новорожденного |
| Рокситромицин | — | Противопоказано (безопасность рокситромицина для плода у человека не определена) |
| Секнидазол | — | Противопоказано |
| Спектиномицин | — | Рекомендован для лечения гонококковой инфекции у беременных женщин с аллергией на пенициллины, цефалоспорины или пробенецид; в опытах на животных неблагоприятного действия на плод не выявлено |
| Спирамицин | — | Возможно |
| Стрептомицин | D | Оказывает нефро- и ототоксическое действие на плод |
| Сульфаметоксазол / триметоприм | C | Риск тератогенности (триметоприм активный антагонист фолатов); рекомендуют исключить, либо производить дотацию фолиевой кислоты 5 мг/сутки |
| Сульфаниламиды | C | Гемолиз и метгемоглобинемия у новорожденного; опасность повышенного риска ядерной желтухи у новорожденных преувеличена |
| Тейкопланин | — | Не рекомендуется вследствие отсутствия данных |

Раздел 16. Контроль за нежелательными лекарственными реакциями при применении антимикробных препаратов у беременных

| 1 | 2 | 3 |
|----------------------------|---|---|
| Тетрациклин | D | Противопоказано: образуя стойкие комплексы с Ca^{2+} накапливается в костях и зубных зачатках плода, нарушая их минерализацию, может вызывать тяжелые нарушения развития костной ткани |
| Тигециклин | D | Только по жизненным показаниям, может вызывать задержку оссификации костей, набор веса у плода |
| Тикарциллин/ клавуланат | — | С осторожностью |
| Тинидазол | C | Противопоказан в I триместре беременности. Во II и III триместрах возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода |
| Тобрамицин | D | Только по жизненным показаниям. Вызывает полную необратимую двухстороннюю врожденную глухоту и накапливается в почках плода |
| Фосфомицин | B | Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода |
| Фузидиевая кислота | — | Только по жизненным показаниям |
| Фуразидин | — | Противопоказано |
| Фуразолидон | — | Противопоказано |
| Хлорамфеникол | C | Возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода |
| Цефадроксил | B | Возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода |
| Цефазолин | B | Сведения о вредном влиянии отсутствуют |
| Цефаклор | B | Сведения о вредном влиянии отсутствуют |
| Цефалексин | B | Сведения о вредном влиянии отсутствуют |
| Цефепим | B | Сведения о вредном влиянии отсутствуют |
| Цефиксим | B | Сведения о вредном влиянии отсутствуют |
| Цефоперазон | B | Сведения о вредном влиянии отсутствуют |
| Цефоперазон/ сульбактам | — | Возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода |

Раздел 16. Контроль за нежелательными лекарственными реакциями
при применении антимикробных препаратов у беременных

| 1 | 2 | 3 |
|--|---|--|
| Цефотаксим | B | Сведения о вредном влиянии отсутствуют |
| Цефтазидим | B | Сведения о вредном влиянии отсутствуют |
| Цефтазидим/ авибактам | B | Возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода |
| Цефтаролин | C | Не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода |
| Цефтобипрол | — | Данные об исходах беременностей пациенток, подвергшихся воздействию препарата, отсутствуют. Цефтобипрол не следует использовать во время беременности, если это не является жизненно необходимым |
| Цефуроксим | B | Сведения о вредном влиянии отсутствуют |
| Ципрофлоксацин | C | Только по жизненным показаниям, когда ожидаемый эффект терапии у матери превышает потенциальный риск для плода |
| Эритромицин | B | Сведения о вредном влиянии отсутствуют |
| Эртапенем | — | Возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода; достаточный клинический опыт отсутствует |
| Этамбутол | — | Применять по строгим показаниям; тератогенный эффект у животных |
| Этионамид | — | Противопоказано; в экспериментальных исследованиях на грызунах продемонстрированы тератогенные эффекты при дозах, превышающих рекомендованные для человека |
| Противогрибковые лекарственные средства | | |
| Амфотерицин В | B | Препарат следует использовать во время беременности только в том случае, если польза от его применения превышает риск для плода |
| Вориконазол | D | Противопоказано: есть данные о тератогенном и эмбриотоксическом действии у животных |

Раздел 16. Контроль за нежелательными лекарственными реакциями при применении антимикробных препаратов у беременных

| 1 | 2 | 3 |
|--------------|---|--|
| Каспофунгин | С | Только по жизненным показаниям, когда ожидаемый эффект терапии у матери превышает потенциальный риск для плода |
| Флуконазол | С | Только по жизненным показаниям, когда ожидаемый эффект терапии у матери превышает потенциальный риск для плода |
| Итраконазол | — | FDA не определено. При беременности противопоказан |
| Изавуконазол | — | FDA: не определено. TGA: D. Только по жизненным показаниям, когда ожидаемый эффект терапии у матери превышает потенциальный риск для плода |

Литература:

1. Рациональная антимикробная фармакотерапия / под ред. С.В. Яковлева. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : Литтерра, 2023. – 896 с. – серия «Рациональная фармакотерапия». – DOI: 10/33029/4235-0374-1-ANT-2023-1-896.
2. Практическое руководство по антимикробной химиотерапии / под редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Москва, 2007. – С. 423 - 434.
3. Елисеева, Е.В., Шмыкова, И.И., Феоктистова, Ю.В. Безопасность фармакотерапии беременных. – Владивосток: Медицина ДВ, 2009. – 88с. – ISBN 978-5-98301-021-5, изд. 2 переработанное и дополненное <http://www.fda.gov>
4. <http://drugreg.ru>

РАЗДЕЛ 17.

Применение антимикробных препаратов у детей

Правила выбора антимикробных препаратов у пациентов детского возраста в целом строятся на тех же позициях, что и у взрослых пациентов. В то же время при проведении антимикробной терапии у детей необходимо учитывать ряд принципиальных особенностей:

1. Многие антимикробные препараты имеют возрастные ограничения по применению. Это может быть связано с высоким риском нежелательных реакций, специфичных для определенного возраста и/или отсутствием клинических исследований у детей. В частности, тетрациклины противопоказаны к применению у детей до 8 лет в связи с нежелательным влиянием на костную ткань и зубную эмаль. Фторхинолоны в целом противопоказаны для применения до 18 лет из-за риска нежелательного влияния на хрящевую ткань (установлено для неполовозрелых особей некоторых видов животных). Однако в ряде стран отдельные фторхинолоны разрешены для использования у детей по определенным показаниям (в России разрешено применение ципрофлоксацина у пациентов детского возраста с муковисцидозом, а также для лечения и профилактики сибирской язвы).

По мнению экспертов фторхинолоны могут быть использованы при жизнеугрожающих инфекциях у детей в случае отсутствия более безопасной альтернативы. В этих

же ситуациях может рассматриваться возможность применения других антибактериальных препаратов, противопоказанных или не рекомендованных для применения у детей (дорипенем, даптомицин и др.).

У многих антимикробных препаратов имеются существенные возрастные особенности фармакокинетики, обусловленные анатомо-физиологической незрелостью детского организма в первые месяцы жизни, в особенности у недоношенных. Это может приводить к увеличению риска развития обычных или появлению специфических нежелательных реакций, что требует использования у детей в определенном возрасте особой дозировки и/или особого режима применения антимикробных препаратов. В частности, применение цефтриаксона и сульфаниламидов у новорожденных сопряжено с риском увеличения билирубинемии и развития ядерной желтухи в связи с высоким сродством препаратов к альбумину, что приводит к вытеснению билирубина из связи с белками плазмы. При использовании хлорамфеникола в первые месяцы жизни возрастает риск характерных нежелательных реакций (в частности, гемотоксичности) в связи с повышением концентрации в крови из-за замедления метаболизма препарата в печени, что требует мониторинга его концентрации в крови.

2. Доза антимикробных препаратов у детей (за редким исключением) рассчитывается на вес пациента. При назначении парентеральных антимикробных препаратов у детей предпочтение отдается внутривенному введению, так как внутримышечное введение болезненно и сопряжено у детей с повышенным риском инъекционных осложнений.

Для перорального приема антимикробных препаратов у детей должны использоваться специальные пероральные формы антимикробных препаратов — суспензии, диспергируемые таблетки, которые могут быть легко проглочены ребенком. Доза антимикробного препарата у детей, также как у взрослых пациентов, обычно определяется тяжестью инфекционного заболевания, в отдельных случаях — видом и свойствами возбудителя (в частности, при риске или выявлении пенициллинорезистентного *S.pneumoniae* дозу амоксициллина рекомендуется увеличить в 2 раза). Режимы дозирования антимикробных препаратов у детей приведены в приложении.

Литература:

1. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии/ под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.
2. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>
3. Drug Monograph. URL: <https://www.clinicalkey.com>.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Стратификация госпитализированных пациентов с учетом факторов риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза

| Тип пациента | Тип I | Тип II | Тип IIIa | Тип IIIb | Тип IV |
|---|---|---|--|---|---|
| Характер инфекции | Нозокомиальная | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Наличие риска ПРВ | Без факторов риска продуцентов БЛРС | Наличие факторов риска продуцентов БЛРС, устойчивой к ФХ урогенитальной <i>E. coli</i> , полирезистентного <i>S. pneumoniae</i> | Наличие факторов риска продуцентов БЛРС, без факторов риска <i>Saгb-R</i> Грам(-) бактерий | Наличие факторов риска <i>Saгb-R</i> Грам(-) бактерий | Наличие факторов риска ИК: Пациенты IIIb типа с лихорадкой > 38,0°С более 48 часов (у пациентов с нейтропенией) или более 96 часов (у пациентов в ОРИТ), сохраняющейся на фоне адекватной АБТ при наличии следующих факторов: |
| Терапия антибиотиками > 1 суток | Не было АБТ в последние 3 месяца | Предшествующая АБТ в последние 3 месяца | Не получал АБТ или профилактику более 24 часов в стационаре в течение госпитализации | Предшествующая АБТ в стационаре более 24 часов (особенно карбапенемы) | 1. Распространенная (2 и более нестерильных локусов) колонизация <i>Candida</i> 2. Наличие двух и более факторов риска ИК: • в/в катетер; • лапаротомия; • полное п/э питание; • применение ГКС или иммуносупрессантов; • перитонеальный или гемодиализ |
| Обращение за медицинской помощью или госпитализация | Не было госпитализаций более 2 дней в течение последних 3 месяцев | В предшествующие 3 мес. госпитализация >2 дней или лечение в дневном стационаре поликлиники или лечение гемодиализом или проживание в учреждениях долговременного ухода | Длительность нахождения в стационаре вне ОРИТ < 10 дней или в ОРИТ < 5% дней | Длительность нахождения в ОРИТ > 5* дней или в стационаре > 10 дней | |

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|----------------------------------|--|--|---|--|---|
| Дополнительные факторы риска ПРВ | Нет | Для <i>S. pneumoniae</i> – дети, посещающие дошкольные учреждения и проживающие с ними взрослые | Нет | Факторы риска** CRE, MRSA <i>P.aeruginosa</i> | |
| Вероятные ПРВ | Нет | Энтеробактерии – продуценты БЛРС, устойчивая к ФХ уро-генитальная <i>E.coli</i> , полирезистентный <i>S.pneumoniae</i> | Энтеробактерии – продуценты БЛРС | Энтеробактерии – продуценты БЛРС и карбапенемаз НФГОБ MRSA | Те же бактерии (Шп тип)+ <i>Candida spp</i> |
| Рекомендуемые антибиотики*** | Ингибиторазаци- щенные аминопенициллины Цефалоспорины III, IV поколения**** Фторхинолоны***** | Пиперациллин/ тазобактам Цефепим / сульбактам Цефотаксим / сульбактам Эртапенем Карбапенем 2 группы Цефалоспорины V поколения в случае полирезистентного <i>S.pneumoniae</i> | Цефепим / сульбактам Цефоперазон/ сульбактам Пиперациллин/ тазобактам Карбапенем 2 группы | Различные комбинации антибиотиков: Полимиксин Колистиметат натрия Тигецилин Цефтазидим /авибактам Азтреонам Карбапенем 2 группы***** сульбактам | Системные антифунгальные препараты***** Азолы: Флуконазол Вориконазол Эхинокандины: Анидулафунгин Каспофунгин Микафунгин |

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Обозначения:

| | |
|----------|---|
| ПРВ | Полирезистентные возбудители; |
| БЛРС | Бета-лактамазы расширенного спектра; |
| Carb-R | Карбапенем-резистентные; |
| Грам (-) | Грамотрицательные; |
| ИК | Инвазивный кандидоз; |
| MRSA | Метициллин-резистентный <i>Staphylococcus aureus</i> ; |
| НФГОБ | Неферментирующие Грам (-) бактерии – <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> . |

Пояснения:

- * При определении критической длительности пребывания в ОРИТ как фактора риска развития инфекций, вызванных карбапенеморезистентными грамотрицательными бактериями, целесообразно также учитывать локальные эпидемиологические данные об уровне устойчивости к карбапенемам в конкретном отделении, а также проведение пациенту искусственной вентиляции легких. Таким образом, длительность пребывания в ОРИТ, которая позволяет отнести пациента к IIIа или IIIб типу, может различаться в различных стационарах и (или) отделениях.
- ** Факторы риска ПРВ представлены в Разделе 8.
- *** Подробные рекомендации по выбору АБТ представлены в Приложениях 2-4.
- **** Цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефодизим), IV поколения (цефепим), V поколения (цефтаролин, цефтобипрол).
- ***** Фторхинолоны – левофлоксацин, моксифлоксацин, пазуфлоксацин, ципрофлоксацин.
- ***** Среди карбапенемов более выраженную стабильность к металлокарбапенемам *in vitro* проявляет биапенем; карбапенемы 2 группы – биапенем, дорипенем, имипенем, меропенем.
- ***** Подробные рекомендации по выбору антифунгального препарата представлены в Приложениях 2, 5.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Рекомендации по выбору АБП в зависимости от стратификации госпитализированных пациентов с учетом факторов риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза

| Тип пациента | Тип I | Тип II | Тип IIIa | Тип IIIb | Тип IV |
|---------------------------|--|---|--|---|---|
| Характер инфекции | <i>Нозокомиальная</i> | | | | |
| 1 | 2 | | | | |
| Наличие риска ПРВ | 3 | | | | |
| | 4 | | | | |
| | 5 | | | | |
| Наличие риска ПРВ | <p>Без факторов риска продуцентов БЛРС</p> | <p>Наличие факторов риска продуцентов БЛРС, устойчивой к ФХ урогенитальной <i>E.coli</i>, полирезистентного <i>S.pneumoniae</i></p> | <p>Наличие факторов риска продуцентов БЛРС, без факторов риска Catb-R Грам (-) бактерий¹</p> | <p>Наличие факторов риска Catb-R Грам(-) бактерий¹</p> | <p>Наличие факторов риска инвазивного кандидоза</p> |
| Рекомендуемые антибиотики | <p><i>Ингибиторозаци-ценные пенициллины:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Амоксициллин / клавуланат; - Ампициллин / сульбактам; <i>Цефалоспорины III-V поколения (+ метронидазол при риске анаэробов²)</i> | <p><i>Антибиотики I-й линии:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Цефепим / сульбактам; - Цефотаксим / сульбактам; - Пиперациллин / тазобактам; - Эртапенем; - Fosфомидин (при инфекциях МВП). | <p><i>Ингибиторозаци-ценные бета-лактамы широкого спектра:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Цефепим / сульбактам - Цефоперазон / сульбактам - Пиперациллин / тазобактам | <p><i>Комбинированная АБТ:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Полимиксин + тигецилин; - Колестиметат натрия + тигецилин; - Цефтазидим / авибактам + азтреонам⁴ - Карбапенем <p>2 группы³ + коли-стиметат натрия +/- тигецилин.</p> | <p><i>Препараты I-й линии у пациен-тов с сепсисом и/или предшествующей терапией азолами:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Анидулафунгин - Каспофунгин - Микафунгин |

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|--|--|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Цефтаксим - Цефтриаксон - Цефодизим - Цефепим - Цефтаролин (ТВП) - Цефтобипрол (ТВП) <p>Фторхинолоны:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Левофлоксацин (+/- метронидазол²) - Моксифлоксацин - Пазуфлоксацин (+/- метронидазол²) - Ципрофлоксацин (инфекции МВП, при абдоминальных инфекциях + метронидазол) | <p>Антибиотики 2-й линии или пациенты с септическим шоком:</p> <p>Карбапенемы 2 группы:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Биопенем - Дорипенем - Имипенем - Меропенем | <p>Карбапенемы 2 группы:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Биопенем - Дорипенем - Имипенем - Меропенем - Другие АБП - Фосфомицин (при инфекциях МВП); - Тигециклин (при инфекциях брюшной полости и малого таза, КиМТ, ИОХВ). | <p>При риске MRSA⁵ к любому режиму терапии может быть добавлен:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ванкомицин, - Даптомицин, - Линезолид, - Тедизолид или Цефалоспорины V поколения (цефтаролин, при цефтриаксоне), при условии, что исходный режим терапии не содержит бета-лактамы | <p>Альтернативные препараты у пациентов без сепсиса, не получающих азолы:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Флуконазол - Амфотерицин В липосомальный (при отсутствии чувствительности к триазолам и отсутствию доступности или переносимости эхинокандинов). | |

Обозначения:

- Carb-R Карбапенеморезистентные;
КиМТ Кожи и мягких тканей;
ТВП Тяжелая внебольничная пневмония;
МВП Мочевыводящих путей;
ИОХВ Инфекции области хирургического вмешательства;

Пояснения:

¹ Факторы риска Carb-R Грам(-) бактерий:

- предшествующее применение карбапенемов;
- две и более госпитализации в предшествующие 12 мес;
- колонизация кишечника пациента карбапенемазопродуцирующими Грам (-) бактериями;
- высокий уровень карбапенемазопродуцирующих бактерий в отделении.

