

Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ)

Межрегиональная общественная организация
«Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

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

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

Российские клинические рекомендации

Содержание

Предисловие ко второму изданию	6
Раздел 1. Зачем нужна программа SKAT для ЛПУ?	10
Раздел 2. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в стационарах России	13
Раздел 3. Современные проблемы и распространение антибиотикорезистентности в РФ	
Раздел 4. Организационные вопросы реализации программы SKAT. Роль отдела клинической фармакологии и группы контроля нозокомиальных инфекций	
Раздел 5. Этапы реализации программы SKAT	24
Раздел 6. Больничный Формуляр антимикробных средств.....	
Раздел 7. Стратегические и тактические вопросы рационализации применения АМП с профилактической и лечебной целью	
Раздел 8. Рекомендации по эмпирической АМТ со стратификацией пациентов по риску антибиотикорезистентности.....	
Раздел 9. Рекомендации по периоперационной антибактериальной профилактике.....	
Раздел 10. Профилактика нозокомиальных инфекций и ограничение распространения полирезистентных микроорганизмов.....	
Раздел 11. Роль микробиологической лаборатории в реализации программы SKAT.....	
Раздел 12. Показатели качества антимикробной терапии и оценка эффективности реализации программы SKAT и оценка эффективности реализации программы SKAT	
Раздел 13. Контроль за нежелательными лекарственными реакциями при применении антимикробных средств	
Раздел 14. Применение антимикробных препаратов у беременных.....	

Раздел 15. Применение антимикробных препаратов у детей.....	
Приложение 1: Перечень антимикробных препаратов взрослого ЛПУ (формуляр)	
Приложение 2. Стратификация госпитализированных иммунокомпетентных пациентов с инфекцией с учетом риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза	
Приложение 3. Эмпирический выбор антимикробной терапии при сепсисе с учетом стратификации риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза	
Приложении 4. Эмпирический выбор антимикробной терапии у пациентов с абдоминальной инфекцией с учетом стратификации риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза	
Приложение 5. Эмпирический выбор антимикробной терапии у пациентов с инфекцией мочевыводящих путей с учетом стратификации риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза.....	
Приложение 6. Эмпирический выбор антимикробной терапии у пациентов с пневмонией с учетом стратификации риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза	
Приложение 7. Эмпирическая и целенаправленная антифунгальная терапия	
Приложение 8. Дозирование антимикробных препаратов у взрослых.....	
Приложение 9. Дозирование антимикробных препаратов у детей.....	

Предисловие ко второму изданию

Раздел 1.

Зачем нужна программа СКАТ для ЛПУ?

Проблема антибиотикорезистентности стала особо актуальной и тревожной в XXI веке. В большинстве регионов мира, в том числе и в России, получили широкое распространение нозокомиальные штаммы микроорганизмов, характеризующиеся устойчивостью к большинству антимикробных препаратов (АМП). Полирезистентность характерна для нозокомиальных штаммов грамположительных (стафилококки, энтерококки) и грамотрицательных бактерий (энтеробактерии, *Paeruginosa*, *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 пять лет особую тревогу вызывает распространение в ОРИТ ацинетобактеров 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 флоры. Полирезистентные бактерии – возбудители нозокомиальных инфекций, широко распространены во всех странах мира.

Имеются закономерные сложности в реализации программ профилактики нозокомиальных инфекций в ЛПУ РФ (отсутствие скрининга на носительство пациентами полирезистентных бактерий, сложности изоляции таких пациентов и ограничение контактной передачи инфекции, не всегда адекватная микробио-

логическая 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 внебольничные 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 России как «Стратегия Контроля Антимикробной Терапией (СКАТ), и представлен в настоящих клинических рекомендациях, обсуждающих стратегию и тактику применения АМП в лечебных учреждениях Москвы.

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 60 стационаров из разных регионов РФ. За этот период накоплен конкретный опыт реализации программы СКАТ, как в отдельных ЛПУ, так и на региональном уровне. Рекомендации по рациональному применению АМП в стационарах и сдержива-

нию антибиотикорезистентности представлены в опубликованных в 2012 году Российских национальных рекомендациях [1] и практическом руководстве [2].

Задачами реализация 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 ЛПУ, клинические фармакологи, микробиологи, госпитальные эпидемиологи, ведущие специалисты терапевтических и хирургических направлений. Эффективные программы стратегии рационального использования антибиотиков в стационаре и профилактики нозокомиальных инфекций могут быть финансово самоокупаемыми 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 ЛПУ.

Настоящие клинические рекомендации предназначены в помощь клиническим фармакологам, а также врачам разных специальностей, микробиологам, госпитальным эпидемиологам, руководителям ЛПУ, 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. – М.: ООО «Компания БОРГЕС», 2012. – 92 с. Текст рекомендаций представлен на сайте www.antimicrob.net*
2. *Яковлев С.В., Суворова М.П., Елисева 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 скоро-помощных стационарах из 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 ЛПУ 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 табл. 1.

Таблица 1.

Нозологические формы нозокомиальных инфекций в стационарах России

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

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 наблю-

дались достоверно чаще по сравнению с внебольничными (соответственно, 16,3% и 2,9%).

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

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

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

Актуальные возбудители нозокомиальных инфекций у взрослых характеризовались множественной устойчивостью к антибиотикам. Среди энтеробактерий доля штаммов *K.pneumoniae*, *P.mirabilis* и *E.coli*, не чувствительных 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 MRSA составила 48,6%, частота метициллинрезистентных штаммов среди коагулазонегативных стафилококков

была выше – 81,3%. Четыре из 23 штаммов *E. faecalis* проявляли устойчивость к ампициллину. Не было выявлено энтерококков, устойчивых к ванкомицину. Из 311 выделенных микроорганизмов 274 (88,1%) характеризовались полирезистентностью (устойчивость к 3 и более антибиотикам), 22 штамма (7,1%) были расценены как чрезвычайно резистентные (XDR – Extremely Drug Resistant), то есть сохранявшие чувствительность только к 1 или 2 антибиотикам.

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 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 антимикробных препаратов, назначенных включенным в исследование пациентам по поводу нозокомиальной инфекции. 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 разрабатывать программы по контролю нозоко-

миальных 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 и распространение антибиотикорезистентности в РФ

В настоящий момент известно, что применение антибиотиков сопровождается селективным давлением на возбудителей заболевания, что ведет к закономерному росту устойчивости последних к используемым препаратам. Настораживающим фактом является и то, что в последнее десятилетие выделение резистентных возбудителей от пациентов с внебольничными инфекциями уже является «нормальным» явлением. Действительно, клинически значимый рост устойчивости к пенициллину и макролидам впервые продемонстрировали пневмококки – возбудители внебольничных инфекций дыхательных путей [1]. Проблема селекции внебольничных MRSA и вызванных ими инфекций кожи и мягких тканей уже стала реальной в ряде зарубежных стран [2, 3]. В начале текущего тысячелетия исследователями отмечена тенденция роста продукции БЛРС грамотрицательными энтеробактериями – возбудителями осложненных абдоминальных инфекций [4].

Другим, еще более негативным феноменом использования АМП является и «параллельный ущерб», заключающийся в селекции полирезистентных микроорганизмов. Отличительным моментом параллельного ущерба как более широкого понятия является селекция резистентности не только и не столько среди штаммов возбудителей, на которых была направлена антибактериальная терапия, но и среди микроорганизмов, не являвшихся этиологически значимыми, более того – среди микроорганизмов, изначально даже не входивших в спектр активности препарата.

В свете концепции параллельного ущерба, в зоне «особого внимания» находятся как ряд устойчивых к антибиотикам возбудителей, так и некоторые классы АМП, использование которых сопровождается повышенным риском селекции таких микроорганизмов. Продуценты бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), метициллинорезистентный *S. aureus* (MRSA), ванкомицинорезистентные энтерококки (VRE), неферментирующие продуценты метало-бета-лактамаз (МБЛ), *C. difficile* и некоторые штаммы энтеробактерий вызывают множество неоднородных, но преимущественно тяжелых инфекционных процессов, большинство из которых имеет нозокомиальную природу. Цефалоспорины относятся к наиболее часто используемому классу АМП, тем не менее, согласно данным исследований, они же являются и наиболее «неблагонадежными» антибиотиками, использование которых сопровождается выраженным параллельным ущербом. Карбапенемы и комбинации бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз являются в этом смысле относительно безопасными [5, 6, 7].

Согласно данным, полученным НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России и Научно-методическим центром по мониторингу антибиотикорезистентности Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию в многоцентровом исследовании антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях с интенсивным использованием антибиотиков в стационарах России (РеВАНШ), частота выделения БЛРС-продуцирующих энтеробактерий составляет 70,1% (n=726), причем подобный феномен характерен для 90,0% (n=334) штаммов *K. pneumoniae* и 67,4% (n=205) штаммов *E. coli* [8]. Эти неутешительные данные свидетельствуют, что для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями, цефалоспорины, а также фторхинолоны не могут рассматриваться как адекватные средства.

В настоящее время при планировании эмпирической антибактериальной терапии следует учитывать возможность этиологической роли энтеробактерий и ацинетобактеров, устойчивых к карбапенемам. К наиболее негативной тенденции последних 5 лет следует отнести появление в России устойчивости к карбапенемам, связанной с продукцией различных карбапенемаз (КРС-типа,

NDM-типа, VIM-типа, OXA-48-типа и др.). Более того, с возрастающей частотой регистрируются вспышки госпитальных инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз, а в отдельных стационарах формируются эндемичные очаги их распространения. Данные о распространении карбапенемазопродуцирующих энтеробактерий и ацинетобактеров на территории РФ крайне фрагментарны, имеются единичные публикации и достаточно многочисленные неопубликованные данные. В Санкт-Петербурге обнаружены представители всех 4-х глобально распространенных групп. Из Москвы и других регионов сообщают преимущественно о распространении карбапенемаз OXA-48-типа. Есть все основания предполагать, что в обозримом будущем частота выделения карбапенемопродуцирующих энтеробактерий будет возрастать, так же как будет возрастать и количество охваченных регионов.

Поэтому следует учитывать, что в настоящее время карбапенемы не являются такими же надежными и адекватными антибактериальными средствами при эмпирической терапии НП как ранее, и неудачи лечения этими антибиотиками возможны из-за устойчивых к ним возбудителей. Для продуцентов карбапенемаз характерна высокая частота ассоциированной устойчивости к антибиотикам разных групп, зачастую они сохраняют чувствительность только к тигециклину и полимиксинам (полимиксину В и колистину).

К сожалению, антибиотикорезистентность характерна не только для нозокомиальных штаммов микроорганизмов. В Европейском исследовании показано, что при внебольничных осложненных абдоминальных инфекциях выявляются энтеробактерии, продуцирующие БЛРС [9]. Важно отметить, что продуценты БЛРС характеризуются более высокой устойчивостью практически ко всем классам АМП. Как показало цитируемое исследование, только карбапенемы сохраняли высокую активность по отношению к энтеробактериям вне зависимости от наличия или отсутствия продукции ими БЛРС. 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, причем первое является довольно неожиданным и неприятным сюрпризом.

Результаты большого количества исследований подтверждают зависимость между использованием цефалоспоринов и риском колонизации или инфекции, вызванной БЛРС-продуцирующими штаммами энтеробактерий. Так, анализируя вспышки инфекций, вызванных полирезистентными грамотрицательными бактериями в нескольких больницах Бруклина, авторы показали, что потребление цефалоспоринов и азтреонама прямо коррелирует с частотой выделения БЛРС-продуцирующей *K. pneumoniae* и полирезистентных *A. baumannii* ($p=0,05$ и $0,03$ соответственно) [10, 11].

Другие исследования, имеющие дизайн «случай-контроль», продемонстрировали зависимость между предшествующим использованием цефалоспоринов III поколения и риском инфицирования или колонизации БЛРС-продуцирующими энтеробактериями [12, 13]. В проспективных исследованиях, в которые были включены 12 больниц по всему миру и 13 больниц в Испании, также показано, что применение цефалоспоринов является фактором риска развития инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими *K. pneumoniae* и *E. coli* (ОШ=3,9 и 6,0 соответственно) [14, 15].

Терапия цефалоспоринами в предшествующие 30 дней является независимым фактором риска (ОШ=10,8) инфицирования стабильно дерепрессированными продуцентами бета-лактамаз класса AmpC (*K. pneumoniae* и *E. coli*), что было подтверждено в исследовании типа «случай-контроль», проведенном в многопрофильном стационаре [16].

Особую озабоченность вызывает рост частоты нозокомиальных инфекций, вызванных МБЛ-продуцирующими неферментирующими возбудителями, в частности *Paeruginosa*. Приобретая способность к синтезу МБЛ, возбудитель становится устойчивым к карбапенемам. Частота выделения МБЛ-продуцирующей синегнойной палочки в отдельных стационарах России может достигать 20%, поэтому особенно важными представляются результаты исследования, свидетельствующие, что использование фторхинолонов сопровождается наи-

большим риском (ОШ=3,5) последующего возникновения инфекций, вызванных столь проблемным возбудителем [8, 17]. Последнее положение также находит подтверждение в недавнем исследовании, проведенном в ожоговом ОРИТ, где на протяжении 5 лет изучены 203 уникальных штамма синегнойной палочки. Было установлено, что предшествующее использование ципрофлоксацина тесно связано с повышением устойчивости возбудителя как к самому препарату, так и к имипенему (коэффициент корреляции – 0,89, $p \leq 0,05$) [18].

В России в отделениях с интенсивным использованием АМП частота выделения *S. aureus* среди всех грамположительных возбудителей составляет 75,0% ($n=577$), причем более половины из них (54,4%, $n=314$) устойчивы к метициллину. Подобная картина является весьма настораживающей, если принять во внимание тяжесть и трудности терапии инфекций кожи и мягких тканей или инфекций дыхательных путей, вызванных MRSA. Однако подавляющее большинство штаммов MRSA пока сохраняет чувствительность к ванкомицину и линезолиду. Частота выделения VRE в стационарах России составляет 0,6% и на сегодняшний день не является серьезной клинической проблемой в отличие от ряда зарубежных стран [8].

Согласно данным крупнейшего систематического обзора и метаанализа 76 исследований, в которые было включено 24230 пациентов, предшествующее использование АМП 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 [19].

Анализ потребления АМП с помощью технологии DDD в 8 отделениях хирургического и терапевтического профиля также подтвердил роль предшествующей терапии ципрофлоксацином как фактора риска MRSA-инфекции ($p=0,02$) [20]. Интересны данные о влиянии субингибирующих концентраций фторхинолонов на штаммы MRSA, в результате чего индуцируется продукция фибронектин-связывающих белков, являющихся одним из факторов адгезии возбудителя [21].

Коварство и широту параллельного ущерба демонстрирует пример с влиянием цефалоспоринов на распространенность штаммов VRE. Как известно, цефалоспорины не обладают значимой активностью в отношении энтерококков, однако

ряд исследователей сообщает об имеющейся зависимости между уровнем потребления цефалоспоринов и частотой выделения VRE [6, 22].

Особняком при рассмотрении различных проявлений параллельного ущерба стоит проблема селекции *C. difficile*. Будучи анаэробом и обладая природной устойчивостью к большинству АМП, при нарушении баланса микрофлоры желудочно-кишечного тракта вследствие приема антибиотиков, *C. difficile* вызывает различную по степени тяжести диарею, от нетяжелой до жизнеугрожающей. К сожалению, национальные данные, касающиеся эпидемиологии этого вида инфекций, отсутствуют, хотя зарубежные источники относят антибиотикоассоциированную диарею к группе наиболее частых осложнений АБТ у госпитализированных больных [23].

В настоящее время доступны результаты множества исследований, демонстрирующих взаимосвязь между предшествующим использованием цефалоспоринов и развитием антибиотик-ассоциированной диареи [24-26]. Напротив, тотальное ограничение использования инъекционных цефалоспоринов III поколения (на 92%) приводит к снижению частоты возникновения подобной диареи в два раза [27].

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 [28-30]. 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) [31].

Немаловажным аспектом для снижения роста резистентности и селекции возбудителей является не только рациональное применение АМП, но, прежде всего, вопрос необходимости использования данного класса лекарственных средств вообще. Известно, что назначение пациентам (особенно находящимся в ОРИТ) АМП при отсутствии показаний, т.е. развившегося инфекционного про-

цесса, сопровождается риском как селекции устойчивых штаммов патогенов, так и риском инфицирования еще более резистентными штаммами [32-35]. Для определения показаний к назначению АМП следует использовать не только клинические признаки инфекционного процесса, которые зачастую неспецифичны, но и объективные показатели, полученные при проведении микробиологических и других методов исследований [36]. При ряде инфекционных заболеваний хорошо себя зарекомендовали экспресс-методы определения бактериальных антигенов в моче, а также методика выявления антигенов в любом клиническом материале с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Полезным может оказаться тест на определение уровня неспецифического сывороточного маркера инфекции – прокальцитонина [37-38].

