

А. З. ЦИСЫК

**КРАТКИЙ ЭТИМОЛОГИЧЕСКИЙ
СЛОВАРЬ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ТЕРМИНОВ,
ОБОЗНАЧАЮЩИХ КЛАССЫ, ГРУППЫ И
ПОДГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ**

Минск БГМУ 2015

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

И. О. СТОМА, И. А. КАРПОВ, Ю. Л. ГОРБИЧ

**АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ
ИНФЕКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ
С НЕЙТРОПЕНИЕЙ**

Минск БГМУ 2015

БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

И. О. Стома, И. А. Карпов, Ю. Л. Горбич

**АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ
ИНФЕКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ
С НЕЙТРОПЕНИЕЙ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2015

УДК 616.155.394.5-085.281(075.8)
ББК 55.14 я73
С81

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 18.02.2015 г., протокол № 6

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., зам. гл. врача по лечеб. работе УЗ «9-я
городская клиническая больница» г. Минска А. Л. Усс; канд. мед. наук, зам. гл. врача
по мед. части УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска
С. О. Вельгин

Стома, И. О.

С81 Антибактериальная терапия инфекций у пациентов с нейтропенией : учеб.-
метод. пособие / И. О. Стома, И. А. Карпов, Ю. Л. Горбич. – Минск : БГМУ,
2015. – 30 с.

ISBN 978-985-567-287-7.

Описываются особенности этиологии, клинические характеристики и факторы риска бактериальных инфекций у иммунокомпрометированных пациентов с нейтропенией на фоне химиотерапевтического лечения онкологических, гематологических заболеваний, при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Предложен алгоритм антибактериальной терапии и профилактики для данной категории пациентов.

Предназначено для студентов 4–6-го курсов лечебного, педиатрического и медико-профилактического факультетов.

УДК 616.155.394.5-085.281(075.8)

ББК 55.14 я73

ISBN 978-985-567-287-7

© Стома И. О., Карпов И. А., Горбич Ю. Л., 2015
© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2015

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Темы занятий: «Сепсис. Внутрибольничная инфекция».

Общее время занятий: 9 ч.

В связи с увеличением числа выполняемых в Республике Беларусь трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток и солидных органов, а также интенсификацией режимов химиотерапии при лечении онкологических и гематологических заболеваний, увеличивается число пациентов с резко сниженным уровнем нейтрофилов в периферической крови. В настоящее время таким пациентам оказывается медицинская помощь не только в специализированных отделениях стационаров, но и в учреждениях здравоохранения амбулаторно-поликлинического звена, в приемных отделениях многопрофильных больниц, отделениях интенсивной терапии и реанимации. Инфекции являются одной из основных причин заболеваемости и летальности среди пациентов с нейтропенией. Бактериальные инфекции кровотока регистрируются у 20–25 % пациентов с нейтропенией. Летальность при неадекватной антибактериальной терапии у таких пациентов составляет 50 % и более, в то время как при адекватной антибактериальной терапии — менее 12 %.

Лечение инфекций у глубоко иммунокомпрометированных пациентов является нелегкой задачей для клинициста. Клинические особенности внутрибольничной инфекции у данной категории пациентов, высокая скорость развития септического шока, а также слабо выраженные клинические и лабораторные проявления инфекции часто являются причинами неудач во врачебной практике. Отдельной проблемой является сложность дозирования антибактериальных препаратов у пациентов на фоне химиотерапии вследствие изменений фармакокинетических параметров и потенциального лекарственного взаимодействия. Учитывая высокую стоимость лечения основного заболевания, проведения химиотерапии и процедуры трансплантации, знание принципов лечения глубоко иммунокомпрометированных пациентов с нейтропенией является экономически обоснованным и актуальным для врачей многих специальностей: гематологов, онкологов, инфекционистов, клинических фармакологов, анестезиологов-реаниматологов.

Цель занятия: усвоить теоретические и практические основы антибактериальной терапии и профилактики инфекций у глубоко иммунокомпрометированных пациентов.

Задачи занятия:

1. Изучить:

- терминологию септических состояний и инфекционных осложнений у иммунокомпрометированных пациентов;
- этиологию инфекций у пациентов с нейтропенией;

- особенности клинических проявлений инфекций у иммунокомпрометированных пациентов;
- стратегии назначения эмпирической антибактериальной терапии;
- принципы этиотропной терапии инфекций у пациентов с нейтропенией;
- стратегии антибактериальной профилактики у иммунокомпрометированных пациентов.

2. Ознакомиться с современными международными подходами к лечению и профилактике бактериальных инфекций при лечении онкологических, гематологических заболеваний, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

3. Научиться:

- определять группу риска развития внутрибольничной инфекции у пациентов на фоне химиотерапевтического лечения, исходя из анамнестических, клинических и эпидемиологических предикторов;
- выставлять клинический диагноз иммунокомпрометированным пациентам на основании современной классификации и знания терминологии;
- определять предпочтительный режим антибактериальной терапии и/или профилактики у пациентов с нейтропенией.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения темы студенту необходимо повторить:

- из фармакологии: принципы действия антибактериальных средств; антибиотики и синтетические противомикробные средства, противобластомные средства; основы фармакокинетики, принципы дозирования лекарств, коррекцию режима дозирования лекарств при изменении клиренса и объема распределения;
- онкологии: методы лечения пациентов с онкологическими заболеваниями; классификацию, клинические проявления и принципы лечения злокачественных лимфом;
- внутренних болезней: классификацию, клинические проявления и принципы лечения гемобластозов;
- патологической физиологии: гемобластозы, лейкомоидные реакции;
- эпидемиологии: внутрибольничные инфекции, их эпидемиологическую характеристику, основы инфекционного контроля.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Представьте классификацию гемобластозов.
2. Охарактеризуйте наиболее распространенных возбудителей внутрибольничных инфекций.
3. Перечислите побочные эффекты и осложнения химиотерапевтического лечения онкологических и гематологических заболеваний.
4. Изложите классификацию и механизмы действия антибиотиков.

5. Укажите основные принципы инфекционного контроля в больничной организации здравоохранения.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Представьте определения фебрильной нейтропении, синдрома системного воспалительного ответа, бактериемии, сепсиса.

2. Назовите основных возбудителей бактериальных инфекций у иммунокомпрометированных пациентов.

3. Назовите показания для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

4. Охарактеризуйте принципы стратификации иммунокомпрометированных пациентов на группы риска развития инфекционных осложнений.

5. Опишите существующие стратегии назначения эмпирической антибактериальной терапии при фебрильной нейтропении.

6. Предложите наиболее эффективные схемы эмпирической антибактериальной терапии при фебрильной нейтропении.

