

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

«ДИАГНОСТИКА И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ»

Методические рекомендации направлены на систематизацию подходов к диагностике и антимикробной терапии инфекций, вызванных проблемными резистентными возбудителями. В их основу положены данные из публикаций, полученные в ходе рандомизированных исследований, а также изложенные в международных клинических рекомендациях положения, имеющие высокую степень доказательности.

Общественные организации, иницировавшие и разрабатывавшие рекомендации: Российская некоммерческая общественная организация «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональная общественная организация «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественная организация «Российский Сепсис Форум».

Утверждены 11.10.2019 г. на совместном заседании рабочей группы и представителей общественных организаций – инициаторов разработки Методических рекомендаций (Российская некоммерческая общественная организация «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональная общественная организация «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественная организация «Российский Сепсис Форум»).

Рабочая группа, составившая рекомендации

Белобородов Владимир Борисович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, вице-президент МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Москва.

Гусаров Виталий Геннадьевич - доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, главный врач стационара ФГБУ «НМХЦ им.Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва.

Дехнич Андрей Владимирович – к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России, Смоленск.

Замятин Михаил Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ИУВ, главный специалист анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМХЦ им.Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва.

Зубарева Надежда Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии № 1 Пермского государственного медицинского университета им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь.

Зырянов Сергей Кенсаринович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», зам.главного врача по терапии ГКБ№24, Москва.

Камышова Дарья Андреевна - врач - клинический фармаколог ФГБУ «НМХЦ им.Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва.

Климко Николай Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, FESMM, заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург.

Козлов Роман Сергеевич – член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России, президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности МЗ РФ, Смоленск.

Кулабухов Владимир Витальевич – к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, президент общественной организации «Российский Сепсис-форум», член координационного совета ассоциации анестезиологов-реаниматологов, Москва.

Полушин Юрий Сергеевич – академик РАН, д. м. н., профессор, проректор по науке ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, руководитель Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, президент ассоциации анестезиологов-реаниматологов, Санкт-Петербург.

Руднов Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии Уральского государственного медицинского университета, зам. главного врача МАУ ГКБ № 40 по анестезиологии и реанимации, вице-президент МАКМАХ, председатель совета экспертов Российской общественной организации «Сепсис Форум», член координационного совета ассоциации анестезиологов-реаниматологов, Екатеринбург.

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

Шлык Ирина Владимировна – д.м.н., проф. кафедры анестезиологии и реаниматологии, зам. главного врача по анестезиологии и реаниматологии клиники ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, заместитель президента ассоциации анестезиологов-реаниматологов, Санкт-Петербург.

Эдельштейн Михаил Владимирович - к.б.н., заведующий лабораторией антибиотикорезистентности НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России, Смоленск.

Яковлев Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), президент МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Москва.

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Современные проблемы и распространение антибиотикорезистентности в РФ	5
2. Методы выявления наиболее значимых фенотипов и маркеров антибиотикорезистентности.....	8
2.1. Выявление карбапенемаз у представителей порядка <i>Enterobacterales</i>	8
2.2. Выявление устойчивости к карбапенемам у <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11
2.3. Выявление устойчивости к карбапенемам у <i>Acinetobacter</i> spp.	11
2.4. Выявление β -лактамаз расширенного спектра (ESBL) у энтеробактерий.....	12
2.5. Выявление метициллинорезистентных <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA).....	15
2.6. Выявление устойчивости <i>Enterococcus</i> spp. к ванкомицину	16
3. Принципы рационального использования антимикробных препаратов (АМП)	16
3.1. Констатация развития инфекции.....	17
3.2. Идентификация возбудителя инфекции, с определением его чувствительности к АМП	17
3.3. Выбор оптимального АМП.....	18
3.4. Путь введения препарата	19
3.5. Оценка эффективности АМП.....	19
3.6. Длительность АМП.....	19
4. Алгоритм назначения эмпирической АМП с учетом стратификации пациентов по риску антибиотикорезистентности.....	20
4.1. Факторы риска инфекции, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов	20
4.1.1. Факторы риска инфекции, вызванных энтеробактериями продуцентами ESBL:	20
4.1.2. Факторы риска инфекций, вызванных MRSA:	21
4.1.3. Факторы риска инфекций, вызванных полирезистентной <i>P. aeruginosa</i> :.....	21
4.1.4. Факторы риска инфекций, вызванных карбапенемрезистентными энтеробактериями:	21
4.2. Стратификация пациентов по риску наличия резистентных возбудителей и инвазивного кандидоза.....	21
4.3. Алгоритм определения типа пациента	23
5. Схемы антибактериальной терапии инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов.....	24
6. Рекомендации по дозированию антимикробных препаратов у пациентов в критическом состоянии.....	24
7. Антибактериальная терапия инфекций в особых случаях.....	26
7.1. Рекомендации по назначению, дозированию антимикробных и противогрибковых препаратов у детей до 18 лет	26

7.2. Применение антимикробных препаратов у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью	27
7.3. Применение антимикробных препаратов при беременности и кормлении грудью ...	27
8. Профилактика, диагностика и лечение инвазивного кандидоза.....	28
9. Критерии качества оказания помощи с использованием лекарственных средств для лечения инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами.....	30
10. Литература.....	31
11. Приложения.....	39
Приложение №1	39
Схемы АМТ инфекций, вызванных нозокомиальными штаммами микроорганизмов, обладающими множественной устойчивостью к антибиотикам	39
Приложение №2	46
Схемы АМТ инфекций, вызванных нозокомиальными штаммами микроорганизмов, обладающими множественной устойчивостью к антибиотикам, у детей.....	46
Приложение №3	50
Дозирование антимикробных препаратов у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью	50
Приложение №4	52
Рекомендации по применению антимикробных препаратов при беременности и кормлении грудью	52
Приложение №5	58
Схемы лекарственной терапии инвазивных кандидозов и кандидемии	58

1. Современные проблемы и распространение антибиотикорезистентности в РФ

В XXI веке проблема антибиотикорезистентности приобрела особую значимость во всем мире. Резистентность к антибиотикам имеет огромное социально-экономическое значение и в развитых странах мира рассматривается как угроза национальной безопасности. Согласно оценкам международных экспертов, антимикробная резистентность является причиной более 700 тысяч смертельных случаев ежегодно (в том числе в Европе - 22 тысячи случаев). Предполагается, что к 2050 году эта цифра может увеличиться до 10 млн. человек.

В России эта проблема также имеет место. По данным Российского многоцентрового эпидемиологического исследования «ЭРГИНИ», оценочная частота нозокомиальных инфекций в России составляет около 2,3 млн. случаев в год [23].

Характеристика наиболее проблемных резистентных возбудителей (ПРВ)¹ нозокомиальных инфекций, а также методов идентификации приведена ниже.

Enterobacterales. По результатам исследования «МАРАФОН» [19], представители порядка Enterobacterales в совокупности являются наиболее частыми возбудителями нозокомиальных инфекций в России на протяжении последних лет. В 2015–2016 гг. доля изолятов Enterobacterales среди всех бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций достигла 48,2%. Энтеробактерии характеризуются высоким уровнем устойчивости к антимикробным препаратам. На сегодняшний день наибольшее клиническое значение имеет высокая распространенность резистентности нозокомиальных штаммов энтеробактерий к цефалоспорином и карбапенемам. Устойчивость к цефалоспорином среди госпитальных штаммов энтеробактерий в России достигла уровня >70%, главным образом вследствие распространения бета-лактамаз расширенного спектра (ESBL), преимущественно группы CTX-M. В 2015-2016 гг. большинство изолятов являлись резистентными к оксимино-бета-лактамам: цефотаксиму – 78,4%, цефтазидиму – 67,2%, цефепиму – 68,4% и азтреонаму – 71,5%. Продукция ESBL выявлена у 67,8% изолятов. Отмечается также отчетливая тенденция к повышению уровня резистентности нозокомиальных энтеробактерий к карбапенемам: имипенему (6,9%), меропенему (6,5%) и

¹ ПРВ - микроорганизмы, проявляющие устойчивость к большинству доступных антимикробных препаратов. Для лечения инфекций, вызванных ПРВ, необходимо применение дорогостоящих схем антимикробной терапии. На текущий момент перечень ПРВ, рассматриваемых в данных методических рекомендациях, включает:

- Enterobacterales, продуцирующие карбапенемазы (CPE);
- Enterobacterales, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL);
- *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивые к карбапенемам (CRPa, включая штаммы продуцирующие карбапенемазы);
- *Acinetobacter baumannii* complex, устойчивые к карбапенемам (CRAb, включая штаммы продуцирующие карбапенемазы);
- *Stenotrophomonas maltophilia*, устойчивые к триметоприму/сульфаметоксазолу;
- *Burkholderia cepacia* complex;
- *Staphylococcus* spp., устойчивые к бета-лактамам антибиотикам, за исключением анти-MRSA цефемов (MRS);
- *Enterococcus* spp., устойчивые к ванкомицину (VRE).

В дальнейшем, перечень ПРВ может быть изменен с учетом актуальных эпидемиологических данных о состоянии антибиотикорезистентности.

эртапенему (23,6%), в том числе опосредованной продукцией различных карбапенемаз (14,4%): сериновых карбапенемаз группы OXA-48 (11,4%), группы KPC (<0,1%) и металло-β-лактамаз (MBL) группы NDM-1 (2,7%). *Klebsiella pneumoniae* является наиболее частым продуцентом карбапенемаз, причем большинство карбапенемазопродуцирующих изолятов *K. pneumoniae* относятся к международным клонам «высокого риска»: CG395 (45,6%), CG11 (12,3%), CG147 (10,5%) и CG307 (10,5%). Наиболее высокую активность в отношении нозокомиальных энтеробактерий демонстрируют в настоящее время цефтазидим/авибактам (<3,5% резистентных изолятов) и азтреонам/авибактам (МПК₅₀ и МПК₉₀ составили 0,06 и 0,25 мг/л соответственно), а среди не-бета-лактаменных антибиотиков – колистин (18,6% резистентных изолятов). Тигециклин обладает высокой *in vitro* активностью в отношении *E. coli* (3,9% резистентных изолятов).

Проблемой является не только антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов энтеробактерий, но и рост устойчивости штаммов, вызывающих внебольничные инфекции. Так, в 2017-2018 гг. 27% изолятов *E. coli*, выделенных у взрослых пациентов с внебольничными инфекциями, являлись продуцентами ESBL и были устойчивыми к цефалоспорином 3-4 поколений. Частота устойчивости к амоксициллину/клавуланату составляла 45,1%, к ципрофлоксацину – 38,9%, к ко-тримоксазолу – 38,5%, к эртапенему – 2,9%. Для штаммов *E. coli*, выделенных при внебольничных интраабдоминальных инфекциях, наблюдалась схожая ситуация.

Pseudomonas aeruginosa - один из наиболее распространенных возбудителей нозокомиальных инфекций. На протяжении ряда лет он остается одним из ведущих патогенов в России: доля изолятов этого микроорганизма среди всех бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в 2015-2016 гг. составляла 17,4%. Частота устойчивости нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* к антибиотикам в 2015-2016 гг. составила (в порядке убывания *in vitro* активности): к колистину – 1,4%, азтреонаму – 41,5%, цефтазидиму/авибактаму – 41,6%, амикацину – 47,7%, цефепиму – 51,5%, тобрамицину – 54,2%, меропенему – 55,5%, гентамицину – 56,3%, цефтазидиму – 56,8%, пиперациллину/тазобактаму – 62,0%, ципрофлоксацину – 63,3%, пиперациллину – 65,2%, имипенему – 67,5% и тикарциллину/клавуланату – 97,6%. Более 35% изолятов продуцируют карбапенемазы: MBL групп VIM (30,5%) и IMP (0,3%) и сериновые карбапенемазы группы GES-5 (4,2%). Продуценты MBL проявляют высокую устойчивость ко всем антибиотикам, кроме азтреонама (49%) и полимиксинов (0%); продуценты GES-5 – к большинству препаратов, кроме цефтазидима/авибактама (11,9%) и полимиксинов (0%). Карбапенемазопродуцирующие штаммы *P. aeruginosa* относятся в основном к международным клонам «высокого риска»: CC235 (76,3%) и CC654 (21%) [25].

Acinetobacter spp. Доля изолятов *Acinetobacter spp.* среди всех бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в 2015-2016 гг., составила 17,4%. *Acinetobacter baumannii* в настоящее время является одним из наиболее частых возбудителей нозокомиальных инфекций (16,8%). Родственные *A. baumannii* виды (*A. nosocomialis*, *A. pittii*, *A. dijkschoorniae* и *A. seifertii*) также обычно выделяются из образцов клинического материала госпитализированных пациентов, тогда как другие виды рода *Acinetobacter*, включая *A. calcoaceticus*, *A. haemolyticus*, *A. junii*, *A. lwoffii*, *A. ursingii* и *A. variabilis*, чаще выделяются из объектов окружающей среды, и лишь в редких случаях могут колонизировать или вызывать инфекции у госпитализированных пациентов. *A. baumannii* и родственные виды обладают значительно более низкой природной чувствительностью к большинству бета-лактаменных антибиотиков, включая пенициллины и цефалоспорины, что

ограничивает выбор препаратов, потенциально применимых для терапии инфекций, вызванных *Acinetobacter* spp. Устойчивость нозокомиальных изолятов *A. baumannii* к карбапенемам (имипенему и меропенему) в 2015-2016 гг. составила соответственно 77,4% и 77,1%. Более 76% изолятов *A. baumannii* являются продуцентами приобретенных карбапенемаз, относящихся к группам ОХА-24/40 (57,5%), ОХА-23 (18,4%) и ОХА-58 (0,1%). Большинство продуцентов карбапенемаз относятся к международным клонам «высокого риска»: СС92/208^{ОХФ} (60,3%), СС944^{ОХФ} (25,4%) и СС109/231^{ОХФ} (11,6%). Подавляющее большинство изолятов *A. baumannii* устойчивы к ципрофлоксацину (99,0%), амикацину (89,2%) и гентамицину (77,4%). Частота резистентности к тобрамицину и триметоприму/сульфаметоксазолу отмечается реже: 50,6% и 41,2%, соответственно. Наиболее высокой активностью *in vitro* обладает колистин (0,9% резистентных изолятов) [23].