С учетом роста общего уровня устойчивости патогенов к АМП с особой остротой встает вопрос выбора адекватной эмпирической антибактериальной терапии, причем не только жизнеугрожающих инфекций нозокомиального происхождения, но и внебольничных. В связи с этим целесообразной представляется стратификация пациентов по факторам риска наличия резистентных или полирезистентных микроорганизмов в качестве возбудителей инфекций. Подобного рода подход позволит более достоверно оценить риски, связанные с устойчивостью патогенов и изначально сделать выбор в сторону препаратов, способных преодолеть механизмы резистентности, снизив тем самым темпы дальнейшего распространения «проблемного» микроорганизма. Ключевыми параметрами стратификации пациентов могут выступать факты предшествующей АБТ, как и предшествующий (текущий) контакт с системой здравоохранения, а также наличие тяжелой сопутствующей патологии.

Весьма перспективным направлением оптимизации использования АМП может быть и сокращение длительности назначения препаратов. Так, например, рекомендуемая продолжительность назначения антибиотиков при НПивл составляет 14–21 день, тем не менее, показано, что адекватное лечение приводит к значительному улучшению по всем клиническим параметрам в среднем уже на 6-й день. Установлено, что в течение второй недели антибактериальной терапии обычно происходит колонизация дыхательных путей синегнойной палочкой и энтеробактериями, таким образом, длительная терапия является фактором риска

колонизации резистентными возбудителями, что может провоцировать повторный эпизод НПивл [39-41].

Понимание актуальности проблемы заметного роста устойчивости микроорганизмов к антибиотикам на фоне относительной стагнации в создании новых препаратов привело к переоценке практики их использования. Исследование тенденций роста резистентности, изучение феномена «параллельного ущерба» и законов распространения «проблемных» микроорганизмов привели к формулированию различных по эффективности принципов рационального использования АМП, реализующихся в локальных и глобальных стратегиях их применения. Логично, что специальные мероприятия – программы по надзору за использованием АМП являются основным способом как сдерживания резистентности возбудителей и минимизации параллельного ущерба, так и средством существенной экономии денежных средств, затрачиваемых на здравоохранение [42].

Обычно подобные программы состоят из ряда рекомендаций, а последние, исходя из принципов доказательной медицины, имеют различные силу и качество доказательной базы [43]. При выборе стратегий, направленных на сдерживание роста устойчивости возбудителей к антибиотикам, следует остановить свой выбор на тактике проспективного аудита. Подобный подход основан на оценке практики использования АМП с интервенционной составляющей (например, с внедрением протоколов терапии или профилактики инфекций), а также на обратной связи и взаимодействии между клиницистами и специалистами комитета по надзору за использованием антибиотиков. Более того, в данной стратегии предусмотрена возможность широкого внедрения де-эскалационной терапии.

Литература

1. Козлов П.С. Пневмококки: уроки прошлого – взгляд в будущее. Смоленск: МАКМАХ; 2010.
2. Estes K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Skin and Soft Tissue Infections. *Crit Care Nurs Q* 2011; 34:101-9.
3. Tracy L.A., Furuno J.P., Harris A.D., et al. *Staphylococcus aureus* Infections in US Veterans, Maryland, USA, 1999-2008. *Emerg Infect Dis* 2011; 17:441-8.
4. Paterson D.L., Rossi F., Baquero F., et al. *In vitro* susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patient with intra-abdominal infections worldwide: the 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trend (SMART). *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:965-73.
5. Safdar N., Maki D.G. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *S. aureus*, *Enterococcus*, gram-negative bacilli, *C. difficile* and *candida*. *Ann Intern Med*

2002; 136:834-44.

6. Donskey C.J., Chowdhry T.K., Hecker M.T., et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in stool of colonized patients. *N Engl J Med* 2000; 343:1925-32.

7. Paterson D.L. «Collateral damage» from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (Suppl 4):341-5.

8. Научный отчет о результатах исследования антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях с интенсивным использованием антибиотиков в стационарах России (РеВАНIII). Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии. Смоленск, 2009.

9. 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; 6:439-48.

10. Manikal V.M., Landman D., Saurina G., et al. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis* 2000; 31:101-6.

11. 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; 45:895-8.

12. 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; 30:55-60.

13. 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; 32:1162-71.

14. 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; 140:26-32.

15. Rodríguez-Baño J., Picón E., Gijón P., et al. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 2010; 48:1726-31.

16. Park Y.S., Yoo S., Seo M.R., et al. Risk factors and clinical features of infections caused by plasmid-mediated AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34:38-43.

17. Zavaski 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; 58:882-5.

18. Messadi A.A., Lamia T., Kamel B., et al. Association between antibiotic use and changes in susceptibility patterns of *P. aeruginosa* in an intensive care unit: a 5-year study, 2000-2004. *Burns* 2008; 34:1098-102.

19. 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; 61:26-38.

20. 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; 28:127-9.

21. 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; 44:1428-37.

22. Loeb M., Salama S., Armstrong-Evans M., et al. A case-control study to detect modifiable risk factors for colonization with vancomycin-resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:760-3.

23. Johnson S., Gerding D.N. *C. difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1027-36.
24. 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.
25. Golledge C.L., McKenzie T., Riley T.V. Extended spectrum cephalosporins and *C. difficile*. *J Antimicrob Chemother* 1989; 23:929-31.
26. 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; 19:9-15.
27. Ludlam H., Brown N., Sule O., et al. An antibiotic policy associated with reduced risk of *C. difficile*-associated diarrhea. *Age Ageing* 1999; 28:578-80.
28. Golledge C.L., Carson C.F., O'Neill G.L., et al. Ciprofloxacin and *C. difficile*-associated diarrhea. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30:141-7.
29. Lai K.K., Melvin Z.S., Menard M.J., et al. *C. difficile*-associated diarrhea: epidemiology, risk factors, and infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18:628-32.
30. Yip C., Loeb M., Salama S., et al. Quinolone use as risk factor for nosocomial *C. difficile*-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22:572-5.
31. Muto C.A., Pokrywka M., Shutt K., et al. A large outbreak of *C. difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:273-80.
32. Kollef M.H., Fraser V.J. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001; 134:298-314.
33. Struelens M.J., Byl B., Vincent J.L., et al. Antibiotic policy: a tool for controlling resistance of hospital pathogens. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5:19-24.
34. Goldman D.A., Weinstein R.A., Wenzel R.P., et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals: a challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996; 275:234-40.
35. McGowan J.E. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relations to antibiotic use. *Rev Infect Dis* 1983; 5:1033-48.
36. Chastre J., Luyt C., Combes A., et al. Use of quantitative cultures and reduced duration of antibiotic regimen for patients with ventilator-associated pneumonia to decrease resistance in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2006; 43:75-81.
37. Dryden M., Hand K., Davey P. Antibiotics for community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:1123-5.
38. Proud A., Saeed K., Dryden M.S. Serum procalcitonin as guide to antibiotic management. *Proceedings of Federation of Infection Societies Conference, Birmingham, UK, 2009; Poster 0135.*
39. Demesen P.J., van der Ven A.J., Kessels A.G., et al. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1371-5.
40. Luna C.M., Blanzaco D., Niederman M.S., et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003; 31:676-82.
41. Combes A., Figliolini C., Trouillet J.L., et al. Factors predicting ventilator-associated pneumonia recurrence. *Crit Care Med* 2003; 31:1102-7.
42. Dellit T.H., Owens R.C., McGowan J.E, 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. Clin Infect Dis 2007; 44:159-77.

43. Kish M.A. Guide to development of practice guidelines. Clin Infect Dis 2001; 32:851-4.

Раздел 4. Организационные вопросы реализации программы СКАТ. Роль отдела клинической фармакологии и группы контроля нозокомиальных инфекций

Необходимым условием реализации программы СКАТ в стационаре является наличие следующих компонентов:

1. Отдел клинической фармакологии
2. Группа по контролю нозокомиальных инфекций и антибиотикорезистентности
3. Современная микробиологическая лаборатория
4. Документы по рационализации использования АМП и контролю нозокомиальных инфекций/антибиотикорезистентности, утвержденные главным врачом ЛПУ:
 - a. Больничный Формуляр антимикробных средств
 - b. Рекомендации (алгоритмы) по диагностике и антимикробной терапии инфекций
 - c. Протокол антибиотикопрофилактики хирургических инфекций
 - d. Рекомендации по профилактике нозокомиальных инфекций (катетер-ассоциированные ангиогенные инфекции, катетер-ассоциированные мочевые инфекции, НПивл)
 - e. Журнал регистрации нозокомиальных инфекций (НПивл, катетер-ассоциированные ангиогенные и мочевые инфекции, инфекция области хирургического вмешательства) и носителей штаммов-продуцентов карбапенемаз.

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

- Регистрация нозокомиальных инфекций (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 по ограничению «доступности» антибиотиков
- Обучение на всех уровнях
- Контроль за выполнением рекомендаций
- Консультации по лечению пациентов с тяжелыми инфекционными процессами
- Анализ потребления антибиотиков

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 более высокой, чем эффективность образовательных программ. Наиболее высока рациональность назначений 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 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 и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 22 ноября 2010 г. № 1022н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю». «Клиническая фармакология» [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, должность 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 7 июля 2009 г. № 415н (зарегистрирован Минюстом России 9 июля 2009 г. № 14292), по специальности «Клиническая фармакология».

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

- токолов с учетом особенностей каждого клинического случая;
- организация взаимодействия клинического фармаколога с главным врачом, начмедом, заведующими отделениями, госпитальным эпидемиологом, микробиологом, заведующим аптекой в вопросах применения АМП;
 - организация перманентного мониторинга антибиотикорезистентности в ЛПУ и создание паспорта локальной антибиотикорезистентности в каждом отделении стационара;
 - участие в регистрации случаев нозокомиальной инфекции;
 - разработка, создание и внедрение формуляра АМП;
 - определение основного и резервного перечней АМП;
 - внедрение программ периоперационной антибиотикопрофилактики и контроль за их выполнением;
 - внедрение стандартов в антимикробной терапии;
 - внедрение программы по оценке использования АМП с разработкой пороговых критериев по каждому АМП в отдельности;
 - анализ рациональности объема потребления лекарственных средств в соответствии с профилем медицинской организации;
 - 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 клинических исследований АМП;
 - 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. – М.: 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.Спицач. 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;25:584–99.
5. Drew RH. Antimicrobial Stewardship Programs: How to Start and Steer a Successful Program. *J Manag Care Pharm.* 2009;15(2)(Suppl):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;59(S3):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;59(S3):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;59(S3):S154–61.
9. Bumpass JB, McDanel D, DePestel DD, et al. Outcomes and Metrics for Antimicrobial Stewardship: Survey of Physicians and Pharmacists. *Clinical Infectious Diseases* 2014;59(S3):S108–11.
10. Яковлев С.В. Необходимость внедрения в ЛПУ программ сдерживания антибиотикорезистентности. *Здоровье нации* 2013; №3 (26): 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):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».

Раздел 5. 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 национальных и международных рекомендациях [1, 2]. 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 ЛПУ (например, заместитель главного врача по лечебной работе), обладающий реальными рычагами управления лечебным процессом и признанным авторите-

том среди коллег. Ключевыми фигурами в команде являются клинический фармаколог, специалист по нозокомиальным инфекциям, клинический микробиолог, госпитальный эпидемиолог. Данные специалисты должны иметь реальные полномочия для достижения ожидаемых результатов СКАТ. Члены команды в рамках улучшения качества антимикробной терапии и ограничения распространения полирезистентных микроорганизмов в стационаре взаимодействуют с руководителями профильных отделений, группой инфекционного контроля, отделом обеспечения медикаментами и расходным материалом, аптекой.

2. Принятие стратегии ограничения использования АМП. Существует две основных стратегии, которые могут быть применены одновременно.

Перспективный аудит с обратной связью. При этом варианте ограничительной стратегии каждое назначение антибиотиков с целью лечения согласуется с экспертом по антимикробной терапии, обладающим актуальными знаниями локальной микробиологии в подразделениях ЛПУ. 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 ЛПУ информационные технологии принятия решений 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.).

Протокол эмпирической АМТ. Протокол должен быть основан на данных о локальной антибиотикорезистентности. Для обеспечения репрезентативности данных необходимо анализировать результаты первичных посевов из очагов инфекции за 6-12 мес. На преаналитическом этапе большую пользу в создании базы данных микроорганизмов могут оказать медицинские информационные системы (МИС, ЛИС). Схемы эмпирической антимикробной терапии должны быть созданы для наиболее частых локусов нозокомиальной 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 конкретного ЛПУ. Внутри каждой локализации инфекции важно разработать дифференцированные режимы антимикробной терапии с учетом факторов риска наличия полирезистентных

возбудителей у пациента (см. Приложение 2). Для включения в схемы терапии выбирают АМП, уровень чувствительности к которым составляет $\geq 80\%$ среди 5 наиболее частых возбудителей инфекции данной локализации. 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 ЛПУ за анализируемый период;
- ▶ показания к антимикробной терапии согласно национальным и международным рекомендациям;
- ▶ действия врача перед назначением антимикробной терапии: стратификация риска наличия резистентных возбудителей и инвазивного кандидоза у пациента, взятие 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 антимикробной терапии и т. д.;
- ▶ ситуации, когда участие клинического фармаколога при назначении антимикробной терапии является обязательным: тяжелый сепсис с полиорганной недостаточностью и септический шок, неэффективность эмпирической антимикробной терапии АМП 1-й и 2-й линии, выделение полирезистентных возбудителей;
- ▶ критерии оценки и сроки эффективности терапии и 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 (Приложение). Возможна интеграция протокола в медицинскую информационную систему кли-

ники с созданием программы автоматических напоминаний.

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

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

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

6. Образовательные программы. Проведение образовательных семинаров для целевой аудитории (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.

7. Внутренний аудит. Необходим текущий контроль исполнения приказа о правилах назначения АМП в отделениях стационара. Такой контроль может включать в себя анализ причин немотивированной 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. Инструментами для отбора медицинской документации таких пациентов клиническим фармакологом могут быть единый внутрибольничный реестр больных, получающих антимикробную терапию, ин-

формация в МИС о выдаче антибиотиков для антимикробной терапии из аптеки в отделения стационара и др. Внутренний аудит, проводимый в соответствии с положениями больничных протоколов, позволяет выявить системные ошибки, устранение которых также ведет к повышению эффективности программы СКАТ.

8. Поддержка микробиологической лаборатории (см. раздел 11). Базовым принципом реализации СКАТ является анализ локальной антибиотикорезистентности, поэтому одним из приоритетных направлений развития ЛПУ должно являться формирование собственной современной службы бактериологии. Оценку рентабельности этой структуры необходимо проводить не изолированно, а с учетом общей эффективности СКАТ в плане снижения экономических затрат на закупку АМП и улучшения качества лечения больных инфекцией.

9. Оценка эффективности программы СКАТ (см. раздел 12). 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. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: Российские национальные рекомендации / Под ред. В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда, С.В.Яковлева. – М.: ООО «Компания БОРГЕС», 2012. – 92 с. Текст рекомендаций представлен на сайте www.antimicrob.net
2. Dellit T.H., Owens R.C., McGowan J.E. Jr. 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 // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – №44. P. 159–177.

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 ЛПУ для адекватного лечения и профилактики основных нозологических форм внебольничных и нозокомиальных инфекций и определяется профилем ЛПУ 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 ЛУ 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 и/или заместителем главного врача по профилю и утверждено ЛКК.

В некоторых многопрофильных ЛУ 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 ЛПУ, где отсутствуют специалисты по антимикробной терапии - клинические фармакологи, возможно использование более 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 Формулярной 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 жизненно важным препаратам ввиду потенциальной опасности для жизни всех инфекционных заболеваний. Кроме того, в резерве больничной аптеки должны быть все потенциально необходимые АМП, даже редко используемые, так как при возникновении неотложной ситуации, например, тяжелого сепсиса, эффективное лечение может быть достигнуто при неотложном назначении АМП (в первые часы после установления диагноза), что крайне сложно реализовать при отсутствии необходимого препарата в ЛПУ 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 1).

Некоторые АМП не должны включаться в больничный формуляр по причине высокого уровня устойчивости, либо отсутствия доказательной базы эффективности, либо неудовлетворительного профиля безопасности или фармакокинетики. 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 аксутилу и пероральным цефалоспорином III поколения);
- цефомандол (по антимикробной активности уступает другим цефалоспорином);
- азтреонам (высокий уровень устойчивости большинства возбудителей нозокомиальных инфекций); в случае появления новых данных об активности против карбапенемазопродуцирующих грамотрицательных бактерий может быть включен в Формулярный список;
- 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, амфотерицин В (в настоящее время в клинической практике есть более эффективные и безопасные АМП);
- нитроксалин (нет современных данных по антимикробной активности и эффективности);
- фосфомицин трометамол (ЛС имеет только одно зарегистрированное показание – острый неосложненный цистит, поэтому в стационаре не применяется);
- нистатин, леворин (антисинегнойные 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 ЛПУ, 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 бактериологического исследования. При тяжелом сепсисе адекватный АМП должен быть введен в течение первого часа после установления диагноза, сразу после взятия материала для микробиологического исследования (кровь и другой биологический материал, полученный из локусов, максимально приближенных к предполагаемому очагу инфекции, желателен инвазивным способом).
2. Выбор стартового эмпирического режима терапии должен быть регла-

ментирован с учетом вероятного спектра возбудителей (в зависимости от локализации очага инфекции) и их возможной устойчивости (данные локального мониторинга антибиотикорезистентности в ЛПУ). 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 тяжелого 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 тяжелого сепсиса риск летального исхода увеличивается в 2,5-3 раза.
4. Первоначальную оценку эффективности терапии следует проводить в течение 48-72 ч 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. 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 .