7. Укажите показания и принципы назначения антибактериальной профилактики при проведении химиотерапевтического лечения онкологических, гематологических заболеваний.

8. Опишите алгоритм деэскалации эмпирической антибактериальной терапии при фебрильной нейтропении.

9. Опишите стратегию смены эмпирической антибактериальной терапии при признаках неэффективности первоначально выбранного режима.

10. Охарактеризуйте необходимую продолжительность антибактериальной терапии при фебрильной нейтропении и сепсисе у иммунокомпрометированных пациентов.

11. Охарактеризуйте особенности оптимизированных режимов введения антибиотиков.

12. Опишите критерии эффективности выбранной схемы эмпирической антибактериальной терапии.

ВВЕДЕНИЕ

Большинство современных клинических рекомендаций в области лечения пациентов с нейтропенией имеют недостаточный уровень доказательности, поэтому имеется необходимость в новых исследованиях в этой области, однако в связи с деонтологическими сложностями у данной категории пациентов проведение рандомизированных клинических исследований (РКИ) не всегда возможно. Новые исследования в данной области имеют высокое значение для качества лечения и диагностики инфекционных осложнений у пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение по поводу онкологических, гематологических заболеваний, при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Экономические за-

траты на лечение таких пациентов велики, соответственно значительны и экономические потери вследствие неудач из-за инфекционных осложнений после лечения. Выработка рационального подхода к вопросам диагностики, лечения и профилактики инфекционных осложнений у иммунокомпрометированных пациентов будет содействовать дальнейшему развитию гематологии, онкологии, трансплантологии.

Проведение рациональной антибактериальной терапии невозможно без современных знаний об этиологической структуре инфекционных заболеваний и антибиотикорезистентности их возбудителей. На практике это означает необходимость выявления микробиологическими методами этиологического агента инфекции и оценки его антибиотикочувствительности. Только после этого можно обсуждать выбор оптимального антибактериального препарата. Однако в практической медицине ситуация не так проста, и даже самые современные микробиологические методики часто не в состоянии дать клиницисту быстрый ответ или даже вообще уточнить возбудителя заболевания. В этом случае на помощь приходят знания о наиболее вероятных этиологических агентах конкретных нозологических форм инфекционных заболеваний, факторах риска их развития у конкретного пациента, спектре природной активности антибиотиков и уровне приобретенной резистентности к ним в данном регионе и конкретном стационаре.

Одной из процедур, при которой пациенты часто находятся в состоянии нейтропении, является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В настоящее время данный метод лечения получил широкое распространение как в мире, так и в Республике Беларусь, и используется для лечения целого ряда гематологических и онкологических заболеваний: острых и хронических лейкозов, миелодиспластического синдрома, лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом, множественной миеломы, апластической анемии и др. Перед проведением процедуры ТГСК пациенту назначается режим кондиционирования — цитостатическая и лучевая терапия для эрадикации кроветворения реципиента и достижения максимальной иммуносупрессии, позволяющей достичь приживления вводимых гемопоэтических стволовых клеток. Угнетение иммунной системы пациента при ТГСК закономерно приводит к развитию инфекционных заболеваний. Инфекционные осложнения являются одной из основных причин заболеваемости и летальности при ТГСК. По данным различных авторов частота возникновения инфекционных осложнений при ТГСК варьирует в пределах от 5 до 50 %.

Международные публикации показывают, что внедрение в стране локальной стратегии эмпирической антибактериальной терапии позволяет снизить общую летальность пациентов с нейтропенией более чем на 20 %.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРМИНОВ

Для более четкого понимания проблемы следует разделить понятия нейтропении и агранулоцитоз, которые зачастую используются как синонимы.

Нижняя граница нормального содержания гранулоцитов в крови — 1500 кл/мкл. **Гранулоцитопения** — снижение уровня гранулоцитов (нейтрофилов, базофилов, эозинофилов) в крови ниже границы нормы.

Под **агранулоцитозом** понимают более выраженное снижение уровня гранулоцитов (нейтрофилов, базофилов, эозинофилов) в крови < 500 кл/мкл. Однако в мировой научной литературе в настоящее время для характеристики поражения нейтрофильного ростка кроветворения на фоне химиотерапии более широко используется термин **нейтропения** (снижение абсолютного числа нейтрофилов в крови < 500 кл/мкл).

Особенностью большинства пациентов, находящихся на стационарном лечении по поводу онкогематологических заболеваний, является наличие длительного периода нейтропении, вызванной химиотерапевтическими препаратами. По причине особого характера течения осложнений, сниженной иммунологической реактивности, а также невысокого уровня выделения возбудителя инфекций у таких пациентов, в клинической практике был описан термин «фебрильная нейтропения».

Фебрильная нейтропения — однократно измеренная температура выше 38,3 °С или температура выше 38,0 °С в течение часа у пациента с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) < 500 кл/мкл или у пациента с высокой вероятностью снижения АЧН ниже 500 кл/мкл в последующие 48 часов.

Эмпирическая антибактериальная терапия — это назначение антибактериальных препаратов до получения сведений о возбудителе и его чувствительности к данным препаратам. Выбор правильного подхода к назначению эмпирической антибактериальной терапии по поводу фебрильной нейтропении является решающим фактором успеха терапии.

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

Бактериемия — наличие жизнеспособных бактерий в крови.

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

- температура > 38 °С или < 36 °С;
- частота сердечных сокращений > 90 в 1 мин;
- частота дыхания > 20 в 1 мин или PaCO₂ < 32 мм рт. ст.;

– лейкоцитоз > 12 000 кл/мкл, < 4000 кл/мкл или > 10 % незрелых форм.