² Инфекции с вероятным этиологическим значением анаэробов: инфекции брюшной полости и малого таза, инфекции области головы и шеи, некротические инфекции мягких тканей.

³ Среди карбапенемов наибольшей стабильностью *in vitro* к металлокарбапенемазам (NDM, VIM) и сериновой карбапенемазе класса D (OXA-48) характеризуется бианенем.

⁴ Если в отделении преобладают сериновые карбапенемазы (KPC, OXA-48), то возможно назначение цефтазидима/авибактама в монотерапии до получения результата чувствительности.

⁵ Факторы риска MRSA:

- высокий уровень MRSA в отделении;
- назальное носительство MRSA;
- ранее перенесенная MRSA инфекция;
- наличие имплантов или протезов;
- лечение программным гемодиализом;
- наличие хронических очагов инфекции кожи и мягких тканей, костей.

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

ПРИЛОЖЕНИЕ 4. Детализация выбора антибиотиков в зависимости от стратификации госпитализированных пациентов с учетом факторов риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза при разных локализациях инфекции

| Тип пациента | Тип I | Тип II | Тип IIIa | Тип IIIb | Тип IV |
|-------------------------|---|--|---|---|--|
| | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| | <i>Внебольничная</i> | | <i>Нозокомиальная</i> | | |
| 1 | | | | | |
| Локализация инфекции | Без факторов риска полирезистентных возбудителей | Наличие факторов риска полирезистентных возбудителей | Без факторов риска Carb-R Грам(-) бактерий ¹ | Наличие факторов риска Carb-R Грам(-) бактерий ¹ | Наличие факторов риска инвазивного кандидоза |
| Внебольничная пневмония | <p><i>Нетяжелое течение:</i> Амоксициллин Ампициллин Ампициллин/сульбактам Амоксициллин/клавуланат Цефотаксим Цефтриаксон Цефодизим</p> <p><i>Тяжелое течение:</i> Цефотаксим + макролид Цефтриаксон + макролид Левифлоксацин Моксифлоксацин Паузофлоксацин</p> | <p><i>Нетяжелое течение:</i> Цефотаксим +/- сульбактам Цефтаролин Цефтобипрол Цефтриаксон (в повышенной дозе 4 г/сут) Цефепим +/- сульбактам Типецилин</p> <p><i>Тяжелое течение:</i> Цефтаролин + макролид Цефтобипрол + макролид Респираторный фторхинолон (+/- бета-лактамы); Левифлоксацин Моксифлоксацин Паузофлоксацин</p> | — | — | — |

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|------------------------------|---|---|---|---|---|
| Нозокомиальная пневмония | — | — | <p><u>1-я линия:</u> Цефепим /сульбактам; Цефотаксим /сульбактам; Цефтобипрол у пациентов без ИВЛ; Эртапенем.</p> <p><u>2-я линия:</u> Биапенем; Импипенем; Меропенем Дорипенем</p> | <p>Полимиксин + тигециклин; Колистиметат натрия в/в и/или ингаляционно + карбапенем 2 группы² и/или тигециклин; Цефтазидим /авибактам +/- азтреонам. Цефтолозан /газобактам. <i>(В случае выявления у пациента факторов риска MRSA следует к терапии добавить линезолид или цефтобипрол)</i></p> | <p>При наличии факторов риска инвазивного кандидоза (Приложение 1) назначить упреждающую антифунгальную терапию в соответствии с рекомендациями (Приложения 2, 5)</p> |
| Инфекции мочевыводящих путей | <p>Цефепим Цефодизим Цефотаксим Цефтриаксон Левофлоксацин Пазуфлоксацин Ципрофлоксацин Гентамицин</p> | <p><u>1-я линия:</u> Амикацин Фосфомидин Цефепим /сульбактам Цефотаксим /сульбактам Эртапенем</p> | <p>Амикацин Карбапенем 2 группы² Фосфомидин Цефепим /сульбактам Эртапенем</p> | <p>Карбапенем 2 группы² + колистиметат натрия Карбапенем 2 группы² + полимиксин /цефтазидим /авибактам +/-</p> | <p>При наличии факторов риска инвазивного кандидоза (Приложение 1) назначить упреждающую антифунгальную терапию в</p> |

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--|--|---|---|--|--|
| Инфекции брюшной полости и малого таза (в т.ч. деструктивный панкреатит) | При цистите, уретрите: Нитрофуран | <i>2-я линия:</i> Карбапенем 2 группы ² | При цистите, уретрите: Нитрофуран + амикацин | азтреонам Полимиксин (колистиметат натрия) + фосфомидин | соответствии с рекомендациями (Приложения 2, 5) |
| | Ампициллин/сульбактам Амоксициллин/клавуланат Цефалоспорины III ³ + метронидазол Фторхинолон ⁴ + метронидазол | <i>1-я линия:</i> Пиперациллин/тазобактам Цефепим Цефотаксим Цефотаксим/сульбактам Эртапенем <i>2-я линия:</i> ⁵ Карбапенем 2 группы ² Тигециклин | Карбапенем 2 группы ² Пиперациллин/тазобактам Цефепим Цефотаксим/сульбактам Цефоперазон/сульбактам Тигециклин | Полимиксин + тигециклин Колистиметат натрия + тигециклин Карбапенем 2 группы ² + колистиметат натрия (полимиксин) +/- тигециклин Цефтазидим/авибактам + метронидазол +/- азтреонам При риске энтерококков (<i>E. faecium</i>) к любому режиму терапии добавить линезолид или тедизолид | При наличии факторов риска инвазивного кандидоза (Приложение 1) назначить упреждающую антифунгальную терапию в соответствии с рекомендациями (Приложения 2, 5) |

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--|---|--|---|--|---|
| <p>Инфекции кожи и мягких тканей, ИОХВ</p> | <p>Амоксициллин /клавуланат Ампициллин /сульбактам Цефазолин Клиндамицин⁴ Фторхинолон⁴ <i>При рожее:</i> Ампициллин/ сульбактам Амоксициллин/ клавуланат Цефазолин Цефуроксим Цефтриаксон При аллергии на бета-лактамы: клиндамицин или макролид <i>При некротической инфекции:</i> ампициллин /сульбактам + клиндамицин Цефепим + клиндамицин Цефтаролин + клиндамицин</p> | <p>Цефепим/ сульбактам Имипенем Меропенем (все +/- линезолид или тедизолид) Линезолид Тедизолид Тигециклин <i>При некротической инфекции:</i> Меропенем + клиндамицин или линезолид или тедизолид или тигециклин</p> | <p>Пиперациллин/ тазобактам Цефепим/ сульбактам Имипенем Меропенем (все +/- линезолид или тедизолид или ванкомицин или тигециклин) Тигециклин Линезолид Тедизолид</p> | <p>Тигециклин + полимиксин Карбапенем 2 группы² + полимиксин + линезолид или тедизолид или тигециклин линезолид или тедизолид</p> | <p>При наличии факторов риска инвазивного кандидоза (Приложение 1) назначить упреждающую антифунгальную терапию в соответствии с рекомендациями (Приложения 2, 5)</p> |

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--|--|---|--|--|---|
| Первичная антигенная инфекция | Оксациллин Цефазолин (оба +/- гентамицин) <i>При аллергии на бета-лактамы:</i> Далтомицин Клиндамицин | <i>Риск MRSA:</i> Цефазолин + ванко- мицин Линезолид Далтомицин Цефтаролин Цефтрипрол | Цефазолин + ванкомицин +/- Далтомицин +/- цефепим /сульбактам или карбапенем 2 группы ² Цефтаролин Цефтрипрол | Карбапенем 2 группы ² или полимиксин + линезолид или ванкомицин или далтомицин или телаванцин | При наличии факторов риска инвазивного кандидоза (Приложение 1) назначить упреждающую антифунгальную терапию в соответствии с рекомендациями (Приложения 2, 5) |
| Инфекция ЦНС – вторичный менингит | Цефотаксим Цефтазидим Цефтриаксон (все + ампицил- лин у пациентов > 50 лет). <i>После открытой ЧМТ:</i> Оксациллин Цефепим | Меропенем <i>При аллергии на бета-лактамы:</i> Моксифлоксацин + рифампицин или котримоксазол или линезолид | Меропенем <i>При риске MRSA:</i> Меропенем + линезолид | Меропенем + тигциклин + полимиксин (в/в + интратекально) <i>При риске MRSA:</i> Меропенем + линезолид + полимиксин (в/в + интратекально) | Через ГЭБ проникают и создают терапевтические концентрации: Вориконазол Позаконазол Флуконазол Не проникают через ГЭБ: Эхинокандины ⁶ |

Пояснения:

¹ Факторы риска Carb-R Грам(-) бактерий:

- 1) предшествующее применение карбапенемов;
- 2) две и более госпитализации в предшествующие 12 мес;
- 3) колонизация кишечника пациента карбапенемазопродуцирующими Грам (-) бактериями;
- 4) высокий уровень карбапенемазопродуцирующих бактерий в отделении.

² Биапенем, дорипенем, имипенем, меропенем; среди карбапенемов наибольшую стабильность *in vitro* к металлокарбапенемазам группы NDM и VIM проявляет биапенем

³ Цефодизим, цефотаксим, цефтриаксон

⁴ Левофлоксацин, моксифлоксацин, пазуфлоксацин, цiproфлоксацин

⁵ При септическом шоке антибиотики первой линии

⁶ Анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин

ИОХВ – инфекция области хирургического вмешательства;

ЧМТ – черепно-мозговая травма.

ПРИЛОЖЕНИЕ 5. Антифунгальная терапия при высоком риске инвазивного кандидоза⁴

1. Факторы риска инвазивного кандидоза

Сочетание следующих признаков:

- Лихорадка неясной этиологии более 48 часов у пациентов с нейтропенией и более 96 часов в ОРИТ, резистентная к адекватной антибактериальной терапии.
- Распространенная (2 и более нестерильных локусов) колонизация *Candida spp.*
 - Наличие 2 и более факторов риска:
 - в/в катетер;
 - повторное хирургическое вмешательство на органах брюшной полости;
 - полное парентеральное питание;
 - лечение ГКС или иммуносупрессантами;
 - лечение перитонеальным диализом или гемодиализом.

Антифунгальные препараты 1-й линии:

- Анидулафунгин в/в 200 мг в 1-й день, далее 100 мг/сутки.
- Каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сутки
- Микафунгин в/в 100 мг/сутки.

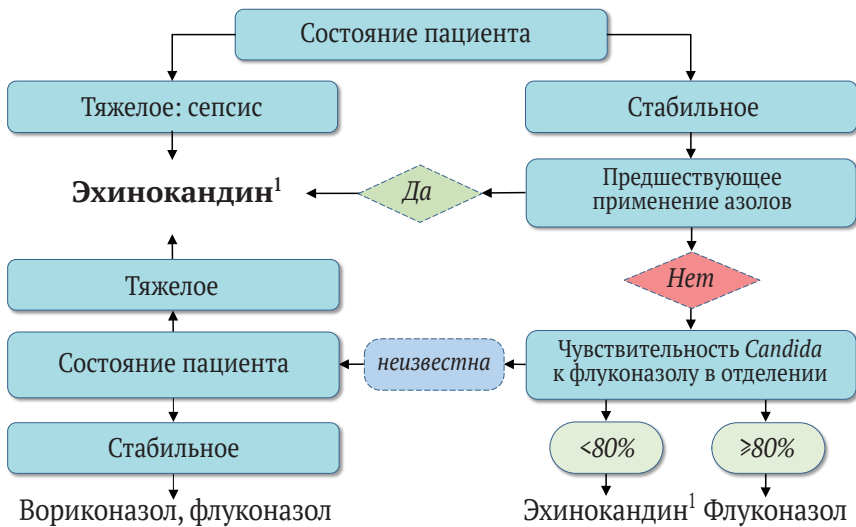
Антифунгальные препараты 2-й линии:

- Флуконазол в/в или п/о 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг/сутки.

⁴ Раздел подготовлен Н.Н.Климко и С.Н.Хостелиди

- Амфотерицин В липосомальный 3 мг/кг в сутки, при отсутствии чувствительности к триазолам и отсутствия доступности или переносимости эхинокандинов.
- Амфотерицин В липидный комплекс 5 мг/кг в сутки, при отсутствии чувствительности к триазолам и отсутствия доступности или переносимости эхинокандинов.

2. Алгоритм упреждающей антифунгальной терапии пациента с лихорадкой и высоким риском инвазивного кандидоза



Примечание: ¹Анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин.

ПРИЛОЖЕНИЕ 6. Схемы антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами (рекомендации по целенаправленной антимикробной терапии)

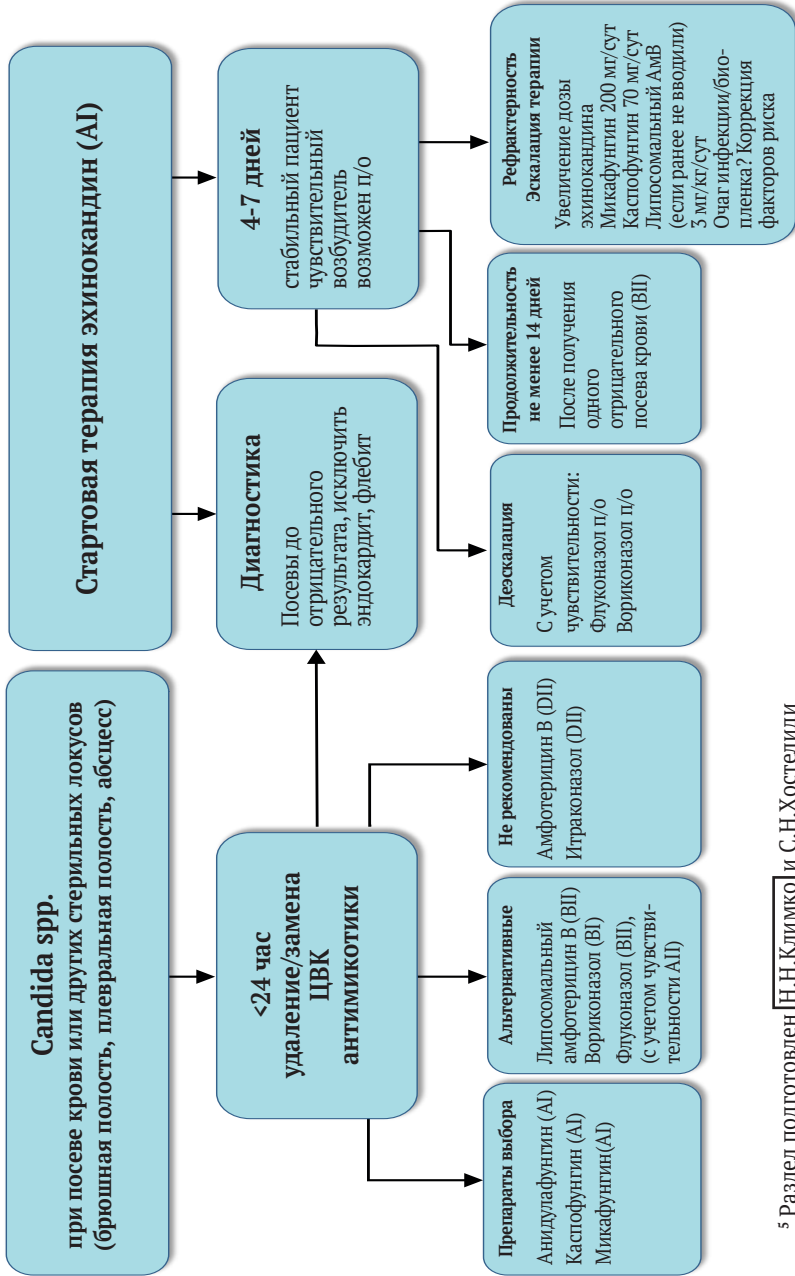
При выборе антибиотиков для целенаправленной терапии инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами, рекомендовано использовать методические рекомендации 2024 года «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами», таблица 2, стр. 162-166.