6. 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).
7. Введение антибиотиков следует осуществлять в соответствии с официальными инструкциями. Основные пути введения – внутривенный, внутримышечный, пероральный, для некоторых антибиотиков - ингаляционный. Другие пути введения (интраартериальный, эндолимфатический, внутрибрюшной, 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 тяжелом 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 3 или 6 мес) и на основании этого коррекция рекомендаций по эмпирической антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций в отделении – 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 селек-

ции 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 ч 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 не целесообразно. 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 клиниче-

ские ситуации:

- неэффективность антимикробной терапии 1-й линии (эмпирической, целенаправленной) первой линии;
- жизнеугрожающие или проблемные для лечения инфекции (тяжелый сепсис, септический шок, инфекционный эндокардит, остеомиелит, имплант-ассоциированная инфекция);
- выделение у пациента полирезистентных микроорганизмов (например, энтеробактерии и ацинетобактер, устойчивые к карбапенемам, MRSA из крови, ванкомицинрезистентный энтерококк, *Candida spp.*, устойчивая 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 клостридиальная диарея);
- 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 другим классам антибиотиков [8-9]. В тоже время ограничение использования цефалоспоринов III поколения для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций и замещение их пиперациллин/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, дорипнем) 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 антибиотика является документированная или предполагаемая бактериальная 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, так же 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 бактериального воспаления – прокальцитонина и С-реактивного белка: 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 на фоне применения АМП у пациентов без специфических факторов риска (нейтропении на фоне применения цитостатиков, трансплантации кроветворных стволовых клеток, трансплантации печени и пр.) невысок, поэтому рутинная первичная антифунгальная профилактика не рекомендуется. У больных в хирургическом ОРИТ показанием для первичной антифунгальной профилактики может быть повторная перфорация ЖКТ или инфицированный панкреонекроз. В этих ситуациях целесообразно назначение системных противогрибковых ЛС (флуконазол 400 мг/сут или позаконазол 600 мг/сут). Назначение для профилактики инвазивного микоза неадсорбируемых полиеновых антибиотиков (нистатина, натамицина и др.) неэффективно и нецелесообразно, так же как и применение флуконазола в суточной дозе менее 400 мг или пероральное назначение кетоконазола.

Эмпирическое назначение противогрибковых ЛС (азолов или эхинокандинов) рекомендовано при рефрактерной к антибактериальным препаратам лихорадке у больных с нейтропенией. У больных без нейтропении показанием для эмпирической антифунгальной терапии (эхинокандины: каспофунгин или анидулафунгин; азолы: флуконазол, если его не применяли профилактически, или позаконазол) является сочетание следующих признаков:

- лихорадка неясной этиологии продолжительностью более 4 сут, отсутствие эффекта от предположительно адекватной антибактериальной терапии;
- распространенная (от 2 локусов) колонизация *Candida* spp.;
- наличие двух и более факторов риска развития инвазивного кандидоза (в/в катетер, хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, полное парентеральное питание, применение глюкокортикоидов или иммуносупрессантов).

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 этом случае проводится целенаправленная антифунгальная терапия эхинокандинами (каспофунгин и др.) или азолами (флуконазол, позаконазол); последние можно назна-

чать только в случае выделении *Candida albicans* при стабильном состоянии пациента. При выделении *Candida non-albicans* или при тяжелом грибковом сепсисе препаратами выбора являются эхинокандины. Парентеральные полиеновые антибиотики (амфотерицин В) ввиду высокой токсичности не рассматриваются как средства 1-й линии терапии.

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.

В настоящее время обоснованным является назначение оксациллина в дозе 8-12 г в сутки и цефазолина в дозе 6-12 г в сутки для лечения стафилококкового сепсиса и ампициллина в дозе 12 г в сутки для лечения энтерококкового сепсиса. Для лечения тяжелых MRSA инфекций возможно (и целесообразно) увеличение суточной дозы ванкомицина до 3-4 г (при выделении штаммов MRSA со сниженной чувствительностью к ванкомицину, что подтверждается определением МПК на уровне 1,5-2 мкг/мл); имеются данные о более надежном эффекте даптомицина при увеличении суточной дозы при ангиогенных инфекциях до 8-10 мг/кг [7], хотя данное дозирование является «off-label», учитывая максимально разрешенную дозу препарата 6 мг/кг.

Более адекватный эффект аминогликозидов прогнозируется при применении

гентамицина в дозе 5 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. 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. Клинические данные по продленным инфузиям бета-лактамов ограничены, однако фармакодинамические и клинические исследования документируют преимущество такого введения антибиотиков при лечении инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. При лечении тяжелых инфекций целесообразно бета-лактамы вводить внутривенно в течение 2-3 часовой инфузии. Продленные инфузии разрешены в инструкции по медицинскому применению дорипенема (оригинальный препарат дорипрекс – 4-часовая инфузия) и оригинального меропенема (меронем – 3-часовая инфузия), однако имеются клинические данные, свидетельствующие об эффективности такого введения и других оригинальных бета-лактамов, в частности имипенема (тиенама), цефтазидима, цефепима (максипима), пиперациллин/тазобактама (тазоцина). Более длительные инфузии (свыше 3 ч) нежелательны из-за возможной нестабильности антибиотика в инфузионном растворе.

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, внутрибрюшной, эндотрахеальный и др.) не имеют доказанных преимуществ по сравнению с традиционными и не должны применяться.

В последние годы также появляются данные об ингаляционном пути введе-

ния некоторых АМП, в частности аминогликозидов (тобрамицин, амикацин) и полимиксина Е (колистин). 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 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 из трахеи полирезистентных микроорганизмов.

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 необоснованно.

Комбинированное назначение АМП оправданно 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 ван-

комицина, или линезолида, или даптомицина к бета-лактаму антибиотику.

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 карбапенеморезистентных энтеробактерий или ацинетобактера тигециклин или полимиксин необходимо обязательно комбинировать друг с другом или другими АМП (аминогликозид, карбапенем, рифампин и др.). Вероятно, комбинация антисинегнойного цефалоспорина с аминогликозидом оправдана при лечении инфекций, вызванных *P.aeruginosa* из-за снижения риска формирования устойчивости; возможность монотерапии синегнойной инфекции будет более вероятна при появлении в клинической практике нового антибиотика цефтолозан/тазобактам.

Комбинированная терапия будет обоснована в случае смешанных аэробно-анаэробных инфекций (абдоминальных или малого таза), когда необходимо добавление метронидазола к антибиотикам, не обладающим антианаэробной активностью (аминогликозиды, цефалоспорины, фторхинолоны). Распространенная практика комбинированного назначения метронидазола с карбапенемами или ингибитор-защищенными бета-лактамами не имеет смысла, так как указанные АМП сами обладают высокой активностью против анаэробов.

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 показателям: респираторный коэффициент (PaO_2/FiO_2), выраженность ПОН, инте-

гральные шкалы оценки состояния пациента (SOFA, MODS). В качестве информативных показателей адекватности антибактериальной терапии могут быть использованы абсолютные значения концентрации прокальцитонина и С-реактивного белка (с учетом его неспецифической информативности).

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, например 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, нейтрофилеза, уменьшение сдвига влево);
- эрадикация возбудителя из крови или других стерильных локусов, уменьшение количества бактерий в нестерильном локусе (аспират трахеи, 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 бел-

ка (с учетом его неспецифичности). Нормализация уровня этих показателей (СРБ < 24 мг/л, прокальцитонин < 0,5 нг/мл) или снижение этих показателей 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 (102-103 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

Все имеющиеся доказательные данные по эффективности и безопасности антимикробной терапии нозокомиальных инфекций были получены при исследо-

вании 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.

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

К таким средствам относится, прежде всего, антимикробный препарат диоксидин, рекомендованный для местного применения. Широко практикуемое в стационарах нашей страны внутривенное введение диоксидина для лечения тяжелых генерализованных инфекций следует признать нерациональным и неприемлемым по причине отсутствия данных об его антимикробной активности против современных возбудителей нозокомиальных инфекций, доказательных данных о клинической эффективности и потенциальной высокой токсичности. Еще более необоснованным и опасным является системное применение неизученного и токсичного гипохлорита натрия для лечения инфекционных заболеваний.

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

7.4.9. Средства «сопровождения» антимикробной терапии

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

Следует отметить, что снижение риска антибиотикоассоциированной диареи документирована 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), 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 не существует качественная доказательная база клинического преимущества этих антибиотиков, кроме определенных теоретических предпосылок. Следует подчеркнуть, что доза лактулозы в лекарственной форме с антибиотиков - намного ниже терапевтической и вряд ли следует ожидать какого-либо терапевтического эффекта ее применения, кроме психологического. Более того, известно, что лактулоза, изменяя pH кишечного содержимого, может уменьшать абсорбцию некоторых лекарственных препаратов. В отсутствие данных 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;115(2):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;122(1):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* 2003;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): 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; 37:646-51
7. Fraser GL, Stogsdill P, Dickens JD Jr, et al. Antibiotic optimization: an evaluation of patient safety and economic outcomes. *Arch Intern Med* 1997; 157:1689-94
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; 32:1162-71
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; 53:39-45
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; 21:4558
11. Lesch CA, Itokazu GS, Danziger LH, Weinstein RA. Multi-hospital analysis of antimicrobial usage and resistance trends. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 41:149-54
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;24:443-449
13. Cao B, Wang H, San H, et al. Risk factors and clinical outcomes of nosocomial multi-drug resistant nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Hosp Inf* 2004;57(2):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 *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Ag Chemother* 2009; 53(12):5122-26
15. Goldstein E, Peraino 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;39:11-15

Раздел 8. Рекомендации по эмпирической АМТ со стратификацией пациентов по риску антибиотикорезистентности

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

Рациональный выбор эмпирического режима антибактериальной 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 антибактериальной 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, характеризующийся устойчивостью к антибактериальным средствам. Этиологическая структура нозокомиальных инфекций и уровень устойчивости возбудителей к антибиотикам могут существенно различаться в разных стационарах и даже отделениях одного лечебного учреждения. Поэтому планирование эмпирической антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций должно быть основано на анализе локальных микробиологических данных о преобладающих возбудителях и их антибиотикорезистентности. Общие принципы и тактические вопросы диагностики и лечения нозокомиальных инфекций подробно изложены в национальных практических рекомендациях по нозокомиальной пневмонии, инфекциям кожи и мягких тканей, абдоминальным инфекциям, сепсису, ежегодно пересматриваемом Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств (формулярная система).

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

Однако, у ряда пациентов с внебольничными инфекциями в последние годы все чаще регистрируются инфекции, вызванные возбудителями с нозокомиальным фенотипом устойчивости к антибиотикам. Обычно такие пациенты обращались за помощью в медицинские учреждения или лечились антибиотиками. К факторам риска внебольничных инфекций, вызванных антибиотикорезистентными возбудителями, относят:

- госпитализация в течение предшествующих 3 месяцев;
- прием антибиотиков по любому поводу в течение предшествующих 3 месяцев;
- пребывание в учреждениях длительного ухода (дом престарелых, дом ребенка, хоспис);
- лечение в дневных стационарах поликлиник;
- гемодиализ.

Антибактериальная терапия таких пациентов сходна с тактикой лечения пациентов с нозокомиальными инфекциями вне ОРИТ.

Таким образом, в рекомендациях по эмпирическому назначению АМП целесообразно пациентов с инфекциями стратифицировать на 4 типа или лечебные группы (Приложение 2).

- Внебольничные инфекции без факторов риска полирезистентных возбудителей - Ттип I;
- Внебольничные инфекции с факторами риска полирезистентных возбудителей (риск БЛРС) - тип II;
- Нозокомиальные инфекции - тип III:
 - IIIa: вне ОРИТ без предшествующего применения АМП (риск БЛРС);
 - IIIb: длительная госпитализация (> 7 дней) и/или нахождение в ОРИТ > 3 дней и/или предшествующее применение АМП (риск БЛРС, CARB-R, НФГОБ, MRSA);
- Нозокомиальные инфекции с риском инвазивного кандидоза - тип IV.

Соответственно рекомендации по выбору эмпирического режима антимик-

кробной терапии должны быть построены с учетом этих типов инфекции (Приложения 2-6).

Раздел 9. Рекомендации по периоперационной антибактериальной профилактике

Одним из компонентов оказания высококачественной хирургической помощи и эффективных подходов к снижению частоты инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ), наряду с совершенствованием хирургической техники и соблюдением правил асептики и антисептики, является периоперационная антибиотикопрофилактика. Периоперационная антибиотикопрофилактика может применяться у всех пациентов с целью снижения риска развития ИОХВ во время проведения аорто-коронарного шунтирования, кардиохирургических операций, операциях 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 периоперационной профилактики. 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 сформулирова-

ны 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.

Периоперационная антибиотикопрофилактика 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, ХПН, 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 периоперационной профилактики ИОХВ. Эта позиция подробно отражена в зарубежных и отечественных документах по периоперационной антибиотико-профилактике [2, 5-7]. Обобщенные рекомендации по проведению интраоперационной антибиотико-профилактики представлены в табл. 3.

Таблица 3. Режимы периоперационной антибиотико-профилактики при хирургических операциях

Операции	Режим профилактики ¹
Экстренные и плановые операции на органах брюшной полости и малого таза	Цефазолин 2 г ± метронидазол 0,5 г Цефуроским 1,5 г ± метронидазол 0,5 г Амоксициллин/клавуланат 1,2 г Ампициллин/сульбактам 3 г Эртапенем 1 г ² <u>При аллергии к бета-лактамам:</u> Клиндамицин 0,9 г
Торакальные операции, включая кардиохирургические³, установка водителей ритма и других девайсов	Цефазолин 2 г Цефуроским 1,5 г <u>При аллергии к бета-лактамам:</u> Клиндамицин 0,9 г <u>При высоком риске MRSA⁴:</u> Ванкомицин 15 мг/кг ⁵
Эндопротезирование суставов³	Цефазолин 2 г Цефуроским 1,5 г <u>При высоком риске MRSA⁴:</u> Ванкомицин 15 мг/кг ⁵ Даптомицин 6 мг/кг ⁶
Операции на сосудах	Цефазолин 2 г Цефуроским 1,5 г <u>При аллергии к бета-лактамам:</u> Клиндамицин 0,9 г
Плановая трепанация черепа, имплантация ликворных шунтов, сопутствующих девайсов	Цефазолин 2 г <u>При высоком риске MRSA⁴:</u> Ванкомицин 15 мг/кг ⁵
Операции на придаточных пазухах носа, носоглотке, ротоглотке	Клиндамицин 0,9 г Амоксициллин/клавуланат 1,2 г Цефуроским 1,5 г ± метронидазол 0,5 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	Ванкомицин Цефазолин 2 г Ампициллин/сульбактам 3 г При аллергии к бета-лактамам: Клиндамицин 0,9 г
Трансплантация печени⁷	Пиперациллин/тазобактам 4,5 г Ампициллин/сульбактам 3 г Эртапенем 1 г (незарегистрированное показание)
Трансплантация почки	Цефазолин 2 г Цефуроским 1,5 г Эртапенем 1 г ²

Примечания.

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, цефуроским, 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 ко-морбидности (сахарный диабет, цирроз печени, ВИЧ и другой иммунодефицит, истощение), а также риске колонизации антибиотикорезистентными микроорганизмами в результате предшествующего применения антибиотиков (незарегистрированное показание).

³ При высоком риске осложнений допускается продление антибиотикопрофилактики на 24–48 часа в послеоперационном периоде, хотя существенной доказательной базы более высокой эффективности продленной профилактики не получено.

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-лактамыные антибиотики, так как по выраженности и скорости достижения бактерицидного эффекта уступает бета-лактамам; не действует на MSSA.

⁶ Незарегистрированное показание в РФ. В качестве возможного обоснования следует учитывать действие даптомицина не только на свободноживущие (планктонные) формы стафилококков, но и sessile (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 не рациональны 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 периоперационной профилактики 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 контаминируют операционную рану.

Различные экспериментальные и клинические исследования показали, что основным условием эффективности антибиотика для интраоперационной профилактики является его высокая и быстрая бактерицидная активность против грамположительных микроорганизмов, прежде всего, стафилококков. Этому требованию, в наибольшей степени, соответствуют бета-лактамы антибиотиков, 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 бета-лактамазы расширенного спектра, MRSA), а также риск развития осложнений – суперинфекции, вызванной *S.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 резистентными к оксациллину стафилококками (MRSA) и внебольничными 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 β -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-лактамным антибиотикам, то есть он не является оптимальным антибиотиком для периоперационной профилактики.

Перспективным является применение даптомицина с целью периоперационной профилактики ИОХВ при эндопротезировании суставов (незарегистрированное 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 сесильные (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 цефалоспоринолу рекомендуется добавить метронидазол, или использовать ингибиторозащищенные пенициллины, обладающие более широким антимикробным спектром и 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 отсутствие риска анаэробных инфекций более адекватными для профилактики следует расценивать цефалоспорины I-II поколения, обладающие более высокой антистафилококковой активностью.

