

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ Д.Л. Пиневиц

27.11.2014

Регистрационный № 115-1014

**АЛГОРИТМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С ЛИХОРАДКОЙ И НЕЙТРОПЕНИЕЙ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: УО «Белорусский государственный
медицинский университет», УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска

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

Минск 2014

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

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

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Не требуется.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Повышение температуры тела у пациента с нейтропенией.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Определение понятий

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

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

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

Бактериемия — наличие жизнеспособных бактерий в крови.

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

- температура >38°C или <36°C;
- частота сердечных сокращений >90 уд./мин;
- частота дыхания >20 в 1 мин или pCO_2 <32 мм рт. ст.;
- лейкоцитоз >12000 кл/мкл, <4000 кл/мкл или >10% незрелых форм.

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

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

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

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

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

Основные возбудители бактериальных инфекций у пациентов с нейтропенией

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

Таблица 1 — Наиболее распространенные бактериальные патогены у пациентов с нейтропенией

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

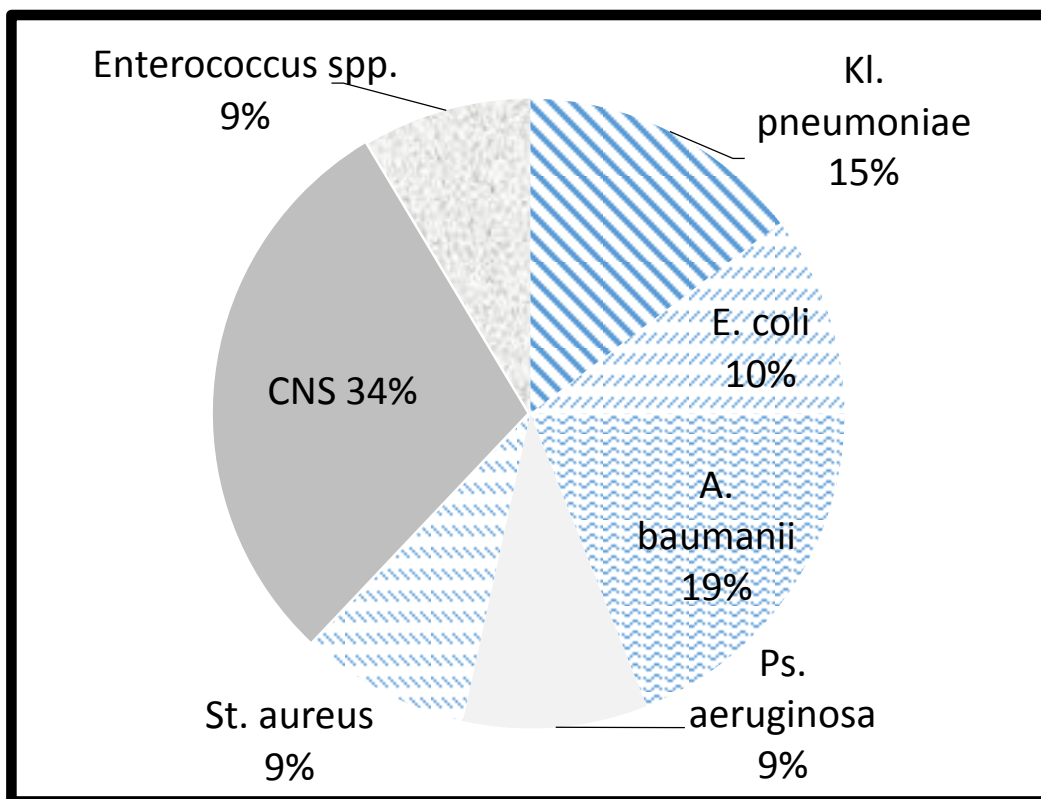


Рисунок — Спектр бактериальных патогенов у пациентов с нейтропенией

Стратификация пациентов с нейтропенией на группы риска.