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

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

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

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

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

ОСНОВНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙТРОПЕНИЕЙ

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

Таблица 1

Наиболее распространенные бактериальные патогены у пациентов с нейтропенией

Грамотрицательные возбудители	Грамположительные возбудители
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Коагулазонегативные стафилококки (coagulase-negative Staphylococcus — CNS): <i>St. epidermidis</i> , <i>St. hominis</i> , <i>St. saprophyticus</i> , <i>St. sciuri</i> и др. <i>St. aureus</i> (в т. ч. метициллин-резистентные) <i>Enterococcus spp.</i> (в т. ч. ванкомицин-резистентные) <i>Streptococcus viridans</i> <i>Streptococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>

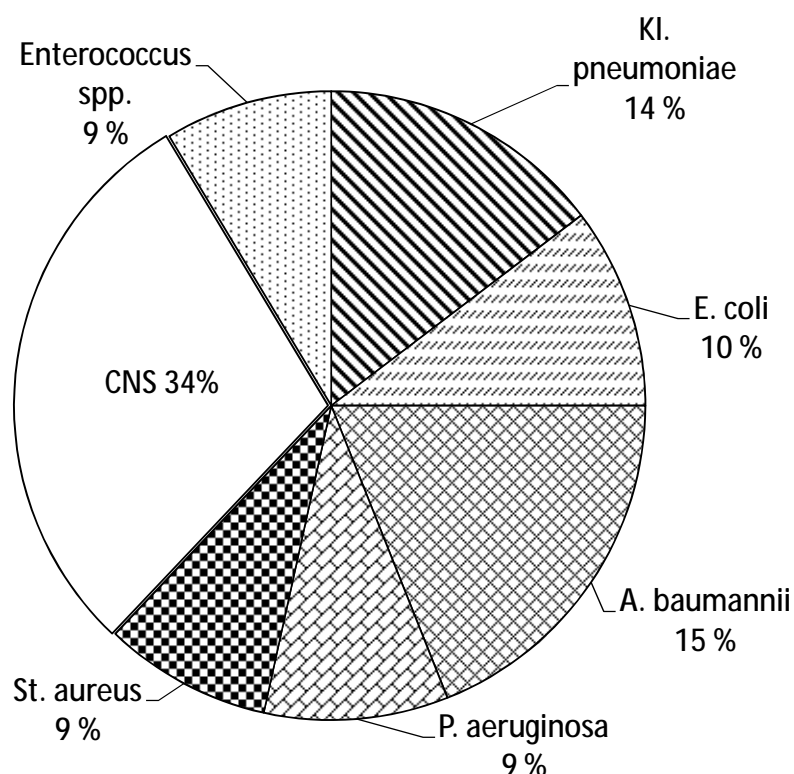


Рис. Спектр бактериальных патогенов у пациентов с нейтропенией

СТРАТИФИКАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ НА ГРУППЫ РИСКА

Выбор индивидуальной стратегии антибактериальной профилактики, а также эмпирической антибактериальной терапии при фебрильной нейтропении зависит от группы риска развития тяжелых инфекционных осложнений, к которой относится конкретный пациент (табл. 2).

Таблица 2

Стратификация пациентов с фебрильной нейтропенией на группы риска

Низкий риск	Высокий риск
Короткий ожидаемый период нейтропении (< 7 дней). АЧН > 100 кл/мкл. Клинически стабильный пациент. Нахождение вне стационара к моменту появления лихорадки. Нормальные результаты рентгенографии органов грудной клетки. Отсутствие выраженных сопутствующих заболеваний, почечной или печеночной недостаточности	Ожидаемая длительная (> 7 дней) нейтропения. Крайне тяжелая (АЧН < 100 кл/мкл) нейтропения. Выраженные сопутствующие заболевания

Пациенты из группы низкого риска могут продолжить амбулаторное лечение со строгим мониторингом состояния каждые 72 часа. В качестве эмпирической антибактериальной терапии данным пациентам рекоменду-

ется перорально монотерапия моксифлоксацином или ципрофлоксацином в комбинации с амоксициллином/клавуланатом.

Однако большинство пациентов с нейтропенией относятся к группе высокого риска развития тяжелых инфекционных осложнений и требуют стационарного лечения.

СТРАТЕГИИ НАЗНАЧЕНИЯ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТАМ С НЕЙТРОПЕНИЕЙ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

В отношении таких пациентов существует 2 стратегии.

Эскалационная стратегия антибактериальной терапии по поводу фебрильной нейтропении подразумевает начало лечения с монотерапии цефалоспоридами III–IV поколения (цефтазидим, цефоперазон/сульбактам или цефепим) или пиперациллином/тазобактамом, которая эффективна в отношении большинства грамотрицательных возбудителей за исключением продуцентов β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС), металло- β -лактамаз (МБЛ) или других мультирезистентных возбудителей. Важно отметить, что вышеприведенные препараты имеют ограниченное влияние на грамположительную флору. Цефтазидим, как представитель цефалоспоринов III поколения, характеризуется невысокой природной активностью в отношении стафилококков, в том числе и метициллин-чувствительного *St. aureus* (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* — MSSA), по причине слабого сродства с ферментами, необходимыми для синтеза клеточной стенки возбудителя. Метициллин-резистентный *St. aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* — MRSA) не чувствителен ко всем β -лактамам (пенициллины, в т. ч. «защищенные», цефалоспорины, карбапенемы). В случае ухудшения состояния пациента или выделения устойчивого возбудителя терапия претерпевает эскалацию, т. е. замену на антибиотик или комбинацию антибиотиков с более широким спектром.

Деэскалационная стратегия основана на первоначальном назначении эмпирической терапии с максимально широким спектром антибактериального действия, включающим в том числе и высокоустойчивые возбудители (БЛРС-продуценты и мультирезистентные штаммы *P. aeruginosa* и *A. baumannii*). Примером данной стратегии может служить раннее назначение карбапенемов с антисинегнойной активностью (имипенем, меропенем или дорипенем) в монотерапии или в комбинации с колистином или сульбактам-содержащим антимикробным препаратом. Дополнительно к терапии по показаниям сразу или позже присоединяется антибиотик, действующий на мультирезистентную грамположительную флору (MRSA и *Enterococcus spp.*): ванкомицин, линезолид, тейкопланин

или даптомицин. Режим терапии позже проходит деэскалацию, т. е. замену на антибиотики более узкого спектра действия после получения результатов микробиологического исследования.

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

Таблица 3

Факторы выбора деэскалационной стратегии эмпирической антибактериальной терапии у пациентов группы высокого риска

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

ОПТИМАЛЬНЫЙ АЛГОРИТМ НАЗНАЧЕНИЯ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТАМ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

На основании актуальных эпидемиологических данных о широкой распространенности в учреждениях здравоохранения Республики Беларусь таких проблемных внутрибольничных патогенов, как *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, можно предполагать низкую эффективность применения в составе эмпирической терапии при фебрильной нейтропении антимикробных препаратов из групп аминогликозидов и фторхинолонов. Важно

подчеркнуть недопустимость их использования в качестве монотерапии при эмпирическом назначении антибиотиков у данной категории пациентов.

В Республике Беларусь в большинстве случаев более обосновано применять **деэскалационную стратегию** терапии. Стоит учитывать, что выбор одной из двух вышеописанных стратегий может производиться лечащим врачом индивидуально в отдельных случаях (табл. 4).

Наиболее эффективные схемы стартовой деэскалационной эмпирической антибактериальной терапии:

1. Монотерапия карбапенемом с антисинегнойной активностью (меропенем, имипенем, дорипенем). Важно отметить, что эртапенем не обладает достаточной клинической активностью против *P. aeruginosa* и *A. baumannii*.