Белобородов В. Б., Голощапов О. В., Гусаров В. Г., Дехнич А. В., Замятин М. Н., Золотухин К. Н., Зубарева Н. А., Зырянов С. К., Камышова Д. А., Клишко Н. Н., Козлов Р. С., Кулабухов В. В., Матинян Н. В., Петрушин М. А., Полушин Ю. С., Попов Д. А., Пырегов А. В., Руднов В. А., Сидоренко С. В., Соколов Д. В., Сычев И. Н., Шлык И. В., Эйдельштейн М. В., Яковлев С. В. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами (обновление 2024 года) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 149–189. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-149-189>.

Методические рекомендации доступны на сайтах:

- www.antimicrob.net;
- www.vair-journal.com/jour/issue/view/64/showToc

ПРИЛОЖЕНИЕ 7. Алгоритм антифунгальной терапии при кандидемии⁵



⁵ Раздел подготовлен [И.Н.Климко] и С.Н.Хостелиди

ПРИЛОЖЕНИЕ 8

ПРИЛОЖЕНИЕ 8. Дозирование антимикробных препаратов у взрослых при нормальной функции почек

| Антимикробный препарат | Дозирование |
|---|--|
| 1 | 2 |
| <i>Пенициллины</i> | |
| Ампициллин | 2 г 4–6 раз в сутки |
| Оксациллин | 2 г 4–6 раз в сутки |
| <i>Цефалоспорины без антисинегнойной активности</i> | |
| Цефазолин | 2 г 3–4 раза в сутки |
| Цефотаксим | 2 г 3–4 раза в сутки (до 12 г/сут при инфекциях ЦНС) |
| Цефтриаксон | 2 г 1–2 раза в сутки |
| Цефодизим | 2 г 1–2 раза в сутки |
| <i>Цефалоспорины III–IV поколения с антисинегнойной активностью</i> | |
| Цефепим | 2 г 2–3 раза в сутки |
| Цефтазидим | 2 г 3 раза в сутки |
| <i>Цефалоспорины с анти-MRSA активностью</i> | |
| Цефтаролин | 0,6 г 2–3 раза в сутки (60-мин инфузия) |
| Цефтобипрол | 0,5 г 2–3 раза в сутки (60–120 мин инфузия) |
| <i>Карбапенемы</i> | |
| Биапенем | 0,6 г × 2–3 р/сут в/в (2-х часовая инфузия) |
| Меропенем | 1–2 г 3–4 раза в сутки (3-х часовая инфузия) |
| Имипенем | 1 г 3–4 раза в сутки |
| Дорипенем | 1 г 3 раза в сутки (4-х часовая инфузия) |
| Эртапенем | 1 г 1 раз в сутки |

ПРИЛОЖЕНИЕ 8

| 1 | 2 |
|--|---|
| <i>Монобактамы</i> | |
| Азтреонам | 2 г 3 раза в сутки (0,5 часовая инфузия) |
| <i>Комбинации β-лактамов с ингибиторами β-лактамаз</i> | |
| Амоксициллин/клавуланат | 1,2 г 3-4 раза в сутки |
| Ампициллин/сульбактам | 3 г 3-4 раза в сутки |
| Пиперациллин/тазобактам | 3,375-4,5 г 3-4 раза в сутки (2-х часовая инфузия) |
| Цефепим/сульбактам | 2-4 г 2 раз/сут или 2 г 3 раз/сут (2-х часовая инфузия) |
| Цефотаксим/сульбактам | 1,5 г - 3 г 3-4 р/сут в/в |
| Цефоперазон/сульбактам | 4 г 2 раза в сутки |
| Цефтазидим/авибактам | 2,5 г 3 раза в сутки (2-х часовая инфузия) |
| Цефтолозан/тазобактам | 1,5 г 3 раза в сутки (60-мин инфузия) |
| <i>Аминогликозиды</i> | |
| Амикацин | 15-20 мг/кг 1 раз в сутки |
| Гентамицин | 5-7 мг/кг 1 раз в сутки |
| <i>Макролиды</i> | |
| Азитромицин | 500 мг 1 раз в сутки |
| Кларитромицин | 500 мг 2 раза в сутки |
| Спирамицин (внутрь) | 3 млн МЕ 2 раза в сутки |
| <i>Линкозамиды</i> | |
| Клиндамицин | 600 мг 3-4 раза в сутки |
| Линкомицин | 600 мг 3-4 раза в сутки |
| <i>Фторхинолоны без антисинегнойной активности</i> | |
| Моксифлоксацин | 400 мг 1 раз в сутки |
| Офлоксацин | 400 мг 2 раза в сутки |

ПРИЛОЖЕНИЕ 8

| 1 | 2 |
|---|---|
| <i>Фторхинолоны с антисинегнойной активностью</i> | |
| Левифлоксацин | 500 мг 1-2 раза в сутки |
| Пазуфлоксацин | 500-1000 мг 2 раза в сутки |
| Ципрофлоксацин | 600 мг 2 раза в сутки или 400 мг 2-3 раза в сутки |
| <i>Препараты, активные в отношении MRSA</i> | |
| Ванкомицин | 1 г 2 раза в сутки (1-2-часовая инфузия) ¹ |
| Даптомицин | 4-6 мг/кг 1 раз в сутки ² |
| Линезолид | 600 мг 2 раза в сутки |
| Тедизолид | 200 мг 1 раз в сутки |
| Телаванцин | 10 мг/кг 1 раз в сутки (1-часовая инфузия) |
| <i>Препараты других классов</i> | |
| Доксициклин | 100 мг 2 раза в сутки |
| Тигециклин | 100 мг первая доза, затем 50 мг 2 раза в сутки ³ |
| Полимиксин В | 1,25 мг/кг 2 раза в сутки (1-1,5-часовая инфузия) |
| Колистиметат натрия (колистин, полимиксин Е) | Суточная доза 9 млн МЕ в/в, делится на 2 введения по 4,5 млн МЕ (1-1,5-часовая инфузия) <i>Примечание.</i> При жизнеугрожающих инфекциях нагрузочная доза составляет 9 млн ЕД, затем суточная доза 9 млн ЕД/сут в/в в 2 введения. При ингаляционном введении доза составляет 3 млн МЕ 2 раза в сутки |
| Фосфомицин | 3-4 г 2-3 раза в сутки ⁴ |
| Ко-тримоксазол | 960 мг 2-3 раза в сутки; при пневмоцистной пневмонии доза составляет 15-20 мг/кг в сутки по триметоприму в 2-3 введения |
| Метронидазол | 500 мг 3-4 раза в сутки |
| Рифампицин | 300-450 мг 2 раза в сутки |

ПРИЛОЖЕНИЕ 8

| 1 | 2 |
|-----------------------------------|--|
| <i>Противогрибковые препараты</i> | |
| Вориконазол | Начинают с в/в введения по 6 мг/кг 2 раза в 1-е сутки, затем по 4 мг/кг 2 раза в сутки. После стабилизации состояния пациента возможен переход на пероральный прием. Внутрь насыщающая доза у пациентов с массой тела <40 кг 0,2 г 2 раза в сутки, а при массе >40 кг – 0,4 г 2 раза в сутки поддерживающая доза у пациентов с массой тела <40 кг 0,1 г 2 раза в сутки, а при массе >40 кг – 0,2 г 2 раза в сутки. |
| Каспофунгин | В первые сутки - 70 мг, затем по 50 мг 1 раз в сутки |
| Анидулафунгин | В первые сутки 200 мг, затем по 100 мг 1 раз в сутки |
| Микафунгин | 100 мг 1 раз в сутки |
| Флуконазол | 400-800 мг 1 раз в сутки или 1-е сутки 12 мг/кг в сутки, далее 6 мг/кг в сутки |
| Изавуконазол | 200 мг 3 раза в сутки первые 2 дня, затем 200 мг в сутки |
| Липосомальный амфотерицин В | 1 мг/кг/сутки в качестве профилактики, 3-5 мг/кг/сутки (эмпирическая или таргетная терапия) |
| Липидный комплекс амфотерицина В | 3-5 мг/кг/сутки |

Пояснения:

¹ В случае инфекций MRSA с МПК > 1 мкг/мл для достижения целевых концентраций суточную дозу ванкомицина рекомендуют увеличить (нагрузочная доза 25–30 мг/кг, затем 15–20 мг/кг с интервалом 8-12 часов); при пероральном применении рекомендуемая доза составляет 250-500 мг 4 раза в сутки.

² При инфекциях мягких тканей эффективность документирована в дозе 4 мг/кг, при бактериемии и/или эндокардите – 6 мг/кг; Имеются клинические данные о более высокой эффективности даптомицина

ПРИЛОЖЕНИЕ 8

при увеличении суточной дозы до 10 мг/кг, однако такой режим дозирования не указан в инструкции по медицинскому применению.

³*При инфекциях, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями и A.baumannii, более высокая эффективность показана при применении антибиотика в удвоенной дозе – по 100 мг 2 р/сут (нагрузочная доза 200 мг); требуется оформление превышения дозы ВК.*

⁴*При инфекциях, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, и значениями МПК 16-32 мг/л более высокая эффективность прогнозируется при увеличении суточной дозы до 16-24 г (требуется оформление ВК).*

ПРИЛОЖЕНИЕ 9. Дозирование антимикробных препаратов у детей

Дозы и режим применения пероральных антибактериальных препаратов у детей

| МНН | Лекарственные формы | Суточная доза | Кратность приема в сутки | Возрастные ограничения |
|-------------------------|--|---|--------------------------|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| <i>Пенициллины</i> | | | | |
| Оксациллин | Таблетки | 3-6 лет – 2 г >6 лет – 3-8 г | 4-6 раз | В ГРЛС отсутствуют препараты с действующим РУ |
| Амоксициллин | Таблетки диспергируемые, таблетки, капсулы, порошок, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь | 20-90 мг/кг Режим дозирования для детей с массой тела ≥ 40 кг – 0,75-3 г/сутки | 2-3 раза | – |
| Амоксициллин/клавуланат | Таблетки диспергируемые, таблетки, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь | 20-90 мг/кг (по амоксициллину) Дети от 12 лет и старше или с массой тела 40 кг режим – 1500-1750 мг по амоксициллину | 2-3 раза | – |

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-----------------------------|--|--|--|--|
| Амоксициллин/ сульбактам | Таблетки, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь | 0-2 лет 375 мг 2-6 лет 750 мг 6-12 лет 1500 мг старше 12 лет – 2-3 г | до 2 лет 2-3 раза. Старше 2 лет – 3 раза | В ГРЛС отсутствуют препараты с действующим РУ |
| Сультамидиллин | Таблетки, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь | Детям с массой тела > 30 кг 25-50 мг/кг/сутки Для детей с массой тела более 30 кг– 375- 750 мг/сутки | 2 раза | — |
| Цефалоспорины | | | | |
| Цефалексин | Капсулы, таблетки, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь | Дети до 10 лет масса тела <40 кг 25-100 мг/кг Дети старше 10 лет ре- жим – 1-4 г/сутки | 2-6 раз | — |
| Цефуроксим аксетил | Таблетки, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь | 20-30 мг/кг (не более 500 мг) | 2 раза | Противопоказан детям до 3 мес |
| Цефиксим | Таблетки, капсулы, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь | От 6 месяцев до 12 лет массой тела < 50 кг – 8 мг/кг 12-18 лет (масса тела > 50 кг) –400 мг | 1-2 раза | Противопоказан детям до 6 мес |

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|------------------|--|--|--|--|
| Цефдиторен | Таблетки | 200-800 мг в два приема | 2 раза | Противопоказан детям до 12 мес |
| <i>Макролиды</i> | | | | |
| Азитромицин | Капсулы, таблетки, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь | Дети старше 12 лет с массой тела > 45 кг – 500 мг (1000 мг в первые сутки при болезни Лайма); Дети от 6 месяцев до 12 лет с массой тела < 45 кг – 10-20 мг/кг; (максимальная суточная доза 500 мг). <i>Соблюдение курсовой дозы!</i> | 1 раз | Противопоказан детям до 6 мес |
| Джозамицин | Таблетки диспергируемые, таблетки | Дети до 14 лет с массой тела ≥10 кг – 40-50 мг/кг (при массе тела > 40 кг 2 г/сутки) Дети ≥14 лет – 1-2 грамм/сутки | 2-3 раза | Противопоказан детям с массой тела менее 10 кг |
| Кларитромицин | Таблетки, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь | 15 мг/кг (не более 1000 мг/сутки) | 1-2 раза (1 раз в сутки – только таблетки пролонгированного действия!) | – |

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--------------------|---|---|----------|--|
| Мидекамицин | Таблетки, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь | Детям с массой тела <30 кг 20 – 50 мг/кг Дети с массой тела > 30 кг – 1200 мг | 2-3 раза | — |
| Рокситромицин | Таблетки | Детям с массой тела \geq 40 кг – 500 мг | 2 раза | Противопоказан у детей с массой тела менее 40 кг из-за не-возможности деления таблетки п/о |
| Спирамицин | Таблетки | 150000-300000 МЕ/кг Максимальная суточная доза не должна превышать 9 млн МЕ! | 2-3 раза | Противопоказан детям до 6 лет (в форме таблеток) |
| <i>Линкозамиды</i> | | | | |
| Линкомицин | Капсулы | Дети старше 12 лет – 1-1,5 г Дети от 3 до 12 лет (с массой тела от 20 кг до 40 кг) – 30-60 мг/кг | 2-3 раза | Противопоказан детям до 3 лет и массе тела — <20 кг |
| Клиндамицин | Капсулы | 600-1800 мг/сут | 2-4 раза | Противопоказан детям до 12 лет |
| Доксициклин | Таблетки диспергируемые, таблетки, капсулы | Дети старше 8 лет с массой тела > 50 кг 200 мг в первый день, далее 100-200 мг/сутки | 1-2 раза | Противопоказан детям до 8 лет |

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-----------------------|---|---|---|--|
| | | Дети 8–12 лет с массой тела < 50 кг 4 мг/кг или 4мг/кг в 1-й день, затем 2 мг/кг | | |
| Гликопептиды | | | | |
| Ванкомицин | Порошок для приготовления раствора для инфузий и приема внутрь | Дети от 12 до 18 лет –50-2000 мг/сутки Новорожденные, младенцы и дети в возрасте до 12 лет – 40 мг/кг <i>Максимальная суточная доза не должны превышать 2000 мг</i> | 3-4 раза | — |
| Оксазолидиноны | | | | |
| Линезолид | Таблетки, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь | Новорожденные и дети до 11 лет – 30 мг/кг Дети (12 лет и старше) –1200 мг | Новорожденные и дети до 11 лет 3 раза, дети (12 лет и старше 2 раза | — |
| Фениколы | | | | |
| Хлорамфеникол | Таблетки | 50 мг/кг | 2-4 раза | Противопоказан детям до 3 лет и /или массе тела <20 кг |