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

Таблица 2 — Стратификация пациентов с фебрильной нейтропенией на группы риска

Низкий риск	Высокий риск
<ul style="list-style-type: none"> - короткий ожидаемый период нейтропении (<7 дней); - АЧН >100 кл./мкл; - клинически стабильный пациент; - нахождение вне стационара к моменту появления лихорадки; - нормальные результаты рентгенографии органов грудной клетки; - отсутствие выраженных сопутствующих заболеваний, почечной или печеночной недостаточности 	<ul style="list-style-type: none"> - ожидаемая длительная (>7 дней) нейтропения; - крайне тяжелая (АЧН <100 кл./мкл) нейтропения; - выраженные сопутствующие заболевания

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

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

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

В отношении таких пациентов существует 2 стратегии:

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

2. *Деэскалационная стратегия* основана на первоначальном назначении эмпирической терапии с максимально широким спектром антибактериального действия с целью закрыть даже высокоустойчивые возбудители (БЛРС-продуценты и мультирезистентные штаммы *P. aeruginosa* и *A. baumannii*). Примером данной стратегии может служить раннее назначение карбапенемов с антисинегной активностью (имипенем, меропенем или дорипенем) в монотерапии или в комбинации с колистином или сульбактам-содержащим антимикробным лекарственным средством. Дополнительно к терапии по показаниям сразу или позже присоединяется антибиотик, действующий на мультирезистентную грамположительную флору (MRSA и *Enterococcus spp.*), — ванкомицин, линезолид, тейкопланин или даптомицин. Режим терапии позже проходит «деэскалацию», т. е. замену на антибиотики более узкого спектра действия после получения результатов микробиологического исследования.

Выбор одной из 2 описанных стратегий эмпирической антибактериальной терапии при фебрильной нейтропении зависит от наличия целого ряда эпидемиологических, клинических и анамнестических факторов у конкретного пациента (таблица 3). Наличие у пациента какого-либо из нижеприведенных

критериев является показанием для выбора деэскалационного режима эмпирической антибактериальной терапии.

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

Эпидемиологические	Высокая локальная распространенность мультирезистентных внутрибольничных патогенов
Анамнестические	Колонизация или инфекция у пациента в анамнезе резистентными патогенами, в частности: - MRSA, с минимальной подавляющей концентрацией (МПК) ванкомицина >2 мг/л; - ванкомицин-резистентные энтерококки; - БЛРС-продуценты или карбапенем-резистентные энтеробактерии; - <i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> и <i>S. maltophilia</i> ; Применение цефалоспоринов III–IV поколения перед госпитализацией или появлением лихорадки. Нахождение в отделении интенсивной терапии и реанимации к моменту появления лихорадки
Клинические	- Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; - развитие реакции «трансплантат против хозяина»; - миелоаблативный режим кондиционирования; - нестабильное течение основного заболевания; - возраст старше 60 лет

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

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

Рекомендуемые схемы стартовой эмпирической антибактериальной терапии:

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

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

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

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

На сегодняшний день эффективность традиционного подхода к назначению антибиотика против грамположительных патогенов автоматически на 3-й день сохраняющейся лихорадки не подтверждена ни одним рандомизированным клиническим исследованием (РКИ) и не рекомендуется актуальными международными руководствами. Следует также понимать, что селекция ванкомицин-резистентных штаммов энтерококков в стационаре является одним из наиболее опасных последствий такого необоснованного применения ванкомицина.

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

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

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Признаки катетер-ассоциированной инфекции (лихорадка при инфузии препаратов через катетер; местные изменения вокруг катетера);- колонизация MRSA, VRE или устойчивым <i>Str. pneumoniae</i> в анамнезе;- гемодинамически нестабильные пациенты, септический шок, пневмония;- инфекция кожи или мягких тканей;- резко выраженное повреждение слизистых в сочетании с предшествующей профилактикой фторхинолонами |
|---|

Оценка эффективности выбранной антибактериальной терапии

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

стабилизацию состояния пациента и снижение интенсивности основных симптомов заболевания.

Деэскалация стартовой эмпирической терапии

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

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

Возможные схемы деэскалации эмпирической антибактериальной терапии:

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

Режимы дозирования и введения антибактериальных лекарственных средств представлены в приложении к инструкции.