2. Карбапенем с антисинегнойной активностью в комбинации с колистином (наиболее эффективное сочетание при подозрении на инфекцию, вызванную мультирезистентным грамотрицательным возбудителем; обосновано применение у пациентов в критическом состоянии). Учитывая риск быстрого формирования устойчивости к колистину, клиницистам следует не преувеличивать показания для его применения, используя лишь при подозрении на инфекцию, вызванную высокоустойчивыми микроорганизмами.

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

Режимы дозирования препаратов представлены в прил. 2.

Таблица 4

Стратегии эмпирической антибактериальной терапии при фебрильной нейтропении

Эскалация	Деэскалация
Неосложненное клиническое течение заболевания. Отсутствие предшествующей инфекции или колонизации мультирезистентными патогенами в анамнезе. В центре с низкой распространенностью мультирезистентных возбудителей	Осложненное клиническое течение заболевания. Наличие предшествующей инфекции или колонизации мультирезистентными патогенами в анамнезе. В центре с высокой распространенностью мультирезистентных возбудителей
Возможности первоначальной эмпирической антибактериальной терапии	
Цефалоспорины с антисинегнойной активностью (цефтазидим ¹) или цефепим ¹ . Пиперациллин/тазобактам. Тикарциллин/клавуланат. Цефоперазон/сульбактам	Карбапенем ² (монотерапия). Карбапенем ² + колистин. Карбапенем ² + цефоперазон/сульбактам или ампициллин/сульбактам. Карбапенем ² + аминогликозид ³ или фторхинолон ⁴ . Раннее назначение анти-Грам(+) антибиотиков (при наличии факторов риска Грам(+) инфекции)

Стабилизация клинического состояния пациента в течение 72–96 часов	
Продолжить выбранную схему терапии	Если режим деэскалации был выбран по причине тяжелого начала заболевания (например, септический шок), стоит продолжить выбранную схему антибактериальной терапии. В случае выбора данного режима из-за наличия в анамнезе инфекции/колонизации мультирезистентными патогенами, и если пациент был стабилен в начале заболевания — провести деэскалацию терапии: а) отмену аминогликозидов, фторхинолонов, колистина и анти-Грам(+) препаратов, если они были назначены в комбинации с другим препаратом; б) замену карбапенемов на антибиотики более узкого спектра действия (пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам, цефепим, цефтазидим, тикарциллин/клавуланат). Продолжить диагностический поиск
Дальнейшее ухудшение клинического состояния пациента⁵	
Расширение спектра антибактериальной терапии, в т. ч. и с учетом Грам(+) возбудителей; назначить карбапенем + колистин при его отсутствии в схеме. Оценка вероятности наличия у пациента инфекции, вызванной <i>Clostridium difficile</i> , и назначение соответствующей терапии. Повторный забор материала из нескольких локусов для микробиологического исследования. Исключение вирусной или грибковой природы инфекции (рентгенография и/или компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости, придаточных пазух носа и головного мозга, ИФА и ПЦР крови на вирусы, тесты на галактоманнан и β -1,3-D-глюкан)	

Примечания. ¹ В условиях высокой распространенности БЛРС-продуцентов не следует применять цефепим и цефтазидим.

² Карбапенемы с антисинегнойной активностью: имипенем, дорипенем, меропенем.

³ Аминогликозиды II–III поколения: гентамицин, амикацин или тобрамицин. Добавление аминогликозидов к β -лактамам является наименее обоснованной эмпирической комбинацией.

⁴ Фторхинолоны можно применять в составе комбинированной терапии только у пациентов, не получавших его в целях профилактики.

⁵ Важно отметить, что сохранение лихорадки при наличии стабильного состояния пациента не является поводом для эскалации антибактериальной терапии. Требуется дальнейшее расширение диагностических мероприятий.

Учитывая относительно невысокий вклад таких мультирезистентных грамположительных патогенов как метициллин-резистентный стафилококк (MRSA) и энтерококки в структуру причин фебрильной нейтропении в Республике Беларусь, а также относительно малое количество пациентов в отделениях онкологии, гематологии и трансплантологии с носительством этих патогенов, рутинное назначение антибиотиков против грамположительной флоры в настоящее время не обосновано. К тому же

международные научные исследования показали, что при невысоком уровне колонизации MRSA среди пациентов отделения безосновательное добавление ванкомицина к стартовому режиму антибактериальной терапии не повышало общую выживаемость пациентов.

В настоящее время эффективность традиционного подхода к назначению препарата, активного в отношении грамположительных патогенов, автоматически на 3-й день сохраняющейся лихорадки не подтверждена ни одним РКИ и не рекомендуется актуальными международными руководствами. Следует также понимать, что селекция ванкомицин-резистентных штаммов энтерококков в стационаре является одним из наиболее опасных последствий необоснованного применения ванкомицина.

Таким образом, для дополнительного назначения антибиотиков против грамположительной флоры (ванкомицин, линезолид, тейкопланин, даптомицин) в составе стартового режима эмпирической антибактериальной терапии должен быть выполнен как минимум один из нижеследующих критериев:

- признаки катетер-ассоциированной инфекции (лихорадка при инфузии препаратов через катетер; местные изменения вокруг катетера);
- колонизация MRSA, VRE или устойчивым *S. pneumoniae* в анамнезе;
- гемодинамически нестабильные пациенты, септический шок, пневмония;
- инфекция кожи или мягких тканей;
- резко выраженное повреждение слизистых в сочетании с предшествующей профилактикой фторхинолонами.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЫБРАННОЙ СХЕМЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Следует подчеркнуть, что антибактериальные препараты не обладают прямым антипиретическим эффектом, поэтому сохранение лихорадки у пациента при отсутствии других клинических признаков ухудшения состояния не является критерием неэффективности терапии. При тяжелой инфекции стоит ожидать нормализацию температуры тела к 3–5 дню терапии. При оценке эффективности антибактериальной терапии следует обращать внимание на стабилизацию состояния пациента и снижение интенсивности основных симптомов заболевания.

ДЕЭСКАЛАЦИЯ СТАРТОВОЙ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Деэскалация антибактериальной терапии должна быть основана прежде всего на результатах микробиологического исследования. По факту

получения данных о возбудителе и его антибиотикочувствительности принимается решение об отмене одного из препаратов или замене эмпирической терапии на более узкую по спектру действия. При сохраняющихся отрицательных результатах микробиологических исследований возможно провести деэскалацию через 72–96 часов стабильного клинического состояния пациента, отменяя в первую очередь наименее обоснованный с эпидемиологической точки зрения антибиотик. Процедура деэскалации у пациентов с нейтропенией должна проводиться только на фоне постоянного мониторинга клинико-лабораторных показателей.