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---------------------|---|---|---|--|
| Рифамицины | | | | |
| Рифампицин | Капсулы | 10-20 мг/кг | 2-3 раза | В инструкции представлены противоречивые данные в отношении возрастных ограничений |
| Рифаксимин | Таблетки, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь | 800-1200 мг | 3-4 раза | Противопоказан детям до 12 лет |
| Фторхинолоны | | | | |
| Ципрофлоксацин | Таблетки | 50-40 мг/кг | 2 раза | В России у детей до 18 лет применяется только по отдельным показаниям (муковисцидоз, сибирская язва) |
| Левифлоксацин | Таблетки | 6 мес. – 5 лет – 16-20 мг/кг 5-16 лет – 8-10 мг/кг (максимально – 750 мг) | 6 мес. – 5 лет – 2 раза 5-16 лет – 1 раз | В России противопоказан детям до 18 лет. В зарубежных руководствах допускается применение у детей |
| Моксифлоксацин | Таблетки | 7,5 лет – 10 мг/кг | 1 раз | |

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--------------------|--|---|---|---|
| <i>Нитрофураны</i> | | | | |
| Нитрофурантоин | Таблетки, суспензия (в России не зарегистрирована) | Дети старше 12 лет – 200 мг; детям 6-12 лет (масса тела > 25 кг). При острых не осложненных инфекциях мочевыводящих путей – 5 мг/кг/день. Максимальная суточная доза – 200 мг | Для детей 6-12 лет – 3-4 раза Для детей старше 12 лет 2 раза | Противопоказан у детей до 6 лет. Информация, представленная в инструкциях по медицинскому применению в отношении возрастных ограничений противоречива |
| Нифурател | Таблетки | 10-60 мг/кг | 2-3 раза | Противопоказан детям до 3 лет. Информация, представленная в инструкциях по медицинскому применению в отношении возрастных ограничений противоречива |
| Нифуроксазид | Таблетки, капсулы, суспензия | От 1 до 6 мес – 200-300 мг От 6 мес до 3 лет – 300 мг От 3 до 6 лет – 600 мг От 6 до 18 лет – 600 - 800 мг | 2-3 раза до 4 раз у детей от 6 до 18 лет | Противопоказан детям до 1 месяца |
| Фуразолидон | Таблетки | 10 мг/кг | 3-4 раза | Противопоказан детям до 3 лет |

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---------------------|--|
| Фуразидин | Таблетки | 75-150 мг (но не более 5 мг/ кг) | 3 раза | Капсулы по 25 мг. Противопоказан детям до 3 лет, таблетки по 50 мг противопоказаны до 18 лет |
| Нитроимидазолы | | | | |
| Метронидазол | Таблетки | Детям 6-15 лет -500 мг | 2 раза | Противопоказан детям до 6 лет. В инструкции по медицинскому применению определены дозировки для детей 6-15 лет только при амебиазе |
| Орнидазол | Таблетки | Для детей с массой тела 20-35 кг - 25- 40 мг/кг | 1 раз | Противопоказан детям до 3 лет и массой тела до 20 кг |
| Тинидазол | Таблетки | 50-75 мг/кг | 1 раз | Противопоказан детям до 12 лет |
| Секнидазол | Таблетки | 30 мг/кг | 1 раз | Противопоказан детям до 3 лет или с массой тела < 16 кг |
| Сульфаниламиды | | | | |
| Ко-тримоксазол | Таблетки, суспензия | 3-6 лет - 120 мг/кг | 2-4 раза | Противопоказан детям до 6 недель |
| Прочие антибактериальные препараты | | | | |
| Фосфомицин | Гранулы для приготовления раствора для приема внутрь | Дети 5-12 лет -2 г Дети 12-18 лет -3 г | 1 раз однократно | Противопоказан детям до 5 лет |

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

Дозы и режим применения парентеральных антибактериальных препаратов у детей

| МНН | Лекарственные формы | Суточная доза | Кратность приема в сутки | Возрастные ограничения |
|--|---------------------|---|---|---|
| | | | | |
| <i>Пенициллины</i> | | | | |
| Бензилпенициллин | в/в, в/м | Дети до 1 года составляет 50000 – 100000 ЕД/кг, старше 1 года – 50000 ЕД/кг; при необходимости суточную дозу можно увеличить до 200000 – 300000 ЕД/кг, по жизненным показаниям – до 500 000 ЕД/кг | 4–6 раз | – |
| Бензатин бензилпенициллин (Бициллин-1) | в/м | 600000 – 1200000МЕ. Новорожденные – 50000 МЕ/кг | 1 раз в 1–4 недели | Производитель установил возрастные ограничения 18 лет |
| Бензил пенициллин прокаин/бензатин бензилпенициллин (Бициллин-5) | в/м | До 8 лет – 480000 Ед + 120000 Ед, после 8 лет – 960000 Ед + 240000 Ед | до 8 лет – 1 раз в 3 недели, после 8 лет – 1 раз в 4 недели | У детей разрешен препарат с дозировкой 1200000 ЕД + 300000 ЕД |

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--|----------|---|---|--|
| Бензилпенициллин/ бензилпенициллин прокаин/ бензатин бензил- пенициллин (Бидиллин-3) | в/м | 300000-1800000 Ед | 1 раз в сутки, по схеме | Производитель установил возрастные ограничения 18 лет |
| Ампициллин | в/в, в/м | Детям с массой тела < 40 кг вводят в/м – 50- 100 мг/кг. При тяжелых инфекциях (сепсис, инфекции ЦНС) – 100- 200 мг/кг. Детям с массой тела >40 кг – 1-2 г, при тяжелом течении – 3-8 г | 4 раза Для детей массой тела менее 40 кг кратность введения при тяжелых инфекциях может достигать 6-8 раз | – |
| Оксациллин | в/в, в/м | До 1 мес – 20-40 мг/кг, 1-3 мес – 60 мг/кг, 3 мес – 2 года – 1 г, 2-6 лет – 2 г, после 6 лет – 2-4 г | 4-6 раз | – |
| Амоксициллин/ клавуланат | в/в | Дети в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела > 40 кг 1000 мг/200 мг каждые 8 ч. При тяжелых инфекциях 1000 мг/200 мг каждые 4-6 ч. Дети в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела < 40 кг дозу рассчитывают в зависимости от массы тела | Дети младше 3 мес с массой тела менее 4 кг – 2 раза. Дети младше 3 мес. с массой тела более 4 кг – 3-5 раза. У детей других возра- стов – 3-4 раза | Ввиду риска развития НЭК не рекомен- дуется приме- нение у детей периода ново- рожденности |

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-----------------------------|----------|---|--|---|
| Амоксициллин/ сульбактам | в/в, в/м | <p>Дети в возрасте от 3 месяцев до 12 лет с массой тела менее 40 кг (25 мг/5 мг) кг каждые 6-8 ч в зависимости от тяжести инфекции.</p> <p>Дети младше 3 месяцев с массой тела более 4 кг (25 мг/5 мг)/кг каждые 8 ч</p> <p>Дети младше 3 месяцев с массой тела менее 4 кг; (25 мг/5 мг)/кг каждые 12 ч</p> <p>Расчет по амоксициллину: Старше 12 лет - 2-3 г; 2-6 лет - 750 мг; 6-12 лет - 1,5 г; До 2 лет - 40-60 мг/кг; при тяжелых инфекциях - 100 мг/кг/сутки</p> | 2-3 раза | — |
| Ампициллин/ сульбактам | в/в, в/м | <p>Суммарный расчет (ампициллин+сульбактам)!</p> <p>Дети старше 12 лет Инфекции средней тяжести - 1,5 г</p> <p>Тяжелые инфекции - 12 г. Максимальная суточная доза сульбактама 4 г.</p> <p>Для детей старше 1 месяца и до 12 лет (или массой тела < 40 кг) - 150 мг/кг, При тяжелом течении инфекции доза может быть увеличена до 300 мг/кг/сутки.</p> <p>Дети в возрасте от 7- 28 дней -150 мг/кг Недоношенные новорожденные и дети первой недели жизни 75 мг/кг</p> | <p>3-4 раза для детей старше 1 мес и подросткам; Для возраста 7-28 дней - 3 раза. Недоношенные новорожденные и дети первой недели жизни - 2 раза</p> | — |

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----------------------------|----------|---|--|--|
| Пиперацилин/ тазобактам | в/в | Режим дозирования для детей от 12 до 18 лет – 12 г пиперацилина/ 1,5 г тазобактама. При тяжелых инфекциях 18 г пиперацилина/ 2,25 г тазобактама <i>Фебрильная нейтропения.</i> Дети от 2 до 12 лет и массой <50 кг: 90 мг (т.е. 80 мг пиперацилина + 10 мг тазобактама)/ кг каждые 6 ч <i>Интраабдоминальная инфекция</i> дети 2-12 лет с массой тела до 40 кг 112,5 мг (т.е. 100 мг пиперацилина + 12,5 мг тазобактама) /кг каждые 8 ч | 3-4 раза | Противопоказан детям до 2 лет |
| Тикарцилин/ клавуланат | в/в | 225-300 мг/кг, недоношенные новорожденные с массой тела менее 2 кг – 150 мг/кг | 3-4 раза, недоношенные новорожденные с массой тела менее 2 кг – 2 раза | Противопоказан недоношенным детям с нарушением функции почек Отсутствует в ГРС |
| <i>Цефалоспорины</i> | | | | |
| Цефазолин | в/в, в/м | 25-100 мг/кг | 3-4 раза | Противопоказан детям до 1 мес |
| Цефуроксим | в/в, в/м | 30-100 мг/кг | 3-4 раза | Менингит 120-250 мг/кг (новорожден- ные 100 мг/кг) |

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-------------|----------|--|--------------------------------------|---|
| Цефотаксим | в/в, в/м | Для детей старше 12 лет с массой тела > 50 кг от 2 г до 12 г при тяжелых инфекциях. Дети до 12 лет и с массой тела до 50 кг – обычная доза 100–150 мг/кг. При очень тяжелых инфекциях доза может быть увеличена до 200 мг/кг/сутки. Новорожденные – 50 мг/кг/сутки. При тяжелых инфекциях доза – 150–200 мг/кг/сутки | 2-4 раза | — |
| Цефтриаксон | в/в, в/м | Дети старше 12 лет ≥50 кг: по 1–2 г (в тяжелых случаях 4 г). Дети младше 12 лет ≥50 кг: по 1–2 г (в тяжелых случаях 4 г). Новорожденные с 15 дня жизни и дети до 12 лет с массой тела ≤ 50 кг: 20–80 мг/кг. Новорожденные (до 14 дней): 20–50 мг/кг | 1 раз | Недоношенным детям в возрасте до 41 недели включительно (суммарно гестационный и хронологический возраст) применение цефтриаксона противопоказано |
| Цефтазидим | в/в, в/м | Дети с массой тела ≥40 кг 3–6 г. Дети старше 2 месяцев с массой тела < 40 кг 30–150 мг/кг (не более 6 г), до 2 месяцев – 25–60 мг/кг | 2–3 раза | — |
| Цефоперазон | в/в, в/м | 50–200 мг/кг. Не более 12 г в сутки | 2-3 раза (у новорожденных 2 раза) | — |

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-------------------------|----------|---|--|-----------------------------------|
| Цефоперазон /сульбактам | в/в, в/м | 40-80 мг/кг по цефоперазону. Максимальная суточная доза сульбактама не должна превышать 80 мг/кг | 2-4 раза Новорожденным до 1 недели жизни – 2 раза | — |
| Цефепим | в/в, в/м | У детей с массой тела >40 кг 2-6 г. Дети от 2 мес с массой тела до 40 кг 100-150 мг/кг | 2-3 раза | Не рекомендуется у детей до 2 мес |
| Цефотаксим /сульбактам | в/в, в/м | Расчет по цефотаксиму! Дети старше 12 лет ≥50 кг режим от 2 г до 12 г при тяжелых инфекциях. Максимальная суточная доза сульбактама при этом не более 4 г. Дети до 12 лет с массой тела до 50 кг 100-150 мг/кг, при тяжелых инфекциях 200 мг/кг. Новорожденные – 50 мг/кг. Максимальная суточная доза сульбактама у детей не должна превышать –80 мг/кг/сут | 2-4 раза | — |
| Цефепим /сульбактам | в/в, в/м | Расчет по цефепиму! Дети с массой тела > 40 кг – 2-4 г. Дети от 2 месяцев с массой тела до 40 кг – 100 мг/кг (разовая доза цефепима не более 2 г). Поскольку максимальная суточная доза сульбактама у детей не должна превышать 80 мг/кг, потребуется дополнительное введение цефепима | 2 раза | Не рекомендуется у детей до 2 мес |

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--------------------------|----------|---|----------|--|
| Цефтазидим/ авибактам | в/в | От 3 месяцев до < 6 мес – 120 мг/кг/30 мг/кг; От 6 мес до 18 лет – 150 мг/кг/37,5 мг/кг. Максимальная разовая доза – 2000 мг+500 мг | 3 раза | Безопасность и эффективность у детей до 3 мес не установлены |
| Цефтаролин | в/в | Стандартная доза. Подростки в возрасте от 12 лет до < 18 лет с массой тела ≥ 35 кг 600 мг каждые 12 часов (суточная доза 1200 мг). Подростки в возрасте от 12 лет до < 18 лет с массой тела < 35 кг и дети в возрасте от ≥ 2 лет до < 12 лет 12 мг/кг (не более 400 мг) каждые 8 часов (суточная доза 1200 мг). Дети ≥ 2 мес до < 2 лет 8 мг/кг каждые 8 часов (24 мг/кг/сутки). Новорожденные с рождения до < 2 мес 6 мг/кг каждые 8 ч (18 мг/кг/сутки). Высокая доза. Дети и подростки в возрасте от ≥ 2 лет до < 18 лет 12 мг/кг до максимальной дозы 600 г каждые 8 ч (2400 мг). Младенцы в возрасте от ≥ 2 мес до < 2 лет 10 мг/кг каждые 8 ч (30 мг/кг/сутки) | 2-3 раза | — |
| Карбапенемы | | | | |
| Имипенем | в/в, в/м | Дети с массой тела ≥ 40 кг – 2000 мг имипенема Дети старше 3-х мес с массой тела < – 40 кг 60 мг/кг (максимальная разовая доза имипенема – 500 мг) | 4 раза | Противопоказан детям до 3 мес |

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-----------------------|----------|--|---------------------------|---|
| Меропенем | в/в | От 5 мес до 12 лет – 10-40 мг/кг каждые 8 ч, в зависимости от типа и тяжести инфекции | 3 раза | Противопоказан детям до 3 мес |
| Эртапенем | в/в, в/м | 30 мг/кг (не более 1 г). У детей от 13 лет – 1 грамм | 2 раза (с 13 лет – 1 раз) | Противопоказан детям до 3 мес. |
| Дорипенем | в/в | 60 мг/кг* | 3 раза | В России противопоказан детям до 18 лет. В зарубежных исследованиях использовался у детей |
| Монобактамы | | | | |
| Азтреонам | в/в, в/м | Режим дозирования для детей старше 12 лет – 3-6 г. Дети в возрасте от 9 мес до 12 лет – 90-120 мг/кг в зависимости от тяжести инфекции | 3-4 раза в сутки | Дети до 9 мес |
| Аминогликозиды | | | | |
| Амикацин | в/в, в/м | Недоношенные новорожденные начальная разовая доза – 10 мг/кг, затем по 7,5 мг/кг каждые 18-24 ч. Новорожденные и дети до 6 лет начальная доза – 10 мг/кг, затем по 7,5 мг/кг каждые 12 ч. Дети старше 6 лет – 15 мг/кг/сутки | 2 раза | – |
| Гентамицин | в/в, в/м | Детям от 1 мес до 2 лет 6 мг/кг/сут, в 3 введения. Детям старше 2 лет – 3-5 мг/кг/сут, в 3 введения | 3 раза | С 1 месяца |