Stenotrophomonas maltophilia и *Burkholderia cepacia* complex. Данные микроорганизмы в целом являются более редкими возбудителями нозокомиальных инфекций по сравнению с перечисленными выше, но могут вызывать локальные вспышки нозокомиальных инфекций, преимущественно в ОРИТ. *S. maltophilia* и виды *B. cepacia* complex характеризуются природной устойчивостью к подавляющему большинству antimicrobных препаратов. Для лечения инфекций, вызванных *S. maltophilia*, препаратом выбора является триметоприм-сульфаметоксазол, однако приобретенная устойчивость к нему также описана у данного возбудителя. В настоящее время отсутствуют международно принятые критерии оценки чувствительности *B. cepacia* complex к antimicrobным препаратам, и рутинное определение чувствительности *in vitro* не рекомендуется. Для терапии инфекций, вызванных данными микроорганизмами, используются различные комбинации antimicrobных препаратов, включая цефтазидим/авибактам, азтреонам, триметоприм-сульфаметоксазол, левофлоксацин, меропенем.

Staphylococcus spp. Доля *Staphylococcus aureus* в структуре бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в 2015-2016 гг. составила 8,8%. Таким образом, роль *S. aureus* в этиологии нозокомиальных инфекций в Российской Федерации постепенно снижается. Однако данный возбудитель встречается существенно чаще при инфекциях кожи и мягких тканей и инфекциях кровотока. Другие виды стафилококков обычно имеют значение при инфекциях, связанных с наличием искусственных материалов и протезов. Основной проблемой антибиотикорезистентности стафилококков является приобретенная устойчивость к β -лактамам антибиотикам. Так, в проведенных ранее многоцентровых российских исследованиях, доля метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* (MRSA) варьировала от 24,9% до 66,9%, а в 2015-2016 гг. составила 32,4%. Наибольшей активностью в отношении нозокомиальных штаммов *S. aureus* обладают гликопептиды и липопептиды (ванкомицин, телаванцин, далбаванцин, даптомицин) и оксазолидиноны (линезолид, тедизолид). Резистентность к данным препаратам не была выявлена в рамках исследования «МАРАФОН». Кроме того, высокую активность демонстрируют тигециклин, триметоприм-сульфаметоксазол, фузидиевая кислота, рифампицин и цефтаролин (0,6%, 1,6%, 2,6%, 4,1% и 9,4% устойчивых изолятов соответственно). Аминогликозиды, макролиды, линкозамиды и фторхилоны проявляют умеренную или низкую активность [15].

Enterococcus spp. Доля *Enterococcus* spp. в структуре бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в 2015-2016 гг. составила 6,0%; наиболее часто выделяются *E. faecalis* (63,1%) и *E. faecium* (34,4%). Для *E. faecalis* характерна высокая чувствительность

к большинству антимикробных препаратов, применяющихся для терапии энтерококковых инфекций: все штаммы чувствительны к линезолиду, ванкомицину, тигециклину, большинство (97,3%) также чувствительны к ампициллину. *E. faecium*, в отличие от *E. faecalis*, характеризуется высокой частотой устойчивости к ампициллину (резистентность 90,9%), а также наличием устойчивых к ванкомицину изолятов (9,1%). При этом все штаммы *E. faecium* сохраняют чувствительность к линезолиду и подавляющее большинство (99,2%) – к тигециклину. Для всех представителей рода *Enterococcus* отмечается высокая частота устойчивости к гентамицину и ципрофлоксацину – суммарно 60,5% и 68,2%, соответственно.

2. Методы выявления наиболее значимых фенотипов и маркеров антибиотикорезистентности

Данный раздел содержит рекомендации по выявлению наиболее значимых фенотипов и маркеров антибиотикорезистентности в повседневной практике клинических микробиологических лабораторий для определения случая ПРВ, но не содержит детального описания лабораторных процедур, а также методов, используемых в экспертных и научных целях, и процедур выявления бессимптомного носительства полирезистентных микроорганизмов.

Определение чувствительности ко всем антимикробным препаратам, включая потенциально активные против ПРВ, рекомендуется проводить в соответствии с актуальной версией Рекомендаций «Определение чувствительности к антимикробным препаратам» (размещены на Интернет-портале главного внештатного специалиста Минздрава России по клинической микробиологии и антимикробной резистентности - <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/>).

В ряде случаев для выявления клинически и эпидемиологически значимых фенотипов и маркеров антибиотикорезистентности требуется использование дополнительных лабораторных методов, которые могут являться обязательными для определения ПРВ, как указано ниже.

2.1. Выявление карбапенемаз у представителей порядка Enterobacterales

Продукция карбапенемаз является основным и наиболее эффективным механизмом резистентности к карбапенемам у энтеробактерий [38, 39, 46, 64, 73, 75]. Тем не менее, значения МПК карбапенемазопродуцирующих штаммов энтеробактерий (СРЕ) могут быть ниже установленных клинических пограничных значений для резистентных штаммов. В ряде случаев отмечается клиническая неэффективность карбапенемов при терапии инфекций, вызванных СРЕ, несмотря на сохранение ими *in vitro* чувствительности при использовании формальных критериев интерпретации результатов определения чувствительности. Поэтому монотерапия карбапенемами в стандартных режимах дозирования не может считаться адекватной при инфекциях, вызванных СРЕ, даже в случае наличия формальной чувствительности к карбапенемам. С другой стороны, резистентность низкого уровня к отдельным представителям группы карбапенемов может быть вызвана альтернативными механизмами, которые имеют меньшее клиническое и эпидемиологическое значение. При отсутствии продукции карбапенемаз терапия с

использованием *in vitro* активного карбапенема является адекватной даже в случае наличия устойчивости к отдельным представителям данной группы антибиотиков.

При наличии результатов определения чувствительности выявление продукции карбапенемаз должно проводиться для всех изолятов с МПК меропенема $>0,125$ мг/л или диаметром зоны подавления роста вокруг диска с меропенемом (10 мкг) <28 мм. В стационарах с высоким уровнем распространенности СРЕ выявление продукции карбапенемаз может проводиться для всех изолятов энтеробактерий до получения данных о чувствительности к карбапенемам. При наличии у пациента факторов риска инфицирования СРЕ выявление генов карбапенемаз может также осуществляться с использованием молекулярно-генетических методов (методов амплификации нуклеиновых кислот – МАНК) в образцах нативного биоматериала или положительных гемокультур до выделения возбудителя в чистой культуре.

Основными типами карбапенемаз у энтеробактерий являются сериновые β -лактамазы групп КРС и ОХА-48 и металло- β -лактамазы (MBL) группы NDM. Дифференциация сериновых- и металло-карбапенемаз является значимой не только для эпидемиологии, но и для выбора адекватной антибактериальной терапии ввиду различной чувствительности к антибиотикам продуцентов этих ферментов. Поэтому для установления случая инфекции, вызванной СРЕ, необходимо как подтверждение наличия карбапенемаз, так и их дифференциация на сериновые и MBL одним из нижеперечисленных методов

Сравнительная характеристика методов определения продукции карбапенемаз представлена в таблице 1.

Метод инактивации карбапенемов (Carbapenem Inactivation Method – CIM/eCIM).

CIM представляет собой простой, малозатратный и эффективный тест для выявления продукции карбапенемаз у грамотрицательных бактерий [74]. Принцип метода – выявление ферментативного гидролиза при инкубации карбапенема с суспензией исследуемой бактериальной культуры. В качестве источника карбапенема используется диск с меропенемом (10 мкг) для определения чувствительности диско-диффузионным методом. Оценка результатов проводится на основании наличия или отсутствия зоны подавления роста чувствительного контрольного штамма *Escherichia coli* ATCC 25922 вокруг диска с меропенемом, предварительно инкубированного с исследуемой бактериальной культурой. Общая продолжительность исследования – 8-12 часов.

eCIM представляет собой модификацию классического CIM теста и используется для дифференциации сериновых карбапенемаз и MBL [67]. При выполнении eCIM теста в дополнение к инкубации исследуемой культуры с диском с меропенемом проводится параллельная инкубация с диском с меропенемом и ингибитором MBL – этилендиаминтетраацетатом натрия (ЭДТА). Индикация гидролиза меропенема и подавления активности фермента (в случае MBL) осуществляется на основании сравнения зон подавления роста контрольного штамма *Escherichia coli* ATCC 25922 вокруг дисков с меропенемом и меропенемом+ЭДТА.

Иммунохроматографические тесты.

Иммунохроматографические тесты отличаются высокой чувствительностью, скоростью получения результата (около 15 минут) и возможностью определения типа фермента [50]. Данные тесты по своей специфичности практически не уступают молекулярно-генетическим методам, при этом они не требуют аппаратного обеспечения и выигрывают по времени получения результата у CIM метода. Материалом для

исследования является суспензия исследуемой бактериальной культуры. В настоящее время существуют комбинированные тесты для одновременной детекции карбапенемаз, относящихся к группам KPC, OXA-48, VIM, IMP и NDM.

Молекулярно-генетические методы выявления генов карбапенемаз.

Молекулярно-генетические методы, включая наиболее часто используемый – ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ), применяются для выявления и идентификации генов наиболее распространенных карбапенемаз, как непосредственно в образцах биоматериала, так и у выделенных в чистой культуре микробных изолятов. Основными преимуществами МАНК являются высокая скорость анализа (от 1 до 3 часов), чувствительность, специфичность и возможность дифференциальной детекции карбапенемаз различных типов. Доступные в РФ в настоящее время тесты на основе ПЦР в режиме реального времени позволяют надежно выявлять у энтеробактерий гены карбапенемаз, относящихся к группам KPC, OXA-48, VIM, IMP и NDM. Ограничением этих методов, однако, является невозможность обнаружения редких типов карбапенемаз, не входящих в используемую тест-систему, а также невозможность оценки фенотипической экспрессии выявляемых генов. Поэтому использование молекулярно генетических методов не заменяет фенотипические методы определения чувствительности.

Таблица 1. Сравнительная характеристика методов определения карбапенемаз

Метод	Исследуемый материал	Преимущества	Ограничения
Метод инаktivации карбапенемов (СІМ и еСІМ тест)	Чистая культура микроорганизма	Простота выполнения. Отсутствие необходимости в специальном оборудовании. Низкая стоимость.	Необходимость выделения чистой культуры микроорганизма. Длительность выполнения (18-24 ч).
Иммунохроматографические тесты	Чистая культура микроорганизма	Простота выполнения. Отсутствие необходимости в специальном оборудовании. Быстрота выполнения теста. Высокая информативность (определение типа карбапенемаз).	Необходимость выделения чистой культуры микроорганизма. Отсутствие возможности выявления редких/новых типов карбапенемаз. Сравнительно высокая стоимость расходных материалов.
Молекулярно-генетические методы	Нативный клинический материал Чистая культура микроорганизма	Быстрое получение результата. Возможность проведения исследования с использованием нативного клинического материала. Высокая информативность (определение типа карбапенемаз).	Необходимость наличия специального оборудования и/или квалифицированного персонала. Сравнительно высокая стоимость оборудования и/или расходных материалов. Отсутствие возможности выявления редких/новых типов карбапенемаз и фенотипической экспрессии генов.

2.2. Выявление устойчивости к карбапенемам у *Pseudomonas aeruginosa*

Фенотипическое определение чувствительности.

Определение чувствительности *P. aeruginosa* к карбапенемам и другим анантимикобным препаратам, включая препараты, потенциально активные против устойчивых к карбапенемам штаммов, фенотипическими методами рекомендуется проводить в соответствии с актуальной версией Рекомендаций «Определение чувствительности к антимикробным препаратам» (<http://www.antibiotic.ru/minzdrav/>). Рекомендуется определять чувствительность *P. aeruginosa* к следующим препаратам группы карбапенемов: меропенему (обязательно), имипенему (обязательно), дорипенему (опционально; активность дорипенема может быть косвенно оценена на основании результатов определения чувствительности к меропенему). Случаи формирования резистентности *P. aeruginosa* к одному из карбапенемов (имипенему или меропенему) при сохранении чувствительности ко второму препарату не являются редкими.

Выявление продукции карбапенемаз у P. aeruginosa.

Продукция карбапенемаз приводит к формированию перекрестной устойчивости ко всем карбапенемам у *P. aeruginosa* и часто сочетается с наличием других механизмов резистентности к антибиотикам разных групп. Однако резистентность ко всем карбапенемам может также являться следствием сочетания различных механизмов (изменения проницаемости и эффлюкса). Наиболее распространенным типом карбапенемаз у *P. aeruginosa* в РФ являются MBL группы VIM. Реже встречаются сериновые карбапенемазы группы GES (GES-5-подобные ферменты) и MBL группы IMP. Как и в случае энтеробактерий, выявление и дифференциация MBL и сериновых карбапенемаз у *P. aeruginosa* имеет важное эпидемиологическое и клиническое значение, в том числе, для выбора эффективной терапии. Для выявления карбапенемаз могут быть использованы описанные выше для Enterobacteriales фенотипические методы (СИМ и eСИМ) и молекулярно-генетические методы (ПЦР-РВ). Тестирование может проводиться после выявления устойчивости к карбапенемам выделенных в чистой культуре изолятов или до получения результатов определения чувствительности к антибиотикам (при наличии локальных эпидемиологических данных о высокой частоте встречаемости карбапенемаз). Молекулярно-генетические методы могут дополнительно использоваться для быстрой детекции генов карбапенемаз в клиническом материале до выделения возбудителя в чистой культуре.

2.3. Выявление устойчивости к карбапенемам у *Acinetobacter* spp.

Фенотипическое определение чувствительности Acinetobacter spp.

Определение чувствительности *Acinetobacter* spp. к карбапенемам и другим антимикробным препаратам, включая препараты, потенциально активные против устойчивых к карбапенемам штаммов, фенотипическими методами рекомендуется проводить в соответствии с актуальной версией Клинических рекомендаций «Определение чувствительности к антимикробным препаратам» (<http://www.antibiotic.ru/minzdrav/>).

Карбапенемы, к которым следует определять чувствительность *Acinetobacter* spp.: меропенем (обязательно) и имипенем (обязательно).

Выявление продукции карбапенемаз у Acinetobacter spp.

В РФ продукция приобретенных карбапенемаз является основным механизмом резистентности *Acinetobacter* spp. к карбапенемам. Наиболее распространенными типами карбапенемаз являются ферменты группы OXA-24/40 и OXA-23, реже встречаются карбапенемазы группы OXA-58, продукция MBL групп VIM, IMP и NDM отмечается крайне редко. Доступные в настоящее время фенотипические методы, включая CIM, обладают относительно низкой эффективностью выявления карбапенемаз у *Acinetobacter* spp. и, поэтому, не могут быть рекомендованы для рутинного использования. Выявление генов карбапенемаз у *Acinetobacter* spp. с помощью молекулярно-генетических методов имеет в основном эпидемиологическое значение, за исключением случаев их использования для быстрой детекции с целью принятия решения о необходимости использования альтернативных антибактериальных препаратов или комбинированных схем терапии, потенциально активных в отношении карбапенеморезистентных штаммов.