Проводить деэскалацию не рекомендуется в случае, если стартовый режим антибактериальной терапии с применением карбапенемов был выбран по причине крайне тяжелого начала заболевания (например, септический шок), а также в случае продолжающегося снижения абсолютного числа нейтрофилов при неустоановленном микробиологически возбудителе. В таких ситуациях стоит индивидуально решать вопрос о продолжительности первоначально выбранной схемы антибактериальной терапии.

Возможные схемы деэскалации эмпирической антибактериальной терапии:

- монотерапия пиперациллином/тазобактамом;
- монотерапия цефоперазоном/сульбактамом или тикарциллином/клавуланатом;
- отмена колистина и переход на монотерапию карбапенемом с антисинегнойной активностью (при использовании комбинации карбапенема и колистина в качестве стартовой терапии).

Режимы дозирования перечисленных антибактериальных препаратов представлены в прил. 2.

В условиях высокой распространенности БЛРС-продуцентов в стационарах Республики Беларусь не следует рутинно применять цефепим и цефтазидим в качестве препаратов для деэскалации эмпирической антибактериальной терапии.

Добавление аминогликозидов (амикацин/гентамицин) к β -лактамам для эмпирической антибактериальной терапии при фебрильной нейтропении наименее научно обосновано. Результаты актуальных мета-анализов свидетельствуют в пользу того, что добавление аминогликозидов в схему лечения не влияет на выживаемость пациентов, к тому же многие комбинации с аминогликозидами увеличивают риск нефротоксичности. Монотерапия аминогликозидами в качестве эмпирической антибактериальной терапии при фебрильной нейтропении принципиально не рекомендуется. Применение аминогликозидов у пациентов с нейтропенией возможно только в качестве этиотропной терапии после получения профиля антибиотикочувствительности выделенного микроорганизма.

Настоятельно не рекомендуется применение фторхинолонов для эмпирической антибактериальной терапии у пациентов группы высокого риска в связи с рутинным использованием данных препаратов для профилактики.

ТАКТИКА В СЛУЧАЕ ДАЛЬНЕЙШЕГО УХУДШЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА

В случае дальнейшего ухудшения клинического состояния пациента рекомендована следующая тактика:

- расширение спектра антибактериальной терапии, в т. ч. и с учетом грамположительных возбудителей, преимущественно рекомендуется сочетание карбапенем + колистин + ванкомицин; вместо ванкомицина в данной комбинации может быть назначен тейкопланин, учитывая его более низкую нефротоксичность в сочетании с колистином;

- оценка вероятности наличия у пациента инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, и назначение соответствующей терапии;

- повторный забор материала из нескольких локусов для микробиологического исследования;

- исключение вирусной или грибковой природы инфекции (рентгенография и/или компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости, придаточных пазух носа и головного мозга, исследование крови на вирусы методом ПЦР (цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирусы простого герпеса, вирус *Varicella zoster*), исследования на аденовирусы, РС-вирус, вирус гриппа при наличии сезонного подъема заболеваемости, тесты на галактоманнан и β -1,3-D-глюкан).

При сохранении лихорадки свыше 4–7 дней на фоне **адекватной** эмпирической антибактериальной терапии у пациента с периодом нейтропении > 7 дней и отсутствии положительных результатов микробиологических исследований имеется высокая вероятность наличия у пациента грибковой инфекции: рекомендуется срочное назначение противогрибковых препаратов. В случае если пациент уже получает противогрибковую профилактику (активную в отношении плесневых грибов), следует провести замену на препарат другого класса, а также выбрать внутривенный путь введения. Наиболее часто у пациентов с нейтропенией эмпирически назначается флуконазол, однако при нестабильном состоянии, у пациентов после ТГСК, нахождении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) более обосновано эмпирическое применение препаратов из группы эхинокандинов. Учитывая локальную распространенность аспергиллеза в отделении, может быть рекомендовано эмпирическое назначение вориконазола.

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ

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

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

ЭТИОТРОПНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

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

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

По данным актуальных мета-анализов рутинная антибактериальная профилактика инфекций у пациентов с глубокой нейтропенией снижает

частоту эпизодов лихорадки, бактериемии, а также 30-дневную летальность. Рутинная антибактериальная профилактика показана пациентам с глубокой нейтропенией (АЧН < 100 кл/мкл) продолжительностью более 7 дней.

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

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

Клиницистам стоит внимательно отнестись к росту устойчивости внутрибольничных патогенов к фторхинолонам и не злоупотреблять их чрезмерным применением. По данным мета-анализов, у пациентов с глубокой нейтропенией польза от рутинной профилактики фторхинолонами превышает риск развития инфекций, вызванных фторхинолон-резистентными патогенами.

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

Стандартные режимы дозирования антибиотиков у пациентов с нейтропенией представлены в прил. 2.

ОПТИМИЗИРОВАННЫЕ РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

Крайне важным аспектом антибактериальной терапии у пациентов с нейтропенией является адекватность дозирования препаратов. Последние научные достижения в области исследования фармакокинетики антибиотиков показали увеличение противомикробной активности как *in vitro*, так и *in vivo* отдельных препаратов при оптимизации режимов их введения. Однако, несмотря на имеющийся мировой опыт, данный подход пока что редко применяется при терапии инфекций у пациентов с нейтропенией в Республике Беларусь. В случае терапии внутрибольничных инфекций у пациентов с нейтропенией в критическом состоянии, а также инфекций, вызванных возбудителями с промежуточной резистентностью к применяемому препарату, должен быть рекомендован оптимизированный режим введения отдельных антибиотиков. Ниже представлены оптимизированные режимы дозирования препаратов для лечения тяжелых внутрибольничных инфекций, вызванных мультирезистентной грамотрицательной флорой.

1. Оптимизированные режимы дозирования карбапенемов. Карбапенемы относятся к препаратам с время-зависимым эффектом, т. е. их эффективность определяется временем (Т), в течение которого концентрация антибиотика превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для данного возбудителя ($T > \text{МПК}$). Таким образом, наиболее обосновано введение данных антибиотиков в виде продленных 2–4-часовых инфузий. Оптимизированные режимы введения карбапенемов:

- дорипенем — по 1 г каждые 8 часов внутривенно в виде продленных 2–4-часовых инфузий;
- меропенем — по 2 г каждые 8 часов внутривенно в виде продленных 3-часовых инфузий;
- имипенем/циластатин — по 1 г (по имипенему) каждые 8 часов внутривенно в виде продленных 2-часовых инфузий.