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---------------------|----------|---|--|--|
| Нетилмицин | в/в, в/м | 4-6,5 мг/кг Новорожденным, в т.ч. недоношенным, в возрасте до 1 недели: 6 мг/кг/сутки в 2 введения; в возрасте от 1 недели до 1 года: 7,5-9 мг/кг/сутки в 3 введения; старше 1 года 6-7,5 мг/кг/сутки в 3 введения | Детям до 1 года в 2-3 введения, старше 1 года – 3 введения | С рождения |
| <i>Макролиды</i> | | | | |
| Азитромицин | в/в | 10 мг/кг (не более 500 мг)* | 1 раз | Противопоказан детям до 18 лет. В зарубежных руководствах допускается применение в любом возрасте |
| Эритромицин | в/в | 30-50 мг/кг, до 3 мес – 20-40 мг/кг | 2-4 раза | — |
| <i>Тетрациклины</i> | | | | |
| Доксициклин | в/в | Нагрузочная доза 4 мг/кг в первый день лечения, далее 2-4 мг/кг. Дети с массой тела более 45 кг – 200 мг/сутки | 1-2 раза | Противопоказан детям до 8 лет Противоречивая информация о дозировании и возрастных ограничениях в инструкциях разных производителей |

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---------------------|----------|---|-----------|----------------------------------|
| <i>Линкозамиды</i> | | | | |
| Линкомицин | в/в, в/м | 10-20 мг/кг | 3 раза | Противопоказан детям до 1мес. |
| Клиндамицин | в/в, в/м | 20-40 мг/кг | 3-4 раза | Противопоказан детям до 3 лет |
| <i>Гликопептиды</i> | | | | |
| Ванкомицин | в/в | Дети старше 12 лет - 2 г. Дети от 1 мес до 12 лет – 40 мг/кг не более 2 г/ сутки. Новорожденные: начальная доза - 15 мг/кг, затем по 10 мг/кг каждые 12 ч в течение первой недели жизни. Начиная со второй недели жизни – каждые 8 ч до достижения возраста 1 мес | 2- 4 раза | — |
| Тейкопланин | в/в, в/м | Подростки 16-18 лет 400 мг в/в каждые 12 часов для первых трех доз с последующей поддерживающей дозой 200-400 мг в/в или в/м один раз в сутки. Дети старше 2 мес до 16 лет 10 мг/кг массы тела в/в с интервалом 12 часов для первых трех доз с переходом на поддерживающую дозу 6 мг/кг массы тела, вводимую в/м или в/в один раз в сутки. При тяжелых инфекциях поддерживающая доза – 10 мг/кг . Дети младше 2 мес, включая новорожденных начальная доза – 16 мг/кг в/в в первый день с переходом на поддерживающую дозу 8 мг/кг массы тела в/в один раз в сутки | 1- 2 раза | — |

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----------------------|----------|--|----------|---|
| Рифамицины | | | | |
| Рифампицин | в/в | 10-20 мг/кг (максимально – 600 мг) | 1-3 раза | Противопоказан детям до 2 мес |
| Фениколы | | | | |
| Хлорамфеникол | в/в, в/м | 50-100 мг/кг | 2-4 раза | Противопоказан детям до 1 мес. В ГРЭС отсутствуют ЛП с действующим РУ |
| Глицилциклины | | | | |
| Тигециклин | в/в | 8-11 лет – 2,4 мг/кг, (не более 100 мг/сутки), 12-17 лет – 100 мг | 2 раза | Противопоказан у детей до 8 лет |
| Липопептиды | | | | |
| Даптомицин | в/в | Осложненные инфекции кожи и мягких тканей 12-17 лет 5 мг/кг 7-11 лет 7 мг/кг 2-6 лет 9 мг/кг 1-2 года 10 мг/кг Бактериемия (MSSA и MRSA), ассоциированная с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей 12-17 лет 7 мг/кг 7-11 лет 9 мг/кг 1-6 лет 12 мг/кг | 1 раз | Противопоказан у детей до 1 года. По показанию «правосторонний инфекционный эндокардит, вызванный <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA и MSSA)» препарат не применяется у детей до 18 лет |

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-----------------------|-----|---|---|---|
| Фторхинолоны | | | | |
| Ципрофлоксацин | в/в | 50 мг/кг (не более 1200 мг/сутки) | 3 раза | Противопоказан детям до 18 лет (разрешен для больных муковисцидозом легких в возрасте 5-17 лет, для лечения и профилактики легочной формы сибирской язвы) |
| Левифлоксацин | в/в | До 5 лет - 16-20 мг/кг, после 5 лет - 8-10 мг/кг* | До 5 лет - 2 раза, после 5 лет - 1 раз | Противопоказан детям до 18 лет. В зарубежных руководствах допускается применение у детей |
| Моксифлоксацин | в/в | 7,5-10 мг/кг | 1 раз | |
| Нитроимидазолы | | | | |
| Метронидазол | в/в | Дети старше 12 лет: Схема 1. - 1500 мг/сутки (в 3 введения) или Схема 2. - Первая доза 15 мг/кг, затем под-держивающая доза 7,5 мг/кг 4 р/сутки в течение 3 суток, затем 7,5 мг/кг 2 р/сутки или Схема 3. - В начальной дозе 500-1000 мг, затем по 500 мг каждые 8 ч. Дети в возрасте до 12 лет 7,5 мг/кг массы тела каждые 8 часов в течение 3 дней, затем 7,5 мг/кг каждые 12 ч | 3 раза для детей до 12 лет, 2-4 раза в зависи-мости от схемы ле-чения, для детей стар-ше 12 лет | — |

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----------------------------------|--|--|---|--|
| Сульфаниламиды | | | | |
| Триметаприм/ сульфаметаксозол | в/в | Острые инфекции. Дети в возрасте 3-12 лет 36 мг (30 мг сульфаметоксазола и 6 мг триметоприма)/кг Максимальная доза 54 мг (45 мг сульфаметоксазола и 9 мг триметоприма)/кг. Дети старше 12 лет (суммарный расчет) 960-1440 мг/сутки. Пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jirovecii</i> Для всех возрастных групп 120 мг (100 мг сульфаметоксазола и 20 мг триметоприма) /кг/сутки | Острая инфекция 2 раза <i>Pneumocystis jirovecii</i> 2-4 раза | Безопасность и эффективность препарата у детей в возрасте от 0 до 3 лет по всем показаниям кроме лечения и профилактики пневмонии, вызванной <i>Pneumocystis jirovecii</i> , не установлены |
| Полимиксины | | | | |
| Полимиксин В | в/в, в/м (только при невозможности в/в введения) | Внутривенно введение: Дети старше 1 года — 1,5-2,5 мг/кг Дети младше 1 года — 1,5-4 мг/кг. Внутримышечное введение: Дети старше 1 года — 2,5-3 мг/кг Дети младше 1 года — 2,5-4 мг/кг | Для в/в 2 раза Для в/м До 1 года 4 раза Старше 1 года 3-4 раза | — |
| Колистиметат натрия | в/в | Дети с массой тела ≤40 кг /5000- 15000 ЕД/кг/сут. Дети с массой тела > 40 кг и подростки 2-3 раза поддерживающая суточная доза составляет 9 млн ЕД. Пациентам с жизнеугрожающими инфекциями вводится начальная нагрузочная доза 9 млн ЕД | Дети ≤40 кг 3 раза Дети с массой тела > 40 кг и подростки 2-3 раза | — |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|-----|--|--------|-------------------------------|
| <i>Прочие антибактериальные препараты</i> | | | | |
| Фосфомидин | в/в | 200-400 мг/кг | 3 раза | — |
| Спектиномицин | в/м | При массе тела до 45 кг — 40 мг/ кг, при массе тела более 45 кг — 2г | 1 раз | Противопоказан детям до 3 лет |

** дозировка приводится по зарубежным источникам, в связи с возрастными ограничениями в РФ.*

Дозы и режим применения противогрибковых препаратов у детей

| Препарат | Путь введения | Доза у детей ≤ 12 лет | Доза у детей > 12 лет |
|--|---------------|--|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| <i>Противогрибковые лекарственные средства</i> | | | |
| Флуконазол | в/в, внутрь | Дети от 28 дней от рождения до 11 лет: — 6-12 мг/кг/сут. Максимальная суточная доза 400 мг. Доношенные новорожденные (от 0 до 14 дней) — каждые 72 ч применяется та же доза в мг/кг, что и для детей от 28 дней от рождения до 11 лет. <i>Не следует превышать максимальную дозу, которая составляет 12 мг/кг каждые 72 ч</i> | Дети в возрасте 12-18 лет: 100-400 мг/сутки Максимальная суточная доза 400 мг |

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|-------------|-------------|--|--|
| Вориконазол | в/в, внутрь | <p>Доношенные новорожденные (от 15 до 27 дней) – каждые 48 ч применяется та же доза в мг/кг, что и для детей от 28 дней от рождения до 11 лет.</p> <p><i>Не следует превышать максимальную дозу, которая составляет 12 мг/кг каждые 48 ч</i></p> <p>Противопоказан у детей до 2 лет. Дети в возрасте от 2 до 12 лет в/в: насыщающая доза (первые 24 ч) —9 мг/кг каждые 12 ч; поддерживающая доза (после первых 24 ч) — 8 мг/кг каждые 12 ч внутрь: 9 мг/кг каждые 12 ч (максимальная доза 350 мг 2 р/сутки)</p> | <p>Дети в возрасте от 12 до 14 лет с массой тела 50 кг или более и в возрасте от 15 до 18 лет вне зависимости от массы тела в/в: насыщающая доза (1-е сутки) 6 мг/кг каждые 12 ч; поддерживающая доза (со 2-х суток) 3-4 мг/кг каждые 12 ч внутрь: 200 мг каждые 12 ч (при массе тела более 40 кг) 100 мг каждые 12 ч (при массе тела менее 40 кг); Дети в возрасте от 12 до 14 лет и массой тела менее 50 кг в/в: насыщающая доза (первые 24 ч) 9 мг/кг каждые 12 ч; поддерживающая доза (после первых 24 ч) 8 мг/кг каждые 12 ч внутрь: 9 мг/кг каждые 12 ч (максимальная доза 350 мг 2 р/сутки)</p> |

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|--------------|----------------|--|---|
| Изавуконазол | в/в, внутрь | С 1 года или до 37 кг 5,4 мг/кг каждые 8 ч 2 дня, затем 5,4 мг/кг/сут | Более 37 кг 200 мг 3 раза/сут первые 2 дня, затем 200 мг в сут |
| Каспофунгин | в/в | Противопоказан у детей до 3 мес. Разовая нагрузочная доза 70 мг/м ² в 1 сутки, в последующие дни 50 мг/м ² /сут (≤ 70 мг); возможно повышение поддерживающей дозы до 70 мг м ² /сут (≤ 70 мг) | Разовая нагрузочная доза 70 мг в 1 сутки, в последующие дни 50 мг/сут, возможно повышение поддерживающей дозы до 70 мг/сут |
| Микафунгин | в/в | Дети (в т.ч. новорожденные) от 0 до 4 мес. Лечение инвазивного кандидоза 4-10 мг/кг/сутки. При подозрении на инфекцию центральной нервной системы (ЦНС) препарат следует применять в более высокой дозе (например, 10 мг/кг) в связи с дозозависимым проникновением микафунгина в ЦНС. Профилактика инфекций, вызванных <i>Candida</i> 2 мг/кг/сутки Дети от 4 мес. до 16 лет <40 кг Лечение инвазивного кандидоза — 2 мг/кг/сут (максимальная суточная доза 4 мг/кг); Профилактика — 1 мг/кг/сутки Дети от 4 месяцев до 16 лет >40 кг Лечение инвазивного кандидоза 100 мг/сут (максимальная суточная доза 200 мг) Профилактика — 50 мг/сутки | Дети от 16 до 18 лет Вес ≤40 кг: Лечение инвазивного кандидоза 2 мг/кг/сут (максимальная суточная доза 4 мг/кг); Кандидоз пищевода 3 мг/кг/сутки Профилактика 1 мг/кг/сутки Вес >40 кг: Лечение инвазивного кандидоза 100 мг/сут (максимальная суточная доза 200 мг); Кандидоз пищевода 150 мг/сутки Профилактика 50 мг/сутки |

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---------------------------------|-----|--|--|
| Анидулафунгин | в/в | <p>Противопоказан у детей до 1 мес жизни (от 1 месяца и старше):</p> <p>В первые сутки 3 мг/кг/сутки (максимальная допустимая доза 200 мг), со 2-го дня 1,5 мг/кг/сут (не превышая дозу 100 мг)</p> | <p>Первый день 3 мг/кг/сут (не более 200 мг/сутки).</p> <p>Со 2-го дня 1,5 мг/кг/сут (не более 100 мг/сутки)</p> |
| Анидулафунгин | в/в | <p>1 мес и старше 3 мг/кг/сут в 1 день, затем 1,5 мг/кг/сут</p> | <p>200 мг 1 сут, затем 100 мг/сут</p> |
| Амфотерицин В липосомальный | в/в | <p>Безопасность и эффективность применения у детей в возрасте до 1 мес не установлена;</p> <p>1 мес и старше — 1 мг/кг/сут (в качестве профилактики), 3-5 мг/кг/сут (эмпирическая или таргетная терапия)</p> | <p>1 мг/кг/сут (в качестве профилактики), 3-5 мг/кг/сут (эмпирическая или таргетная терапия)</p> |
| Амфотерицин В липидный комплекс | в/в | <p>1 мес и старше — 3-5 мг/кг/сутки (таргетная терапия)</p> | <p>3-5 мг/кг/сут (таргетная терапия)</p> |

ПРИЛОЖЕНИЕ 10. Дозирование антибактериальных и антифунгальных препаратов пациентам ОРИТ с почечной недостаточностью, которым проводится заместительная почечная терапия [1-6]

| Препарат | CRRT /НЗПТ (непрерывная ЗПТ ≥ 24 ч) | PIRRT (пролонгированная интермиттирующая ЗПТ – 5-16 ч) |
|-------------------------|--|---|
| 1 | 2 | 3 |
| Пенициллины | | |
| Ампициллин/сульбактам | 3 г каждые 6–8 ч | 3 г каждые 6 ч. Большую часть суточной дозы вводить после сеанса PIRRT |
| Пиперациллин/тазобактам | CVVH, CVVHDF - в первые сутки непосредственно перед первой инфузией нагрузочная доза 4,5 г в/в в течение 30 мин, затем 4,5 г каждые 8 ч, длительность введения 4 ч. CVVHD – в первые сутки непосредственно перед первой инфузией нагрузочная доза 4,5 г в/в в течение 30 мин, затем 4,5 г каждые 6 ч, длительность введения 4 ч | 4,5 г каждые 8 ч, длительность введения 3 ч. Большую часть суточной дозы вводить после сеанса PIRRT. В дни, когда не проводится PIRRT - 2,25 г каждые 8 ч |
| Сульбактам | 1 г x 4 р/сут в/в, инфузия 3 ч | Большую часть суточной дозы вводить после сеанса PIRRT |

ПРИЛОЖЕНИЕ 10

| 1 | 2 | 3 |
|-----------------------|---|--|
| <i>Цефалоспорины</i> | | |
| Цефепим/сульбактам | <p>CVVH (доза эффлюента 20–25 мл/кг/ч) – в первые сутки непосредственно перед первой инфузией нагрузочная доза 2 г (по цефепиму), затем 1,5 г (по цефепиму) каждые 8 ч, длительность инфузии 3 ч.</p> <p>CVVH (доза эффлюента 35 мл/кг/ч) – в первые сутки непосредственно перед первой инфузией нагрузочная доза 2 г (по цефепиму), затем 2 г (по цефепиму) каждые 8 ч, длительность инфузии 3 ч.</p> <p>CVVHDF, CVVHD – в первые сутки непосредственно перед первой инфузией нагрузочная доза 2 г (по цефепиму), затем 2 г (по цефепиму) каждые 8 ч, длительность инфузии 3 ч</p> | <p>2 г (по цефепиму), затем 1 г (по цефепиму) каждые 6 ч, длительность инфузии 3 ч.</p> <p>Большую часть суточной дозы вводить после сеанса PIRRT. В дни, когда не проводится PIRRT, 1 г (по цефепиму) 1 р/сут</p> |
| Цефотаксим/сульбактам | <p>В первые сутки непосредственно перед первой инфузией нагрузочная доза 2 г (по цефотаксиму), затем 2 г (по цефотаксиму) каждые 12 ч, длительность инфузии 3 ч</p> | Нет данных |
| Цефтазидим/авибактам | <p>В первые сутки непосредственно перед первой инфузией нагрузочная доза 2,5 г, затем 2,5 г каждые 8 ч, инфузия 2 ч</p> | 1,875 г, один раз в день после сеанса PIRRT |
| Цефтолазан/тазобактам | 3 г в/в каждые 8 ч, инфузия 3 ч | Нет данных |