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

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

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

Тактика в случае дальнейшего ухудшения клинического состояния пациента:

- 1) расширение спектра антибактериальной терапии, в т. ч. и с учетом грамположительных возбудителей, преимущественно рекомендуется сочетание карбапенем + колистин + ванкомицин при его отсутствии в схеме;
- 2) оценка вероятности наличия у пациента инфекции, вызванной *Clostridium difficile* и назначение соответствующей терапии;
- 3) повторный забор материала из нескольких локусов для

микробиологического исследования;

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

При сохранении лихорадки свыше 5 дней эмпирической антибактериальной терапии и отсутствии положительных результатов микробиологических исследований имеется высокая вероятность наличия у пациента грибковой инфекции: рекомендуется срочное назначение противогрибковых лекарственных средств.

Продолжительность эмпирической антибактериальной терапии при фебрильной нейтропении

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

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

Этиотропная антибактериальная терапия

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

Антибактериальная профилактика

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

В качестве профилактики инфекций, вызываемых *грамотрицательными микроорганизмами*, рекомендуются фторхинолоны — ципрофлоксацин или левофлоксацин. Предпочтительный профилактический режим дозирования ципрофлоксацина — по 500 мг 2 раза в день внутрь или по 200 мг 2 раза в день внутривенно при тяжелом мукозите.

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

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

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

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

Оптимизированные режимы дозирования и введения

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

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

- меропенем — по 2,0 г каждые 8 ч внутривенно в виде продленных 3-часовых инфузий;

- имипенем/циластатин — по 1,0 г (по имипенему) каждые 8 ч внутривенно в виде продленных 3-часовых инфузий;

- дорипенем — по 1,0 г каждые 8 ч внутривенно в виде продленных 4-часовых

инфузий.

Оптимизированный режим дозирования и введения пиперациллин/тазобактама

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

Оптимизированные режимы дозирования и введения цефалоспоринов

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

Цефепим — по 2,0 г каждые 8 ч внутривенно в виде продленных 3-часовых инфузий.

Цефоперазон/сульбактам — по 4,0 г (2,0/2,0) каждые 12 ч внутривенно капельно в течение 60 мин.

Оптимизированный режим дозирования и введения аминогликозидов. В случаях лечения пациентов с нейтропенией в критическом состоянии после подтверждения чувствительности выделенного возбудителя к аминогликозидам по решению консилиума может быть рекомендовано повышение дозы антибиотика. Амикацин в таких случаях может вводиться по 25–30 мг/кг/сут внутривенно каждые 24 ч под контролем развития возможных ото- и нефротоксических эффектов. Гентамицина сульфат в критических ситуациях может дозироваться по 7–8 мг/кг/сут внутривенно каждые 24 ч.

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

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

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

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

Расширенные диагностические критерии сепсиса

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

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

Общие критерии:

- лихорадка, температура тела $> 38,3^{\circ}\text{C}$;
- гипотермия, температура тела $< 36^{\circ}\text{C}$;
- ЧСС > 90 уд./мин (> 2 стандартных отклонений от нормального возрастного диапазона);
- тахипноэ;
- нарушение сознания;
- необходимость инфузионной поддержки (> 20 мл/кг за 24 ч);
- гипергликемия ($> 7,7$ ммоль/л) при отсутствии сахарного диабета.

Критерии воспаления:

- лейкоцитоз > 12000 /мкл;
- лейкопения < 4000 /мкл;
- сдвиг в сторону незрелых форм ($> 10\%$) при нормальном содержании лейкоцитов;
- содержание С-реактивного белка в крови > 2 стандартных отклонений от нормы;
- содержание прокальцитонина в крови > 2 стандартных отклонений от нормы.

Гемодинамические критерии:

- артериальная гипотензия: АДсист. <90 мм рт. ст., АДср. <70 мм рт. ст., или снижение АДсист. более чем на 40 мм рт. ст. (у взрослых), или снижение АДсист. как минимум на 2 стандартных отклонения ниже возрастной нормы;

- сатурация $\text{SaO}_2 >70\%$;
- сердечный индекс $>3,5$ л/мин/м².