2. Оптимизированный режим дозирования пиперациллина/газобактама. По 4,5 г (0,5 г по тазобактаму) каждые 8 часов внутривенно в виде продленных 4-часовых инфузий.

3. Оптимизированные режимы введения цефалоспоринов:

- цефтазидим — загрузочная доза 2 г, затем непрерывная внутривенная инфузия 6 г в течение 24 часов;
- цефепим — по 2 г каждые 8 часов внутривенно в виде продленных 3-часовых инфузий;
- цефоперазон/сульбактам — 4 г (2/2) каждые 12 часов внутривенно капельно в течение 60 минут.

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

5. Рациональное дозирование колистина. Отдельного упоминания заслуживает необходимость адекватного дозирования колистина. Так как данный препарат, как правило, применяется у крайне тяжелых пациентов, и получение быстрого клинического эффекта является жизненно важной задачей, нарушение режима дозирования колистина недопустимо. Загрузочная доза (ЗД) колистина рассчитывается следующим образом: $\text{ЗД (млн МЕ)} = \text{масса тела (кг)} / 7,5$ (максимальная ЗД равна 10 млн МЕ). Через 24 часа после введения ЗД пациент получает первую поддерживающую дозу (ПД) препарата. ПД колистина для пациентов, не находящихся на гемодиализе, рассчитывается с помощью следующей формулы:

ПД (млн МЕ) = (клиренс креатинина (мл/мин) / 10) + 2, и вводится в 2–3 введения в сутки. Клиренс креатинина определяется с помощью пробы Реберга или рассчитывается по формуле Кокрофта–Голта.

6. Рациональное дозирование ванкомицина. Ванкомицин остается препаратом выбора для лечения инфекций, вызванных метициллин-резистентным золотистым стафилококком у пациентов с нейтропенией. В Республике Беларусь сохраняется невысокий уровень выделения ванкомицин-резистентных энтерококков, что позволяет также использовать данный препарат при подозрении на инфекцию, вызванную *E. faecium* или *E. faecalis*. В отношении ванкомицина крайне необходимой является возможность мониторинга остаточной концентрации препарата в крови. Вариабельность фармакокинетики ванкомицина в зависимости от тяжести состояния пациента и сопутствующих заболеваний, а также с учетом возможных лекарственных взаимодействий, очень широка. Оптимальное дозирование ванкомицина у отдельных групп пациентов (в т. ч. у тяжелых пациентов с нейтропенией на фоне химиотерапевтического лечения) может быть достигнуто только с использованием мониторинга концентрации препарата в крови. Таким образом, наличие лабораторных возможностей выполнения терапевтического лекарственного мониторинга ванкомицина является решающим фактором успеха и безопасности терапии таких пациентов. На основании данных, свидетельствующих о селекции штаммов золотистого стафилококка с промежуточной устойчивостью к ванкомицину (vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* — VISA), а также селекции VRE при наличии остаточной концентрации менее 15–20 мкг/мл, рекомендуется постоянно поддерживать остаточную концентрацию выше данного уровня. Контроль уровня сывороточного креатинина должен проводиться регулярно в течение всего курса введения ванкомицина.

При отсутствии возможности определения остаточной концентрации ванкомицина можно использовать стандартный режим введения препарата: по 1 г через каждые 12 часов внутривенно капельно в течение 60 минут. Для более точного дозирования ванкомицина может использоваться расчет дозы в зависимости от массы тела пациента. Для большинства пациентов с нормальной почечной функцией для достижения оптимальной остаточной концентрации в крови ванкомицин дозируется по 15–20 мг/кг через каждые 12 часов. С целью максимально быстрого достижения целевой концентрации антибиотика в крови у пациентов с нейтропенией в крайне тяжелых случаях при грамположительной внутрибольничной инфекции по решению врача может быть назначена 3Д ванкомицина 25–30 мг/кг.

РАСШИРЕННЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СЕПСИСА

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

1. Общие критерии:

- лихорадка, температура тела $> 38,3$ °С;
- гипотермия, температура тела < 36 °С;
- ЧСС > 90 уд./мин (> 2 стандартных отклонений от нормального возрастного диапазона);

- тахипноэ;

- нарушение сознания;

- необходимость инфузионной поддержки (> 20 мл/кг за 24 часа);

- гипергликемия ($> 7,7$ ммоль/л) при отсутствии сахарного диабета.

2. Критерии воспаления:

- лейкоцитоз $> 12\,000$ /мкл;

- лейкопения < 4000 /мкл;

- сдвиг в сторону незрелых форм ($> 10\%$) при нормальном содержании лейкоцитов;

- содержание С-реактивного белка в крови > 2 стандартных отклонений от нормы;

- содержание прокальцитонина в крови > 2 стандартных отклонений от нормы.

3. Гемодинамические критерии:

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

- сатурация SaO₂ $> 70\%$;

- сердечный индекс $> 3,5$ л/мин/м².

4. Критерии органной дисфункции:

- артериальная гипоксемия PaO₂/FiO₂ < 300 ;

- острая олигурия $< 0,5$ мл/кг/ч;

- повышение креатинина более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг%);

- нарушения коагуляции АПТВ > 60 с или МНО $> 1,5$;

- тромбоцитопения $< 100\,000$ /мкл;

- гипербилирубинемия > 70 ммоль/л;

- кишечная непроходимость (отсутствие кишечных шумов).

5. Индикаторы тканевой гипоперфузии:

- гиперлактатемия > 1 ммоль/л;

– симптом замедленного заполнения капилляров, мраморность конечностей.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рутинная антибактериальная профилактика фторхинолонами остается предпочтительной у пациентов с глубокой и продолжительной нейтропенией.

Деэскалационная терапия карбапенемом или комбинацией карбапенем + колистин может быть рекомендована для стартовой эмпирической антибактериальной терапии при фебрильной нейтропении с учетом локальной эпидемиологии и факторов риска.

Эскалационная терапия на основе цефалоспоринов III поколения или пиперациллина/тазобактама остается возможным вариантом в отдельных центрах, на усмотрение лечащего врача. Мониторинг эпидемиологической ситуации в отношении резистентности к данным препаратам необходимо продолжить.

Эмпирическое назначение препаратов для лечения инфекций, вызываемых грамположительной флорой, при фебрильной нейтропении должно быть строго обосновано.