При проведении антибиотикопрофилактики в колоректальной хирургии у

пациентов с высоким риском послеоперационных инфекционных осложнений (медикаментозная иммуносупрессия, рак толстой кишки, ВИЧ, хроническая алкогольная поливисцеропатия, цирроз печени, ХПН, сахарный диабет, истощение) в этиологии ИОХВ, наряду со стафилококками и анаэробами, актуальными становятся грамотрицательные энтеробактерии. В этой связи расширение спектра антибиотика для интраоперационной профилактики становится оправданным. В таких ситуациях для профилактики рекомендуется использовать карбапенемовый антибиотик эртапенем, который в 2007 году одобрен FDA по этим показаниям.

Продолжительность профилактического применения антибиотиков играет важную роль не только в собственно профилактики 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) 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 антибиотикорезистентных 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 часа одобрено 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 опе-

рации, 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].

Таким образом, продление профилактики после хирургического вмешательства на 24-48 часа 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) или сопровождается существенными финансовыми затратами на ее лечение (эндопротезирование суставов). В настоящее время допускается продление профилактики на 24-48 (72) часов при кардиохирургических операциях и протезировании суставов, хотя такое решение основано больше на эмоциональном факторе, чем обусловлено данными доказательной медицины.

Литература

1. Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis* 2004;38:1706-15.
2. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Syst Pharm* 2013;70:195-283.
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; 50:161-8.
5. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: Российские национальные рекомендации. Под ред. В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда, С.В.Яковлева. – М.: ООО «Компания БОРГЕС», 2012. – 92 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. – М.: ООО «Компания Боргес», 2009 г. – 89 с.
7. Anderson DJ, Kaye KS, Classen D, et al. Strategies to Prevent Surgical Site Infections in Acute Care Hospitals. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, Vol. 29, No. S1:51-61.
8. Hagel S, Scheuerlein H. Perioperative antibiotic prophylaxis and antimicrobial therapy of intra-abdominal infections. *Viszeralmedizin* 2014;30:310-6
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;101:2916-21.
10. Hirokawa F, Hayashi M, Miyamoto Y, et al. Evaluation of postoperative antibiotic prophylaxis after liver resection: a randomized controlled trial. *Am J Surg* 2013;206:8-15.
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;46:1838-43.

Раздел 10. Профилактика нозокомиальных инфекций и 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; healthcare-associated infections in hospitals, 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 за

болеваемости США (CDC) – это инфекции, которые возникают в больничной среде, 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 возбудителя инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, 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

с помощью эволюционно сложившихся естественных механизмов и путей передачи, так и искусственно созданными путями, обусловленными лечебно-диагностическим процессом и отсутствующими в естественных условиях в природе (заражение ВИЧ-инфекцией, гепатитом В, малярией и др. при гемотрансфузиях и инъекциях).

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

Контактный механизм передачи реализуется следующими путями:

- прямой контакт с кожей или слизистыми;
- опосредованный — имплантационный (например, шовный материал), инфузионный, трансфузионный, аппаратный, гемоконтактный.

Аэрогенный механизм передачи:

- воздушно-капельный путь (фактор передачи — аэрозоль, содержащий возбудителя);
- воздушно-пылевой путь (фактор передачи — контаминированная пыль).

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);

Вертикальный механизм передачи (при внутриутробном заражении).

Наиболее частыми видами НИ являются: пневмония, уроинфекции, абдоминальные, ангиогенные и раневые инфекции. Распространению НИ может способствовать широкое применение инвазивных методов диагностики и лечения, нарушающих физиологические барьеры организма; гигиенические нарушения (мытьё 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:

- 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
- 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
- Назначение препаратов, обладающих иммуносупрессивным эффектом, антацидов, снижающих барьерную функцию желудка; применение антибиотиков (подавление собственной флоры и снижение колонизационной резистентности); повторные гемотрансфузии.

10.3. Выявление и регистрации 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 нозокомиальных 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, госпитальный эпидемиолог, 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 госпи-

тального 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 бактериологической лаборатории о выделении микроорганизма с нозокомиальными 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 $> 1 \text{ нг/мл}$;

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 флорой и другие особенности, требующие расширения диагностических возможностей и применения дополнительных методов, таких, как количественные микробиологические исследования, определение суррогатных маркеров (количественное

определение концентрации прокальцитонина или С-реактивного белка), инвазивный забор образцов для микробиологического исследования (бронхоальвеолярный лаваж, биопсия тканей) и др. Критерии диагностики важнейших НИ представлены в табл. 2.

Таблица 2. Критерии для выявления НИ

Тип нозокомиальной инфекции	Критерии инфекции
<p>Инфекция области хирургического вмешательства</p>	<p>Поверхностная раневая инфекция (с вовлечением кожи и подкожной клетчатки):</p> <ul style="list-style-type: none"> – гнойное отделяемое; – выделение микроорганизмов из жидкости или ткани, полученной из поверхностных слоев раны при наличии микроскопических признаков гнойного воспаления; – наличие двух и более симптомов: боль или болезненность, отек, гиперемия, местное повышение температуры <p>Глубокая раневая инфекция:</p> <ul style="list-style-type: none"> – гнойное отделяемое из глубины разреза; – выделение микроорганизмов из жидкости или ткани, полученной из глубоких слоев раны или мазка из глубины раны при наличии микроскопических признаков гнойного воспаления; – спонтанное расхождение краев раны или ее намеренное открытие хирургом, когда у пациента имеются следующие симптомы: гипертермия > 37,5°C, локальная боль или болезненность – при непосредственном осмотре, во время повторной операции, при гистологическом или рентгенологическом исследовании обнаружен абсцесс или иные признаки инфекции в глубине раны. <p>Инфекционные осложнения в области любых анатомических образований и органов, имеющих отношение к оперативному вмешательству:</p> <ul style="list-style-type: none"> – гнойное отделяемое из дренажа; – выделение микроорганизмов из жидкости или ткани, полученной асептически из органа/полости; – гипертермия; – при непосредственном осмотре, во время повторной операции, при гистологическом или рентгенологическом исследовании обнаружен абсцесс или иные признаки инфекции, вовлекающей (распространяющейся на) орган/полость
<p>Уроинфекция</p>	<p>≥ 10³ кое/мл одного или более видов бактерий в моче + Симптомы: гипертермия, озноб, ухудшение ментального статуса, боль в пояснице, напряжение мышц в костовертебральном углу, остро возникшая гематурия, дискомфорт в области таза</p>
<p>Респираторная инфекция</p>	<p>Лихорадка >38,0°C или гипотермия <36,0°C Гнойный характер мокроты Лейкоцитоз >11x10⁹/л или лейкопения <4x10⁹/л + Новые или прогрессирующие инфильтраты на рентгенограмме</p>

<p>Ангиогенная инфекция</p>	<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 При подозрении на катетер-ассоциированную ангиогенную инфекцию:</p> <ul style="list-style-type: none"> • идентичность гемокультуры и микрофлоры, выделенной с дистального конца инфицированного катетера
------------------------------------	---

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

Выделяют 4 наиболее эпидемиологически важные локализации НИ, не указанных в таблице 2, которыми являются:

- 1) инфекции кожи и мягких тканей: открытые (язвы, ожоги и пролежни) повреждения кожи, сопровождающиеся бактериальной колонизацией и способные быть причиной генерализованных инфекций;
- 2) гастроэнтерит:
 - а) у детей – наиболее частый вид НИ, основным возбудителем являются ротавирусы;
 - б) у взрослых в развитых странах основным возбудителем является *Clostridium difficile*;
- 3) Риносинуситы и другие инфекции придаточных пазух, инфекции глаз и конъюнктивы;
- 4) Эндометрит и другие инфекции репродуктивных органов, связанные с родами.

10.5. Профилактика

Любой стационар имеет общие правила стерилизации оборудования, обработки рук и других профилактически 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 АБ с целью лечения инфекций, которые обладают селекционным давлением, способствующим росту резистентности флоры.

Стерилизация

Целью стерилизации является элиминация живых бактерий с поверхности инструментов с помощью химических соединений, ионизирующей радиации, сухого нагревания или обработкой паром под давлением (автоклавирование).

Изоляция

Меры изоляции позволяют ограничить передачу микробов, которые могут распространяться в ЛУ обычными путями. Из-за сложности контроля взаимодействия микроба и факторов резистентности пациента проще ограничить пространство возбудителей.

Мытье рук и применение перчаток

Мытье рук часто называют самым простым методом ограничения передачи микробов, контаминирующих кожу одного лица, другому или разных областей тела одного пациента. Правильный подход предполагает мытье рук до и после контакта с пациентом, кровью, различными выделениями организма и оборудованием. Распространение НИ у пациентов с иммунными нарушениями связано с контаминацией рук в 40% случаев и является реальной проблемой современных ЛУ. 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 микробов: 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*, *Micrococci*, *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 гелей на основе спирта.

Основной практической проблемой гигиены рук является отсутствие достаточной по тщательности и времени процедуры 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 мытья 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:

- 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, когда возникает необходимость контакта со
- ограничивается микробная контаминация при контакте с пациентом, при этом смена перчаток должна производиться после каждого контакта с больным, кроме того, следует мыть руки 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.

Санитарная обработка 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-эпи-

демиологами 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, бактериофагам) 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 по-

стэкспозиционную химиопрофилактику, антимикробную профилактику, специфическую профилактику, дезинфекционные, стерилизационные, дезинсекционные, дератизационные мероприятия в медицинской организации;

- оценку проектов реконструкции, текущего и капитального ремонтов, возможности применения в медицинской организации различных антимикробных и медицинских иммунобиологических препаратов, 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.

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 инфекционных болезней 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 современным оборудованием, квалифицированным персоналом, а также эффективной системой управления качеством. Организация работы лаборатории должна обеспечивать максимально качественное выполнение трех основных этапов исследований: преаналитического, аналитического и постаналитического. В современных условиях составления перечней рекомендованного оборудования представляется не вполне целесообразным. Планирование оснащения лаборатории, а также развитие и совершенствование материальной базы является обязанностью руководителя и зависит от объема и специфики исследований. Отдельной проблемой является централизация микробиологической службы и укрупнение лабораторий. Использование современного высокопроизводительного оборудования может обеспечить доступность микробиологических исследований все 7 дней в неделю, в течение 24 ч, однако, создание лабораторий с таким оборудованием становится экономически целесообразным лишь при значительных потоках исследований: не менее 400 000 – 500 000 в год.

Современный этап развития микробиологии характеризуется революцион-

ными изменениями в методологии аналитических методов исследований. Количество практически доступных 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 классические культуральные методы остаются «золотым стандартом» в диагностике, однако, количество ситуаций, когда молекулярные методы становятся основными, постоянно возрастает. Стратегическим направлением развития микробиологических лабораторий должна быть консолидация в рамках одного подразделения методов этиологической диагностики инфекций: классических культуральных, молекулярных и иммунологических. При такой консолидации появляется возможность использовать синдромальный подход к диагностике инфекционных процессов. Так, например, при диагностике кишечных инфекций лаборатория должна иметь возможность выявлять всех потенциальных патогенов (бактерии, вирусы 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 документально оформлен в виде стандартных операционных процедур (протоколов). Основой для разработки таких документов могут служить Методические указания (МУ 4.2.2039-05) «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории» от 2006 г. Более полно и на современном уровне проблема освещена в рекомендациях, разработанных Американским обществом инфекционных болезней и Американским обществом микробиологов (<http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2013/06/24/cid.cit278.full>) [1].

Поскольку эффект этиотропной терапии наиболее тяжелых инфекций во многом зависит от времени назначения адекватных антибиотиков, скорость проведения аналитического этапа микробиологической 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 проблема ускорения сроков исследования может быть решена при использовании селективных хромогенных сред. При применении таких сред уже через 18 - 24 ч после первичного посева биоло-

гического материала может быть получен предварительный ответ о наличии в образце MRSA, продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра и карбапенемаз, возможна также предварительная идентификация бактерий и грибов. Значительного ускорения получения предварительных результатов удается добиться при использовании полимеразной цепной реакции (ПЦР) для детекции в биологическом материале ДНК Фпатогенов и/или детерминант резистентности. В Российской Федерации разрешены к применению тест-системы для детекции в биологических образцах ведущих возбудителей инфекций (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteriaceae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae*, MRSA, *C. difficile*) и важнейших детерминант резистентности (генов карбапенемаз, генов устойчивости к ванкомицину) методом ПЦР в реальном времени. Использование методов ускоренной детекции патогенов и детерминант резистентности предполагает параллельное проведение диагностики классическими культуральными методами.

Наиболее серьезным технологическим прорывом последних лет стало внедрение в повседневную практику микробиологических лабораторий идентификации бактерий путем белкового профилирования методом MAIDI-TOF масс-спектроскопии. Метод позволяет провести идентификацию чистых культур бактерий в течение 20 – 40 мин. Есть перспективы использования данного метода для идентификации бактерий из флаконов с положительной гемокультурой, а также для детекции продукции бактериями карбапенемаз и других бета-лактамаз. Точная идентификация потенциальных возбудителей менее чем через 24 после начала исследования, позволяет в ряде случаев существенно корректировать эмпирическую терапию, но необходимость в проведении оценки антибиотикочувствительности сохраняется.

К особенностям микробиологической диагностики относятся сложные требования к проведению постаналитического этапа исследований, содержанием которого является анализ результатов, их сопоставление с теоретическими представлениями. Результатом постаналитического этапа является оценка клинической значимости выделенных бактерий и интерпретация данных оценки антибиотикочувствительности. 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 ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии были утверждены Национальные клинические рекомендации – «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (доступны в Федеральной электронной медицинской библиотеке <http://www>.

femb.ru/). Документ является переводом рекомендаций Европейского комитета по оценке антибиотикочувствительности (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST). Документы, разрабатываемые EUCAST, регулярно обновляются, их оригиналы свободно доступны в Интернете (www.eucast.org).

Формирование стратегии и тактики использования антимикробных средств в медицинских учреждениях основывается на анализе результатов идентификации и оценки антибиотикочувствительности возбудителей инфекций, выделенных в учреждении за определенный временной период. Результаты анализа в форме отчета должны периодически доводиться до 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. В учреждениях, обладающих лабораторными информационными системами, подготовка таких отчетов не составляет труда и происходит автоматически при задании программе необходимых параметров. Широкой популярностью пользуется разработанная ВОЗ программа WHONET, ее использование целесообразно в учреждениях, не располагающих информационными системами. К недостаткам программы следует отнести необходимость ручного ввода данных.

Для обоснования мероприятий по сдерживанию распространения множественно устойчивых патогенов, являющихся наиболее важными возбудителями трудно поддающихся лечению госпитальных инфекций, необходима информация об источниках и путях распространения этих бактерий. Соответственно задачей лаборатории является обнаружение патогена в организме пациентов с признаками инфекций или без них, а также в объектах внешней среды. С точки зрения инфекционного контроля наиболее важными патогенами следует рассматривать MRSA и Enterobacteriaceae, продуцирующие карбапенемазы. В настоящее время доступны как классические культуральные методы, так молекулярные методы детекции этих бактерий в объектах окружающей среды и в организме пациентов

Литература

1. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, et al. *A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)*. *Clin Infect Dis* 2016;57(4):e22-e121.

Раздел 12. Показатели качества антимикробной терапии и оценка эффективности реализации программы СКАТ

12.1 Оценка качества в антимикробной терапии

Рациональное применение АМП является одним из важных условий обеспечения квалифицированной 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, отказ от периоперационной антибиотикопрофилактики и ее чрезмерная длительность. Частота ошибок достоверно выше в ЛПУ, 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: совершенствование нормативной базы; принятие решений, основанных на принципах медицины доказательств; мониторинг резистентности, регистрация случаев внутрибольничной инфекции и инфекции области хирургического вмешательства; наличие стандартов и протоколов, разработанных в соответствии с действующим законодательством по стандартизации; разработка и внедрение формулярных списков; совершенствование системы закупок; внедрение программ периоперационной антибиотикопрофилактики; внедрение ограничительных программ при назначении АМП.

Условием соблюдения стандартов антимикробной терапии определены: материальное обеспечение стандарта (наличие АМП в достаточном количестве в соответствии с потребностями ЛПУ); проведение программ авторизации и образовательных программ.

Алгоритм экспертной оценки случаев оказания медицинской помощи с применением АМП включает: формирование базы данных по выписанным и отпущенным антибиотикам, выборку в зависимости от диагноза, формирование ключевых направлений экспертизы по результатам частотного DDD-анализа; анализ основных проблем антибактериальной терапии в регионе или ЛПУ; выявление дефектов лечения, их коррекцию и профилактику.

Необходимым условием повышения качества применения антибактериальных препаратов является функционирование координационного совета по управлению качеством в сфере применения антибактериальных 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 ЛПУ, внедривших 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 болезни, подлежащих экспертизе. По результатам экспертной оценки предлагаются образовательные и/или административные мероприятия [1–2].