2.4. Выявление β-лактамаз расширенного спектра (ESBL) у энтеробактерий

β-Лактамазы расширенного спектра (ESBL) – ферменты, гидролизующие пенициллины и цефалоспорины, в том числе цефалоспорины III и IV поколения, в также монобактамы (азтреонам), но не гидролизующие цефамицины и карбапенемы. Большинство ESBL относятся к классу A сериновых β-лактамаз и подавляются «классическими» ингибиторами (клавулановой кислотой, сульбактамом, тазобактамом), а также авибактамом [33].

Наиболее частыми продуцентами ESBL являются *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, однако продукция ESBL встречается и у всех других клинически значимых видов энтеробактерий. Распространенность ESBL-продуцирующих изолятов зависит от ряда факторов, таких как биологический вид, географическое расположение, тип стационара/отделения, группа пациентов и тип инфекции, в результате чего в разных исследованиях были зарегистрированы достаточно широкие вариации [41].

Вариации в уровне экспрессии и свойствах различных ESBL (эффективности гидролиза разных оксимино-β-лактамов: цефотаксима, цефтазидима, цефепима и азтреонама), а также наличие дополнительных механизмов резистентности (других β-лактамаз, нарушения проницаемости) обуславливают существенные различия в уровнях устойчивости ESBL-продуцирующих изолятов, а также являются причиной недостаточной воспроизводимости и точности определения чувствительности к оксимино-β-лактамам при проведении *in vitro* тестирования продуцентов ESBL с помощью любых стандартных (ручных и автоматизированных) методов [47]. Значения МПК ESBL-продуцентов могут быть ниже установленных клинических пограничных значений для резистентных штаммов. Тем не менее, в ряде случаев отмечается клиническая неэффективность цефалоспоринов и азтреонама при терапии инфекций, вызванных формально «чувствительными» продуцентами ESBL. Поэтому монотерапия этими препаратами в стандартных режимах дозирования не может считаться адекватной при обнаружении продукции ESBL. С другой стороны, резистентность к цефалоспорином III поколения и азтреонаму может быть вызвана альтернативными механизмами, например, продукцией цефалоспориноаз класса C (AmpC). При этом большинство продуцентов AmpC сохраняют чувствительность к цефепиму.

Учитывая высокую частоту встречаемости ESBL у возбудителей нозокомиальных инфекций (>70%) и растущую распространенность ферментов этой группы среди

возбудителей внебольничных инфекций (15->25%) в РФ, определение продукции ESBL рекомендуется проводить одновременно с определением чувствительности к антибиотикам.

Сравнительная характеристика методов определения ESBL у энтеробактерий представлена в таблице 2.

Таблица 2. Сравнительная характеристика методов определения ESBL

Метод	Исследуемый материал	Преимущества	Ограничения
Метод «двойных дисков»	Чистая культура микроорганизма	Отсутствие необходимости в специальном оборудовании. Низкая стоимость.	Субъективная оценка результата.
Метод «комбинированных дисков»	Чистая культура микроорганизма	Отсутствие необходимости в специальном оборудовании. Низкая стоимость. Простота выполнения и учета результатов.	Ограничения возможности детекции ESBL у отдельных видов Enterobacterales. Возможность получения ложноотрицательных результатов у изолятов ко-продуцирующих другие цефалоспорино-гидролизующие ферменты и у изолятов с экстремально высоким уровнем устойчивости к цефалоспорином.
Методы определения МПК оксимино-цефалоспоринов и их комбинаций с ингибиторами ESBL	Чистая культура микроорганизма	Тесты на наличие ESBL интегрированы в стандартные панели определения чувствительности для автоматизированных систем.	Ограничения возможности детекции ESBL у отдельных видов Enterobacterales. Возможность получения ложноотрицательных результатов у изолятов, ко-продуцирующих другие цефалоспорино-гидролизующие ферменты и у изолятов с экстремально высоким и низким уровнем устойчивости к цефалоспорином.
Молекулярно-генетические методы	Нативный клинический материал, или культура микроорганизма	Быстрое получение результата. Возможность проведения исследования с использованием нативного клинического материала.	Необходимость наличия специального оборудования и/или квалифицированного персонала. Сравнительно высокая стоимость оборудования и/или расходных материалов. Ограниченный спектр детектируемых типов ESBL (только CTX-M).

Метод «двойных дисков».

Метод «двойных дисков» представляет собой вариант классического диско-диффузионного метода определения чувствительности, который позволяет обнаружить продукцию ESBL по наличию расширенной зоны подавления роста между дисками с оксимино-β-лактамами (цефтазидимом, цефотаксимомом, цефепимомом, азтреонамом), и диском, содержащим клавулановую кислоту (в виде стандартной комбинации с амоксициллином). Наибольшую чувствительность и специфичность детекции ESBL у различных видов энтеробактерий обеспечивает использование дисков с цефепимом (в том числе у видов с природной продукцией AmpC) и азтреонамом (в том числе у изолятов, одновременно продуцирующих MBL). Данный метод является наиболее универсальным и может быть использован для обнаружения ESBL у всех видов Enterobacteriales, однако визуальная оценка синергизма по расширению зоны подавления роста между дисками является относительно субъективной и требует наличия опыта при учете результатов.

Метод «комбинированных дисков».

Метод «комбинированных дисков» представляет собой вариант классического диско-диффузионного метода определения чувствительности, в котором используются диски, содержащие комбинации оксимино-цефалоспоринов с одним из «классических» ингибиторов (цефотаксим/клавулановая кислота, цефтазидим/клавулановая кислота или цефподоксим/сульбактам). Результат теста учитывается на основании сравнения зон задержки роста вокруг дисков с ингибиторозащищенными цефалоспоринами и зон задержки роста вокруг дисков с соответствующими незащищенными цефалоспоринами. Различие в зонах подавления роста на ≥ 5 мм свидетельствует о наличии ESBL. Данный тест является наиболее простым в исполнении, однако позволяет выявлять продукцию ESBL на основании вышеуказанного критерия только у отдельных видов энтеробактерий: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, и является недостаточно эффективным для других видов, а также для штаммов, ко-продуцирующих другие ферменты, гидролизующие цефалоспорины.

Ручные и автоматизированные методы определения МПК оксимино-цефалоспоринов и их комбинаций с клавулановой кислотой.

При определении МПК любым доступным в микробиологической лаборатории методом (градиентной диффузии, с помощью автоматизированных систем и ручных панелей) определение продукции ESBL проводится на основании сравнения МПК оксимино-цефалоспоринов и их комбинаций с клавулановой кислотой. Снижение МПК хотя бы одного из цефалоспоринов в присутствии ингибитора в 8 раз и более (на 3 последовательных двукратных разведения) свидетельствует о наличии ESBL. Тесты на наличие ESBL интегрированы в стандартные панели для определения чувствительности Enterobacteriales большинства производителей автоматизированных систем и, таким образом, позволяют проводить обнаружение данного механизма резистентности одновременно с оценкой чувствительности к антибиотикам. Определение ESBL с помощью автоматизированных систем, ручных панелей МПК и градиентных полосок (E-test, MICE, MTS) обычно является эффективным для таких видов, как *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, но может быть недостаточно чувствительным для видов с природной продукцией AmpC (*Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella aerogenes*, *Serratia* spp., *Morganella morganii*). Затруднения также может вызывать выявление ESBL у штаммов любых видов с экстремально высоким и низким уровнем устойчивости к цефалоспоринам, а также у изолятов, ко-продуцирующих другие цефалоспорин-гидролизующие ферменты

(особенно при использовании автоматизированных систем и панелей с ограниченным числом тестируемых разведений антибиотиков). При выявлении сниженной чувствительности к оксимино-цефалоспорином (МПК ≥ 1 мг/л) сомнительные результаты выявления ESBL рекомендуется проверять с помощью дополнительных фенотипических тестов (например, методом «двойных дисков»).

Молекулярно-генетические методы выявления ESBL.

ESBL представляют собой генетически разнообразную группу ферментов, которая объединяет множество генетических типов (семейств). Наиболее распространенными в настоящее время являются ферменты CTX-M-группы (>90% всех ESBL). Реже встречаются ESBL SHV-типа, которые представляют собой мутантные производные SHV пенициллиназ. ESBL TEM-типа – производные TEM пенициллиназ – встречаются в РФ крайне редко, несмотря на широкое распространение пенициллин-гидролизующих ферментов этой группы. В настоящее время доступные в РФ для диагностического использования молекулярно-генетические тест-системы позволяют выявлять только гены наиболее распространенных ESBL (группы CTX-M-1-, CTX-M-2- и CTX-M-9-родственных ферментов), но не позволяют дифференцировать мутантные варианты SHV и TEM с расширенным спектром активности. Поэтому использование молекулярно-генетических методов не заменяет фенотипическое тестирование для обнаружения ESBL. Тем не менее, методы амплификации нуклеиновых кислот, включая ПЦР-РВ, могут применяться для быстрой детекции генов CTX-M β -лактамаз, например, в образцах нативного биоматериала и положительных гемокультурах.

2.5. Выявление метициллинорезистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Метициллинорезистентные *Staphylococcus aureus* (MRSA) - изоляты *S. aureus*, имеющие дополнительный пенициллин-связывающий белок (PBP2a или недавно открытый альтернативным PBP2, кодируемый геном *mecC*), к которым β -лактамы (за исключением цефтаролина) имеют низкую степень сродства.

Для выявления резистентности к метициллину/оксациллину могут использоваться как фенотипические – определение МПК, диско-диффузионный метод или латексная агглютинация для выявления белка PBP2a, так и генотипические методы исследования (ПЦР).

Выявление метициллинорезистентности методом определения МПК или диско-диффузионным методом.

Препаратом выбора для определения чувствительности к бета-лактамам (кроме цефтаролина) диско-диффузионным методом является цефокситин ввиду того, что он является наиболее чувствительным и специфичным маркером *mecA/mecC*-опосредованной резистентности. Для подтверждения наличия генов *mecA* или *mecC*, особенно в случае сомнительных результатов фенотипических тестов, рекомендуется проводить молекулярно-генетическое исследование с целью выявления генов *mecA* или *mecC*.

Диско-диффузионный метод. Если диаметр зоны подавления роста вокруг диска с цефокситином (30 мкг в диске) <22 мм, изолят оценивается как метициллинорезистентный.

Метод микроразведений в бульоне (ISO 20776-1). Если МПК цефокситина > 4 мг/л, изолят оценивается как метициллинорезистентный.

Выявление метициллинорезистентности молекулярно-генетическими методами.

Для выявления гена *mecA* могут использоваться как коммерческие наборы реагентов и оборудование, так и тесты, разработанные в лаборатории. Вместе с тем, следует помнить, что ген *mecC* в настоящее время может не обнаруживаться коммерчески доступными молекулярно-генетическими методами.

Важной характеристикой молекулярно-генетических методов детекции метициллинорезистентности является существенное ускорение получения результата за счет возможности выполнения исследования непосредственно клинического материала.

2.6. Выявление устойчивости *Enterococcus spp.* к ванкомицину

Энтерококки считаются устойчивыми к ванкомицину (VRE) при МПК ванкомицина > 4 мг/л. Применение гликопептидов (ванкомицина, телаванцина, даптомицина) при инфекциях, вызванных такими штаммами малоэффективно.

Фенотипические методы выявления устойчивости Enterococcus spp. к гликопептидам (ванкомицину).

Определение чувствительности энтерококков к гликопептидам фенотипическими методами (диско-диффузионный метод, метод микроразведения в бульоне, метод разведения в агаре, метод е-тестов) рекомендуется проводить в соответствии с актуальной версией Клинических рекомендаций «Определение чувствительности к антимикробным препаратам» (размещены на Интернет-портале главного внештатного специалиста Минздрава России по клинической микробиологии и антимикробной резистентности; текущая версия - <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2018.pdf>). В качестве индикаторного значения используется чувствительность к ванкомицину.

Молекулярно-генетические методы выявления устойчивости к гликопептидам (ванкомицину).

Определение генов устойчивости к ванкомицину *vanA* и *vanB* с помощью ПЦР может выполняться с использованием коммерческих тест-систем и тест-систем собственной разработки [44].

3. Принципы рационального использования антимикробных препаратов (АМП)

Главные принципы рациональной антимикробной терапии (АМТ) были сформулированы еще в период поиска и внедрения в клинику первых антибиотиков в середине прошлого века, и с той поры не только не потеряли свою актуальность, но и приобрели новое значение, став в эпоху роста резистентности патогенов основой для разработки международных, государственных и локальных организационных, финансовых, методических, фармацевтических, медицинских, образовательных и гуманитарных программ, направленных на борьбу с распространением полирезистентных возбудителей инфекций. Этих принципов (их обычно называют принципами А.Флеминга) три:

- ✓ выбор антибиотика в соответствии с чувствительностью к нему возбудителя заболевания;
- ✓ разовая и суточная дозы антибиотика, путь введения должны обеспечивать лечебную концентрацию в очаге воспаления;
- ✓ антибиотик должен назначаться в такой дозе и вводиться таким путем, чтобы исключить или максимально ограничить его повреждающее действие.

Реализация этих принципов является единственным действенным механизмом ограничения использования АМП, поскольку обеспечивает основу для исключения неэффективного, бесполезного, а нередко и опасного назначения антибиотиков. В клинической практике выполнить эти условия в полной мере сложно. В момент назначения АМП врач обычно не знает возбудителя и его свойства, во время проведения терапии у него нет возможности контролировать концентрацию АМП в очаге, а развитие побочных эффектов тоже носит вероятностный характер. Но это не означает, что использование АМП не должно соответствовать этим постулатам, просто эти требования предполагают выполнение ряда правил, которые обязательно должен соблюдать врач, когда проводит антимикробную терапию.

3.1. Констатация развития инфекции

Антибактериальная терапия не должна проводиться без клинико-лабораторных признаков бактериальной инфекции. **1A [66]**.

Это правило является ключевым. Наличие дренажей, центрального венозного катетера, эндотрахеальной трубки, трахеостомической канюли, мочевого катетера, цистостомы, гастростомы, электродов ЭКС, а также случаи выделения патогенных или условно патогенных микроорганизмов из выше указанных инвазивных устройств без признаков инфекционного процесса не являются показанием для проведения АМП.

Появление у пациента клинических, лабораторных и/или инструментальных признаков инфекции тоже не всегда должно становиться достаточным основанием для назначения АМП, потому что любой из этих симптомов не является патогномичным для бактериальной инфекции. АМП не предназначены для устранения этих симптомов, действие антибиотиков должно быть максимально избирательным и направленным преимущественно на подавление жизнедеятельности возбудителей инфекционных заболеваний. Поэтому перед тем, как назначить АМП, врач должен оценить вероятность инфекционной этиологии симптомов, объединить их в синдром, установить диагноз инфекции и зафиксировать его в медицинской карте пациента.