ПРИЛОЖЕНИЕ 10

| 1 | 2 | 3 |
|--------------------|---|--|
| Цефтаролин | 600 мг каждые 12 ч длительность инфузии 2 ч | Нет данных |
| Цефтобипрол | 250 мг каждые 12 часов, инфузия 2 ч | Нет данных |
| <i>Карбапенемы</i> | | |
| Биапенем | Нет данных | Нет данных |
| Имипенем | CVVHDF (объем эффлюента 20–25 мл/кг/ч) 1 г нагрузочная доза, затем поддерживающая 0,5 г каждые 8 ч. CVVHDF (объем эффлюента 35 мл/кг/ч) 1 г нагрузочная доза, затем поддерживающая 1 г каждые 8 ч | Каждые 6 ч, инфузия 3 часа |
| Меропенем | 2 г нагрузочная доза, инфузия 30 мин, затем поддерживающая 2 г каждые 8 ч, инфузия 3 ч | 1 г нагрузочная доза, инфузия 30 мин, затем поддерживающая 1 г каждые 8 ч, инфузия 3 ч |
| Дорипенем | Нагрузочная 1,5–2 г, затем поддерживающая 1 г каждые 8 ч | 750 мг каждые 8 ч, инфузия 3 ч |
| Эртапенем | 1 г один раз в сутки | 1 г 1 р/сут |
| <i>Монобактамы</i> | | |
| Амикацин | CVVN – 25 мг/кг, каждые 48 ч CVVHDF – 25 мг/кг, каждые 24 ч CVVND – 25 мг/кг, каждые 24 ч У пациентов с ИМТ > 30 кг/м ² для дозирования используют скорректированную массу тела (ABW) | Нет данных |

ПРИЛОЖЕНИЕ 10

| 1 | 2 | 3 |
|---------------------|---|---|
| Гентамицин | 8 мг/кг каждые 24 ч У пациентов с ИМТ > 30 кг/м ² для дозирования используют скорректированную массу тела (ABW) | 6 мг/кг за 1 ч до проведения PIRRT. У пациентов с ИМТ > 30 кг/м ² для дозирования используют скорректированную массу тела (ABW) |
| <i>Тетрациклины</i> | | |
| Тигециклин | Первая нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг 2 р/сут, инфузия в течение 1 ч | Первая нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг 2 р/сут, инфузия в течение 1 ч |
| <i>Фторхинолоны</i> | | |
| Левофлоксацин | 500 мг каждые 24 ч | 250 мг каждые 24 ч |
| Моксифлоксацин | 400 мг каждые 24 ч | 400 мг каждые 24 ч |
| <i>Гликопептиды</i> | | |
| Ванкомицин | 20-30 мг/кг, 1 р/сут, затем 15 мг/кг каждые 24 ч или в виде 24-часовой непрерывной инфузии | Нагрузочная доза 25 мг/кг до PIRRT с последующим введением 15-20 мг/кг в/в после PIRRT |
| Тейкопланин | 10 мг/кг каждые 12 ч, первые 4 дозы, затем: CVVH: 10 мг/кг каждые 48 ч CVVHD: 8 мг/кг каждые 24 ч CVVHDF: 6 мг/кг каждые 24 ч Если объем эффлюента 30-55 мл/кг/ч, увеличить дозу на 50% | Нет данных |
| Телаванцин | Нет данных | Нет данных |

ПРИЛОЖЕНИЕ 10

| 1 | 2 | 3 |
|-----------------------|---|---|
| <i>Липопептиды</i> | | |
| Даптомицин | 8 мг/кг каждые 24 ч | 8 мг/кг каждые 24 ч для ежедневного PIRRT, 8 мг/кг каждые 48 ч для PIRRT через день. Препарат вводится после проведения PIRRT |
| <i>Оксазолидиноны</i> | | |
| Линезолид | 600 мг каждые 8 ч или 12 ч | 600 мг каждые 12 ч, вторую дозу вводить после PIRRT |
| Тедизолид | 200 мг 1 р/сут в/в в течение 1ч | 200 мг 1 р/сут в/в в течение 1 ч |
| <i>Поллимиксины</i> | | |
| Колистиметат натрия | CVVH – в первые сутки непосредственно перед первой инфузией нагрузочная доза 9 ml/ED, инфузия в течение 1 ч. Поддерживающая доза: CVVH (объем инфлюента 20–25 мл/кг/ч) – 3 ml/ED каждые 8 ч, инфузия в течение 1 ч CVVH (объем инфлюента 35 мл/кг/ч) – 4,5 ml/ED каждые 8 ч, инфузия в течение 1 ч CVVHDF – в первые сутки непосредственно перед первой инфузией нагрузочная доза 9 ml/ED, инфузия в течение 1 ч, поддерживающая доза 2 ml/ED каждые 8 ч, инфузия в течение 1 ч CVVHD – 6 ml/ED каждые 12 ч, инфузия в течение 1 ч | 3 ml/ED каждые 8 ч, инфузия в течение 1 ч |

ПРИЛОЖЕНИЕ 10

| 1 | 2 | 3 |
|---|--|--|
| Полимиксин В | <p>Нагрузочная доза 2-2,5 мг/кг, инфузия в течение 1 ч.</p> <p>Поддерживающая доза 2,5 мг/кг/сут. в/в, доза делится на два введения, инфузия в течение 1 ч.</p> <p>Учитывая изменение режима дозирования, рекомендованного в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК</p> | <p>Нагрузочная доза 2-2,5 мг/кг, инфузия в течение 1 ч.</p> <p>Поддерживающая доза 2,5 мг/кг/сут. в/в, доза делится на два введения, инфузия в течение 1 ч.</p> <p>Учитывая изменение режима дозирования, рекомендованного в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК</p> |
| Антифолаты | | |
| Триметоприм/сульфаметоксазол | 5 мг/кг (по триметоприму), каждые 12 ч | 15 мг/кг/сут. (по триметоприму), Суточная доза делится на 4 введения |
| Антибактериальные препараты разных групп | | |
| Фосфомидин [7] | <p>Нагрузочная доза 8 г, инфузия 3 ч.</p> <p>Поддерживающая доза вводится через 8 ч после нагрузочной дозы.</p> <p>Поддерживающая доза:</p> <p>Анурия – 4г каждые 8 ч, инфузия 3 ч;</p> <p>Клиренс креатинина ≤ 30 ml/min – 5г каждые 8 ч, инфузия 3 ч;</p> <p>Клиренс креатинина 31 - 60 ml/min – 8г каждые 8 ч, инфузия 3 ч;</p> <p>Клиренс креатинина 61 - 90 ml/min – 8г каждые 8 ч, инфузия 3 ч</p> | <p>Нагрузочная доза 8 г, инфузия 3 ч до PIRKT</p> <p>Поддерживающая доза вводится через 8 ч после нагрузочной дозы.</p> <p>Поддерживающая доза:</p> <p>Анурия – 4г каждые 8 ч, инфузия 3 ч;</p> <p>Клиренс креатинина ≤ 30 ml/min – 5г каждые 8 ч, инфузия 3 ч;</p> <p>Клиренс креатинина 31 - 60 ml/min – 8г каждые 8 ч, инфузия 3 ч;</p> <p>Клиренс креатинина 61 - 90 ml/min – 8г каждые 8 ч, инфузия 3 ч</p> |

ПРИЛОЖЕНИЕ 10

| 1 | 2 | 3 |
|-----------------------------------|--|---|
| <i>Противогрибковые препараты</i> | | |
| Липосомальный амфотерицин В | 3-10 мг/кг/сут | 3-10 мг/кг/сут |
| Липидный комплекс амфотерицина В | 5 мг/кг/сут | 5 мг/кг/сут |
| Анидулафунгин | 1-е сутки 200 мг, затем по 100 мг 1 р/сут | 1-е сутки 200 мг, затем по 100 мг 1 р/сут |
| Изавуконазол | 200 мг каждые 8 ч первые 2 суток, а затем 200 мг каждые 24 ч | 200 мг каждые 8 ч первые 2 суток, а затем 200 мг каждые 24 ч |
| Итраконазол | 200 мг, каждые 12 ч перорально. Внутривенное введение противопоказано из-за накопления токсического вещества (циклодекстрин) | Нет данных |
| Каспофунгин | 1-е сутки 70 мг, затем по 50 мг 1 р/сут | 1-е сутки 70 мг, затем по 50 мг 1 р/сут |
| Микафунгин | 100 мг 1 р/сут | 100 мг 1 р/сут |
| Флуконазол | Нагрузочная доза 800 мг. Поддерживающая доза 400 мг каждые 12 ч | Ежедневная PIRRT: нагрузочная доза 800 мг, поддерживающая доза 400 мг каждые 12 ч, вторая доза вводится после PIRRT. Не ежедневная PIRRT: нагрузочная доза 800 мг, поддерживающая доза 400 мг каждые 24 ч, в день PIRRT доза вводится после PIRRT |

Пояснения:

При превышении дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК.

Обозначения:

| | |
|--------|--|
| CRRT | <i>Продленная заместительная почечная терапия;</i> |
| CVVHD | <i>Непрерывный веновенозный гемодиализ;</i> |
| CVVH | <i>Непрерывная веновенозная гемофильтрация;</i> |
| CVVHDF | <i>Непрерывная веновенозная гемодиофильтрация;</i> |
| PIRRT | <i>Пролонгированная интермиттирующая ЗПТ;</i> |
| ABW | <i>Скорректированная масса тела;</i> |
| TBW | <i>Фактический вес;</i> |
| IBW | <i>Идеальный вес.</i> |

Литература:

1. Шалгинских А.О., Яковлев С.В., Проценко Д.Н., Сычев И.Н., Суворова М.П., Быков А.О. Дозирование антибиотиков у пациентов с сепсисом, которым проводится заместительная почечная терапия // Медицинский алфавит. Серия «Неотложная медицина и кардиология». – 2019. – т. 1. – 16(391). – С. 47-57.
2. Pistolesi V, Morabito S, Di Mario F, Regolisti G, Cantarelli C, Fiaccadori E. A Guide to Understanding Antimicrobial Drug Dosing in Critically Ill Patients on Renal Replacement Therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019. Vol. 63:No.10. P.1128 /aac.00583-19. <https://doi.org/10.1128/aac.00583-19>.
3. Roberts, J.A., Bellomo, R., Cotta, M.O., et al. Machines that help machines to help patients: optimising antimicrobial

- dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy using dosing software. *Intensive Care Med* 2022; No.48.PP.1338–1351. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06847-2>
4. Grewal A, Thabet P, Dubinsky S, et al. Antimicrobial pharmacokinetics and dosing in critically ill adults receiving prolonged intermittent renal replacement therapy: A systematic review. *Pharmacotherapy*. 2023; No 43:PP.1206-1220. – Doi:10.1002/phar.2861.
 5. Kanji S, Roger C, Taccone FS, Muller L. Practical considerations for individualizing drug dosing in critically ill adults receiving renal replacement therapy. *Pharmacotherapy*. 2023; No. 43. PP.1194-1205. – Doi:10.1002/ phar.2858.
 6. Ruiz-Ramos, J.; Gras-Martín, L.; Ramírez, P. Antimicrobial Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Critical Care: Adjusting the Dose in Extracorporeal Circulation and to Prevent the Genesis of Multiresistant Bacteria. *Antibiotics*. 2023; No 12.P. 475. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12030475>
 7. Götz KM, Kreuer S, Volz A, Parker SL, Roberts JA, Dimopoulos G, Dimski T, Kindgen-Milles D, Beuche LK, Kielstein JT, Lehr T. 2025. Population pharmacokinetics of intravenous fosfomycin: dose optimization for critically ill patients with and without kidney replacement therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 69:e01779-24. <https://doi.org/10.1128/aac.01779-24>
-

ПРИЛОЖЕНИЕ 11

ПРИЛОЖЕНИЕ 11. Режимы дозирования антибактериальных и антифунгальных препаратов при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации [1-2]

| Препарат | Режим дозирования |
|-----------------------------|--|
| 1 | 2 |
| <i>Пенициллины</i> | |
| Ампициллин/ сульбактам | 3 г каждые 6–8 ч |
| Пиперациллин/ тазобактам | 4,5 г в/в нагрузочная доза (30-60 мин), затем поддерживающая доза 4,5 г в/в каждые 6 ч в виде продленной инфузии (3 ч) |
| <i>Цефалоспорины</i> | |
| Цефепим/ сульбактам | В первые сутки непосредственно перед первой инфузией введение нагрузочной дозы 2 г (по цефепиму) в/в в течение 30 мин, затем поддерживающая доза 2 г (по цефепиму) 3 р/сут в/в |
| Цефтазидим/ авибактам | 2,5 г 3 р/сут в/в в виде инфузии объемом 100 мл с постоянной скоростью в течение 120 мин. При тяжелой инфекции (септический шок) рассмотреть возможность ввести в первые сутки нагрузочную дозу 2,5 г (короткая инфузия 30 мин) |
| Цефталозан/ тазобактам | 1,5 г в/в 3 р/сут в/в в течение 120 мин (при лечении нозокомиальной пневмонии – каждые 8 ч в/в в течение 120 мин по 3 г) |
| Цефтаролин | Рассмотреть возможность дозы 600 мг каждые 8 ч или альтернативный препарат |
| <i>Карбапенемы</i> | |
| Меропенем | 2 г в/в нагрузочная доза (30-60 мин), затем поддерживающая доза 2 г в/в каждые 8 ч в виде продленной инфузии (3 ч) |
| Имипенем | 1г (в пересчете на имипенем) в/в нагрузочная доза (30-60 мин), затем 1 г (в пересчете на имипенем) каждые 6 ч в/в в виде продленной инфузии (3 ч) |

ПРИЛОЖЕНИЕ 11

| 1 | 2 |
|--------------------------------|---|
| Эртапенем | Рассмотреть возможность использования альтернативного препарата, такого как меропенем |
| <i>Ингибитор бета-лактамаз</i> | |
| Сульбактам | 1 г 4 р/сут в/в, инфузия 3 ч |
| <i>Гликопептиды</i> | |
| Ванкомицин | 25-30 мг/кг в/в нагрузочная доза, затем 12,5–20 мг/кг в/в каждые 12 ч |
| Тейкопланин | Нагрузочная доза 600–1000 мг с последующими поддерживающими дозами 400–800 мг, один раз в сутки |
| <i>Липопептиды</i> | |
| Даптомицин | 6 мг/кг 1 р/сут в/в инфузия в течение 30 мин. При бактериемии и бактериальном эндокардите по решению ВК увеличение дозы до 8-12 мг/кг/сут |
| <i>Оксазолидиноны</i> | |
| Линезолид | Рассмотреть возможность введения в дозе 600 мг каждые 8 ч при тяжелой инфекции |
| <i>Фторхинолоны</i> | |
| Левифлоксацин | 500 мг 2 р/сут в/в |
| Моксифлоксацин | 400 мг 1 р/сут в/в |
| <i>Аминогликозиды</i> | |
| Амикацин | 25-30 мг/кг в/в каждые 24 ч У пациентов с ИМТ > 30 кг/м ² для дозирования используют скорректированную массу тела (ABW). |
| Гентамицин | 5 - 7 мг/кг в/в каждые 24 ч У пациентов с ИМТ > 30 кг/м ² для дозирования используют скорректированную массу тела (ABW) |
| <i>Полимиксины</i> | |
| Полимиксин В | Нагрузочная доза 2-2,5 мг/кг, инфузия в течение одного часа. Поддерживающая доза 2,5 мг/кг/сут в/в, доза делится на два введения, инфузия в течение 1 ч |

ПРИЛОЖЕНИЕ 11

| 1 | 2 |
|---|--|
| <i>Полимиксины</i> | |
| Колистиметат натрия | Нагрузочная доза 9 млн ЕД, инфузия 1 ч. Затем суточная доза 9 млн ЕД/сут в/в в 2–3 введения, инфузия в течение 1 ч |
| <i>Глицилциклины</i> | |
| Тигециклин | Первая нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг 2 р/сут., инфузия в течение 1 ч |
| <i>Антифолаты</i> | |
| Триметоприм/сульфаметоксазол | 10-15 мг/кг/сут (по триметоприму) в 2-3 введения |
| <i>Антибактериальные препараты разных групп</i> | |
| Фосфомицин | 4 г в/в инфузия в течение одного часа 4 р/сут |
| <i>Противогрибковые препараты</i> | |
| Липосомальный амфотерицин В | 5-8 мг/кг каждые 24 ч |
| Анидулафунгин | 200 мг каждые 24 ч |
| Изавуконазол | 200 мг каждые 8 ч в первые 2-е суток, а затем 200 мг каждые 24 ч |
| Флуконазол | В 1-е сутки 12 мг/кг, затем 6 мг/кг в сутки |
| Вориконазол | в/в в 1-е сутки 6 мг/кг 2 р/сут в течение 2-х суток, затем по 4 мг/кг 2 р/сут |
| Каспофунгин | 70 мг каждые 24 ч |
| Микафунгин | 150 мг 1 р/сут |

При превышении дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК.