12.2. 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 – ванкомицинрезистентный *Enterococcus faecium*;

Staphylococcus aureus MR – метициллин-резистентный золотистый стафилококк;

Klebsiella pneumoniae KPC – *Kl. pneumoniae*, продуцирующая карбапенемазы;

Acinetobacter baumannii MDR – *Ac. baumannii*, обладающий полирезистентностью;

Pseudomonas aeruginosa MDR – *Ps. aeruginosa*, обладающая полирезистентностью;

Enterobacteriaceae ESBL – грамотрицательные энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра.

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

общее число дней АМТ у всех пациентов/

общее число пациентов на единицу времени

5. Частота деэскалации

6. общее число случаев проведенной деэскалации у всех пациентов

7. 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].

Методика расчета ИЛУ.

На первом этапе рассчитывается доля резистентных штаммов выбранного микроорганизма к отдельным группам АМП (Таблица 4). В столбец 3 вносят классы антимикробных препаратов, потенциально эффективных в отношении данного возбудителя. В столбец 4 – общее количество штаммов патогена, к которым 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 отношения 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 ЛПУ использовано 360 флаконов эртапенема по 1,0 гр., 10920 флаконов меропенема по 1,0 гр., 2795 флаконов имипенема/циластатина по 0,5 + 0,5 гр.

Для эртапенема АТС/DDD индекс = 1,0 гр. DDD эртапенема = 360/1 = 360.

Для меропенема АТС/DDD индекс = 2,0 гр. DDD меропенема = 10920 / 2 = 5460.

Таблица 4.
Данные микробиологического мониторинга

Период	Патоген	АМП	Всего изолятов	Количество резистентных изолятов	Частота резистентных изолятов
1	2	3	4	5	6
2012	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Аминогликозиды	580	276	0,48
		Фторхинолоны	648	502	0,77
		Аминопенициллины	648	636	0,98
		Защищенные пенициллины	391	306	0,78
		Цефалоспорины I-IV	621	497	0,8
		Карбапенемы	628	105	0,17
		Тигециклин	402	67	0,17
		Колистин	648	0	0
2014	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Аминогликозиды	427	172	0,4
		Фторхинолоны	552	374	0,68
		Аминопенициллины	494	492	0,99
		Защищенные пенициллины	295	224	0,76
		Цефалоспорины I-IV	510	393	0,77
		Карбапенемы	415	48	0,11
		Тигециклин	348	5	0,01
		Колистин	552	1	0

Для имипенема/циластатина АТС/DDD индекс = 2,0 гр. по имипенему. DDD имипенема/циластатина = 2795 / 4 = 699.

Общее DDD для карбапенемов = 360 + 5460 + 699 = 6519.

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

$$\text{Потребление} = \frac{\text{DDD} \times 100}{\text{Общий к/д}} = \frac{6519 \times 100}{192706} = 3,38 \text{ DDD} / 100 \text{ к/д}$$

Общий к/д можно уточнить в отделе статистики или вычислить по формуле: [колво пролеченных больных] x [средний к/д].

Данные о потреблении изучаемых классов АМП вносят в табл. 5: в 3-й столбец – данные о потреблении указанного класса АМП, рассчитанные на 100 кой-

ко-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).

Таблица 5. Потребление антимикробных препаратов

Период	АМП	Потребление DDD/100 к/д	Общее потребление АМП DDD/100 к/д	Частота потребления АМП
1	2	3	4	5
2012	Аминогликозиды	1,37	41,87	0,03
	Фторхинолоны	12,3		0,29
	Аминопенициллины	1,44		0,03
	Защищенные пенициллины	6,71		0,16
	Цефалоспорины I-IV	16,28		0,39
	Карбапенемы	3,38		0,081
	Тигециклин	0,34		0,008
	Колистин	0,05		0
2014	Аминогликозиды	1,72	35,76	0,05
	Фторхинолоны	10,07		0,28
	Аминопенициллины	0,75		0,02
	Защищенные пенициллины	8,38		0,23
	Цефалоспорины I-IV	10,14		0,28
	Карбапенемы	4,12		0,117
	Тигециклин	0,37		0,01
	Колистин	0,21		0,01

Затем рассчитывают ИЛУ (Таблица 6). 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.

Таблица 6. Расчет ИЛУ

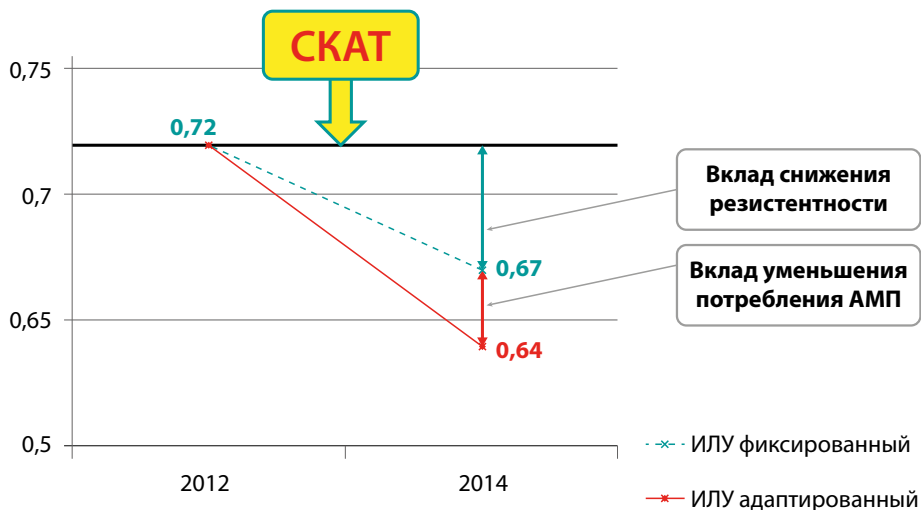
Период	Патоген	АМП	Частота резистентных изолятов	Частота потребления АМП	Лекарственная резистентность	ИЛУ
1	2	3	4	5	6	7
2012	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Аминогликозиды	0,48	0,03	0,014	0,72
		Фторхинолоны	0,77	0,29	0,22	
		Аминопенициллины	0,98	0,03	0,03	
		Защищенные пенициллины	0,78	0,16	0,13	
		Цефалоспорины I-IV	0,8	0,39	0,31	
		Карбапенемы	0,17	0,081	0,014	
		Тигециклин	0,17	0,008	0,001	
		Колистин	0	0	0	
2014	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Аминогликозиды	0,4	0,05	0,02	0,64
		Фторхинолоны	0,68	0,28	0,19	
		Аминопенициллины	0,99	0,02	0,02	
		Защищенные 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	

Интерпретация результатов:

В динамике ИЛУ снизился за счет уменьшения потребления цефалоспоринов и снижения резистентности к 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. 1).

Рисунок 1. Изменение ИЛУ для *Klebsiella pneumoniae*



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. В качестве примера можно привести показатели качества лечения пациентов со стафилококковой бактериемией и показатели качества периоперационной антибиотикопрофилактики (табл. 7–8).

Показатели качества антимикробной терапии на уровне стационара обсуждаются в ряде опубликованных работ [4–10].

Таблица 7.

Показатели качества лечения пациентов со стафилококковой бактериемией

Период	Целевое значение	Необходимое значение показателя в %
Время введения первой дозы антибиотика после диагностики бактериемии	В течение 6 часов	95%
Контрольное исследование гемокультуры после начала терапии	Через 48–72 часа	100%
Количество отрицательных гемокультур для оценки эффективности терапии	Минимум 2	100%
Удаление или замена (не по проводнику) внутрисосудистого катетера после диагностики бактериемии	Обязательно	95%
Консультация клинического фармаколога при выявлении бактериемии	В первые 48 часов	90%
Проведение УЗИ внутренних органов, ЭХО-КГ и рентгенографии легких	Необходимо для диагностики осложненной бактериемии	100%
Антибактериальная терапия при MSSA бактериемии	Оксациллин или цефазолин в 1-й линии терапии	90%
Антибактериальная терапия при MRSA бактериемии	Ванкомицин или даптомицин в 1-й линии терапии	90%
Определение МПК ванкомицина для MRSA	целесообразно для прогнозирования адекватности терапии ванкомицином	80%
Дозирование ванкомицина	Расчет и коррекция дозы исходя из значений клиренса креатинина	100%
Дозирование даптомицина по массе тела пациента	6-8 мг/кг	100%
Длительность антибактериальной терапии после нормализации температуры и первой отрицательной гемокультуры	Неосложненная бактериемия – 14-21 день	100%

Таблица 8. Показатели качества проведения периоперационной антибиотико-профилактики

Период	Целевое значение	Необходимое значение показателя в %
1	2	3
Частота проведения проведения периоперационной антибиотико-профилактики	Антибиотико-профилактика необходима при условно-чистых и загрязненных операциях, а также при чистых операциях у пациентов с факторами риска осложнений (см. раздел 9)	90%
Время введения антибиотика	За 30-60 минут до кожного разреза	100%
Антибиотик для периоперационной антибиотико-профилактики	Использование для профилактики цефазолина	80%
Антибиотик для периоперационной антибиотико-профилактики	Использование для профилактики цефалоспоринов III поколения	0%
Антибиотик для периоперационной антибиотико-профилактики	Использование для профилактики цефазолина	
Антибиотик для периоперационной антибиотико-профилактики	Использование для профилактики ванкомицина	<5%
Длительность периоперационной антибиотико-профилактики	Одна предоперационная доза	80%
Длительность периоперационной антибиотико-профилактики	Одна предоперационная доза и в течение 48 часов после операции у пациентов в группе риска осложнений	20%
Длительность периоперационной антибиотико-профилактики	> 48 часов	0%

Литература

1. Елисеева Е.В., Гайнуллина Ю.И., Гельцер Б.И. *Управление качеством в сфере применения антибактериальных препаратов* // Владивосток: Дальнаука, 2010. – 180 с.
2. Солодовников В.В., Гайнуллина Ю.И., Елисеева Е.В., Кривелевич В.Я. *Современное состояние проблемы и значение службы клинической фармакологии в оптимизации использования антибактериальных лекарственных средств* // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2008. № 9. С. 3–7.
3. Laxminarayan R, Klugman KP. *Communicating trends in resistance using a drug resistance index*. *BMJ Open* 2011;1:e000135.
4. Gross PA, Trish L, Barret RN, et al. *Quality standart for the treatment of bacteremia*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:189-92.

5. SHEA. An approach to the evaluation of quality indicators of the outcome of care in hospitalized patients with a focus in nosocomial infection indicators. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:308-16.
6. Rodríguez-Baño J, de Cueto M, Retamar P, Gálvez-Acebal J. Current management of bloodstream infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(7):815-29
7. Гусаров В.Г., Нестерова Е.Е., Оприщенко И.В., Петрова Н.В., Замятин М.Н. Клинические и фармако-экономические результаты использования протокола эмпирической антимикробной терапии в много-профильном стационаре. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.* 2015; 10 (4): 103-100.
8. 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 ста- ционаре // *Клиническая патофизиология.* 2015; (3): 55-49.
9. NICE quality standard 49. Issued: October 2013. *Surgical site infection.* guidance.nice.org.uk/qs49.
10. Gyssens IC. Quality Measures of Antimicrobial Drug Use. *Intern Journal Antimicrob Agents* 2001;17:9-19.

Раздел 13. Контроль за нежелательными лекарственными реакциями при применении антимикробных 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 рези-

стентности, 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 (антибиотикоассоциированная диарея и псевдомембранозный колит, вызванные *Clostridium difficile*, при применении линкозамидов, фторхинолонов, цефтриаксона), феномен параллельного вреда, 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 классспецифичным 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, антибиотик-ассоциированная диарея)
4. Индукция антибиотикорезистентности (появление фторхинолонрезистентных штаммов пневмококков и фторхинолон- и карбапенемрезистентных штаммов *P.aeruginosa* при терапии ципрофлоксацином).
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 (табл. 9).

Таблица 9. НЛР, типичные для АМП, применяемых в стационаре

Препараты	Типичные, часто развивающиеся НЛР	Редкие, но опасные для жизни, серьезные НЛР	Экологические НЛР, влияние на резистентность	Меры контроля и профилактики
Бета-лактамы: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы	Диспепсия, крапивница	Анафилактический шок, отек Квинке	Кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз	Анамнез
Бета-лактамы: амоксициллин/клавуланат	Псевдоаллергические реакции («ампициллиновая сыпь»), диарея, транзиторное повышение трансаминаз, холестатический гепатит			Контроль печеночных ферментов: АСТ, АЛТ, ЩФ
Бета-лактамы: цефалоспорины III-IV поколения	Диарея, флебит при 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>
Бета-лактамы: карбенициллин, тикарциллин/клавуланат, цефоперазон, цефлперазон/сульбактам	Диарея, флебит при в/в введении	Нарушение свертываемости крови, риск кровотечений при хирургических операциях	Селекция продуцентов БЛРС, антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит, вызванные <i>C.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: антисинегнойные карбапенемы – дорипенем, имипенем, меропенем	Диарея	Судороги, эпилептические припадки при заболеваниях ЦНС, ЧМТ, эпилепсии (имипенем)	Селекция полирезистентных штаммов <i>Paeruginosa</i>	При отсутствии риска <i>Paeruginosa</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 повышение трансаминаз, холестатический гепатит, флебит при в/в введении	Пароксизмальная желудочковая тахикардия и увеличение риска внезапной смерти (эзитромицин); некроз печени	Селекция резистентных штаммов <i>S.pneumoniae</i> , <i>H.pylori</i>	Контроль интервала QT и печеночных ферментов во время лечения; не назначать пациентам 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; гипо- 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 теofilлином (ципрофлоксацин) и не назначать пациентам с судорогами в анамнезе

Ванкомицин	Сыпь, лихорадка, дозозависимая тромбоцитопения, нейтропения	Острая почечная недостаточность; гистаминовые реакции при в/в введении (синдром красного человека) с тахикардией, снижением АД и возможной ишемией миокарда		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	Острая почечная недостаточность		Контроль диуреза и креатинина; коррекция дозы по клиренсу креатинина; не назначать при клиренсе креатинина < 40 мл/мин; не назначать с нефротоксичными средствами и петлевыми диуретиками
Даптомицин	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, транзиторное повышение трансаминаз	Тромбоцитопения; периферическая нейропатия, нейропатия зрительного нерва		не применять более 28 дней; контроль тромбоцитов; является ингибитором МАО – не назначать вместе с псевдоэфедрином, адреналином, допамином, ингибиторами обратного захвата серотонина
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	Острая почечная недостаточность; нейротоксичность (нарушение сознания, блокада нейро-мышечного 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
Нитрофураны	Диспепсия, гастралгия, головкружение, головная боль, кожная сыпь, транзиторное повышение трансаминаз	Лекарственный гепатит; нейротоксичность; интерстициальный пневмонит с лихорадкой и эозинофилией; бронхоспазм: гемолитическая анемия		При появлении или усугублении бронхолегочной 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 длительном применении контроль АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубина, тромбоцитов, лейкоцитов

Итраконазол	Тошнота, боли в животе; алопеция; нарушение менструального цикла	Анафилактический шок; сердечная недостаточность; гипокалиемия; острая печеночная недостаточность		Контроль печеночных ферментов, калия
Вориконазол	Лихорадка; периферические отеки; тошнота, рвота, диарея, боли в животе; головная боль; сыпь	Гриппоподобный синдром; гематотоксические реакции; гипокалиемия; гипогликемия; нарушение сознания, депрессия, тревога, тремор; фототоксичность; отек лица; пурпура; нарушение зрения		Контроль общего анализа крови, калия, глюкозы в крови
Позаконазол	Диспепсия, боли в животе, транзиторное повышение трансаминаз и билирубина; нейтропения; лихорадка	Острый гепатит; 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 со многими ЛС
Микафунгин	Тошнота, рвота; головная боль; транзиторное повышение трансаминаз;	Острый лекарственный гепатит; острая почечная недостаточность		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 14. Контроль за нежелательными лекарственными реакциями при применении антимикробных препаратов

Лекарственные средства (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 Б. 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 F, D, C, D, X.

A - Исследования у большого количества беременных не выявили риска для плода

B - 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.

C - 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.

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

X - 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.

Наименование препарата	FDA	Использование при беременности
Антибактериальные лекарственные средства		
Азитромицин	B	Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода
Азлоциллин	–	С осторожностью
Азтреонам	B	С 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	С осторожностью
Бензилпенициллин	B	Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода
Ванкомицин	C	Противопоказано в I триместре беременности. Применение во II–III триместре беременности возможно только по жизненным показаниям.
Гентамицин	C	Только по жизненным показаниям.
Даптомицин	–	Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода

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/ци-ластатин	C	Назначается исключительно по жизненным показаниям
Канамицин	D	Только по жизненным показаниям. Оказывает ототоксическое действие на плод.
Капреомицин	–	Рекомендуют применять лишь в случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск; тератогенен в опытах на животных
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
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	C осторожностью
Орнидазол	-	Противопоказано в I триместре
Офлоксацин	C	Противопоказано (только по жизненным показаниям)
ПАСК	C	Противопоказано. Противоречивые сведения о тератогенном эффекте в эксперименте.
Пефлоксацин	-	Противопоказано
Пиперациллин	B	Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода
Пиперациллин/ тазобактам	-	Строго по показаниям
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.
Сульфаметокса- зол/триметоприм	C	Риск тератогенности (триметоприм активный антагонист фолатов); рекомендуют исключить, либо производить дотацию фолиевой кислоты 5 мг/сутки
Сульфаниламиды (III)	C	Гемолиз и метгемоглобинемия у новорожденного; опасность повышенного риска ядерной желтухи у новорожденных преувеличена
Тейкопланин	-	Не рекомендуется вследствие отсутствия данных
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
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

Цефотаксим	B	Сведения о вредном влиянии отсутствуют.
Цефтазидим	B	Сведения о вредном влиянии отсутствуют.
Цефтобипрол	-	Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода
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	Сведения о вредном влиянии отсутствуют
Вориконазол	D	Противопоказано: есть данные о тератогенном и эмбриотоксическом действии у животных.
Каспофунгин	C	Только по жизненным показаниям, когда ожидаемый эффект терапии у матери превышает потенциальный риск для плода.
Флуконазол	C	Только по жизненным показаниям, когда ожидаемый эффект терапии у матери превышает потенциальный риск для плода.