Применение аминогликозидов и фторхинолонов в виде монотерапии у пациентов с фебрильной нейтропенией недопустимо. Целесообразность использования аминогликозидов в дополнение к карбапенемам в качестве эмпирической антибактериальной терапии является сомнительной.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Укажите абсолютное число нейтрофилов в крови при фебрильной нейтропении:

- а) 1000–1500 кл/мкл;
- б) менее 1000 кл/мкл;
- в) 500–1000 кл/мкл;
- г) менее 200 кл/мкл;
- д) менее 500 кл/мкл.

2. Укажите препарат из группы карбапенемов, который имеет минимальную активность против *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.:

- а) меропенем;
- б) имипенем/циластатин;
- в) эртапенем;
- г) дорипенем;
- д) тайгециклин.

3. Укажите критерии стратификации пациентов с фебрильной нейтропенией на группы риска:

- а) длительность нейтропении;
- б) основной диагноз;
- в) степень выраженности нейтропении;
- г) тип ТГСК;
- д) возраст.

4. Укажите факторы риска, необходимые для выбора дезэскалационного режима эмпирической антибактериальной терапии:

- а) тип ТГСК;
- б) возраст старше 60 лет;
- в) хронический вирусный гепатит С, клинико-биохимически неактивный;
- г) применение ГКС в анамнезе;
- д) колонизация зева *A. baumannii*.

5. Укажите нежелательную схему эмпирической антибактериальной терапии при нейтропении:

- а) меропенем;
- б) дорипенем + ванкомицин;
- в) левофлоксацин;
- г) меропенем + амикацин;
- д) меропенем + цефоперазон/сульбактам.

6. Укажите минимальную продолжительность этиотропной антибактериальной терапии после получения отрицательных результатов микробиологического исследования и клинического улучшения пациента:

- а) 5 дней; б) 72 часа; в) 48 часов; г) 7 дней; д) 14 дней.

7. Укажите оптимальную схему антибактериальной профилактики у пациентов с нейтропенией < 100 кл/мкл на протяжении 7 дней:

- а) меропенем 1 г 3 раза/сут внутривенно;
б) цефтриаксон 1 г 2 раза/сут внутривенно;
в) нет необходимости в антибактериальной профилактике;
г) ципрофлоксацин 0,5 г 2 раза/сут per os;
д) ципрофлоксацин 0,2 г 2 раза/сут внутривенно.

8. Укажите наиболее частые токсические побочные эффекты аминогликозидов:

- а) судороги; г) гепатотоксичность;
б) фотосенсибилизация; д) ототоксичность.
в) нефротоксичность;

9. Укажите критерии для дополнительного назначения антиграмположительных препаратов в составе эмпирической антибактериальной терапии при фебрильной нейтропении:

- а) покраснение и болезненность кожи вокруг сосудистого катетера;
б) колонизация зева пациента метициллин-резистентным золотистым стафилококком;
в) рентгенологически подтвержденная пневмония;
г) колонизация зева пациента ванкомицин-резистентным *Enterococcus faecium*;
д) септический шок.

10. Укажите стандартный режим введения ванкомицина у взрослых при фебрильной нейтропении при отсутствии технической возможности мониторинга концентрации препарата в крови:

- а) по 2 г через каждые 12 часов внутривенно капельно;
б) по 0,5 г через каждые 12 часов внутривенно капельно;
в) по 1 г через каждые 12 часов внутривенно капельно;
г) по 1 г через каждые 12 часов внутримышечно;
д) по 2 г через каждые 8 часов внутривенно капельно.

Ответы

1 — г, д; **2** — в; **3** — а, в; **4** — а, б, д; **5** — в; **6** — г; **7** — г, д; **8** — в, д; **9** — а, б, в, г, д; **10** — в.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. *Программное лечение лейкозов // Сборник протоколов и алгоритмов химиотерапии и сопроводительного лечения лейкозов, миелодисплазий и аплазий кровяных клеток / под ред. В. Г. Савченко. М. : Русская книга, 2008. 635 с.*
2. *Усс, А. Л. Трансплантация аутологичных стволовых гемопоэтических клеток в клинической практике / А. Л. Усс, В. А. Значинский ; науч. ред. А. И. Свирновский. Минск : Бел. наука, 2005. 279 с.*
3. *Страчунский, Л. С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, С. Н. Козлов. Смоленск : МАКМАХ, 2007. 464 с.*
4. *Электронный учебно-методический комплекс по дисциплине «Инфекционные болезни» для студентов, обучающихся по специальностям «Лечебное дело» и «Педиатрия» [Электронный ресурс]. Режим доступа : http://student.bsmu.by/bootest/?module=view_books. Дата доступа : 05.01.2015.*

Дополнительная

5. *Румянцев, А. Г. Причины смерти детей с острыми лейкозами, не связанные с резистентностью к лечению / А. Г. Румянцев, Е. В. Самочатова, С. А. Румянцев // Международный журнал медицинской практики. 2000. № 6.*
6. *European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia / D. Averbuch [et al.] // Haematologica. 2013. Vol. 98, № 12. P. 1826–1835.*
7. *Andersohn, F. Systematic Review : Agranulocytosis Induced by Nonchemotherapy Drugs / F. Andersohn, C. Konzen, E. Garbe // Annals of Internal Medicine. 2007. Vol. 146, № 9. P. 657–665.*
8. *Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer : 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America / A. G. Freifeld [et al.] // Clinical Infectious Diseases. 2011. Vol. 52, № 4. P. E56–E93.*
9. *Klastersky, J. Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection / J. Klastersky // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1998. Vol. 41, № 4. P. 13–24.*
10. *Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients : A Global Perspective / M. Tomblyn [et al.] // Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2009. Vol. 15, № 10. P. 1143–1238.*
11. *Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis / M. Paul [et al.] // The Cochrane database of systematic reviews. 2014. Vol. 1. P. Cd003344.*
12. *Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists / M. Rybak [et al.] // American Journal of Health-System Pharmacy. 2009. Vol. 66, № 1. P. 82–98.*

Природная активность антибактериальных препаратов в отношении возбудителей инфекций у пациентов с нейтропенией (выбор препарата требует учета локальной эпидемиологической ситуации)