Литература:

1. Kim M, Mahmood M, Estes LL, et al. A narrative review on antimicrobial dosing in adult critically ill patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care*. 2024; No28. P.326. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05101-z>.
 2. Roberts, J.A., Bellomo, R., Cotta, M.O., et al. Machines that help machines to help patients: optimising antimicrobial dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy using dosing software. *Intensive Care Med*. 2022; No.48, PP.1338–1351–<https://doi.org/10.1007/s00134-022-06847-2>.
-

ПРИЛОЖЕНИЕ 12

ПРИЛОЖЕНИЕ 12. Дозирование антимикробных препаратов у пациентов в ОРИТ с увеличенным почечным клиренсом (данные доступны для ограниченного числа препаратов, учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК)

| Антимикробные препараты | Доза при CLCR > 130 мл/мин |
|---|--|
| 1 | 2 |
| <i>Пенициллины</i> | |
| Пиперациллин/тазобактам | 4,5 г пять раз в день, 3-ч инфузия |
| <i>Цефалоспорины</i> | |
| Цефтазидим/авибактам | 2,5 г каждые 6 ч, 2-ч инфузия |
| Цефтолозан/тазобактам | 2,1 г каждые 6 ч, 2-ч инфузия |
| Цефтобипрол (для лечения MRSA инфекций) | 500 мг, инфузия длительностью 4 ч 3 раза в сутки |
| Цефтаролин (для лечения MRSA инфекций) | В первый день нагрузочная доза 600 мг, инфузия 30 мин, затем поддерживающая доза в виде непрерывной инфузии 1200 мг в течение 24 ч (50 мг/ч) |
| <i>Карбапенемы</i> | |
| Меропенем | 2 г каждые 6 ч, 3-ч инфузия |
| Дорипенем | 2 г каждые 8 ч, 4-ч инфузия |
| <i>Аминогликозиды</i> | |
| Амикацин | 35 мг/кг, 30-мин инфузия |
| <i>Гликопептиды</i> | |
| Ванкомицин | Нагрузочная доза 25 мг/кг, 2-ч инфузия. Поддерживающая доза 69 мг/кг в сутки (разделенная на 2 введения, 2-ч инфузия) |
| <i>Оксазолидиноны</i> | |
| Линезолид | 2400 мг/день, 24-ч инфузия |

ПРИЛОЖЕНИЕ 13

ПРИЛОЖЕНИЕ 13. Оптимальный перечень АМП для больничного формуляра взрослого ЛПУ

| 1 Антибиотик и группа авторизации | 2 Лекарственная форма | 3 Область применения | 4 Примечания |
|--|-----------------------------|---|---|
| <i>Пенициллины</i> | | | |
| Бензилпенициллин (А) | ПЭ | Инфекции ЦНС; анаэробные инфекции КИМТ; актиномикоз | Может быть заменен другими АМП |
| Ампициллин (А) | ПЭ | Нетяжелые инфекции НДП; инфекции ЦНС; инфекционный эндокардит стрептококковой этиологии и другие стрептококковые инфекции; инфекции, вызванные <i>E. faecalis</i> . | В таблетках для приема внутрь нецелесообразен – низкая биодоступность |
| Амоксициллин (А) | ПО | Нетяжелые инфекции НДП (пневмония, бронхит); острый риносинусит, тонзиллит; инфекции, вызванные <i>E. faecalis</i> ; в схемах эрадикации <i>H. pylori</i> . | – |
| Ампициллин/ сульбак там (А или Б) | ПЭ | Инфекции НДП и ВДП; небольничные абдоминальные инфекции и инфекции малого таза; нозокомиальная пневмония вне ОРИТ. | – |

ПРИЛОЖЕНИЕ 13

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|---------|---|---|
| Амоксициллин/ клавуланат или Амоксициллин/ сульбактам (А или Б) | ПЭ И ПО | Инфекции НДП и ВДП; внебольничные абдоминальные инфекции и инфекции малого таза | У амоксициллин / клавуланата имеется более полная доказательная база клинической эффективности |
| Оксациллин | ПЭ | Стафилококковые инфекции (чувствительные к оксациллину) | Препарат 1-й линии при ангиогенных MSSA инфекциях, включая инфекционный эндокардит |
| Пиперациллин/ тазобактам (Б) | ПЭ | Нозокомиальные инфекции вне ОРИТ: КиМТ, абдоминальные, бронхо-легочные, мочевые; инфекции, вызванные <i>P.aeruginosa</i> | По сравнению с цефалоспоринами и фторхинолонами применение пиперациллин/тазобактама сопровождается существенно меньшим экологическим ущербом, т. е. меньшим риском селекции полирезистентных бактерий, в частности, БЛРС |
| Цефазолин (А) | ПЭ | Стафилококковые инфекции, чувствительные к оксациллину; периоперационная профилактика; инфекционный эндокардит | — |
| Цефалексин (А) | ПО | Нежелательные стафилококковые ин- фекции, чувствительные к оксациллину; в качестве средства ступенчатой терапии после применения цефазолина | — |

ПРИЛОЖЕНИЕ 13

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|----|---|--|
| Цефуроксим (А) | ПЭ | Периоперационная профилактика | — |
| Цефотаксим и/или цефодизим; Цефтриаксон (А или Б) | ПЭ | Внебольничная пневмония; инфекции мочевыводящих путей; внебольничные абдоминальные инфекции; инфекции ЦНС | Антимикробная активность и клиническая эффективность этих препаратов сходная; высокий уровень устойчивости, лимитирует использование этих антибиотиков для лечения нозокомиальных инфекций; высокий риск коллатерального ущерба (селекция БЛРС - продуцирующих энтеробактерий) |
| Цефтазидим (Б или В) | ПЭ | Инфекции, вызванные <i>P.aeruginosa</i> ; тяжелое обострение ХОБЛ, бронхоэктазы | По антимикробной активности цефтазидим превосходит цефоперазон; высокий уровень устойчивости лимитирует использование этих антибиотиков для лечения нозокомиальных инфекций; высокий риск коллатерального ущерба (селекция БЛРС- продуцирующих энтеробактерий) |
| Цефиксим (Б) | ПО | Внебольничные инфекции мочевыводящих путей; обострение ХОБЛ, риносинусит; в качестве средства ступенчатой терапии после применения цефотаксима или цефтриаксона | Низкая антипневмококковая активность лимитирует применение при пневмонии |

ПРИЛОЖЕНИЕ 13

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|------------------------------|----|---|---|
| Цефепим (В) | ПЭ | Нозокомиальные инфекции вне ОРИТ; инфекции, вызванные <i>P.aeruginosa</i> | — |
| Цефепим/сульбактам (Б или В) | ПЭ | Нозокомиальные инфекции с риском полирезистентных возбудителей (Б/РС- продуценты, <i>P.aeruginosa</i>) | — |
| Цефоперазон/сульбактам (В) | ПЭ | Нозокомиальные инфекции в ОРИТ; острый деструктивный панкреатит; инфекции, вызванные <i>Acinetobacter spp</i> при документированной чувствительности | — |
| Цефтрипирол (В) | ПЭ | Внебольничная пневмония, нозокомиальная пневмония (исключая ИВЛ - ассоциированную) | Препарат 1-й линии при внебольничной и нозокомиальной пневмонии при риске MRSA и резистентностью пневмококков |
| Цефтазолин (В) | ПЭ | Тяжелая внебольничная пневмония; осложненная пневмония (абсцесс, эмпиема); тяжелые некротические инфекции КиМТ при риске MRSA | Препарат 1-й линии при тяжелой внебольничной пневмонии в ОРИТ при риске резистентных пневмококков, при гриппе (риск <i>S.aureus</i>) |
| Цефтазидим / авибактам (В) | ПЭ | Инфекции, вызванные энтеробактериями (<i>Klebsiella spp., E.coli</i> и др.), устойчивыми к карбапенемам; нозокомиальные инфекции (пневмония, инфекции мочевыводящих путей, интраабдоминальные инфекции) с риском карбапенем-резистентных энтеробактерий; инфекции, вызванные <i>P.aeruginosa</i> | При инфекциях, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями (карбапенемазы КРС или OXA- 48) возможно применение в монотерапии |

ПРИЛОЖЕНИЕ 13

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|-----------------------------|----|--|---|
| Цефтолозан / тазобактам (В) | ПЭ | Нозокомиальные инфекции с риском <i>Pseudomonas</i> ; инфекции, вызванные полирезистентными штаммами <i>Pseudomonas</i> , устойчивыми к другим антибиотикам. | — |
| Карбапенемы | | | |
| Биапенем (Б) | ПЭ | Биапенем. Нозокомиальные инфекции в ОРИТ; сепсис; инфекции, вызванные БЛРС-продуцентами; острый деструктивный панкреатит; нозокомиальные инфекции ЦНС | Биапенем характеризуется большей стабильностью к металлокарбапенемазам (NDM, VIM) и карбапенемазе класса D (OXA-48) по сравнению с другими карбапенемами |
| Имипенем (Б) | ПЭ | Нозокомиальные инфекции в ОРИТ; сепсис; инфекции, вызванные БЛРС - продуцентами; острый деструктивный панкреатит | Полной перекрестной устойчивости к антипсевдомонадным карбапенемам среди неферментирующих возбудителей нозокомиальных инфекций нет, поэтому в формуляре должны присутствовать все три препарата |
| Меропенем (Б) | ПЭ | Нозокомиальные инфекции в ОРИТ; сепсис; инфекции, вызванные БЛРС-продуцентами; острый деструктивный панкреатит; нозокомиальные инфекции ЦНС | — |

ПРИЛОЖЕНИЕ 13

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|-------------------------------|----|---|--|
| Эртапенем (Б) | ПЭ | Тяжелые внебольничные инфекции: абдоминальные, КиМТ, малого таза, мочевые; нозокомиальные инфекции вне ОРИТ: пневмония, перитонит, инфекция области хирургического вмешательства, послеродовый сепсис | Карбапенем 1-й линии при сепсисе (внебольничном и нозокомиальном) при отсутствии риска <i>P.aeruginosa</i> и <i>Acinetobacter spp.</i> |
| Монобактамы | | | |
| Азтреонам (Б) | ПЭ | Инфекции, вызванные <i>P.aeruginosa</i> ; в комбинации с цефтазидим/авибактамом при инфекциях, вызванных <i>Enterobacteriales</i> или <i>P.aeruginosa</i> с продукцией металлокарбапенемаз | — |
| Аминогликозиды | | | |
| Гентамицин или Тобрамицин (А) | ПЭ | Внебольничные инфекции мочевыводящих путей; комбинированная терапия стафилококковых и энтерококковых инфекций (с оксациллином или ампициллином) | Высокий уровень устойчивости лимитирует использование гентамицина и тобрамицина для лечения нозокомиальных инфекций |
| Амикацин (Б) | ПЭ | В комбинированной терапии нозокомиальных инфекций, полирезистентными микроорганизмами | — |

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|-------------------|-----------|---|---|
| Макролиды | | | |
| Эритромицин (А) | ПЭ | В комбинированной терапии тяжелой внебольничной пневмонии | Существенных различий в природной антимикробной активности среди макролидов нет; высокий уровень устойчивости пневмококков в РФ (20-35%) лимитирует использование эритромицина, кларитромицина и азитромицина при респираторных инфекциях, к джозамицину устойчивость пневмококков в 1,5-2 раза ниже. Исходя из позиций минимальной достигаемости в формуляр целесообразно включить один ПЭ макролид (эритромицин или кларитромицин) и два пероральных макролида (спирамицин и кларитромицин) |
| Кларитромицин (А) | ПЭ, ПО | В комбинированной терапии тяжелой внебольничной пневмонии; в схемах эрадикации <i>H. pylori</i> ; в комбинированной терапии инфекций малого таза; хламидийные и микоплазменные инфекции | — |
| Азитромицин (А) | ПЭ, ПО | В комбинированной терапии инфекций малого таза; хламидийные и микоплазменные инфекции | — |

ПРИЛОЖЕНИЕ 13

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|-----------------------------------|-----------|---|--|
| Спирамицин (А) | ПО | Нетяжелая внебольничная пневмония, в т.ч. микоплазменная | — |
| <i>Линкозамиды</i> | | | |
| Клиндамицин (А) | ПЭ, ПО | В комбинированной терапии осложненной внебольничной пневмонии; стафилококковые инфекции; инфекции КиМТ, в т.ч. некротические; инфекции костей и суставов | Препарат выбора при MRSA инфекциях у пациентов с анафилактией на бета-лактамы |
| <i>Гликопептиды и липопептиды</i> | | | |
| Ванкомицин (Б) | ПЭ | Инфекции, вызванные MRSA, различной локализации; антибиотик-ассоциированная диарея, вызванная <i>S.difficile</i> (ПО) | Снижение чувствительности MRSA к ванкомицину лимитирует эффективное использование этого ЛС, особенно в при эндокардите, менингите, пневмонии; целесообразно применение ванкомицина в случае MRSA с МПК ≤ 1 мкг/мл, при более высоких МПК следует применять телаванцин или антибиотики других классов |
| Телаванцин (В) | ПЭ | Инфекции, вызванные MRSA, различной локализации, в т.ч. в случае штаммов со сниженной чувствительностью к ванкомицину (МПК > 1 мкг/мл) | Противопоказан при ОПН (Clcr < 50 мл/мин) |

ПРИЛОЖЕНИЕ 13

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|-----------------------|-----------|---|--|
| Даптомидин (Б, В) | ПЭ | Антигенные инфекции, вызванные стафилококком (MRSA или MSSA), в т.ч. в случае штаммов со сниженной чувствительностью к ванкомицину (МПК > 1 мкг/мл); осложненные инфекции КиМТ; инфекционный эндокардит трикуспидального клапана или с документированной стафилококковой этиологией; инфекции мягких тканей с вовлечением импланта сустава и кости; инфекции, вызванные ванкомицинрезистентными энтерококками | — |
| Оксазолидиноны | | | |
| Линезолид (Б) | ПЭ, ПО | Инфекции, вызванные MRSA, различной локализации (кроме ангигенных и мочевых), в т.ч. в случае штаммов со сниженной чувствительностью к ванкомицину (МПК > 1 мкг/мл); в комбинированной терапии ИВЛ-ассоциированной пневмонии; нозокомиальные инфекции КиМТ; инфекции, вызванные ванкомицинрезистентными энтерококками | Риск лекарственного взаимодействия; риск тромбоцитопении при длительном применении (> 3 недель) |
| Тедизолид (Б) | ПЭ | Инфекции, вызванные <i>S. aureus</i> , включая MRSA, преимущественно кожи и мягких тканей, включая ИОХВ; инфекции, вызванные ванкомицинрезистентными энтерококками | Нет риска лекарственного взаимодействия; может назначаться у пациентов с тромбоцитопенией |
| Рифамицины | | | |
| Рифампицин (Б) | ПЭ, ПО | В комбинированной терапии MRSA инфекций (инфекционный эндокардит, менингит, остеомиелит) | Риск лекарственного взаимодействия |