Список литературы:

Рациональная антимикробная фармакотерапия: Руководство для практикующих врачей / В.П. Яковлев, С.В. Яковлев и др.; Под общ. ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. - М.: Литера, 2003. - С. 971 - 973.
Практическое руководство по антимикробной химиотерапии. Под редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Москва, 2007. - С. 423 - 434.
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>
<http://drugreg.ru>

Раздел 15. Применение антимикробных препаратов у детей

Правила выбора антибактериальных препаратов у пациентов детского возраста в целом строятся на тех же позициях, что и у взрослых пациентов. В тоже время при проведении антибактериальной терапии у детей необходимо учитывать ряд принципиальных особенностей:

1. Многие антибактериальные 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 ципрофлоксацины у пациентов детского возраста с муковисцидозом, а также для лечения и профилактики сибирской язвы). По мнению зарубежных и российских 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 (цефтаролин, дорипенем, тегициклин, даптомицин и других).

2. У многих антибактериальных 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 антибактериальных 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 альбуминам, 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.

3. Доза антибактериальных препаратов у детей (за редким исключением) рассчитывается на вес пациента. При назначении парентеральных антибактериальных препаратов у детей предпочтение отдается внутривенному введению, так как внутримышечное введение болезненно и сопряжено у детей с повышенным риском инъекционных осложнений. Для перорального введения антибактериальных препаратов у детей должны использоваться специальные пероральные формы антибактериальных препаратов - суспензии, диспергированные таблетки, которые могут быть легко проглочены ребенком. Доза антибактериального 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 PRSP дозу амоксициллина рекомендуется увеличить в 2 раза). Режимы дозирования антимикробных препаратов у детей приведены в приложении.

Список литературы:

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.

Оптимальный перечень АМП для больничного формуляра взрослого ЛПУ

Антибиотик и группа авторизации	Лек-форма	Область применения	Примечания
Пенициллины			
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/сульбактам (А или Б)	ПЭ	Инфекции НДП и ВДП; внебольничные абдоминальные инфекции и инфекции малого таза; нозокомиальная пневмония вне ОРИТ; инфекции, вызванные <i>Acinetobacter spp.</i>	
Амоксициллин/клавуланат или Амоксициллин/сульбактам (А или Б)	ПЭ и ПО	Инфекции НДП и ВДП; внебольничные абдоминальные инфекции и инфекции малого таза; нозокомиальная пневмония вне ОРИТ;	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, вкл. инфекционный эндокардит
Пиперациллин/тазобактам (Б)	ПЭ	Нозокомиальные инфекции вне ОРИТ: КиМТ, абдоминальные, бронхолегочные, мочевые; инфекции, вызванные <i>Paeruginosa</i>	По сравнению с цефалоспорином и фторхинолонами применение пиперациллин/тазобактама сопровождается существенно меньшим экологическим ущербом, т.е. меньшим риском селекции полирезистентных бактерий, в частности, БЛРС.
Тикарциллин/клавуланат (Б)	ПЭ	Нозокомиальные инфекции вне ОРИТ: КиМТ, абдоминальные, бронхолегочные	По антимикробной активности уступает пиперациллин/тазобактаму; при наличии последнего включение ТИК/КК в формуляр не целесообразно

Приложение 1.

Оптимальный перечень АМП для больничного формуляра взрослого ЛПУ

Антибиотик и группа авторизации	Лек-форма	Область применения	Примечания
Цефалоспорины			
Цефазолин (А)	ПЭ	Стафилококковые инфекции, чувствительные к оксациллину; периперационная профилактика; инфекционный эндокардит	
Цефалексин (А)	ПО	Нетяжелые стафилококковые инфекции, чувствительные к оксациллину; в качестве средства ступенчатой терапии после применения цефазолина	
Цефуросим (А)	ПЭ	Периперационная профилактика	
Цефуросим аксетил (А)	ПО	Нетяжелые внебольничные инфекции дыхательных путей	Более высокая устойчивость пневмококков (по сравнению с аминопенициллинами) лимитирует эффективное использование
Цефотаксим или Цефтриаксон (А или Б)	ПЭ	Внебольничная пневмония; инфекции мочевыводящих путей; внебольничные абдоминальные инфекции; нозокомиальные инфекции вне ОРИТ; 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 или Цефоперазон (Б или В)	ПЭ	Инфекции, вызванные <i>Paeruginosa</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)

Приложение 1.

Оптимальный перечень АМП для больничного формуляра взрослого ЛПУ

Антибиотик и группа авторизации	Лек-форма	Область применения	Примечания
Цефиксим или цефдиторен (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 респираторных инфекциях
Цефдиторен (Б)	ПО	Внебольничная пневмония; обострение ХОБЛ, риносинусит; в качестве средства ступенчатой терапии после применения цефотаксима или цефтриаксона	
Цефепим (Б)	ПЭ	Нозокомиальные инфекции вне ОРИТ; Инфекции, вызванные <i>Paeruginosa</i>	
Цефоперазон/ сульбактам (В)	ПЭ	Нозокомиальные инфекции в ОРИТ; острый деструктивный панкреатит; инфекции, вызванные <i>Acinetobacter spp.</i>	
Цефтаролин (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>)
Карбапенемы			
Имипенем (В)	ПЭ	Нозокомиальные инфекции в ОРИТ; тяжелый 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 (В)	ПЭ	Нозокомиальные инфекции в ОРИТ; тяжелый сепсис; инфекции, вызванные БЛРС-продуцентами; острый деструктивный панкреатит; нозокомиальные инфекции ЦНС	

Приложение 1.

Оптимальный перечень АМП для больничного формуляра взрослого ЛПУ

Антибиотик и группа авторизации	Лек-форма	Область применения	Примечания
Дорипенем (В)	ПЭ	Нозокомиальная пневмония в ОРИТ; абдоминальные инфекции; тяжелый сепсис; инфекции, вызванные <i>P.aeruginosa</i>	
Эртапенем (В)	ПЭ	Тяжелые внебольничные инфекции: абдоминальные, КиМТ, малого таза, мочевые; нозокомиальные инфекции вне ОРИТ: пневмония, перитонит, инфекция области хирургического вмешательства, послеродовой сепсис; периперационная профилактика при высоком риске послеоперационных осложнений и риске резистентной флоры	Карбапенем 1-й линии при тяжелом сепсисе (внебольничном и нозокомиальном) при отсутствии риска <i>P.aeruginosa</i> (раздел 7.3.)
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
Нетилмицин (Б)	ПЭ	В комбинированной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных <i>Acinetobacter</i> spp.	
Амикацин (Б)	ПЭ	Нозокомиальные инфекции мочевыводящих путей; в комбинированной терапии инфекций, вызванных <i>P.aeruginosa</i>	

Приложение 1.

Оптимальный перечень АМП для больничного формуляра взрослого ЛПУ

Антибиотик и группа авторизации	Лек-форма	Область применения	Примечания
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 достаточности в формуляр целесообразно включить один ПЭ макролид (эритромицин или кларитромицин) и два пероральных макролида (джозамицин 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	
Джозамицин (А)	ПО	Нетяжелая внебольничная пневмония; в схемах эрадикации <i>H.pylori</i>	
Линкозамиды			
Клиндамицин или Линкомицин (А)	ПЭ, ПО	В комбинированной терапии осложненной внебольничной пневмонии; стафилококковые инфекции; инфекции КиМТ, в т.ч. некротические; инфекции костей и суставов	Препараты выбора при MSSA инфекциях у пациентов с анафилактицей на бета-лактамы; в формуляр предпочтительнее включить клиндамицин, обладающий более высокой антистафилококковой активностью

Приложение 1.

Оптимальный перечень АМП для больничного формуляра взрослого ЛПУ

Антибиотик и группа авторизации	Лек-форма	Область применения	Примечания
Гликопептиды и липопептиды			
Ванкомицин (В)	ПЭ	Инфекции, вызванные MRSA, различной локализации; антибиотикассоциированная диарея, вызванная <i>C.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)
Даптомицин (В)	ПЭ	Ангиогенные инфекции, вызванные MRSA, 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 имплантата сустава и кости	
Оксазолидиноны			
Линезолид (В)	ПЭ, ПО	Инфекции, вызванные MRSA, различной локализации (кроме ангиогенных 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;	Риск лекарственного взаимодействия

Приложение 1.

Оптимальный перечень АМП для больничного формуляра взрослого ЛПУ

Антибиотик и группа авторизации	Лек-форма	Область применения	Примечания
Рифамицины			
Рифампин, рифампицин (Б)	ПЭ, ПО	В комбинированной терапии MRSA инфекций (инфекционный эндокардит, менингит, остеомиелит)	Риск лекарственного взаимодействия
Тетрациклины			
Доксициклин (А)	ПЭ, ПО	в комбинированной терапии инфекций малого таза; хламидийные и микоплазменные инфекции	
Глицилциклины			
Тигециклин (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 продуцентами карбапенемаз эффективность в комбинированной терапии выше
Полимиксины			
Колистин (В)	ИН	В комбинированной терапии ИВЛ-ассоциированной пневмонии с риском полирезистентных возбудителей, а также вызванную <i>Acinetobacter</i> spp. и <i>P.aeruginosa</i> , устойчивыми к другим антибиотикам	
Полимиксин В (В)	ПЭ	Нозокомиальные инфекции, вызванные полирезистентными грамотрицательными бактериями, прежде всего вызванную <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 продуцентами карбапенемаз эффективность в комбинированной терапии выше

Приложение 1.

Оптимальный перечень АМП для больничного формуляра взрослого ЛПУ

Антибиотик и группа авторизации	Лек-форма	Область применения	Примечания
Фторхинолоны			
Ципрофлоксацин (Б или В)	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 коллатерального ущерба (селекция полирезистентной <i>P.aeruginosa</i> , MRSA)
Офлоксацин или Пефлоксацин (Б)	ПЭ, ПО	Нозокомиальные инфекции различной локализации вне ОРИТ без риска <i>P.aeruginosa</i> ; инфекции мочевыводящих путей и простатит (Офлоксацин); инфекции желчевыводящих путей (Пефлоксацин)	
Левифлоксацин или Моксифлоксацин (Б или В)	ПЭ, ПО	Тяжелая или осложненная внебольничная пневмония; обострение ХОБЛ; осложненные инфекции мочевыводящих путей и простатит (только Левифлоксацин); Внебольничные осложненные абдоминальные инфекции и инфекции малого таза; внебольничные осложненные инфекции КиМТ; нозокомиальная пневмония (только левифлоксацин)	Природная активность этих антибиотиков примерно одинаковая, с позиций минимальной достаточности в Формуляр целесообразно включить левифлоксацин, имеющий более широкий круг показаний для применения
Нитроимидазолы			
Метронидазол (А)	ПЭ, ПО	В комбинированной терапии смешанных аэробно-анаэробных инфекций (абдоминальные, малого таза, некротических мягких тканей, ЦНС); антибиотикассоциированная диарея, вызванная <i>C.difficile</i> ; инфекции печени и желчевыводящих путей, вызванные лямблиями и амебами	

Приложение 1.

Оптимальный перечень АМП для больничного формуляра взрослого ЛПУ

Антибиотик и группа авторизации	Лек-форма	Область применения	Примечания
Нитрофураны			
Нитрофурантоин 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 формуляр предпочтительнее включит 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.	
Фосфомицин (В)	ПЭ	Инфекции, вызванные полирезистентными грамотрицательными бактериями, устойчивыми к другим АМП (в комбинированной терапии)	
Мупируцин (В)	Местно	Назальная мазь для эрадикации носителей MRSA у медперсонала или у пациентов перед оперативным лечением	
Антифунгальные средства – Азолы			
Флуконазол (Б)	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	
Позаконазол	ПО	Профилактика инвазивных грибковых инфекций в группе риска; кандидоз пищевода и полости рта; аспергиллез; зигомикоз и др. инвазивные микозы	Риск лекарственного взаимодействия
Итраконазол (В)	ПО (рас-твор)	В качестве средства ступенчатой терапии для завершения полного курса лечения аспергиллеза после применения вориконазола	

Приложение 1.

Оптимальный перечень АМП для больничного формуляра взрослого ЛПУ

Антибиотик и группа авторизации	Лек-форма	Область применения	Примечания
Антифунгальные средства – Эхинокандины			
Анидулафунгин 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>C.crusei</i>	Выбор эхинокандина для стационара определяется профилем лечебного учреждения
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	
Ацикловир (Б или В)	ПЭ, местно	Инфекция, вызванная вирусами герпесами, 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

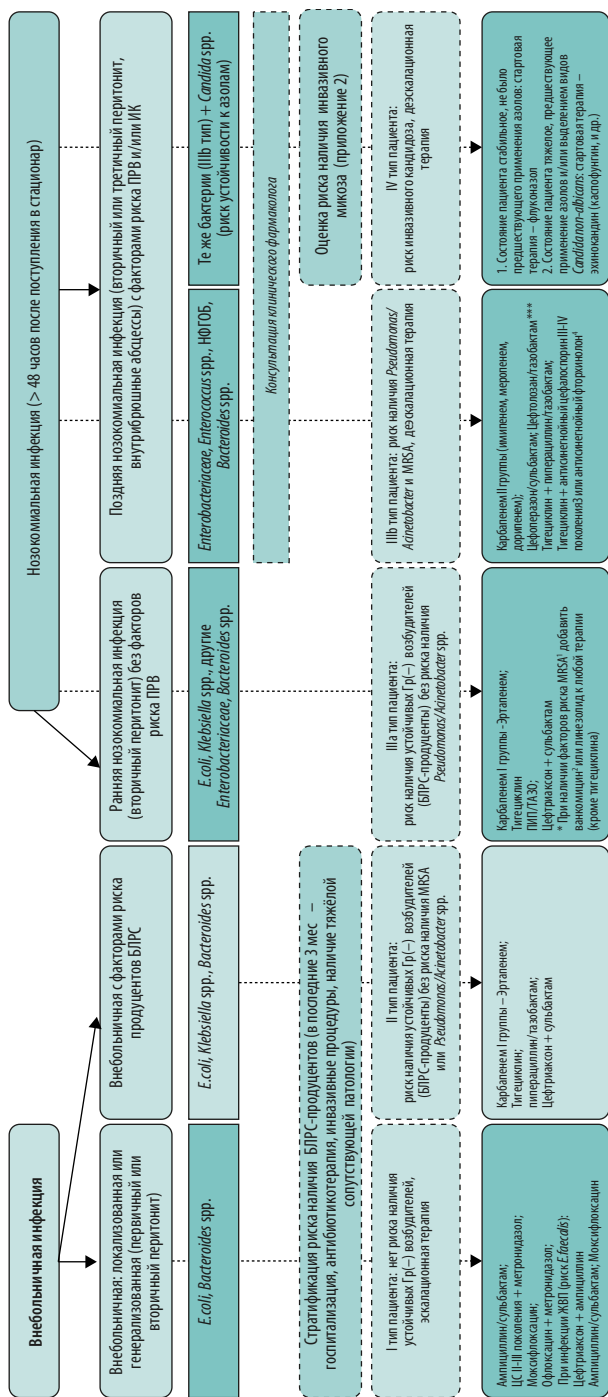
Обозначения: ПЭ – парентеральная лекформа; ПО – пероральная лекформа; ИН – ингаляционная лекформа

Приложение 2. Стратификация госпитализированных пациентов с инфекцией с учетом риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза

Тип пациента	Тип I	Тип II	Тип IIIa	Тип IIIb	Тип IV
Характер инфекции	Внебольничная	Внебольничная с факторами риска продуцентов БЛРС	Нозокомиальная без факторов риска ПРВ	Нозокомиальная с факторами риска ПРВ	Нозокомиальная с факторами риска ИК
Обращение за медицинской помощью или госпитализация	Не было обращений за медицинской помощью в последние 3 месяца	Обращение за медицинской помощью (дневной стационар поликлиники, гемодиализ, нахождения в учреждениях длительного ухода) или госпитализация в последние 3 месяца	Длительность нахождения в стационаре ≤ 7 дней (вне ОРИТ), отсутствие оперативных вмешательств,	Длительность нахождения в стационаре > 7 дней (в ОРИТ > 3 дней) или инфекция, возникшая после оперативных вмешательств	Пациенты III типа с лихорадкой > 38,0°C более 6 дней, сохраняющейся на фоне адекватной антибактериальной терапии и санировавшим очагом инфекции при наличии следующих факторов: 1. Распространенная (2 и более локусов) колонизация <i>Candida spp.</i> 2. Наличие двух и более факторов риска инвазивного кандидоза: – в/в катетер; – лапаротомия; – полное парентеральное питание; – применение глюкокортикоидов или иммуносуппрессантов
Терапия антибиотиками > 1 суток	Не было АБТ в течение последних 90 дней	Предшествующая АБТ (в последние 90 дней)	Не получал АБТ или антибактериальную профилактику более 24 часов	Предшествующая антибактериальная терапия	
Характеристика пациента	Пациенты без тяжелой сопутствующей патологии	Тяжелая сопутствующая патология (ХПН, цирроз печени, сахарный диабет, алкогольная висцеропатия, наркомания, ВИЧ)	Любые пациенты	Тяжелое течение основного заболевания или наличие тяжелой ко-морбидности	
Дополнительные факторы риска ПРВ	Нет	Поездка за границу в регион с высоким уровнем ПРВ	Нет	Факторы риска MRSA, <i>P.aeruginosa</i>	Предшествующая терапия/профилактика азолами
Вероятные полирезистентные возбудители или грибы <i>Candida</i>	Нет	Энтеробактерии – продуценты БЛРС	Энтеробактерии – продуценты БЛРС	Энтеробактерии – продуценты БЛРС; MRSA; НГОБ	Те же бактерии (IIIb тип) + <i>Candida spp.</i>

Обозначения: БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра; ПРВ – полирезистентные возбудители; ИК – инвазивный кандидоз; MRSA – метциллинорезистентный *Staphylococcus aureus*; НГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*)

Приложение 4. Эмпирический выбор антимикробной терапии у пациентов с абдоминальной инфекцией с учётом стратификации риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза



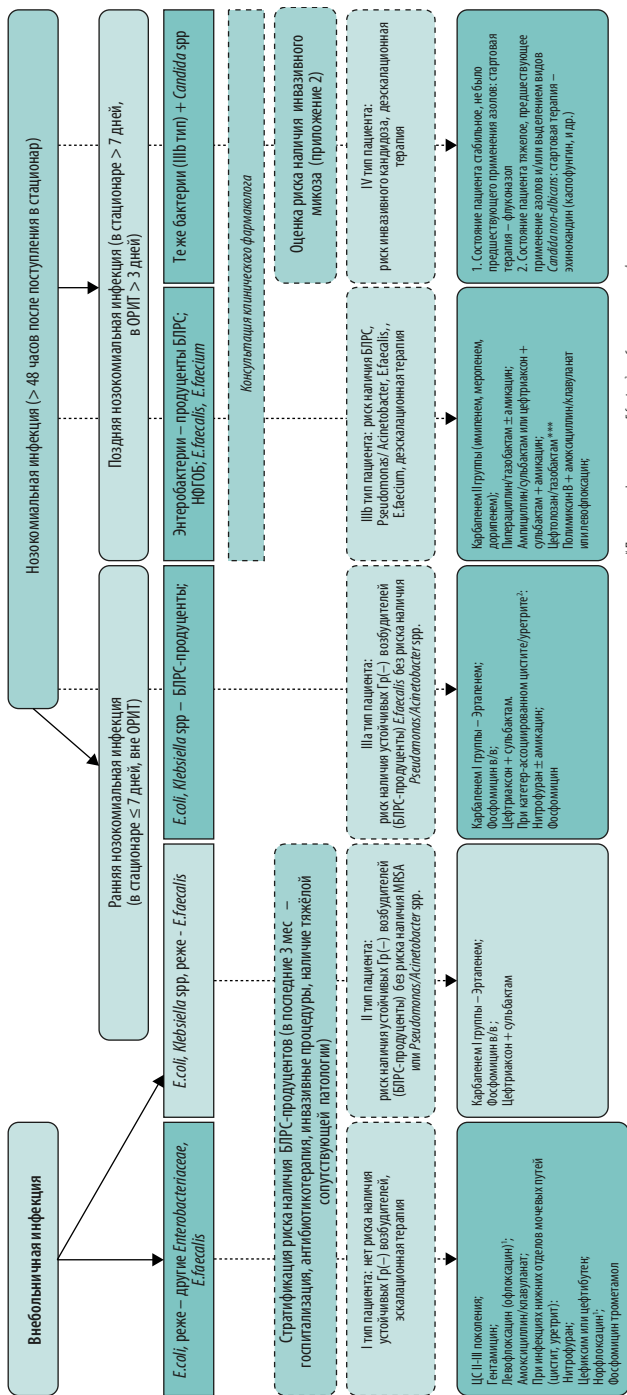
* При наличии факторов риска MRSA или *E. faecalis* – добавлять линезолид или ванкомицин к любой терапии (кроме тигецилина)
** При наличии факторов риска карбапенем-резистентных энтеробактерий – проводить комбинационную терапию карбапенемом I группы в максимальной дозе, линезолидом и полимиксином В (лигаминазолом).
*** Препарат не зарегистрирован в РФ (омидазон, регистрант в США)

факторы риска ИК (предшествующее применение азолов, риск; секвестрационный пациент или пациент после трансплантации органа, длительноя находка в отделении, педиатрия и др.)
1. При наличии одного из факторов риска ИК следует проводить профилактику ИК.
2. Факторы риска карбапенем-устойчивых энтеробактерий, предшествующая терапия карбапенемами; высокий

3. Цефтриаксим, цефепим.
4. Левоефлоксацин, ципрофлоксацин.
5. Факторы риска: Слабость. Предшествующее применение цефалоспоринов, респираторных, внутрибрюшных антибиотиков.
6. Распространённость ванкомицинрезистентных энтеростоксов (VRE) в России не изучена, следует учитывать МПК > 1 мкг/мл.

Обозначение: БПРС – без алактамии расширенного спектра; ПРВ – полирезистентные возбудители; ИК – инвазивный кандидоз; MRSA – метциллинрезистентный золотистый стафилококк; Bacteroides – бактероиды; NOG – неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Resistans/Acetylase* spp., *Acetivibacter* spp.)

Приложение 5. Эмпирический выбор антимикробной терапии у пациентов с инфекцией мочевыводящих путей с учётом стратификации риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза



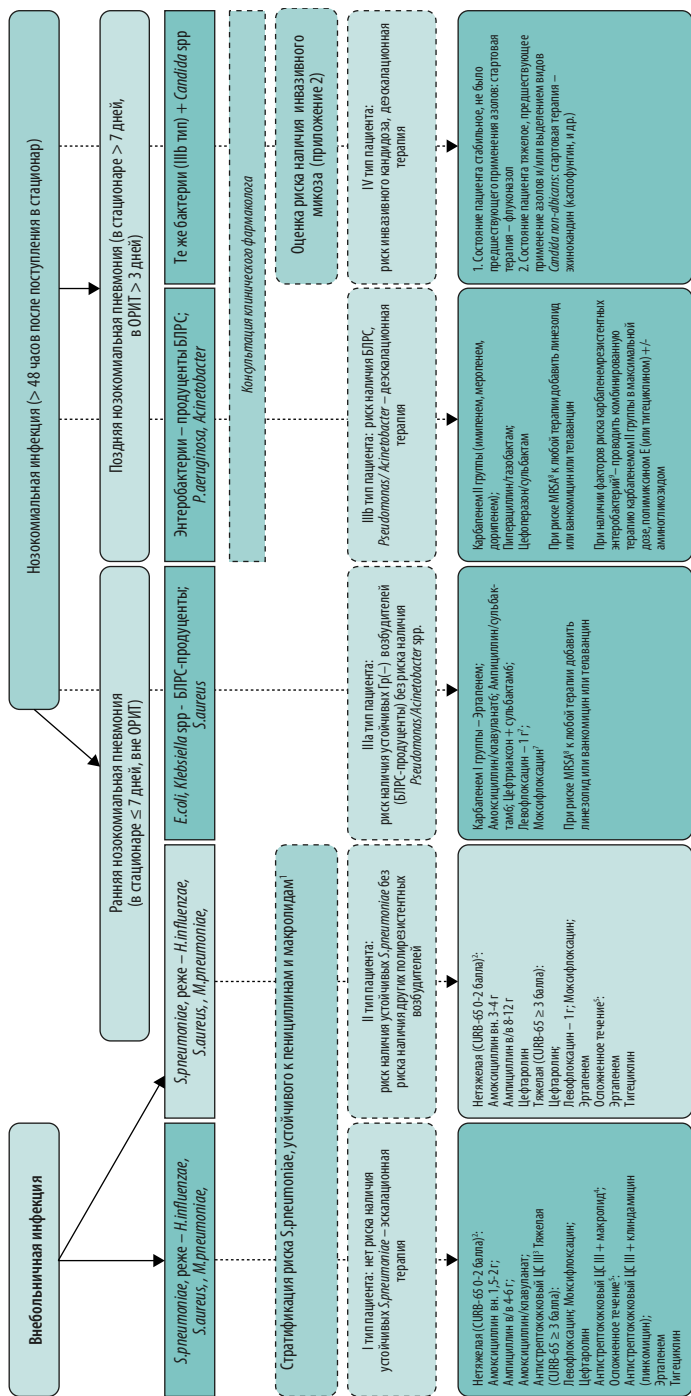
* При наличии факторов риска *E. faecium* – добавлять ванкомицин⁴
 ** При наличии факторов риска карбапенемрезистентных энтеробактерий – проводить комбинированную терапию карбапенемом II группы в максимальном дозе, полимиксидом В (или тигециклином) и формидиномом В 665 (или ванкомицином)
 *** Препарат не зарегистрирован в РФ (индивидуальная регистрация в 2016 г.)

1. Состояние пациента стабилизируется, не было предшествующего применения ванко, стартовая доза 100 мг каждые 12 часов.
 2. Состояние пациента тяжелое, предшествующее применение ванко в 1 или выделенных видов *Stenotrophomonas*: стартовая терапия – энтерофурил, (гастрофурил, и др.)

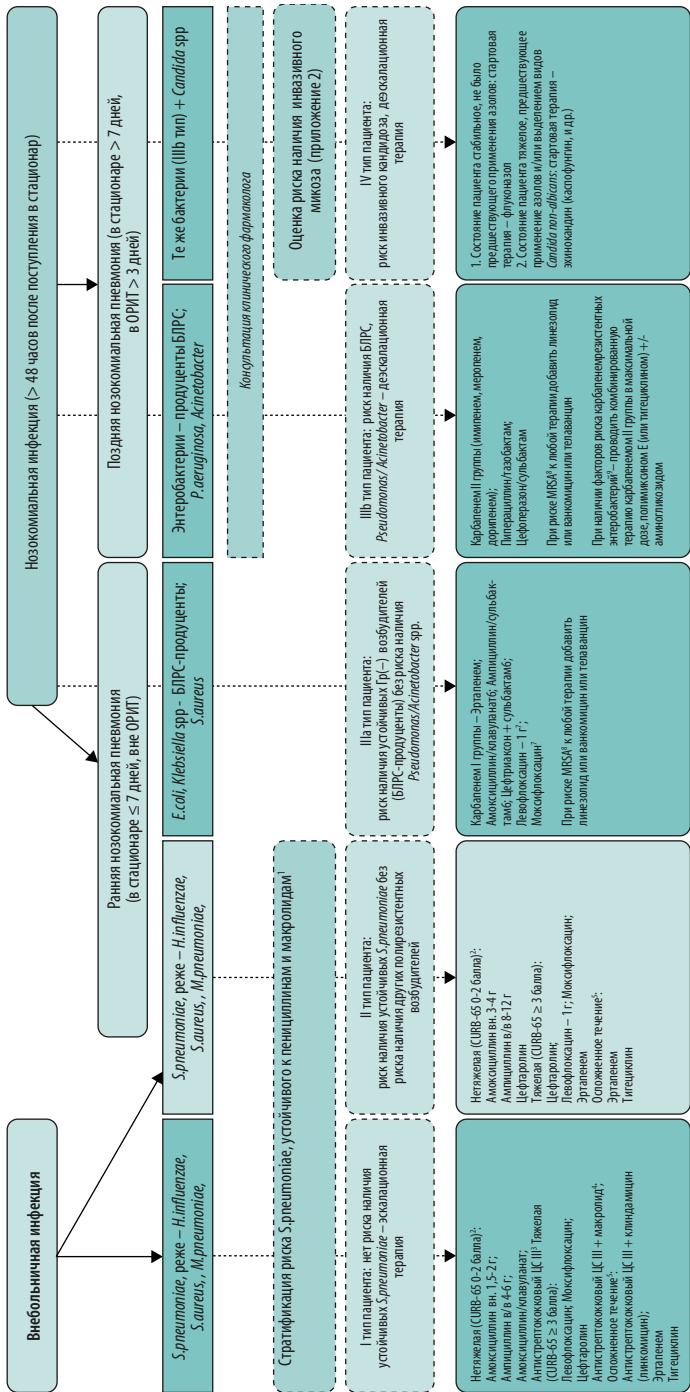
При наличии факторов риска *E. faecium* – добавлять ванкомицин⁴
 ** При наличии факторов риска карбапенемрезистентных энтеробактерий – проводить комбинированную терапию карбапенемом II группы в максимальном дозе, полимиксидом В (или тигециклином) и формидиномом В 665 (или ванкомицином)
 *** Препарат не зарегистрирован в РФ (индивидуальная регистрация в 2016 г.)

1. Фторированные можно применять в регионах РФ, в которых имеются данные, что устойчивость диалателовой *E. coli* не превышает 20% (по данным эпидемиологических исследований, проведенных в регионах Российской Федерации в 2010-2015 гг.).
 2. Антибиотики показаны только при наличии симптомов инфекции, рено мочевыводящая система катетер; при появлении СДР – парентеральная антибактериальная терапия
 3. Предшествующее применение цефалоспоринов;
 4. Разрешено смешивать внутривенно с другими антибиотиками.
 5. При наличии факторов риска энтерококков (VRE) в России не изучены, следует учитывать факторы риска VRE (предшествующее применение мочевыводящих путей).

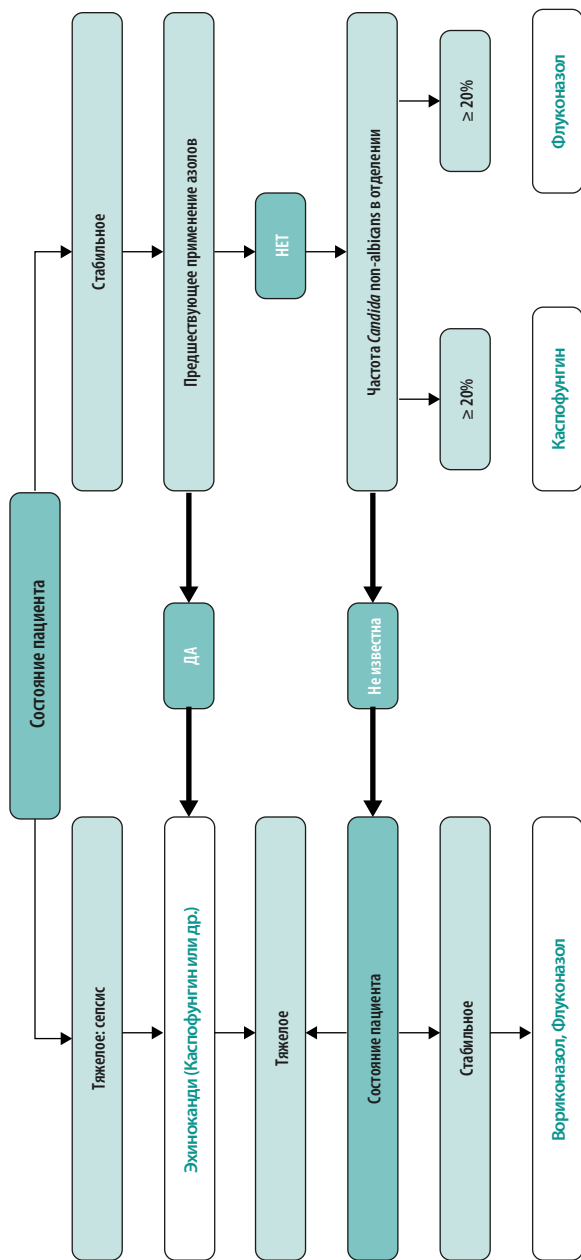
Приложение 6. Эмпирический выбор антимикробной терапии у пациентов с пневмонией с учётом стратификации риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза



Приложение 6. Эмпирический выбор антимикробной терапии у пациентов с пневмонией с учётом стратификации риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза



Приложение 7.
7.1. Алгоритм лечения пациента с лихорадкой и высоким риском инвазивного кандидоза



Приложение 8.