3.2. Идентификация возбудителя инфекции, с определением его чувствительности к АМП

В соответствии с этим правилом, до первого введения АМП следует произвести забор биоматериала для бактериоскопического, молекулярно-генетического и бактериологического исследований **1A [66]**.

Обязательным является исследование биоматериала как минимум из двух локусов: кровь из периферической вены и биоматериал из очага инфекции. В случае если очевидных или потенциальных очагов инфекции несколько, забор биоматериала осуществляется из всех предполагаемых локусов. Взятие крови для микробиологического исследования осуществляется 3-кратно из разных периферических вен с интервалом 20-30 минут. Для забора крови нельзя использовать периферические и центральные венозные катетеры (кроме случаев дифференциальной диагностики катетер-ассоциированной инфекции, в таких случаях кровь берется одновременно из катетера и периферической вены). Если у пациента имеет место тяжелая инфекция, а для получения биоматериала из инфекционного очага требуется неопределенно долгое время (бронхоскопия, оперативное вмешательство, инвазивная ма-

нипуляция и т.д.), АМП назначаются сразу после забора крови на стерильность, а биоматериал из инфекционного локуса получают, как только это будет возможно.

3.3. Выбор оптимального АМП

В зависимости от того, верифицирован ли возбудитель инфекции, АМП делят на целенаправленную (направленную против установленного возбудителя инфекции) и эмпирическую, при которой возбудитель неизвестен.

При эмпирическом выборе назначение АМП проводят с учетом наиболее вероятных возбудителей данной инфекции и их предполагаемой чувствительности с учетом данных локального микробиологического мониторинга в медицинской организации. Методология такого подхода к проведению антимикробной терапии и его реализации на практике детально изложена в Российских клинических рекомендациях «Программа СКАТ (стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи». При назначении стартовой эмпирической АМП обязательной является стратификация пациентов в соответствии с риском наличия резистентности возбудителей к различным группам антибиотиков (табл.5).

При эмпирическом назначении антибиотика всегда сохраняется вероятность избыточности или неэффективности, поэтому период ее проведения должен быть максимально коротким, а при правильной организации работы и использовании современных методов лабораторных исследований не превышать 48 часов. После получения результатов исследований необходимо оценить возможность и целесообразность коррекции терапии (продолжить без изменения, провести дэскалацию, дополнить и пр.), но в любом случае с этого момента терапия должна стать этиотропной и проводиться в полном соответствии с принципами А. Флеминга. Такую терапию можно будет считать оптимальной.

При проведении целенаправленной терапии учитывают следующие аспекты.

- Активность действия в отношении установленного возбудителя или возбудителей. Используемый АМП должен обладать специфическим антибиотическим действием на возбудителя при максимально узком спектре активности. Если установлено несколько возбудителей, то следует назначать либо монотерапию препаратом, спектру активности которого они соответствуют, либо адекватную комбинацию препаратов.
- Способность проникать и создавать терапевтические концентрации в различных тканях и жидкостях организма (спинномозговая жидкость (СМЖ), клапаны сердца, кости, и др.) при назначении в дозах, соответствующих официальной инструкции к препарату. Применение АМП в дозах ниже терапевтических недопустимо.
- При повышении минимальной подавляющей концентрации (МПК) у проблемных микроорганизмов для получения клинического эффекта антибиотика необходимо увеличить его концентрацию в крови и очаге (для концентрационно-зависимых антимикробных препаратов) или увеличить кратность и/или продолжительность его введения (для антибиотиков с время-зависимым действием). В этом случае назначение антибиотиков в дозах, превышающих рекомендуемые в официальной инструкции, может осуществляться по решению врачебной комиссии, которое фиксируется в медицинских документах пациента.
- В ряде случаев у пациентов с жизнеугрожающими инфекционными осложнениями (септический шок, вентиляторассоциированная пневмония) показано назначение комбинации АМП, обладающих синергическим эффектом в отношении устойчивых к большинству антибиотиков микроорганизмов [30, 66]. **1В**

- При проведении эмпирической и этиотропной терапии необходимо учитывать вероятность возможных нежелательных реакций, связанных с особенностями пациента (возраст, масса тела, аллергологический и фармакологический анамнез, функция почек и печени, беременность, кормление грудью, прием других ЛС).

3.4. Путь введения препарата

Основными путями введения АМП являются внутривенный, внутримышечный, пероральный, ингаляционный. Альтернативные пути введения (интраартериальный, эндолимфатический, внутрибрюшной) не изучены с точки зрения безопасности, не имеют доказанных преимуществ и не разрешены к применению. Выбор пути введения определяется тяжестью состояния пациента, а также параметрами фармакокинетики и фармакодинамики препарата. У больных в удовлетворительном и среднетяжелом состоянии предпочтителен пероральный прием препарата. При тяжелом течении заболевания пациенты должны получать АМП внутривенно.

3.5. Оценка эффективности АМТ

Клинический эффект от проводимой антибактериальной терапии у пациентов с сепсисом необходимо оценивать ежедневно. На основании динамики клинических и лабораторных показателей ССВР, маркеров бактериального воспаления выраженности органических нарушений, оцененных по SOFA, решается вопрос о продолжении, усилении и окончании, проводимой терапии.

Отсутствие эффекта не должно автоматически вести к смене АМТ. В первую очередь следует исключить наличие недренированных или несанированных очагов инфекции (абсцесс, несостоятельность анастомоза, раневая инфекция и т.д.), провести поиск новых очагов, оценить вероятность неинфекционного генеза сохраняющихся симптомов, рассмотреть вопрос о наличии небактериальной инфекции (системный микоз, вирусная инфекция). 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. Исключение составляют случаи стремительного ухудшения состояния пациента или получение результатов микробиологического исследования, требующие коррекции антибактериальной терапии. У тяжелых пациентов, находящихся в ОРИТ, наряду оценкой динамики состояния по балльным шкалам (SOFA, MODS) в качестве информативных показателей адекватности антибактериальной терапии могут быть использованы количественные значения прокальцитонина и С-реактивного белка (с учетом низкой специфичности последнего).

3.6. Длительность АМТ

В большинстве случаев длительность эффективной АМТ составляет 5–7 суток, этого времени достаточно для уменьшения микробной массы ниже критического уровня. Исключение составляют бактериальный эндокардит, туберкулез, гнойный менингит, инфекции, вызванные неферментирующими полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами, бактериемия, вызванная *S. Aureus*, кандидемия и инвазивный кандидоз, у пациентов с иммунологическим дефицитом, включая нейтропению.

Условиями отмены АМТ являются клинические признаки эффективности терапии, адекватная хирургическая санация очага инфекции (если необходимо), уменьшение проявлений ССВР, снижение уровня ПКТ до 80% от исходного уровня или нормальных значений. При решении вопроса об отмене АМТ следует ориентироваться, прежде всего, на отсутствие клинических проявлений инфекционного процесса, остальные признаки являются косвенными. Необоснованно длительное применение антибиотиков приводит к появлению и распространению резистентных микроорганизмов, развитию у больных новых нозокомиальных "суперинфекций", аллергических и/или токсических реакций. В конечном итоге это ухудшает состояние пациента и снижает эффективность лечения.

4. Алгоритм назначения эмпирической АМТ с учетом стратификации пациентов по риску антибиотикорезистентности

Наибольшее число назначений антибиотиков происходит эмпирически без или до определения чувствительности микроорганизма, вызвавшего инфекцию.

Адекватная эмпирическая антимикробная терапия (ЭАМТ) предполагает эффективное действие в отношении всех этиологически значимых возбудителей инфекции данной локализации в достаточной дозе с учетом риска инфицирования полирезистентными возбудителями.

В современных условиях выбор ЭАМТ должен быть основан на знании ряда факторов, определяющих особенности этиологической структуры возбудителей инфекции. К ним относятся:

- условия возникновения инфекции: внебольничная или инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи (ИСМП);
- локализация инфекции (определение ключевых возбудителей инфекции, выбор АМП с учетом фармакокинетических особенностей);
- факторы риска наличия полирезистентных микроорганизмов.

Глобальный рост резистентности возбудителей к антибиотикам приводит к высокой вероятности возникновения внебольничных инфекций, вызванных резистентной флорой, что делает определяющим выявление факторов риска наличия полирезистентных микроорганизмов у пациента. Наиболее важными возбудителями инфекции, с точки зрения их распространенности и потенциала формирования антибиотикорезистентности, являются энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL) и карбапенемазы, метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA), неферментирующие грамотрицательные бактерии (НФГОБ) – *P. aeruginosa*, *A. baumannii/haemolyticus*, обладающие множественной устойчивостью к антибиотикам.

4.1. Факторы риска инфекции, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов

4.1.1. Факторы риска инфекции, вызванных энтеробактериями продуцентами ESBL:

- госпитализация в течение предшествующих 3 месяцев или текущая госпитализация;
- прием антибиотиков (цефалоспорины III-IV поколения, фторхинолоны) по любому поводу в течение предшествующих 3 месяцев;

- пребывание в учреждениях длительного ухода (дом престарелых, дом ребенка, хоспис);
- гемодиализ;
- коморбидность: сахарный диабет, цирроз печени, хроническая болезнь почек (ХБП);
- поездка за границу в течение последних 6 недель в регион с высоким уровнем антибиотикорезистентности (Индия, Китай, Турция, Греция, Италия, Испания, Африка и др.).

4.1.2. Факторы риска инфекций, вызванных MRSA:

- высокая распространенность MRSA в отделении, где находится пациент;
- предшествующая (в течение 3 месяцев) госпитализация с выполнением хирургических вмешательств и инвазивных процедур (особенно с имплантацией);
- антибиотики широкого спектра (фторхинолоны, в меньшей степени цефалоспорины III–IV поколения);
- наличие внутрисосудистого катетера;
- назальное носительство MRSA;
- в/в наркомания;
- наличие трофических язв или пролежней.

4.1.3. Факторы риска инфекций, вызванных полирезистентной P. aeruginosa:

- длительное нахождение в ОРИТ;
- ИВЛ > 4 суток;
- стернотомия;
- наличие бронхоэктазов, муковисцидоза;
- наличие уретрального катетера.

4.1.4. Факторы риска инфекций, вызванных карбапенемрезистентными энтеробактериями:

- предшествующая терапия карбапенемами;
- высокая распространенность карбапенемрезистентных энтеробактерий в отделении, где находится пациент;
- колонизация кишечника пациента карбапенемрезистентными энтеробактериями.

4.2. Стратификация пациентов по риску наличия резистентных возбудителей и инвазивного кандидоза

С учетом факторов риска наличия антибиотикорезистентных микроорганизмов, пациентов с инфекцией целесообразно стратифицировать на 4 типа (табл.5).

Tun I. Внебольничные инфекции без факторов риска полирезистентных возбудителей.

Tun II. Внебольничные инфекции с факторами риска полирезистентных возбудителей (риск ESBL (устойчивость к цефалоспорином, фторхинолонам, защищенным пенициллинам), полирезистентных пневмококков).

Tun III. Нозокомиальные инфекции. Следует выделять 2 подтипа – а и b:

- IIIa: вне ОРИТ, без предшествующего применения АМП (риск ESBL);

- IIIb: длительная текущая госпитализация (>7 дней), и/или нахождение в ОРИТ > 3 дней, и/или предшествующее применение АМП (риск ESBL, карбапенем-резистентных энтеробактерии, полирезистентных НФГОб (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*), MRSA).

Tun IV. Нозокомиальные инфекции с риском инвазивного кандидоза.

При определении типа пациента целесообразно уточнять наличие отдельных факторов риска инфицирования проблемными полирезистентными микроорганизмами (MRSA, *P. aeruginosa*, карбапенемрезистентные энтеробактерии), не вошедшими в таблицу стратификации, и при их наличии относить пациента к IIIb типу.

Таблица 5. Стратификация госпитализированных пациентов по риску наличия резистентных возбудителей и инвазивного кандидоза с целью определения тактики эмпирической АМТ

	Тип I	Тип II	Тип IIIa	Тип IIIb	Тип IV
	Внебольничная инфекция без факторов риска полирезистентных возбудителей	Внебольничная инфекция с факторами риска полирезистентных возбудителей	Нозокомиальная инфекция вне ОРИТ	Нозокомиальная инфекция длительная госпитализация, пребывание в ОРИТ	Нозокомиальная инфекция с риском инвазивного кандидоза
Обращение за медицинской помощью	Не было обращений за медицинской помощью в течение последних 3 мес	Госпитализации в течение предшествующих 3 мес., гемодиализ, нахождение в учреждениях длительного ухода	Госпитализация более 48 ч и/или инфекция, последующая за инвазивными процедурами	Госпитализация более 7 суток и/или нахождение в ОРИТ более 3 суток	Длительная госпитализация с факторами риска инвазивного кандидоза: <ul style="list-style-type: none"> • в/в катетер, • хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, • выраженный мукозит, • полное парентеральное питание, • применение ГКС или иммуносупрессанта
Терапия антибиотиками	Не было АБТ в предшествующие 90 дней	АБТ в предшествующие 90 дней	Без предшествующей АБТ	Предшествующая АБТ	Предшествующая АБТ
Характеристики пациента	Пациенты без сопутствующей патологии	Множественная сопутствующая патология (ХПН, цирроз печени, сахарный диабет,	Тяжёлое течение основного заболевания или наличие	Тяжёлое течение основного заболевания или наличие коморбидности	

		хр. Алкогольная интоксикация, наркомания, ВИЧ или другой иммунодефицит)	коморбидности		
Риск бактерий или Candida	Нет факторов риска	ESBL продуценты, E.coli устойчивая к фторхинолонам, полирезистентные пневмококки	ESBL продуценты	ESBL продуценты, карбапенем-резистентных энтеробактерий и ацинетобактера, полирезистентные НФОГ (Pseudomonas, Acinetobacter), MRSA	Те же бактерии (как при типе IIIb) + Candida spp

Стратификация риска антибиотикорезистентности у пациентов носит рекомендательный характер, и отдельные факторы риска могут варьировать по своей значимости и срокам реализации в зависимости от конкретного лечебного учреждения, особенностей пациента и его анамнеза. Факторы длительности текущей госпитализации и срока возникновения послеоперационной инфекции могут быть изменены в большую или меньшую сторону в зависимости от уровня организации инфекционного контроля в стационаре. При оценке факта предшествующей АМТ следует помнить, что риск ESBL в большей степени повышает назначение цефалоспоринов III-IV поколения, тогда как риск карбапенемрезистентности зависит от предшествующего использования карбапенемов и фторхинолонов.