26

	Амоксициллин/ клавуланат	Пиперациллин/ тазобактам	Имипенем	Меропенем	Дорипенем	Цефтриаксон	Цефтазидим	Цефоперазон/ сульбактам	Цефепим	Амикацин	Цифрофлоксацин	Моксифлоксацин	Ванкомицин	Даптоминин	Линезолид	Тайгекцилин
<i>Escherichia coli</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	0	0	+++
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	0	0	+++
<i>Acinetobacter spp.</i>	0	++	+++	+++	+++	++	++	++	++	++	+++	++	0	0	0	++
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	+++	+++	+++	+++	0	++	+	++	++	++	0	0	0	0	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	+	0	0	0	0	+	0	0	0	+	+	0	0	0	+
<i>Serratia spp.</i>	0	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	0	0	+++
<i>Enterobacter spp.</i>	0	++	+++	+++	+++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	0	0	0	+++
<i>Citrobacter spp.</i>	0	++	+++	+++	+++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	0	0	0	+++
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++	0	0	0	+++
<i>Haemophilus influenzae</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	+++	+++	0	0	+	+++
<i>Proteus mirabilis</i>	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	0	0	+++
<i>Proteus vulgaris</i>	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	0	0	+++
<i>Enterococcus faecalis</i>	+++	+++	++	0	++	0	0	0	0	0	+	++	+++	+++	+++	++
<i>Enterococcus faecium</i>	+	+	+	0	+	0	0	0	0	0	+	++	+++	+++	+++	++
MSSA	+++	+++	+++	++	+++	+	0	+	+++	+	++	+++	+++	+++	+++	+++
MRSA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+++	+++	+++	+++

	Амоксициллин/ клавуналат	Пиперациллин/ тазобактам	Имипенем	Меропенем	Дорипенем	Цефтриаксон	Цефтазидим	Цефоперазон/ сульбактам	Цефепим	Амикацин	Ципрофлоксацин	Моксифлоксацин	Ванкомицин	Даптомицин	Линезолид	Тайгексиклин
MSSE	++	++	++	+	++	+	0	+	++	+	++	+++	+++	+++	+++	+++
MRSE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+++	+++	+++	+++
Streptococcus pyogenes	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	++	+++	0	+	+++	+++	+++	+++	+++
Streptococcus agalactiae	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	++	+++	0	+	+++	+++	+++	+++	+++
Str. pneumoniae (ПЧП)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	++	+++	0	+	+++	+++	+++	+++	+++
Str. pneumoniae (ПРП)	++	0	++	+	++	++	0	0	++	0	+	+++	+++	+++	+++	+++
Streptococcus viridans	+++	+++	+++	++	+++	+++	0	++	+++	0	+	+++	+++	+++	+++	+++

Примечание:

0 — отсутствие клинически значимой активности или недостаточно информации об активности антибиотика;

+ — низкая активность антибиотика;

++ — хорошая активность, подтвержденная клиническими данными; антибиотик может быть альтернативным препаратом;

+++ — высокая активность, подтвержденная клиническими данными; антибиотик может быть препаратом выбора при благоприятной локальной ситуации с антибиотикорезистентностью.

**Стандартные режимы дозирования препаратов
для антибактериальной терапии у пациентов с нейтропенией**

Препарат	Режим дозирования*
Меропенем	По 2 г каждые 8 ч в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия внутривенно капельно в течение 15–30 мин
Имипенем/ циластатин	По 1 г (по имипенему) каждые 6–8 ч в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия внутривенно капельно в течение 15–30 мин
Дорипенем	По 0,5 г каждые 8 ч внутривенно капельно в течение 1 часа
Колистиметат натрия (колистин)	По 2 млн МЕ каждые 8 ч внутривенно капельно в течение 30 мин
Пиперациллин/ тазобактам	По 4,5 г (0,5 по тазобактаму) каждые 8 ч внутривенно капельно в течение 30 мин
Цефоперазон/ сульбактам	По 4 г (2/2) каждые 12 ч внутривенно капельно в течение 15–60 мин
Цефтриаксон	По 2 г каждые 12 ч внутривенно капельно в течение 30 мин
Цефтазидим	По 2 г каждые 8 ч внутривенно капельно в течение 60 мин
Цефепим	По 2 г каждые 8 ч внутривенно капельно в течение 30 мин
Цефотаксим	По 2 г каждые 4–6 ч внутривенно капельно в течение 60 мин
Оксациллин	По 2 г каждые 4–6 ч внутривенно в течение 60–120 мин
Цефазолин	По 2 г каждые 6 ч внутривенно капельно в течение 30 мин
Амоксициллин/ клавуланат	По 1,2 г каждые 6–8 ч внутривенно капельно
Ципрофлоксацин	По 400 мг каждые 8 ч внутривенно капельно в течение 60 мин
Левифлоксацин	По 500 мг каждые 12 ч внутривенно капельно в течение 60 мин
Моксифлоксацин	По 400 мг каждые 24 ч внутривенно капельно в течение 60 мин
Амикацин	15–20 мг/кг/сут каждые 24 ч внутривенно капельно в течение 60 мин
Гентамицин	3–5 мг/кг/сут каждые 24 ч внутривенно капельно в течение 60 мин
Клиндамицин	0,9 г каждые 8 ч внутривенно капельно
Ванкомицин	По 1 г через каждые 12 ч внутривенно капельно в течение 60 мин
Линезолид	По 600 мг каждые 12 ч внутривенно капельно в течение 60–120 мин
Тейкопланин	По 400 мг каждые 12 ч внутривенно капельно в течение 30 мин первые 3 дня; затем по 400 мг внутривенно капельно каждые 24 ч
Даптомицин	По 6 мг/кг/сут в одно введение внутривенно капельно в течение 30 мин
Тайгециклин	Нагрузочная доза 100 мг внутривенно; затем по 50 мг каждые 12 ч внутривенно капельно в течение 30–60 мин
Рифампицин	По 0,5 г в сутки в 2–4 приема внутривенно

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

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы.....	3
Введение	5
Определение терминов.....	7
Основные возбудители бактериальных инфекций у пациентов с нейтропенией.....	8
Стратификация пациентов на группы риска.....	9
Стратегии назначения эмпирической антибактериальной терапии пациентам с нейтропенией из группы высокого риска	10
Оптимальный алгоритм назначения эмпирической антибактериальной терапии пациентам из группы высокого риска в Республике Беларусь	11
Оценка эффективности выбранной схемы антибактериальной терапии	14
Деэскалация стартовой эмпирической терапии	14
Тактика в случае дальнейшего ухудшения клинического состояния пациента.....	16
Продолжительность эмпирической антибактериальной терапии при фебрильной нейтропении	17
Этиотропная антибактериальная терапия.....	17
Антибактериальная профилактика	17
Оптимизированные режимы дозирования	18
Расширенные диагностические критерии сепсиса.....	21
Заключение	22
Самоконтроль усвоения темы	23
Литература.....	25
Приложение 1.....	26
Приложение 2.....	28

Учебное издание

Стома Игорь Олегович
Карпов Игорь Александрович
Горбич Юрий Леонидович

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙТРОПЕНИЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск И. А. Карпов
Корректор А. В. Царь
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 19.02.15. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,43. Тираж 50 экз. Заказ 520.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.