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|----------------------------|-----------|---|--|
| Тетрациклины | | | |
| Доксициклин (А) | ПЭ, ПО | В комбинированной терапии инфекций малого таза; хламидийные и микоплазменные инфекции | — |
| Глицициклины | | | |
| Тигециклин (Б,В) | ПЭ | Внебольничные и нозокомиальные осложненные абдоминальные инфекции; инфекции области хирургического вмешательства; инфекции, вызванные полирезистентными штаммами <i>Acinetobacter</i> spp., <i>E.coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., в том числе продуцентами карбапенемаз | При инфекциях, вызванных полирезистентными грамотрицательными бактериями применять в составе комбинированной терапии |
| Поллимиксины | | | |
| Колистиметат натрия (Б, В) | ПЭ, ИН | Ингаляционно: в комбинированной терапии ИВЛ-ассоциированной пневмонии и трахеобронхита с риском полирезистентных возбудителей, а также <i>Acinetobacter</i> spp. и <i>P.aeruginosa</i> , устойчивыми к другим антибиотикам. В/в: нозокомиальные инфекции (преимущественно инфекции мочевыводящих путей), вызванные устойчивыми к карбапенемам грамотрицательными бактериями | При инфекциях, вызванных полирезистентными грамотрицательными бактериями применять в составе комбинированной терапии |
| Полимиксин В (Б, В) | ПЭ | Нозокомиальные инфекции, вызванные полирезистентными грамотрицательными бактериями, прежде всего <i>Acinetobacter</i> spp. и <i>P.aeruginosa</i> , а также <i>E.coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., устойчивыми к карбапенемам | При инфекциях, вызванных полирезистентными грамотрицательными бактериями применять в составе комбинированной терапии |

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|--------------------------------------|-----------|--|---|
| Фторхинолоны | | | |
| Ципрофлоксацин, Лазуфлоксацин (А) | ПЭ, ПО | Нозокомиальные инфекции различной локализации; инфекции мочевыводящих путей; бактериальный простатит; тяжелая ХОБЛ с бронхоэктазами; инфекции, вызванные чувствительными штаммами <i>P. aeruginosa</i> | Высокая устойчивость нозокомиальных штаммов грамотрицательных бактерий лимитирует эффективное использование препарата. Высокий риск параллельного ущерба (селекция полирезистентной <i>P.aeruginosa</i> , MRSA) |
| Левифлоксацин, Моксифлоксацин (А) | ПЭ, ПО | Тяжелая или осложненная внебольничная пневмония; обострение ХОБЛ; осложненные инфекции мочевыводящих путей и простатит (только левофлоксацин); внебольничные осложненные абдоминальные инфекции и инфекции малого таза; внебольничные осложненные инфекции КиМТ; нозокомиальная пневмония (только левофлоксацин) | Природная активность этих антибиотиков примерно одинаковая, исключение – анаэробные бактерии, против которых природную активность проявляет моксифлоксацин |
| Нитроимидазолы | | | |
| Метронидазол (А) | ПЭ, ПО | В комбинированной терапии смешанных аэробно-анаэробных инфекций (абдоминальные, малого таза, некротических мягких тканей, ЦНС); антибиотик-ассоциированная диарея, вызванная <i>C. difficile</i> ; инфекции печени и желчевыводящих путей, вызванные лямблиями и амебами | Неактивен в отношении аэробных микроорганизмов |

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|----------|---|--|
| Нитрофураны | | | |
| Нитрофурантин или Фуразидин или Фуразидин калия (А) | ПО | Внебольничные инфекции нижних мочевыводящих путей; в комбинированной терапии нозокомиальных инфекций мочевыводящих путей | С позиций фармакокинетики и удобства дозирования в формуляре предпочтительнее включить фуразидин калия в лекарственной форме с магнием гидрокарбонатом |
| Другие АМП | | | |
| Ко-тримоксазол (Б) | ПЭ, ПО | Пневмоцистная пневмония (документированная или предполагаемая); инфекции, вызванные <i>S. maltophilia</i> , <i>Nocardia</i> spp | Высокая устойчивость <i>S. pneumoniae</i> и <i>E. coli</i> лимитирует применение препарата при респираторных и урогенитальных инфекциях |
| Фосфомидин (Б) | ПЭ | Инфекции (преимущественно мочевыводящих путей), вызванные полирезистентными грамотрицательными бактериями, устойчивыми к другим АМП (в комбинированной терапии) | Эффективная суточная доза при инфекциях, вызванных полирезистентными возбудителями составляет > 8 г |
| Диоксидин (А) | МП и В/Л | Инфекции кожи и мягких тканей, в т.ч. послеоперационные раны, трофические язвы, пролежни, инфицированные ожоги; эмпиема плевры, перитонит, катетер-ассоциированный цистит | Применяется исключительно для местного или внутривенного введения; не показан для в/в введения – токсичность |
| Мупицин (В) | МП | Назальная мазь для эрадикации носителей MRSA у медперсонала или у пациентов перед оперативным лечением | — |

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|-----------|---|---|
| Антифунгальные средства – Азолы | | | |
| Флуконазол (А) | ПЭ, ПО | Лечение и профилактика инвазивного кандидоза | Увеличение устойчивости <i>Candida</i> spp. лимитирует эффективное применение этого ЛС |
| Вориконазол (В) | ПЭ, ПО | Средство выбора при аспергиллезе; альтернативное средство при инвазивном кандидозе | Риск лекарственного взаимодействия |
| Изавуконазол (В) | ПЭ, ПО | Средство выбора при аспергиллезе; при мукормикозе (при нефротоксичности полиенов) альтернативное средство при инвазивном кандидозе | Риск лекарственного взаимодействия менее выражен |
| Антифунгальные средства – Эхинокандины | | | |
| Анидулафунгин и/или Каспофунгин или Микафунгин (В) | ПЭ | Лечение и профилактика инвазивного кандидоза, особенно при риске или документированной устойчивости <i>Candida</i> spp. к флуконазолу или выделении <i>S.krusei</i> | Выбор эхинокандина для стационара определяется профилем лечебного учреждения |
| Липосомальный и/или липидный амфотерицин В | ПЭ | Альтернативное средство при при инвазивном кандидозе, особенно при <i>Candida</i> spp | Риск нефротоксичности, эффективен в биопленке |
| Противовирусные средства | | | |
| Озельтамивир (В) | ПО | Лечение сезонного гриппа | Различий в антивирусной активности и эффективности между препаратами нет, в формуляр следует включить одно из двух ЛС |
| Занамивир (В) | ИН | Лечение сезонного гриппа | |

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|---------------|---|---|
| Ацикловир (Б или В) | ПЭ, местно | Инфекция, вызванная вирусами герпеса, в т.ч. инфекция ЦНС; энцефалит | — |
| Валацикловир или Фамцикловир (В) | ПО | Инфекция, вызванная <i>Herpes simplex, Varicella-zoster</i> | Различий в антивирусной активности и эффективности между препаратами нет, в формуляр следует включить одно из двух ЛС |

Пояснения:

- ПЭ Парентеральная лекформа;
- ПО Пероральная лекформа;
- ИН Ингаляционная лекформа;
- МП Лекформа для местного применения;
- В/П Лекформа для внутримышечного введения.

ПРИЛОЖЕНИЕ 14. Рекомендации по эмпирической анти-микробной терапии у пациентов с боевыми травматическими повреждениями

Известно, что у раненых и пораженных создаются благоприятные условия в зоне повреждения для инфицирования и размножения микроорганизмов. Возбудителями раневой инфекции являются, как правило, условно-патогенные аэробные или анаэробные микроорганизмы, постоянно сосуществующие с организмом человека: стафилококки, стрептококки, энтерококки, клебсиеллы, кишечная палочка, синегнойная палочка и пр. [1-5]. На современном этапе военных конфликтов, известно, что более 80% возбудителей раневой инфекции эндогенного происхождения.

По данным наблюдений из зон военных конфликтов (Ирак, Афганистан и др.) в 2009-2014 гг. при первичном поступлении на госпитальный этап, инфекция, связанная с травмой, развивалась у 34% раненых. Преобладали инфекции кожи и мягких тканей - 45%, пневмония и инфекции кровотока - по 14%, остеомиелит - 6%, сепсис - 4% и др. [1-2]. В числе возбудителей раневой инфекции среди военнослужащих, получивших ранения в Ираке, отмечалась высокая распространенность *Acinetobacter baumannii* [3].

Полирезистентные грамотрицательные бактерии являлись основными этиологическими агентами и у раненых в Афганистане, также сообщалось о частом выделении микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью к антимикробным препаратам.

В этиологической структуре возбудителей раневой инфекции на современном этапе отмечается значительное преобладание грамотрицательной микрофлоры – 77-80%, в 20-25% случаев выделяется грамположительная флора [6-8]. Среди грамотрицательных бактерий доминируют *K. pneumoniae* (40-45%), *A.baumannii* (30%), *P.aeruginosa* (18%), *E.coli* (5%), в редких случаях (1%) встречаются *B.ceracia* и *S.maltophilia*. Среди грамположительных микроорганизмов в 50% встречается *Staphylococcus* spp., в 38% *Enterococcus* spp., и в 12% случаев прочие микроорганизмы. Экстремально резистентные и панрезистентные микроорганизмы, как правило, выделяются на 4-9 сутки с момента начала эмпирической антибактериальной терапии и составляют порядка 90%. Среди мультирезистентных микроорганизмов лидируют *K.pneumoniae* – 63%, *A.baumannii* – 45%, *E.coli* – 37%, *P.aeruginosa* – 23%; количество панрезистентных штаммов составило: среди *P.aeruginosa* – 52%, *A.baumannii* – 51%, *K.pneumoniae* – 31%. В 10% случаев грамотрицательные микроорганизмы вырабатывают бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), карбапенемазы – в 51%, комбинации бета-лактамаз и карбапенемаз – в 39%. В доминирующем количестве определяются гены устойчивости к карбапенемам (92%), в частности, гены карбапенемаз класса D группы OXA (40, 48 и 23) в 64%, KPC в 12%, БЛРС в 11%, VIM+NDM в 5%.

Широкая распространенность микроорганизмов, относящихся к группе ESKAPE, обусловлена современной спецификой оказания медицинской помощи данной категории пациентов, подразумевающей сроки и этапность медицинской эвакуации. В среднем обнаружение генов

карбапенемаз у подавляющего числа раненых (68%) наблюдалось на 3-7 день эвакуации.

Таким образом, необходимо учитывать в рекомендациях по эмпирическому назначению антимикробных препаратов не только локализацию основного очага инфекции, но и сроки нахождения на этапах эвакуации. На первичном этапе следует ориентироваться на локализацию источника раневой инфекции, после 3-х суток возрастает риск БЛРС, карбапенеморезистентных энтеробактерий, полирезистентных неферментирующих бактерий (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), MRSA [8].

Предлагаемый алгоритм действий врача при поступлении пациента с раневой инфекцией:

1. При поступлении пациента с травматическим повреждением в тяжелом состоянии в первые 0 – 48 часов осуществляется сбор биоматериала: а) аспират, б) ликвор, в) раневое отделяемое, д) кровь.
2. Маршрутизация полученных образцов в лабораторию, где биологический материал (а, б, в) исследуется методом ПЦР с целью определения генетических детерминант резистентности и этот же материал подлежит бактериологическому исследованию с определением чувствительности к антибактериальным препаратам; образцы крови (д) исследуются с помощью бактериологического метода с определением чувствительности к антибактериальным препаратам. Получение результата методом ПЦР доступно в первые сутки (гены резистентности, ДНК

Enterobacterales, ДНК *Acinetobacter baumannii*), что может свидетельствовать о наличии того или иного патогена с присущим ему механизмом резистентности.

Рекомендации по назначению эмпирической анти-микробной терапии пациентам с раневой инфекцией при продолжительности госпитального/эвакуационного этапа более 3-х суток:

- всем пациентам с тяжелыми сочетанными ранениями при поступлении в ОРИТ целесообразно назначение стартовой комбинированной терапии, обладающей активностью в отношении грамотрицательной флоры: карбапенемы или защищенные цефалоспорины IV поколения (цефепим+сульбактам) в комбинации с аминогликозидами (амикацин) / фосфомицином / тигециклином / колистином в зависимости от клинической ситуации (необходимо ориентироваться на основной очаг инфекции (ЦНС, легкие, кровотоки, мочевыводящие пути), фармакокинетику и фармако-динамику антибиотика);
- при наличии клинической и/или лабораторной (ПЦР) информации о вероятности продуцирования металло-бета-лактамаз (гены VIM, NDM, IMP) дополнительно назначается азтреонам в комбинации с ингибиторзащищенными бета-лактамами, защищающими азтреонам от разрушения ферментами БЛРС;
- при выявлении высокого титра энтерококков в клинически значимом локусе воспаления – рассматривается назначение ванкомицина или линезолида.

Литература:

1. Tribble D., Murray C., Lloyd B., et al.: After the Battlefield: Infectious Complications among Wounded Warriors in the Trauma Infectious Disease Outcomes Study. *Military medicine*. – 2019. No 184. P.S2-18. <https://doi.org/10.1093/milmed/usz027>.
2. Mende K., Akers K., Tyner S., et al.: Multidrug-Resistant and Virulent Organisms Trauma Infections: Trauma Infectious Disease Outcomes Study Initiative. *Military medicine*. 2022. No187. P. S2: 42. <https://doi.org/10.1093/milmed/usab131>.
3. Davis S., Pisanni F., Montero R. Effects of Commonly Used Topical Antimicrobial Agents on *Acinetobacter baumannii*: An In Vitro Study. *Military Medicine*. 2008. No173. Vol1. PP. 74–78. <https://doi.org/10.7205/MILMED.173.1.74>.
4. Зайцев, А.А., Чуприна, А.П., Крюков, Е.В. Травмы груди. В книге: Респираторная медицина: руководство: в 5 т./под ред. А.Г. Чучалина. - Москва, 2024. - С 657-665.
5. Военно-полевая терапия: национальное руководство / [Д. В. Тришкин, Е. В. Крюков, П. В. Агафонов и др.]; под редакцией академика РАН Е. В. Крюкова; Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. — 734 с., [8] л. ил., цв. ил. : ил., табл. : 25 см — (Национальное руководство); ISBN 978-5-9704-8023-6.
6. Эсауленко, Н.Б, Ткаченко, О.В., Казаков, С.П., Зайцев, А.А., Стец, В.В., Чернуха, М.Ю. Возбудители инфекционных осложнений и механизмы их резистентности у

пациентов с боевой хирургической травмой. В сборнике «Организация оказания медицинской помощи раненым и пострадавшим: от поля боя до высоких технологий». – Москва: РАН, 2024. – С.260-271.

7. Эсауленко, Н.Б., Зайцев, А.А., Сардалова, Р.Э., Казаков, С.П. Этиологическая структура внутрибольничных инфекций и устойчивость к антибиотикам (уровень антибиотикорезистентности) выявленных патогенов у пациентов с травматическими повреждениями грудной клетки // Consilium Medicum. – 2024. – Т. 26. – № 9. – С. 620-623.
8. Тришкин Д.В., Серговец А.А., Давыдов Д.В., Зайцев А.А., Алешкин А.В., с соавт. Раннее прогнозирование антибиотикорезистентности клинически значимых возбудителей нозокомиальных инфекций у пациентов с травматическими повреждениями и возможные варианты ее преодоления // Военно-медицинский журнал. – 2025. – Т. 346. – № 6. – С. 15-22.

**Программа СКАТ
(Стратегия Контроля Антимикробной Терапии)
при оказании стационарной
медицинской помощи**

Российские практические рекомендации

Издание третье, переработанное и дополненное

Редактура/корректурa/ верстка /дизайн
Мастерская «Сафира-Pro»

Подписано в печать: 19.12.2025 г.
Формат 148x210 мм.

Бумага офсетная. Печать офсетная

Издательство «МедКом-Про»
129085, г. Москва, вн. тер. гор. «Муниципальный округ Останкинский», ул. Годовикова, дом 9 стр. 3
Тел. +7 (495) 721-24-40
<http://medcompro.ru>, info@medcompro.ru

Отпечатано в типографии ООО «ПОЛЕЗНАЯ ПОЛИГРАФИЯ»

Адрес типографии: 109428, г. Москва,
вн. тер. г. Муниципальный округ Рязанский,
ул. Коновалова, дом 18, пом. III, под.к.2, оф.4А
Тираж 1500 экз. Заказ № 260011