Перед назначением ЭАМТ пациент должен быть стратифицирован по риску наличия полирезистентных микроорганизмов, данные о типе пациента необходимо отражать в медицинской документации.

4.3. Алгоритм определения типа пациента

Оценка риска (см. табл. 5) может носить субъективный характер на основании наличия или отсутствия определенных признаков в том или ином типе. Для формализации расчетов каждому из признаков может быть присвоен определенный удельный вес: все признаки I типа – 0 баллов, все признаки II, IIIa и IIIb типов – 1 балл.

Общий принцип: первично пациенту устанавливается тот тип, сумма баллов в котором наибольшая. Если имеет место ситуация, когда в разных типах набирается одинаковое количество баллов, то присваивается значение типа с более высоким рангом.

I тип присваивается, если во всех полях таблицы значится «0», т.е. отсутствуют указания на наличие любого из факторов риска.

Для типов II, IIIa, IIIb: Если во II типе больше баллов, чем в IIIa, но в IIIa типе присутствует признак «Длительность нахождения в стационаре ≤ 7 дней (вне ОРИТ)», то присваивается IIIa тип. Если во II или IIIa типе больше баллов, чем в IIIb, но в IIIb типе присутствует хотя бы один из признаков «Длительность нахождения в стационаре > 7 дней», «Длительность нахождения в ОРИТ > 3 дней» или «Инфекция, возникшая после оперативных вмешательств», то присваивается IIIb тип. В IIIb типе признак «Тяжелое течение ос-

новного заболевания» не должен быть определяющим для отнесения пациента к данному типу и должен рассматриваться только в совокупности с другими факторами риска, характерными для IIIb типа.

В рекомендациях СКАТ приведен перечень антибактериальных препаратов для эмпирического назначения в зависимости от стратификации пациентов по риску наличия антибиотикорезистентных микроорганизмов и инвазивного кандидоза. Данные рекомендации носят общий характер и могут служить основой для разработки алгоритмов АМТ в медицинских организациях. Учитывая тот факт, что уровень устойчивости нозокомиальных возбудителей к антибиотикам может сильно отличаться в разных лечебных учреждениях, необходимо создание локальных протоколов ЭАМТ, основанных на данных об антибиотикорезистентности в конкретном стационаре. Формирование таких протоколов поможет повысить эффективность проводимой ЭАМТ, снизить количество осложнений, добиться уменьшения доли антибиотикорезистентных микроорганизмов, сократить использование антибиотиков и расходы медицинской организации.

5. Схемы антибактериальной терапии инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов

Целенаправленная АМТ должна начинаться с момента микробиологической идентификации возбудителя инфекции и быть основана на знании чувствительности микроорганизма к АМП и механизмов антибиотикорезистентности с учетом локализации инфекционного очага. При выборе схемы АМТ необходимо опираться на показания, способ применения и дозы, указанные в официальной инструкции к препарату. При проведении целенаправленной АМТ грамположительных инфекций и инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, являющихся классическими продуцентами ESBL, в большинстве случаев возможно проведение монотерапии, в то время как при лечении инфекций, вызванных карбапенемустойчивыми штаммами, как правило, рекомендовано использование комбинаций АМП с различными механизмами действия в зависимости от характера возбудителя и значений МПК (приложение № 1).

6. Рекомендации по дозированию антимикробных препаратов у пациентов в критическом состоянии

Основные режимы дозирования АМП указаны в инструкции по медицинскому применению препарата. В инструкции рекомендованные дозы антибиотика рассчитываются 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 в инструкции рекомендованный режим дозирования не претерпевает коррекции. Экспериментальные и клинические исследования показали, что период времени, когда свободная концентрация АБ остается выше МПК (fT), является основным параметром оптимального киллинга бактерий, обеспечивающего клинический эффект. Концентрация АБ ниже МПК позволяет многим микробам возобновить рост в короткий период после окончания постантибиотического эффекта.

Кроме повышения МПК микроорганизмов отсутствие ожидаемого клинического эффекта может быть связано со снижением концентрации антибиотика в плазме больного,

обусловленного увеличением объема распределения антибиотика и повышенным клиренсом, который наблюдается у 50-60% пациентов в первые сутки пребывания в ОРИТ. Критично увеличение $\text{CrCl} \geq 130$ мл/мин. [72]. Поэтому при повышении МПК возбудителя к антимикробному препарату для поддержания эффекта на прежнем уровне для антибиотиков с концентрационно-зависимым антимикробным действием (амногликозиды, фторхинолоны) необходимо увеличить их концентрацию в крови, а для антибиотиков с времязависимым действием (бета-лактамы антибиотики) – кратность и/или продолжительность введения каждой дозы.

Это объясняет сложившуюся практику назначения некоторых АМП в дозах, превышающих рекомендуемые в медицинской инструкции, а также изменение режима дозирования у пациентов в критическом состоянии при развитии тяжелых форм инфекции.

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). Следует помнить, что максимально разрешенная по инструкции суточная доза даптомицина составляет 6 мг/кг, хотя в отдельных публикациях имеются данные о применении препарата при ангиогенных инфекциях в более высоких дозах: 8–10 мг/кг [7]. Также в научной литературе можно встретить рекомендации о применении тигециклина в более высокой (по сравнению с разрешенной в инструкции) суточной дозе – 200 мг при лечении инфекций, вызванных карбапенемрезистентными энтеробактериями и ацинетобактером.

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 в виде 30-ти минутной инфузии. Антимикробное действие бета-лактамов антибиотиков 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 антибиотиков. 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 антибиотики 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 карбапенемов, цефтазидима, цефепима (максипима), пиперациллина/тазобактама (тазоцина). Более длительные инфузии (свыше 3 ч.) нежелательны из-за возможной нестабильности антибиотика в инфузионном растворе.

Примеры дозирования антимикробных препаратов у пациентов в критическом состоянии приведены в табл.б.

Таблица 6. Рекомендации по коррекции дозирования антимикробных препаратов у пациентов в критическом состоянии

Группа антимикробных препаратов	Нормальная функция почек
Аминогликозиды	Амикацин 1,5-2 г/сутки
Лактамы	Эртапенем 0,5-1,0 каждые 12 ч, Меропенем 1-2 г, каждые 6-8 ч продленные инфузии (3 ч), Пиперациллина-тазобактам 4,5 г через 6 ч.
Гликопептиды	Ванкомицин 1,0 болюс, затем 2,0 г/сутки, продленные инфузии 24 ч
Фосфомицин	4 г каждые 6 часов
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин 1200 мг/сут, левофлоксацин 500 мг/12 ч
Тигециклин	100 - 200 мг первоначальная доза, затем по 50 -100 мг/12 ч
Линкозамиды	Клиндамицин 600-900 мг/12 ч

7. Антибактериальная терапия инфекций в особых случаях

7.1. Рекомендации по назначению, дозированию антимикробных и противогрибковых препаратов у детей до 18 лет

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

1. Многие антимикробные препараты имеют возрастные ограничения по применению. Это может быть связано с высоким риском нежелательных реакций, специфичных для определенного возраста, и/или отсутствием клинических исследований у детей. В частности, тетрациклины и тигециклин противопоказаны к применению у детей до 8 лет в связи с нежелательным влиянием на костную ткань и зубную эмаль. Фторхинолоны в целом противопоказаны для применения до 18 лет из-за риска нежелательного влияния на хрящевую ткань (установлено для неполовозрелых особей некоторых видов животных). Однако в ряде стран отдельные фторхинолоны разрешены для использования у детей по определенным показаниям (в России разрешено применение ципрофлоксацина у пациентов детского возраста с муковисцидозом, а также для лечения и профилактики сибирской язвы). По мнению экспертов, фторхинолоны могут быть использованы при жизнеугрожающих инфекциях у детей в случае отсутствия более безопасной альтернативы. В этих же ситуациях может рассматриваться возможность применения других антибактериальных препаратов, противопоказанных или не рекомендованных для применения у детей (дорипенем, даптомицин и др.).

2. У многих антимикробных препаратов имеются существенные возрастные особенности фармакокинетики, обусловленные анатомо-физиологической незрелостью детского организма в первые месяцы жизни, в особенности у недоношенных. Это может приводить к увеличению риска развития обычных или появлению специфических нежелательных реакций, что требует использования у детей в определенном возрасте особой дозировки и/или особого режима применения антимикробных препаратов. В частности, применение цефтриаксона и сульфаниламидов у новорожденных сопряжено с риском гипербилирубинемии и развития ядерной желтухи.

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 antimicrobных препаратов у детей (за редким исключением) рассчитывается на вес пациента. При назначении парентеральных antimicrobных препаратов у детей предпочтение отдается внутривенному введению, так как внутримышечное введение болезненно и сопряжено у детей с повышенным риском инъекционных осложнений. Для перорального приема antimicrobных препаратов у детей должны использоваться специальные пероральные формы antimicrobных препаратов – суспензии, диспергированные таблетки, которые могут быть легко проглочены ребенком. Доза antimicrobного препарата у детей, также как у взрослых пациентов, обычно определяется тяжестью инфекционного заболевания, в отдельных случаях – видом и свойствами возбудителя.

Режимы дозирования antimicrobных препаратов у детей для лечения инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями, приведены в приложении №2.

Решение о назначении и дозировании antimicrobных и противогрибковых препаратов у детей, при отсутствии указаний в инструкции о применении препарата в педиатрии, а также не относящихся к перечню ЖНВЛП, необходимо оформлять консилиумом.

7.2. Применение antimicrobных препаратов у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью

При нарушении функции печени – основного метаболизирующего органа – инактивация некоторых антибиотиков (макролиды, линкозамиды, тетрациклины и др.) может существенно замедляться, что сопровождается увеличением концентрации АМП в сыворотке крови и повышением риска их токсического воздействия. Кроме того, в условиях печеночной недостаточности риску нежелательного влияния таких АМП подвергается и сама печень, что приводит к дальнейшему нарушению функций гепатоцитов и создает угрозу развития печеночной комы. Поэтому при клинических и лабораторных признаках печеночной недостаточности (повышение уровня билирубина, активности трансаминаз, изменения холестерина, белкового обмена) для АМП, метаболизирующихся в печени, следует предусмотреть уменьшение дозы.

При почечной недостаточности период полувыведения многих АМП может удлиниться в несколько раз. Поэтому перед назначением АМП, которые активно выводятся с мочой (аминогликозиды, β -лактамы и др.), необходимо определить клиренс креатинина и при его снижении либо уменьшить суточные дозы антибиотиков, либо увеличить интервалы между отдельными введениями. Это особенно актуально при тяжелой почечной недостаточности с дегидратацией, когда даже первая доза должна быть снижена. В ряде случаев, если имеются выраженные отеки, может потребоваться обычная (или даже несколько завышенная) первоначальная доза, которая позволит преодолеть избыточное распределение АМП в жидкостях организма и достичь нужной концентрации (бактерицидной или бактериостатической) в крови и тканях.

Дозы antimicrobных препаратов у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью см приложение № 3.

7.3. Применение antimicrobных препаратов при беременности и кормлении грудью

Рациональное и эффективное применение антибиотиков во время беременности предполагает выполнение следующих условий:

- ✓ необходимо использовать ЛС только с установленной безопасностью применения при беременности, с известными путями метаболизма (критерии FDA);
 - ✓ при назначении АМП следует учитывать срок беременности: ранний или поздний. Поскольку срок окончательного завершения эмбриогенеза установить невозможно, то необходимо особенно тщательно подходить к назначению АМП до 5 мес беременности;
 - ✓ в процессе лечения необходим тщательный контроль за состоянием матери и плода.
- Рекомендации по применению антимикробных препаратов при беременности и кормлении грудью представлены в приложении №4.

8. Профилактика, диагностика и лечение инвазивного кандидоза

Candida spp. – важные нозокомиальные патогены, они составляют 8,4 % возбудителей внутрибольничных инфекций в крупных стационарах Российской Федерации.

Инвазивный кандидоз характеризуется тяжестью клинических проявлений и высокой летальностью, которая по данным проведенного в РФ крупного исследования ИК у больных в ОРИТ (КРИТ) составила 57%. Большинство случаев ИК возникает у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а также у онкологических и гематологических пациентов.

В российских ОРИТ у взрослых больных основными возбудителями ИК являются *C. albicans* (42-48%), *C. glabrata* (14-24%), *C. parapsilosis* (2-17%), *C. tropicalis* (5-15%) и *C. krusei* (5-16%), реже (1-3%) выявляют *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr* и пр. Вид *Candida* spp. коррелирует с чувствительностью к противогрибковым лекарственным средствам *in vitro*. Например, *C. albicans* обычно чувствителен к флуконазолу, а *не-albicans Candida* часто устойчивы. В российских ОРИТ чувствительность к флуконазолу снижена у 21% возбудителей ИК. Устойчивость к эхинокандинам (анидулафунгину, каспофунгину и микафунгину) встречается очень редко.

Факторы риска развития ИК у взрослых пациентов в ОРИТ: использование ЦВК, применение антибактериальных ЛС, тяжелое состояние больного (медиана АРАСНЕ II – 13, SOFA – 6), хирургическое лечение или перфорация ЖКТ, инфицированный панкреонекроз, ИВЛ, полное парентеральное питание, гемодиализ, применение стероидов и иммуносупрессоров. Инвазивный кандидоз чаще развивается у мужчин старшего возраста.

Кандидемия (циркуляция *Candida* spp. в кровеносном русле) и острый диссеминированный кандидоз (ОДК – кандидемия в сочетании с очагом/очагами диссеминации или множественные очаги диссеминации) составляют до 90% всех случаев ИК.

Клинические признаки кандидемии неспецифичны и не отличаются от симптомов бактериального сепсиса: рефрактерное к применению антибактериальных ЛС повышение температуры тела > 38 °С выявляют у 82% больных, синдром полиорганной недостаточности – у 48%, ДВС – у 13%. При ОДК возможно поражение практически всех органов и тканей, но наиболее часто в патологический процесс вовлекаются кожа и подкожная клетчатка, головной мозг, почки, сердце, легкие и органы зрения.

Диагностика ИК основана на выделении *Candida* spp. из крови и других стерильных в норме локусов (СМЖ, биоптат и пр.). Стандартный метод диагностики ИК – посев крови обладает недостаточной диагностической чувствительностью. Увеличение объема крови (≥40 мл в сутки для взрослого пациента) при посеве повышает эффективность диагностики ИК. Среднее время выявления *Candida* spp. при посеве крови составляет 3 дня и может дос-

тигать 8 дней для *C. glabrata*. При выделении возбудителя ИК должен быть определен его вид и чувствительность *in vitro* стандартным методом. Быстрые методы диагностики ИК (T2Candida и тест на (1,3)- β -D-глюкан) не зарегистрированы для применения в нашей стране.