Дозирование антимикробных препаратов у взрослых

Дозы внутривенных антибиотиков при нормальной функции почек для эмпирической и целенаправленной терапии сепсиса

Пенициллины	
Ампициллин	2 г 4–6 раз в сутки
Оксациллин	2 г 4–6 раз в сутки
Цефалоспорины без антисептической активности	
Цефазолин	2 г 3–4 раза в сутки
Цефотаксим	2 г 3–4 раза в сутки ¹ (до 12 г/сут при инфекциях ЦНС)
Цефтриаксон	2 г 1–2 раза в сутки ¹
Цефалоспорины III–IV поколения с антисептической активностью	
Цефепим	2 г 2–3 раза в сутки ²
Цефтазидим	2 г 3 раза в сутки
Цефалоспорины с анти-MRSA активностью	
Цефтаролин	0,6 г 2 раза в сутки
Карбапенемы	
Меропенем	1–2 г 3–4 раза в сутки (3-х часовая инфузия) ³
Имипенем	1 г 3–4 раза в сутки ³
Дорипенем	0,5–1 г 3 раза в сутки (4-х часовая инфузия) ³
Эртапенем	1 г 1 раз в сутки
Комбинации β-лактамов с ингибиторами β-лактамаз	
Амоксициллин/клавуланат	1,2 г 3–4 раза в сутки
Ампициллин/сульбактам	3 г 3–4 раза в сутки
Пиперациллин/тазобактам	4,5 г 3–4 раза в сутки
Цефтриаксон/сульбактам	1,5–3 г 2 раза в сутки
Цефоперазон/сульбактам	4 г 2 раза в сутки
Аминогликозиды	
Амикацин	15 мг/кг 1 раз в сутки ⁴
Гентамицин	5–7 мг/кг 1 раз в сутки ⁴
Линкозамиды	
Клиндамицин	600 мг 3–4 раза в сутки
Линкомицин	600 мг 3–4 раза в сутки
Фторхинолоны без антисептической активности	
Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в сутки
Офлоксацин	400 мг 2 раза в сутки

Продолжение приложения 8.

Фторхинолоны с антисегнетной активностью	
Левифлоксацин ⁵	500 мг 1-2 раза в сутки или 1 г 1 раз в сутки
Цифрофлоксацин	600 мг 2 раза в сутки или 400 мг 2-3 раза в сутки
Препараты, активные в отношении MRSA	
Ванкомицин	1 г 2 раза в сутки ⁶
Даптомидин	4-6 мг/кг 1 раз в сутки ⁷
Линезолид	600 мг 2 раза в сутки
Телаванцин	10 мг/кг 1 раз в сутки ⁸
Препараты других классов	
Тигециклин	100 мг в первый день, затем 50 мг 2 раза в сутки
Полимиксин В	1-1,25 мг/кг 2 раза в сутки или 10000-12500 МЕ/кг 2 раза в сутки ⁹
Колестиметат натрия (колистин, полимиксин Е)	2-3 млн МЕ (160-240 мг) 2 раза в сутки ¹⁰
Фосфомидин	3-4 г 2-3 раза в сутки
Ко-тримоксазол	15 мг/кг в сутки по триметропиму в 2-3 введения
Метронидазол	500 мг 3-4 раза в сутки
Рифампидин	300-450 мг 2 раза в сутки
Противогрибковые препараты	
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 г – 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 г – 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	150 мг 1 раз в сутки
Флуконазол	400-800 мг 1 раз в сутки

¹ При стафилококковых инфекциях (MSSA) требуются максимальные дозы. ² На основании фармакодинамического моделирования наиболее надежный эффект прогнозируется при суточной дозе 6 г. ³ В случае Enterobacteriaceae эффективен в дозе 1,5-3 г/сут, в случае ферментирующих микроорганизмов и продуцентов карбапенемаз доза должна быть выше – 4-6 г/сут (дорипенем – 3 г/сут). ⁴ Остаточные концентрации гентамицина и амикацина должны быть, соответственно, <1 мкг/мл и <4-5 мкг/мл. ⁵ В случае P.aeruginosa суточная доза должна быть 1 г. ⁶ Остаточные концентрации ванкомицина должны быть 15-20 мкг/мл; в случае 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). ⁷ 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 при увеличении суточной дозы до 8 или 10 мг/кг, однако такой режим дозирования не указан в инструкции по медицинскому применению. ⁸ Телаванцин не должен применяться при острой почечной недостаточности и клиренсе креатинина < 50 мл/мин. ⁹ 60-90 мин инфузия. ¹⁰ Ингаляционно с помощью небулайзера, не разрешен для в/в введения; применяется только при инфекциях нижних дыхательных путей.

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
Пенициллины				
Феноксиметил-пенициллин	Таблетки, суспензия, сироп	10-30 мг/кг	4-6 раза	
Оксациллин	Таблетки	3-6 лет – 2 г >6 лет – 3-8 г	4-6 раз	
Амоксициллин	Таблетки диспергируемые, таблетки, капсулы, суспензия	20-90 мг/кг	2-3 раза	
Амоксициллин/клавуланат	Таблетки диспергируемые, таблетки, суспензия	20-90 мг/кг (по амоксициллину)		
Амоксициллин/сульбактам	Таблетки, суспензия			
Сультамициллин	Таблетки, суспензия	25-50 мг/кг	2 раза	
Цефалоспорины				
Цефалексин	Капсулы, таблетки, суспензия	25-100 мг/кг	2-6 раз	
Цефуроксим аксетил	Таблетки, суспензия	20-30 мг/кг (не более 500 мг)	2 раза	Противопоказан детям до 3 мес.
Цефаклор	Капсулы, суспензия	20-40 мг/кг (не более 1500 мг)	2-3 раза	
Цефиксим	Таблетки диспергируемые, капсулы, суспензия	8 мг/кг	1-2 раза	
Цефтибутен	Капсулы, суспензия	9 мг/кг (не более 400 мг)	1-2 раза	Противопоказан детям до 6 мес.
Цефдиторен	Таблетки	200-400 мг	2 раза	Противопоказан детям до 12 лет
Макролиды				
Азитромицин	Капсулы, таблетки, суспензия	10-20 мг/кг	1 раз	Противопоказан детям до 6 мес.
Джозамицин	Таблетки диспергируемые, таблетки	40-50 мг/кг	2-3 раза	Противопоказан детям с массой тела менее 10 кг.

Продолжение приложения 9.

Кларитромицин	Таблетки, суспензия	15 мг/кг (не более 500 мг)	1-2 раза (1 раз в сутки - только таблетки пролонгированного действия).	
Мидекамицин	Таблетки, суспензия	20-50 мг/кг	2-3 раза	
Рокситромицин	Таблетки диспергируемые, таблетки, капсулы	5-8 мг/кг (не более 300 мг)	2 раза	
Спирамицин	Таблетки	150000-300000 МЕ/кг	2-3 раза	Противопоказан детям до 3 лет (в форме таблеток).
Эритромицин	Таблетки	20-50 мг/кг	2-4 раза	
Линкозамиды				
Линкомицин	Капсулы	30-60 мг/кг	2-3 раза	Противопоказан детям до 2 лет.
Клиндамицин	Капсулы	8-25 мг/кг	3-4 раза	
Тетрациклины				
Тетрациклин	Таблетки	25-50 мг/кг	2-4 раза	Противопоказан детям до 8 лет
Доксициклин	Таблетки диспергируемые, таблетки, капсулы	4 мг/кг или 4мг/кг в 1й день, затем 2 мг/кг	1-2 раза	Противопоказан детям до 8 лет
Гликопептиды				
Ванкомицин	Раствор для инфузий	40 мг/кг	3-4 раза	
Оксазолидиноны				
Линезолид	Таблетки, суспензия	30 мг/кг	3 раза	
Фениколы				
Хлорамфеникол	Таблетки	50 мг/кг	2-4 раза	Противопоказан детям до 2 лет
Рифамицины				
Рифампицин	Капсулы	10-20 мг/кг	2-3 раза	
Рифаксимин	Таблетки, суспензия	800-1200 мг	3-4 раза	Противопоказан детям до 12 лет

Продолжение приложения 9.

Хинолоны				
Налидиксовая кислота	Таблетки, капсулы	Вначале 60 мг/кг, затем 30 мг/кг	3-4 раза	Противопоказан детям до 2 лет
Пипемидовая кислота	Капсулы	800 мг	2 раза	Противопоказан до 15 лет, не рекомендуется в педиатрии
Ципрофлоксацин	Таблетки	30-40 мг/кг	2 раза	В России у детей до 18 лет применяется только по отдельным показаниям
Норфлоксацин	Таблетки	15 мг/кг	2 раза	В России противопоказан детям до 18 лет. В зарубежных руководствах допускается применение у детей.
Офлоксацин	Таблетки	15 мг/кг	2 раза	В России противопоказан детям до 18 лет. В зарубежных руководствах допускается применение у детей.
Пефлоксацин	Таблетки	15-20 мг/кг	2 раза	В России противопоказан детям до 18 лет. В зарубежных руководствах допускается применение у детей.
Левифлоксацин	Таблетки Суспензия (в России не зарегистрирована)	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	7,5-10 мг/кг	1 раз	Противопоказан детям до 18 лет. В зарубежных руководствах допускается применение у детей.

Продолжение приложения 9.

Нитрофураны				
Нитрофурантоин	Таблетки Суспензия (в России не зарегистрирована)	> 6 лет – 200 мг	4 раза	
Нифурател	Таблетки	10-60 мг/кг	2-3 раза	
Нифуроксазид	Таблетки Капсулы Суспензия	220-660 мг	2-3 раза	Противопоказан детям до 1 месяца
Фуразолидон	Таблетки	10 мг/кг	3-4 раза	Противопоказан детям до 1 года
Фуразидин	Таблетки	75-150 мг (до 5 мг/кг)	3 раза	Противопоказан детям до 1 года
Нитроимидазолы				
Метронидазол	Таблетки	20-40 мг/кг	2-4 раза	
Орнидазол	Таблетки	25-40 мг/кг	1 раз	Противопоказан детям до 3 лет
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
Сульфаниламиды				
Триметаприм/сульфаметаксозол	Таблетки Суспензия	36-120 мг/кг	2-4 раза	Противопоказан детям до 6 недель
Прочие антибактериальные препараты				
Фосфомицин	Раствор для приема внутрь	2 г	1 раз	Противопоказан детям до 5 лет
Фузидовая кислота	Таблетки	3-4 года – 40-60 мг/кг, после 4 лет – 20-40 мг/кг	3 раза	Противопоказан детям до 3 лет

Дозы и режим применения парентеральных антибактериальных препаратов у детей

МНН	Лекарственные формы	Суточная доза	Кратность приема в сутки	Возрастные ограничения
Пенициллины				
Бензил-пенициллин	В/в, в/м	100000-500000 Ед/кг	4-6 раз	
Бензатин бензилпенициллин	В/м	600000-1200000 МЕ, Новорожденные – 50000 МЕ/кг	1 раз в 1-4 недели	

Продолжение приложения 9.

Бензил-пенициллин прокаин/ бензатин бензил-пенициллин	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	
Бензил-пенициллин/ бензил-пенициллин прокаин/ бензатин бензил-пенициллин	В/м	300000-1800000 Ед	1 раз в сутки, по схеме	
Ампициллин	В/в, в/м	100-200 мг/кг	4 раза	
Оксациллин	В/в, в/м	До 1 мес – 20-40 мг/кг, 1-3 мес – 60-80 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	До 3 мес – 60 мг/кг (вес < 4 кг) или 90 мг/кг (вес > 4 кг), после 3 мес – 90-120 мг/кг (не более 4800 мг)	3-4 раза (до 3 мес – 2-3 раза)	
Амоксициллин/ сульбактам	В/в, в/м	До 2 лет – 40-60 мг/кг, 2-6 лет – 750 мг, 6-12 лет – 1,5 г, После 12 лет – 2-3 г	2-3 раза	
Ампициллин/ сультактам	В/в, в/м	150 мг/кг	3-4 раза	
Пиперациллин/ тазобактам	В/в	90-112,5 мг/кг	3-4 раза	Противопоказан детям до 2 лет
Тикарциллин/ 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
Цефалоспорины				
Цефазолин	В/в, в/м	20-100 мг/кг	3-4 раза	Противопоказан детям до 1 мес
Цефуроксим	В/в, в/м	30-100 мг/кг	3 раза	

Продолжение приложения 9.

Цефокситин	В/в, в/м	30-40 мг/кг	3-4 раза, новорожденным в 1 неделю жизни – 2 раза	
Цефотаксим	В/в, в/м	50-100 мг/кг	3-4 раза	
Цефтриаксон	В/в, в/м	20-80 мг/кг	1-2 раза	
Цефтазидим	В/в, в/м	30-150 мг/кг (не более 6 г), до 2 мес - 25-60 мг/кг	2-3 раза	
Цефоперазон	В/в, в/м	50-200 мг/кг	2-3 раза	
Цефтриаксон/ сульбактам	В/в, в/м	20-80 мг/кг (по цефтриаксону)	1-2 раза	
Цефоперазон/ сульбактам	В/в, в/м	40-160 мг/кг	2-4 раза (до 1 мес – 2 раза)	
Цефепим	В/в, в/м	100-150 мг/кг	2-3 раза	Не рекомендуется у детей до 2 мес
Цефтаролин	В/в	До 6 мес – 24 мг/кг, после 6 мес – 36 мг/кг, при массе тела более 33 кг – 400 мг*	3 раза	В России противопоказан детям до 18 лет. В зарубежных исследованиях использовался у детей.
Карбапенемы				
Имипенем	В/в, в/м	В/в - 60 мг/кг, в/м – 1-1,5 г	В/в - 4 раза, в/м – 2 раза	Противопоказан детям до 3 мес, форма для в/м – до 12 лет
Меропенем	В/в	30-60 мг/кг	3 раза	Противопоказан детям до 3 мес
Эртапенем	В/в, в/м	30 мг/кг (не более 1 г)	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	До 2-х лет 90-120 мг/кг, после 2-х лет 150-200 мг/кг	3-4 раза в сутки	

Продолжение приложения 9.

Аминогликозиды				
Амикацин	В/в, в/м	10-20 мг/кг	1-2 раза	
Гентамицин	В/в, в/м	3-5 мг/кг	1-2 раза	
Нетилмицин	В/в, в/м	4-6,5 мг/кг	1-2 раза	
Тобрамицин	В/в, в/м	3-5 мг/кг	1-2 раза	
Канамицин	В/в, в/м	15 мг/кг	1-3 раза	
Стрептомицин	В/м	До 3-х месяцев - 10 мг/кг, 3-6 месяцев 15 - мг/кг, 6 месяцев-2 года – 20 мг/кг, после 2-х лет 15-20 мг/кг, до 13 лет – не более 500 мг/сут, после 13 лет не более 1гр./сут	1-2 раза	
Макролиды				
Азитромицин	В/в	10 мг/кг (не более 500 мг)*	1 раз	Противопоказан детям до 16 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	
Тетрациклины				
Доксициклин	В/в	2-4 мг/кг	1-2 раза	Противопоказан детям до 8 лет
Линкозамиды				
Линкомицин	В/в, в/м	10-20 мг/кг	3 раза	
Клиндамицин	В/в, в/м	20-40 мг/кг	3-4 раза	Противопоказан детям до 3 лет
Гликопептиды				
Ванкомицин	Раствор для инфузий	40 мг/кг	4 раза	

Гликопептиды				
Ванкомицин	В/в	40 мг/кг	4 раза	
Рифамицины				
Рифампицин	Капсулы	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
Тиамфеникол (тиамфеникола глицинат аце- тилцистеинат)	В/м	Новорожден- ные – 25 мг/кг, 1 мес - 3 года – 250-500 мг, 3-7 лет – 500 мг – 1 г, 7-12 лет – 750 мг – 1,5 г, 13-15 лет – 1-2 г, 16-18 лет – 1-3 г	2-3 раза	
Глицилциклины				
Тигециклин	В/в	8-11 лет – 2,4 мг/кг, 12-17 лет – 100 мг*	2 раза	В России раз- решен у детей старше 8 лет.
Липопептиды				
Даптомицин	В/в	5-10 мг/кг*	1 раз	В России противо- показан детям до 18 лет. В зарубеж- ных руководствах допускается применение у детей.
Фторхинолоны				
Ципрофлоксацин	В/в	20-30 мг/кг (не более 1200 мг)	2 раза	Противопоказан детям до 18 лет (разрешен для больных муковис- цидозом)

Пефлоксацин	В/в	15-20 мг/кг	2 раза	В России противопоказан детям до 18 лет. В зарубежных руководствах допускается применение у детей.
Офлоксацин	В/в	15 мг/кг*	2 раза	Противопоказан детям до 18 лет. В зарубежных руководствах допускается применение у детей.
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	Противопоказан детям до 18 лет. В зарубежных руководствах допускается применение у детей.
Нитроимидазолы				
Метронидазол	В/в	22,5 мг/кг	3 раза	
Сульфаниламиды				
Триметаприм/ сульфаметаксозол	В/в	36-120 мг/кг	2-4 раза	
Прочие антибактериальные препараты				
Фосфомицин	В/в, в/м	200-400 мг/кг	3 раза	
Фузидовая кислота	В/в	18-21 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

Подписано в печать 10.11.2016 г. Формат 60x90 ¹/₁₆
Бумага мелованная . Печать офсетная.
Тираж 220 экз. Заказ № 1470.

Отпечатано в ООО «Типография ГАРТ».
105082, г. Москва,
ул. Большая Почтовая, 12.

ISBN 978-5-9905407-7-4



9 785990 540774