Критерии органной дисфункции

- артериальная гипоксемия $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <300$;
- острая олигурия $<0,5$ мл/кг/ч;
- повышение креатинина более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг%);
- нарушения коагуляции АПТВ >60 с или МНО $>1,5$;
- тромбоцитопения <100000 /мкл;
- гипербилирубинемия >70 ммоль/л;
- кишечная непроходимость (отсутствие кишечных шумов).

Индикаторы тканевой гипоперфузии

- гиперлактатемия >1 ммоль/л;
- симптом замедленного заполнения капилляров, мраморность конечностей.

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

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

Антибиотик	Режим дозирования*
Меропенем	По 2,0 г каждые 8 ч в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия внутривенно капельно в течение 15–30 мин
Имипенем/ циластатин	По 1,0 г (по имипенему) каждые 6–8 ч в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия внутривенно капельно в течение 15–30 мин
Дорипенем	По 0,5 г каждые 8 ч внутривенно капельно в течение 1 ч
Колистиметат натрия (колистин)**	По 2 млн МЕ каждые 8 ч внутривенно капельно в течение 30 мин
Пиперациллин/тазо- бактам	По 4,5 г (0,5 по тазобактаму) каждые 8 ч внутривенно капельно в течение 30 мин
Цефоперазон/суль- бактам	По 4,0 г (2,0/2,0) каждые 12 ч внутривенно капельно в течение 15–60 мин
Цефтриаксон	По 2,0 г каждые 12 ч внутривенно капельно в течение 30 мин
Цефтазидим	По 2,0 г каждые 8 ч внутривенно капельно в течение 60 мин
Цефепим	По 2,0 г каждые 8 ч внутривенно капельно в течение 30 мин
Цефотаксим	По 2,0 г каждые 4–6 ч внутривенно капельно в течение 60 мин
Оксациллин	По 2,0 г каждые 4–6 ч внутривенно в течение 60–120 мин
Цефазолин	По 2,0 г каждые 6 ч внутривенно капельно в течение 30 мин
Амоксициллин/клаву- ланат	По 1,2 г каждые 6–8 ч внутривенно капельно
Ципрофлоксацин	По 400 мг каждые 8 ч внутривенно капельно в течение 60 мин
Левифлоксацин	По 500 мг каждые 12 ч внутривенно капельно в течение 60 мин
Моксифлоксацин	По 400 мг каждые 24 ч внутривенно капельно в течение 60 мин
Амикацин	15–20 мг/кг/сут каждые 24 ч внутривенно капельно в течение 60 мин
Гентамицин	3–5 мг/кг/сут каждые 24 ч внутривенно капельно в течение 60 мин
Клиндамицин	0,9 г каждые 8 ч внутривенно капельно
Ванкомицин	По 1,0 г через каждые 12 ч внутривенно капельно в течение 60 мин
Линезолид	По 600 мг каждые 12 ч внутривенно капельно в течение 60–120 мин
Тейкопланин	По 400 мг каждые 12 ч внутривенно капельно в течение 30 мин — первые 3 дня; затем по 400 мг внутривенно

	капельно каждые 24 ч
Даптомицин	По 6 мг/кг/сут в одно введение внутривенно капельно в течение 30 мин
Тайгециклин	Нагрузочная доза 100 мг внутривенно; затем по 50 мг каждые 12 ч внутривенно капельно в течение 30–60 мин
Рифампицин	По 0,5 г в сут в 2–4 приема внутривенно

Примечания:

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

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

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

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

0

Отсутствие клинически значимой активности или недостаточно информации об активности антибиотика.

+	Низкая активность антибиотика.
++	Хорошая активность, подтвержденная клиническими данными; антибиотик может быть альтернативным средством.
+++	Высокая активность, подтвержденная клиническими данными; антибиотик может быть средством выбора при благоприятной локальной ситуации с антибиотикорезистентностью.