Риск развития ИК у больных в ОРИТ без 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 ОРИТ показанием для первичной антифунгальной профилактики может быть повторная перфорация ЖКТ или инфицированный панкреонекроз. В этих ситуациях целесообразно назначение системных противогрибковых препаратов (флуконазол 12 мг/кг в сутки в первый день, затем по 6 мг/кг в сутки или каспофунгин 70 мг в 1-е сутки, затем 50 мг/сут). Назначение для профилактики инвазивного микоза неадсорбируемых полиеновых антибиотиков (нистатина, натамицина и др.) неэффективно и нецелесообразно, так же как и применение флуконазола в дозе менее 6 мг/кг в сутки.

Раннее эмпирическое назначение эхинокандинов повышает выживаемость больных ИК. Показанием для эмпирической терапии ИК у больных в ОРИТ является лихорадка неясной этиологии продолжительностью более 4–6 суток, резистентная к адекватной терапии антибактериальными препаратами широкого спектра действия в сочетании с наличием двух и более факторов риска (применению антибактериальных ЛС, ЦВК, хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, полное парентеральное питание, применение ГКС или иммуносупрессантов). При наличии факторов риска ИК и клинических признаков септического шока эмпирическую терапию следует начинать немедленно. Препараты выбора для эмпирической терапии ИК – анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин. При назначении эмпирической терапии ИК следует заменить ЦВК (не по проводнику), а также посеять кровь (≥ 40 мл в сутки для взрослого пациента), материал из возможных локусов ИК и дистальный фрагмент ЦВК.

При выделении *Candida spp.* из стерильных в норме локусов (кровь, СМЖ и пр.) в течение 24 часов следует назначить противогрибковое ЛС и заменить ЦВК (не по проводнику). Анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин - препараты выбора для целенаправленной терапии всех вариантов ИК, кроме менингита и эндофтальмита. Триазольные ЛС (вориконазол, флуконазол) можно назначать только в случае выделения чувствительного к препарату возбудителя ИК при стабильном состоянии пациента, а также для лечения кандидозного менингита и эндофтальмита. Кроме того, вориконазол и флуконазол используют для де-эскалационной терапии после стабилизации больного на фоне применения эхинокандина. Липосомальный амфотерицин В и липидный комплекс амфотерицина В применяют при неэффективности, токсичности или недоступности эхинокандинов. Амфотерицин В, позаконазол и итраконазол не рекомендованы для лечения ИК (приложение №5).

9. Критерии качества оказания помощи с использованием лекарственных средств для лечения инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами

п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Наличие обоснования в медицинской документации проведения антимикробной терапии (основной, сопутствующий диагноз или осложнение с соответствующим кодом МКБ)	Да/нет
2	Наличие результатов микробиологического исследования биологического материала (крови, мокроты, бронхоальвеолярного смыва/лаважа, мочи, раневого отделяемого, экссудата) с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам	Да/Нет
3	При выявлении карбапенемрезистентных штаммов грамотрицательных бактерий детекция основных классов карбапенемаз (сериновые, металлобеталактамазы)	Да/Нет
4	Коррекция антимикробной терапии с учетом результатов микробиологического исследования	Да/Нет
5	При выявлении полирезистентных бактерий или грибов назначение схем антимикробной терапии в соответствии с данными методическими рекомендациями	Да/Нет
6	Коррекция дозы антимикробных препаратов с учетом тяжести состояния больного.	Да/Нет
7	Ежедневная оценка эффективности проводимой антимикробной терапии с оценкой выраженности воспалительной реакции, органной дисфункции по SOFA, динамики биомаркеров инфекции	Да/Нет

10. Литература

1. Абдоминальная хирургическая инфекция. Российские национальные рекомендации / Б.Р.Гельфанд и редакционный совет / Москва, 2018. – 168 с.
2. Антимикробная терапия и профилактика инфекций, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. / Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А. и др./ Москва, 2015 г.
3. Антимикробная терапия по Джею Сенфорду / Под редакцией Д.Гилберта и др./ Перевод с английского под редакцией Ю.Б.Белоусова и др./ Издательство «Гранат» – Москва, 2013. – 640 с.
4. Гусаров В.Г. Клинические и фармакоэкономические результаты использования протокола эмпирической антимикробной терапии в многопрофильном стационаре / В.Г. Гусаров, Е.Е. Нестерова, И.В. Оприщенко, Н.В. Петрова, М.Н. Замятин // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2015. – Том 10, № 4. – С. 103 – 100.
5. Гусаров В.Г. Протоколы эмпирической антимикробной терапии как инструмент улучшения качества неотложной медицинской помощи пациентам с инфекцией в многопрофильном хирургическом стационаре / В.Г. Гусаров, Н.Н. Лашенкова, Н.В. Петрова, М.В. Дементенко, Д.Н. Шилкин, Е.Е. Нестерова, М.Н. Замятин // Медицинский алфавит. – 2016. – Том 33, № 4. – Неотложная медицина. – С. 28 – 24.
6. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации / Отв. ред. Н.Н. Клишко. – 2-е изд. доп. и перераб. – М.: Фармтек, 2015.– 96 с.
7. Карпов О.Э. Протокол эмпирической антимикробной терапии стационара ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (четвертая редакция, 2018 год) / Карпов О.Э., Замятин М.Н., Гусаров В.Г., Орлова О.А., Фомина В.С., Камышова Д.А., Каменова Е.Е., Дементенко М.В., Петрова Л.В., Лашенкова Н.Н., Колозян Д.А. // Медицинский алфавит. – 2019. – Том 1, № 16. – Неотложная медицина и кардиология. – С. 58-71.
8. Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия / Козлов С.Н., Козлов Р.С. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2017 – 398 с.
9. Найговзина Н. Б. и др. Оптимизация системы мер борьбы и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в Российской Федерации / Найговзина Н.В., Попова А.Ю., Бирюкова Е.Е., Ежлова Е.Б., Игонина Е.П., Покровский В.И., Акимкин В.Г., Тутельян А.В., Шестопалов Н.В., Краевой С.А., Костенко Н.А., Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Фельдблюм И.В., Шкарин В.В., Козлов Р.С., Стасенко В.Л., Голубкова А.А., Сухих Г.Т., Припутневич Т.В., Шмаков Р.Г., Зубков В.В., Шкода А.С., Шумилов В.И., Митрохин С.Д., Ершова О.Н., Селькова Е.П., Гренкова Т.А., Иванов И.В., Швабский О.Р.// ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. – 2018. – №. 1 (11). – С. 17-26.
10. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. / Б.Р.Гельфанд и редакционный совет / Москва, 2016. – 176 с.
11. План мероприятий на 2019 - 2024 годы по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 30 марта 2019 г. № 604-р. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266/>

12. Попов Д. А. Сравнительная характеристика современных методов определения продукции карбапенемаз / Попов Д. А. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21. – №. 2 – С.125-133.
13. Программа СКАТ (стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи / Белобородова В.Б., Брусина Е.Б., Козлов Р.С., Елисеева Е.В., Суворова М.П., Замятин М.Н., Клишко М.И., Попов Д.А., Журавлева М.Н., Белоцерковский Б.З., Гельфанд Б.Р., Гельфанд Е.Б., Дибиров М.Д., Дронов И.А., Ефименко Н.А., Зырянов С.К., Зубарева Н.А., Кириенко А.И., Клясова Г.А., Кукес В.Г. и др. Российские клинические рекомендации / Межрегиональная общественная организация «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»; Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ); Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии; Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Москва, 2018.
14. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / Под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. – М.: Издательство «Перо», 2018. – 156 с.
15. Романов А. В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2015-2016 / Романов А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М. В., и соавт. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21. в печати.
16. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. / Руководство под ред. В.С. Савельева и Б.Р. Гельфанда. / М. 2010. – 352 с.
17. Справочник по антимикробной терапии. Выпуск 3. Под редакцией Р.С.Козлова, А.В.Дехнича. – Смоленск: МАКМАХ, 2013. – 480 с.
18. 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.: 2012. – 96 с.
19. Сухорукова М. В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriales* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон 2015-2016» / Эйдельштейн М.В., Шек Е.А., Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Шайдуллина Э.Р., Микотина А.В., Кузьменков А.Ю., Дехнич А.В., Козлов Р.С., Семенова Н.В., Слепакова С.А., Шепотайлова Н.В., Стребкова В.В., Рыбина Н.А., Яранцева Н.З., Перевалова Е.Ю., Розанова С.М., Наговицина С.Г., Молдовану М.Г., Насыбуллова З.З., Архипенко М.В., Шахмурадян Р.М., Нижегородцева И.А., Варибрус Е.В., Александрова И.А., Лазарева А.В., Крыжановская О.А., Маркелова Н.Н., Чернявская Ю.Л., Лебедева Е.В., Кириллова Г.Ш., Беккер Г.Г., Попова Л.Д., Елохина Е.В., Смолькова Ю.Е., Зиновьев Д.Ю., Итяева Л.Н., Блинова Г.Ю., Зубарева Н.А., Витязева В.П., Плаксина М.Г., Куцевалова О.Ю., Панова Н.И., Суворова Т.Н., Полухина О.В., Ворошилова Т.М., Чурикова Е.М., Москвитина Е.Н., Кречикова О.И., Петрова Т.А., Мартыанова Н.М., Хохлова К.О., Гудкова Л.В., Быконя С.А., Хохлявина Р.М., Шпилькина Л.В., Бурасова Е.Г., Хребтовская В.А., Молчанова И.В., Звонарева О.В., Корнилова П.А., Крянга В.Г., Портнягина У.С., Шамаева С.Х., Попов

- Д.А., Вострикова Т.Ю. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21. – №. 2. – С. 143-155.
20. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XIV / Под редакцией А.Г. Чучалина, В. В. Яснецова // Издательский Центр «Академия» – М., 2013. С1008.
 21. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации / Б.Р.Гельфанд и редакционный совет / Москва, 2015. – 109 с.
 22. Чучалин А. Г. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей) / Чучалин, А. Г., Синопальников, А. И., Козлов, Р. С., Тюрин, И. Е., Рачина, С. А. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12. – №. 3. – С. 186-225.
 23. Шек Е.А. и соавт. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Acinetobacter spp.* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон 2015-2016» / Шек Е.А., Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Шайдуллина Э.Р., Кузьменков А.Ю., Дехнич А.В., Козлов Р.С., Семенова Н.В., Слепакова С.А., Шепотайлова Н.В., Стребкова В.В., Рыбина Н.А., Яранцева Н.З., Перевалова Е.Ю., Розанова С.М., Наговицина С.Г., Молдовану М.Г., Насыбуллова З.З., Архипенко М.В., Шахмурадян Р.М., Нижегородцева И.А., Варибрус Е.В., Александрова И.А., Лазарева А.В., Крыжановская О.А., Маркелова Н.Н., Чернявская Ю.Л., Лебедева Е.В., Кириллова Г.Ш., Беккер Г.Г., Попова Л.Д., Елохина Е.В., Смолькова Ю.Е., Зиновьев Д.Ю., Итяева Л.Н., Блинова Г.Ю., Зубарева Н.А., Витязева В.П., Плаксина М.Г., Куцевалова О.Ю., Панова Н.И., Суборова Т.Н., Полухина О.В., Ворошилова Т.М., Чурикова Е.М., Москвитина Е.Н., Кречикова О.И., Петрова Т.А., Мартыанова Н.М., Хохлова К.О., Гудкова Л.В., Быконя С.А., Хохлявина Р.М., Шпилькина Л.В., Бурасова Е.Г., Хребтовская В.А., Молчанова И.В., Звонарева О.В., Корнилова П.А., Крянга В.Г., Портнягина У.С., Шамаева С.Х., Попов Д.А., Вострикова Т.Ю. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21. – №. 2. – С. 178-187.
 24. Штейнберг Л. Л., Упницкий А. А., Белоусов Ю. Б. Особенности применения карбапенемов в лечении нозокомиальной пневмонии / Штейнберг Л. Л., Упницкий А. А., Белоусов Ю. Б. // Лечебное дело. – 2014. – №. 1. – С. 27-32.
 25. Эйдельштейн М. В. и др. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон 2015-2016» / Эйдельштейн М.В., Шек Е.А., Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Шайдуллина Э.Р., Микотина А.В., Кузьменков А.Ю., Дехнич А.В., Козлов Р.С., Семенова Н.В., Слепакова С.А., Шепотайлова Н.В., Стребкова В.В., Рыбина Н.А., Яранцева Н.З., Перевалова Е.Ю., Розанова С.М., Наговицина С.Г., Молдовану М.Г., Насыбуллова З.З., Архипенко М.В., Шахмурадян Р.М., Нижегородцева И.А., Варибрус Е.В., Александрова И.А., Лазарева А.В., Крыжановская О.А., Маркелова Н.Н., Чернявская Ю.Л., Лебедева Е.В., Кириллова Г.Ш., Беккер Г.Г., Попова Л.Д., Елохина Е.В., Смолькова Ю.Е., Зиновьев Д.Ю., Итяева Л.Н., Блинова Г.Ю., Зубарева Н.А., Витязева В.П., Плаксина М.Г., Куцевалова О.Ю., Панова Н.И., Суборова Т.Н., Полухина О.В., Ворошилова Т.М., Чурикова Е.М., Москвитина Е.Н., Кречикова О.И., Петрова Т.А., Мартыанова Н.М., Хохлова К.О., Гудкова Л.В., Быконя С.А., Хохлявина Р.М., Шпилькина Л.В., Бурасова Е.Г., Хребтовская В.А., Молчанова И.В., Звонарева О.В., Корнилова П.А., Крянга В.Г.,

- Портнягина У.С., Шамаева С.Х., Попов Д.А., Вострикова Т.Ю. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21. – №. 2. – С. 168-178.
26. Яковлев С. В. Суворова М. П., Белобородов В. Б., с соавт./Распространённость и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ// Антибиотики и химиотерапия, 2016, 61;С. 5—6.
 27. Aaftab G. P., Patil A. B., Medegar S. Multivariate analysis of risk factors for ESBL and AmpC producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at a Tertiary Care Hospital in Karnataka: A case control study / Aaftab, G. P., Patil, A. B., & Medegar, S. //Indian Journal of Microbiology Research. – 2018. – Т. 5. – №. 1. – С. 1-6.
 28. Aloush V. et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact / Aloush, V., Navon-Venezia, S., Seigman-Igra, Y., Cabili, S., Carmeli, Y.// Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2006. – Т. 50. – №. 1. – С. 43-48.
 29. Arruda E. A. G. et al. Nosocomial infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* / Arruda, E. A., Marinho, I. S., Boulos, M., Sinto, S. I., Mendes, C. M., Oplustil, C. P., Levin, A. S. // Infection Control & Hospital Epidemiology. – 1999. – Т. 20. – №. 9. – С. 620-623.
 30. Bassetti M., Righi E. New antibiotics and antimicrobial combination therapy for the treatment of gram-negative bacterial infections / Bassetti, M., Righi, E. // Current opinion in critical care. – 2015. – Т. 21. – №. 5. – С. 402-411.
 31. Bassetti M., Righi E., Carnelutti A. Bloodstream infections in the intensive care unit / Bassetti, M., Righi, E., Carnelutti, A. // Virulence. – 2016. – Т. 7. – №. 3. – С. 267-279.
 32. Biedenbach D. J. et al. Analysis of Salmonella spp. with resistance to extended-spectrum cephalosporins and fluoroquinolones isolated in North America and Latin America: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2004) / Biedenbach, D. J., Toleman, M., Walsh, T. R., Jones, R. N. //Diagnostic microbiology and infectious disease. – 2006. – Т. 54. – №. 1. – С. 13-21.
 33. Bush K., Jacoby G. A., Medeiros A. A. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure / Bush K., Jacoby G. A., Medeiros A. A. // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 1995. – Т. 39. – №. 6. – С. 1211-1233.
 34. Callejo-Torre F. et al. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation or infection in intensive care units and their reliability for predicting MRSA on ICU admission / Callejo-Torre, F., Bouza, J. M. E., Astigarraga, P. O., Del Corral, M. J. C., Martínez, M. P., & Alvarez-Lerma, F. // Europe. – 2016. – Т. 5. – С. 1-9.
 35. Cao B. et al. Risk factors and clinical outcomes of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections / Cao, B., Wang, H., Sun, H., Zhu, Y., & Chen, M. // Journal of Hospital Infection. – 2004. – Т. 57. – №. 2. – С. 112-118.
 36. De Pascale G. et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria / De Pascale, G., Montini, L., Pennisi, M. A., Bernini, V., Maviglia, R., Bello, G., Antonelli, M. // Critical Care. – 2014. – Т. 18. – №. 3. – R90. doi:10.1186/cc13858
 37. Dellit T. H. 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 / Dellit, T. H., Owens, R. C., McGowan, J. E., Gerding, D. N., Weinstein, R. A., Burke, J. P., Brennan, P. J. // Clinical Infectious Diseases. – 2007. – Т. 44. – №. 2. – С. 159-177.

38. Doumith M. et al. Molecular mechanisms disrupting porin expression in ertapenem-resistant *Klebsiella* and *Enterobacter spp.* clinical isolates from the UK / Doumith, M., Ellington, M. J., Livermore, D. M., Woodford, N // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2009. – T. 63. – №. 4. – C. 659-667.
39. Doyle D. et al. Laboratory detection of *Enterobacteriaceae* that produce carbapenemases / Doyle, D., Peirano, G., Lascols, C., Lloyd, T., Church, D. L., & Pitout, J. D. // Journal of clinical microbiology. – 2012. – T. 50. – №. 12. – C. 3877-3880.
40. Dryden M. et al. Managing skin and soft-tissue infection and nosocomial pneumonia caused by MRSA: a 2014 follow-up survey / Dryden, M., Andrasevic, A. T., Bassetti, M., Bouza, E., Chastre, J., Baguneid, M., Unal, S. // International journal of antimicrobial agents. – 2015. – T. 45. – C. S1-S14.
41. European Centres for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).
42. Falcone M. et al. Considerations for higher doses of daptomycin in critically ill patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia / Falcone, M., Russo, A., Venditti, M., Novelli, A., Pai, M. P. // Clinical infectious diseases. – 2013. – T. 57. – №. 11. – C. 1568-1576.
43. Garnacho-Montero J. et al. Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU / Garnacho-Montero, J., Dimopoulos, G., Poulakou, G., Akova, M., Cisneros, J. M., De Waele, J., Zahar, J. R. // Intensive care medicine. – 2015. – T. 41. – №. 12. – C. 2057-2075.
44. Gazin M. et al. Evaluation of GeneOhm VanR and Xpert vanA/vanB molecular assays for the rapid detection of vancomycin-resistant enterococci / Gazin, M., Lammens, C., Goossens, H., Malhotra-Kumar, S., & MOSAR WP2 Study Team. // European journal of clinical microbiology & infectious diseases. – 2012. – T. 31. – №. 3. – C. 273-276.
45. Ghibu L. et al. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* infections, resistant to carbapenem / Ghibu, L., Miftode, E., Teodor, A., Bejan, C., & Dorobăț, C. M. // Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi. – 2010. – T. 114. – №. 4. – C. 1012-1016.
46. Giske C. G. et al. A sensitive and specific phenotypic assay for detection of metallo- β -lactamases and KPC in *Klebsiella pneumoniae* with the use of meropenem disks supplemented with aminophenylboronic acid, dipicolinic acid and cloxacillin / Giske, C. G., Gezelius, L., Samuelsen, Ø., Warner, M., Sundsfjord, A., Woodford, N. // Clinical microbiology and infection. – 2011. – T. 17. – №. 4. – C. 552-556.
47. Gniadkowski M. Evolution of extended-spectrum β -lactamases by mutation / Gniadkowski M. // Clinical microbiology and infection. – 2008. – T. 14. – C. 11-32.
48. Goyal D. et al. Risk Factors for Community-Acquired Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* Infections—A Retrospective Study of Symptomatic Urinary Tract Infections / Goyal, D., Dean, N., Neill, S., Jones, P., & Dascomb, K. // Open forum infectious diseases. – US : Oxford University Press, 2019. – T. 6. – №. 2. – C. ofy357., <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy357>
49. Grabein B. et al. Intravenous fosfomycin—back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature / Grabein, B., Graninger, W., Baño, J. R., Dinh, A., Liesenfeld, D. B // Clinical Microbiology and Infection. – 2017. – T. 23. – №. 6. – C. 363-372.

50. Greissl C., Saleh A., Hamprecht A. Rapid detection of OXA-48-like, KPC, NDM, and VIM carbapenemases in Enterobacterales by a new multiplex immunochromatographic test / Greissl C., Saleh A., Hamprecht A. // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2019. – T. 38. – №. 2. – C. 331-335.
51. Haley C. C. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection or colonization present at hospital admission: multivariable risk factor screening to increase efficiency of surveillance culturing / Haley, C. C., Mittal, D., LaViolette, A., Jannapureddy, S., Parvez, N., & Haley, R. W. // *Journal of clinical microbiology*. – 2007. – T. 45. – №. 9. – C. 3031-3038.
52. Hirakata Y. et al. Regional variation in the prevalence of extended-spectrum β -lactamase-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region (SENTRY 1998–2002) / Hirakata, Y., Matsuda, J., Miyazaki, Y., Kamihira, S., Kawakami, S., Miyazawa, Y., Turnidge, J. D. // *Diagnostic microbiology and infectious disease*. – 2005. – T. 52. – №. 4. – C. 323-329.
53. Hope R. et al. Efficacy of practised screening methods for detection of cephalosporin-resistant *Enterobacteriaceae* / Hope R., Potz N.A., Warner M., Fagan E.J., Arnold E., Livermore D.M. // *Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2006. – T. 59. – №. 1. – C. 110-113.
54. Kao K. C. et al. Risk factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and correlation with nasal colonization based on molecular genotyping in medical intensive care units: a prospective observational study / Kao, K. C., Chen, C. B., Hu, H. C., Chang, H. C., Huang, C. C., & Huang, Y. C // *Medicine*. – 2015. – T. 94. – №. 28. doi: 10.1097/MD.0000000000001100.
55. Liu C. et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children / Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, et al // *Clinical infectious diseases*. – 2011. – T. 52. – №. 3. – e18-e55.
56. Livermore D. M. Defining an extended-spectrum β -lactamase / Livermore D. M. // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2008. – T. 14. – C. 3-10.
57. Merchant S. et al. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* infections in Asia-Pacific and consequences of inappropriate initial antimicrobial therapy: A systematic literature review and meta-analysis / Merchant, S., Proudfoot, E. M., Quadri, H. N., McElroy, H. J., Wright, W. R., Gupta, A., Sarpong, E. M. // *Journal of global antimicrobial resistance*. – 2018. – T. 14. – C. 33-44.
58. Nicolas-Chanoine M. H. et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: a French case-control study / Nicolas-Chanoine, M. H., Vigan, M., Laouenan, C., Robert, J. // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2019. – T. 38. – №. 2. – C. 383-393.
59. Ohmagari N. et al. Risk factors for infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cancer / Ohmagari, N., Hanna, H., Graviss, L., Hackett, B., Perego, C., Gonzalez, V., Raad, I. // *Cancer*. – 2005. – T. 104. – №. 1. – C. 205-212.
60. Paramythiotou E. et al. Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units: role of antibiotics with antipseudomonal activity / Paramythiotou, E., Lucet, J. C., Timsit, J. F., Vanjak, D., Paugam-Burtz, C., Trouillet, J. L., Andremon, A. // *Clinical infectious diseases*. – 2004. – T. 38. – №. 5. – C. 670-677.
61. Penicillin: its practical application. Edited by Sir Alexander Fleming, M.B., B.S., F.R.C.P., F.R.C.S., F.R.S., Professor of Bacteriology in the University of London, St. Mary's Hospital, London. Cloth. P.p. 380. Philadelphia: The Blakiston Company, 1946.

62. Platteel T. N. et al. Evaluation of a commercial microarray as a confirmation test for the presence of extended-spectrum β -lactamases in isolates from the routine clinical setting / Platteel, T. N., Stuart, J. C., Voets, G. M., Scharringa, J., van de Sande, N., Fluit, A. C. // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2011. – T. 17. – №. 9. – C. 1435-1438.
63. Predic M. et al. risk factors for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infection / Predic, M., Delano, J. P., Tremblay, E., Iovine, N., Brown, S., & Prins, C. // *American Journal of Infection Control*. – 2017. – T. 45. – №. 6. – C. S14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2017.04.271>
64. Queenan A. M., Bush K. Carbapenemases: the versatile β -lactamases // *Clinical microbiology reviews*. – 2007. – T. 20. – №. 3. – C. 440-458.
65. Red Book. 29 Edition; American Academy of Pediatrics. – 2012.
66. Rhodes A. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016/ Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., Rochweg, B. et al // *Intensive care medicine*. – 2017. – T. 43. – №. 3. – C. 304-377.
67. Sfeir M. M. et al. EDTA-Modified Carbapenem Inactivation Method: a Phenotypic Method for Detecting Metallo- β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* / Sfeir, M. M., Hayden, J. A., Fauntleroy, K. A., Mazur, C., Johnson, J. K., Simner, P. J., Westblade, L. F. // *Journal of clinical microbiology*. – 2019. – T. 57. – №. 5. doi:10.1128/JCM.01757-18.
68. Søråas A. et al. Risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing *Enterobacteriaceae*—a case–control study in a low prevalence country / Søråas, A., Sundsfjord, A., Sandven, I., Brunborg, C., & Jenum, P. A. // *PloS one*. – 2013. – T. 8. – №. 7. – C. e69581.. doi:10.1371/journal.pone.0069581.
69. Taccone F. S. et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock / Taccone, F. S., Laterre, P. F., Spapen, H., Dugernier, T., Delattre, I., Layeux, B., Jacobs, F. // *Critical care*. – 2010. – T. 14. – №. 2. – C. R53. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq146>
70. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2014. 44 Edition.
71. Tuon F. F. et al. *Klebsiella* ESBL bacteremia-mortality and risk factors / Tuon, F. F., Kruger, M., Terreri, M., Pentead-Filho, S. R., & Gortz, L. // *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. – 2011. – T. 15. – №. 6. – C. 594-598.
72. Udy A. A. et al. Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations / Udy, A. A., Baptista, J. P., Lim, N. L., Joynt, G. M., Jarrett, P., Wockner, L., Lipman, J. // *Critical care medicine*. – 2014. – T. 42. – №. 3. – C. 520-527.
73. Vading M. et al. Comparison of disk diffusion, Etest and VITEK2 for detection of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* with the EUCAST and CLSI breakpoint systems / Vading, M., Samuelsen, Ø., Haldorsen, B., Sundsfjord, A. S., & Giske, C. G. // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2011. – T. 17. – №. 5. – C. 668-674.
74. Van der Zwaluw K. et al. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods / van der Zwaluw, K., de Haan, A., Pluister, G. N., Bootsma, H. J., de Neeling, A. J., Schouls, L. M. // *PloS one*. – 2015. – T. 10. – №. 3. – C. e0123690.
75. Van Dijk K. et al. A disc diffusion assay for detection of class A, B and OXA-48 carbapenemases in *Enterobacteriaceae* using phenyl boronic acid, dipicolinic acid and temocillin // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2014. – T. 20. – №. 4. – C. 345-349.

76. Wener K. M. et al. Treatment with fluoroquinolones or with β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations is a risk factor for isolation of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella* species in hospitalized patients / Wener, K. M., Schechner, V., Gold, H. S., Wright, S. B., & Carmeli, Y. // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2010. – T. 54. – №. 5. doi:10.1128/AAC.01131-09.
77. WHO: Antimicrobial resistance: global report on surveillance, 2014.
78. Willemsen I. et al. New diagnostic microarray (Check-KPC ESBL) for detection and identification of extended-spectrum beta-lactamases in highly resistant *Enterobacteriaceae* / Willemsen, I., Overdeest, I., al Naiemi, N., Rijnsburger, M., Savelkoul, P., Vandenbroucke-Grauls, C. // *Journal of clinical microbiology*. – 2011. – T. 49. – №. 8. – C. 2985-2987.
79. Yu Z. et al. Clinical outcomes of prolonged infusion (extended infusion or continuous infusion) versus intermittent bolus of meropenem in severe infection: A meta-analysis / Yu, Z., Pang, X., Wu, X., Shan, C., Jiang, S // *PloS one*. – 2018. – T. 13. – №. 7. – e0201667.
80. Zaha D. C. et al. Recent Advances in Investigation, Prevention, and Management of Healthcare-Associated Infections (HAIs): Resistant Multidrug Strain Colonization and Its Risk Factors in an Intensive Care Unit of a University Hospital / Zaha, D. C., Kiss, R., Hegedűs, C., Gesztelyi, R., Bombicz, M., Muresan, M., Micle, O // *BioMed Research International*. – 2019. doi: 10.1155/2019/2510875. eCollection 2019.
81. Zamyatin M., Gusarov V., Petrova N. et al. Results of antimicrobial stewardship programme implementation in multidisciplinary hospital / Zamyatin M., Gusarov V., Petrova N., Nesterova E., Shilkin D., Dementienko M., Lashenkova N. // *ICU Management & Practice*. 2018 – T. 18. – №2. – C. 125-127.

11. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение №1

Схемы АМТ инфекций, вызванных нозокомиальными штаммами микроорганизмов, обладающими множественной устойчивостью к антибиотикам

<i>Инфекции, вызванные Грам(+) микроорганизмами</i>				
Инфекции, вызванные MRSA				
№	МНН	Описание схемы	ЖНВЛП	Условия применения (УП) и примечания
1	Ванкомицин	1,0 г х 2 р/сут. в/в в течение 1 ч.	Да	<p>УП. При МПК ванкомицина ≤ 1 мг/л стандартный режим дозирования.</p> <p>При МПК ванкомицина ≥ 1 мг/л увеличение дозы по решению ВК: нагрузочная доза 25–30 мг/кг, затем 15–20 мг/кг с интервалом 8-12 часов [55]</p> <p>Прим. Оптимальным способом выбора режима дозирования ванкомицина является его коррекция на основании терапевтического лекарственного мониторинга. Низкая активность в отношении MSSA</p>
2	Линезолид	600 мг х 2 р/сут. в/в.	Да	<p>Прим. Применения при бактериемии, инфекционном эндокардите не оптимально</p>
3	Цефтаролина фосамил	600 мг х 2 р/сут. в/в в течение 1 ч.	Да	<p>Прим. В случае тяжелого течения инфекции (сепсис, септический шок) доза может быть увеличена до 600 мг х 3 р/сут.</p>
4	Даптомицин	6 мг/кг х 1 р/сут. в/в струйно в течение двух минут или в/в инфузия в течение 30 мин.	Да	<p>Прим. При бактериемии и бактериальном эндокардите по решению ВК увеличение дозы до 8-12 мг/кг/сут. [31,42]. При бактериальных эндокардитах, ассоциированных с имплантацией внутрисердечных устройств, возможна комбинация с цефтаролином по решению ВК</p>
5	Телаванцин	10 мг /кг х 1 р/сут. в/в в течение	Да	

		ние 1 ч.		
6	Тедизолид	200 мг x 1 р/сут. в/в в течение 1 ч.	Да	
7	Тигециклин	Первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 ч., затем по 50 мг x 2 р/сут. в/в в течение 1 ч.	Да	Прим. Возможно применение в виде монотерапии при смешанных инфекциях, вызванных MRSA и грамотрицательными микроорганизмами, чувствительными к тигециклину
8	Далбаванцин	1,5 г в/в однократно, либо 1 г в первые сутки, затем 0,5 г через 7 дней в/в	Нет	
Инфекции, вызванные ванкомицинрезистентными энтерококками (VRE)				
9	МНН	Описание схемы	ЖНВЛП	Условия применения (УП) и примечания
10	Линезолид	600 мг x 2 р/сут. в/в.	Да	Прим. Применение при бактериемии, инфекционном эндокардите не оптимально
11	Тедизолид	200 мг x 1 р/сут. в/в инфузия в течение 1 ч.	Да	
12	Тигециклин	Первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 ч., затем по 50 мг x 2 р/сут. в/в в течение 1 ч.	Да	Прим. Возможно применение в виде монотерапии при смешанных инфекциях, вызванных VRE и грамотрицательными микроорганизмами, чувствительными к тигециклину
13	Даптомицин	10-12 мг/кг x 1 р/сут. в/в струйно в течение двух минут или в/в инфузия в течение 30 мин.	Да	Прим. Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК
14	Далбаванцин	1,5 г однократно, либо 1 г в первые сутки, затем 0,5 г через 7 дней в/в.	Нет	УП. Может быть назначен после определения чувствительности к препарату. Прим. Не активен в отношении энтерококков с резистентностью к ванкомицину типа VanA
15	Телаванцин	10 мг/кг x 1 р/сут. в/в инфузия в течение 1 ч.	Да	УП. Может быть назначен после определения чувствительности к препарату. Прим. Некоторые штаммы характеризуются сниженной чувствительностью in vitro

<i>Инфекции, вызванные грам (-) микроорганизмами</i>				
Инфекции, вызванные карбапенемрезистентными штаммами Enterobacterales (<i>Klebsiella spp.</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter spp.</i> и др.)				
№	МНН	Описание схемы	ЖНВЛП	Условия применения (УП) и примечания
Базовые препараты				
1	Цефтазидим/авибактам	По 2,5 г х 3 р/сут. в/в в виде инфузии объемом 100 мл с постоянной скоростью в течение 120 мин.	Да	УП. При инфекциях, вызванных Enterobacterales, продуцирующими карбапенемазы групп КРС и/или ОХА-48. При отсутствии сочетанной продукции карбапенемаз группы металлотебалактамаз (MBL) возможна монотерапия, в случае сочетанной продукции КРС и/или ОХА-48 + MBL показана комбинированная терапия
2	Цефтолозан/Тазобактам	По 1,5 г в/в х 3 р/сут. в/в в течение 120 мин.	Да	УП. При инфекциях, вызванных карбапенемрезистентными штаммами Enterobacterales с подтвержденной чувствительностью к цефтолозан/тазобактаму при отсутствии продукции карбапенемаз, подтвержденной культуральными или ПЦР методами, может быть использован в качестве монотерапии. Прим. При лечении нозкомиальной пневмонии в дозировке 3 г х 3 р/сут. каждые 8 часов в/в (после регистрации показаний в РФ)
3	Тигециклин	Первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 ч., затем по 50 мг х 2 р/сут. в/в в течение 1 ч.	Да	УП. При инфекциях, вызванных Enterobacterales, продуцирующими сериновые карбапенемазы и/или MBL в комбинированном режиме, в том числе с карбапенемами. Прим. В случае тяжелого течения инфекции (сепсис, септический шок) возможно применение высоких доз по решению ВК: первая нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг х 2 р/сут. [31,36]

4	Меропенем	2 г в/в инфузия в течение 3 часов х 3 р/сут. (в первые сутки <u>непосредственно перед первой инфузией</u> введение нагрузочной дозы 2 г в/в болюсно).	Да	УП. В случае отсутствия продукции карбапенемаз, подтвержденной культуральными или ПЦР методами. Применение схемы возможно при инфекциях, вызванных Enterobacterales при МПК к меропенему <32 мг/л [24,31,79]. Прим. Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением ВК
5	Дорипенем	По 1 г в течение 4 часов х 3 р/сут. в/в (в первые сутки <u>непосредственно перед первой инфузией</u> введение нагрузочной дозы 1 г в/в болюсно).	Нет	УП. В случае отсутствия продукции карбапенемаз, подтвержденной культуральными или ПЦР методами. Применение схемы возможно при инфекциях, вызванных Enterobacterales при МПК к меропенему <32 мг/л [24, 31, 79]. Прим. Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением ВК
6	Имипенем/ Циластатин	По 1 г (в пересчете на имипенем) 4 р/сут. в/в.	Да	УП. При инфекциях, вызванных Enterobacterales с чувствительностью к имипенему/циластатину при увеличенной экспозиции (I) [24]
Антибиотики для комбинации с базовыми препаратами				
7	Азтреонам	По 2,0 г х 3-4 р/сут. в/в.	Нет	УП. При инфекциях, вызванных Enterobacterales, продуцирующими MBL
8	Полимиксин В	2,5 мг/кг/сут. в/в, доза делится на два введения.	Нет	
9	Амикацин	20-30 мг/кг х 1 р/сут. в/в в течение 30 мин.	Да	Прим. Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК [69]
10	Фосфомицин	4 г в/в инфузия в течение 1 часа х 4 р/сут.	Да	Прим. В случае тяжелого течения инфекции (сепсис, септический шок) возможно применение высоких доз по решению ВК: 6 г в/в инфузия в течение 1 часа х 4 р/сут. под контролем Na

				крови (с осторожностью у пациентов с сердечной недостаточностью) [49]
11	Эртапенем	1 г x 1 р/сут. в/в	Да	УП. Может быть добавлен к меропенему при инфекциях, вызванных Enterobacterales, продуцирующими карбапенемазы группы KPC
Инфекции, вызванные карбапенемрезистентной (CPR) <i>P. aeruginosa</i> (в большинстве случаев схема АМТ должна включать в себя комбинацию из 2 и более АМП, приведенных ниже) [31]				
№	МНН	Описание схемы	ЖНВЛП	Условия применения (УП) и примечания
Базовые препараты				
1	Цефтолозан/ Тазобактам	По 1,5 г в/в x 3 р/сут. в/в в течение 120 мин.	Да	УП. При инфекции, вызванной CPR <i>P. aeruginosa</i> при отсутствии продукции карбапенемаз, подтвержденной культуральными или ПЦР методами (вероятны другие механизмы антибиотикорезистентности). Может быть использован в качестве монотерапии при наличии чувствительности. Прим. При лечении нозокомиальной пневмонии в дозировке 3 г x 3 р/сут. каждые 8 часов в/в (после регистрации показаний в РФ)
2	Цефтазидим/ авибактам	По 2,5 г в/в в виде инфузии объемом 100 мл с постоянной скоростью в течение 120 мин. каждые 8 часов	Да	УП. При наличии чувствительности <i>in vitro</i> возможно проведение монотерапии
3	Меропенем	2 г в/в в течение 3 часов x 3 р/сут. (в первые сутки <u>непосредственно перед первой инфузией</u> введение нагрузочной дозы 2 г в/в болюсно	Да	УП. При инфекциях, вызванных CPR <i>P. aeruginosa</i> с МПК к меропенему < 32 мг/л при отсутствии продукции карбапенемаз, подтвержденной культуральными или ПЦР методами [24, 31, 79] Прим. Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением ВК
4	Дорипенем	Дорипенем 1 г в течение 4 часов	Нет	УП. При инфекциях, вызванных CPR <i>P. aeruginosa</i> с

		х 3 раза в сут. в/в (в первые сутки <u>непосредственно перед</u> первой инфузией введение нагрузочной дозы 1 г в/в болюсно)		МПК к меропенему < 32 мг/л при отсутствии продукции карбапенемаз, подтвержденной культуральными или ПЦР методами [24, 31, 79] Прим. Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением ВК
5	Имипенем/ Циластатин	Имипенем/ циластатин 1 г (в пересчете на имипенем) 4 р/сут. в/в	Да	При инфекциях, вызванных <i>P. aeruginosa</i> с чувствительностью к имипенему/циластатину при увеличенной экспозиции (I) [50]
Антибиотики для комбинации с базовыми препаратами				
6	Фосфомицин	4 г х 4 р/сут. в/в инфузия в течение 1 часа [8]	Да	Прим. В случае тяжелого течения инфекции (сепсис, септический шок) возможно применение высоких доз по решению ВК: 6 г в/в инфузия в течение 1 часа х 4 р/сут. под контролем На крови (с осторожностью у пациентов с сердечной недостаточностью)
7	Полимиксин В	2,5 мг/кг/сут. в/в, доза делится на два введения.	Нет	
8	Азтреонам	2 г х 6 р/сут. в/в [8]	Нет	УП. При инфекциях, вызванных <i>P. aeruginosa</i> , продуцирующей карбапенемазы группы MBL. Прим. Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК
9	Амикацин	20-30 мг/кг х 1 р/сут. в/в в течение 30 мин.[69]	Да	Прим. Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК
Режимы терапии при инфекциях, вызванных штаммами CPR <i>Acinetobacter</i> spp.[43]				
№	МНН	Описание схемы	ЖНВЛП	Примечание
Базовые препараты				
1	Меропенем	По 2 г в/в в течение 3 часов х 3 р/сут. (в первые сутки <u>непосредственно перед</u>	Да	УП. При инфекциях, вызванных CPR <i>Acinetobacter</i> spp. с МПК к меропенему < 32 мг/л в составе комбинированной терапии

		<u>первой инфузией</u> введение нагрузочной дозы 2 г в/в болюсно)		[24,31,79] Прим. Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением ВК
2	Дорипенем	По 1 г в течение 4 часов x 3 р/сут. в/в (в первые сутки <u>непосредственно перед</u> <u>первой инфузией</u> введение нагрузочной дозы 1 г в/в болюсно)	Нет	УП. При инфекциях, вызванных CPR <i>Acinetobacter</i> spp. с МПК к меропенему < 32 мг/л в составе комбинированной терапии [24,31,79] Прим. Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением ВК
3	Имипенем/ Циластатин	По 1 г (в пересчете на имипенем) 4 р/сут. в/в	Да	УП. При инфекциях, вызванных <i>Acinetobacter</i> spp. с чувствительностью к имипенему/циластатину при увеличенной экспозиции (I) в составе комбинированной терапии [24]
4	Тигециклин	Первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 ч., затем по 50 мг x 2 р/сут. в/в в течение 1 ч	Да	УП. Может быть использован в комбинации, в том числе с карбапенемами. Прим. В случае тяжелого течения инфекции (сепсис, септический шок) возможно применение высоких доз по решению ВК: первая нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг x 2 р/сут. [31-36]
5	Цефепим/ Сульбактам	По 2 г (по сульбактаму) x 2 р/сут. в/в	Нет	УП. Только в составе комбинированной терапии
6	Ампициллин/ сульбактам	По 1 г (по сульбактаму) x 4 р/сут. в/в	Да	УП. Только в составе комбинированной терапии
Антибиотики для комбинации с базовыми препаратами				
7	Полимиксин В	2,5 мг/кг в сут. в/в, доза делится на два введения.	Нет	
8	Ко-тримоксазол	160 мг (по триметоприму) x 2 р/сут. в/в в течение 1,5-2 ч.	Да	Прим. В случае тяжелого течения инфекции (сепсис, септический шок) применение не оптимально
9	Тобрамицин	3-5 мг/кг x 1 р/сут. в/в	Да	
10	Амикацин	20-30 мг/кг x 1 р/сут. в/в в течение 30 мин.[69]	Да	Прим. Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение про-

				изводится по решению ВК
11	Тигециклин *	В/в первая нагрузка 100 мг, затем 50 мг х 2 р/сут.*		При инфекциях, вызванных Enterobacterales, продуцирующими сериновые карбапенемазы в комбинированном режиме с карбапенемами- в случае тяжелых инфекций возможно применение высоких доз по решению ВК: первая нагрузка 200 мг, затем 100 мг х 2 р/сут. [31, 36]

* Препараты для комбинации – 1-2 препарата из прилагаемого перечня используются в комбинации с базовыми препаратами

ВК – врачебная комиссия медицинской организации.

Приложение №2

Схемы АМТ инфекций, вызванных нозокомиальными штаммами микроорганизмов, обладающими множественной устойчивостью к антибиотикам, у детей

№	МНН лекарственных препаратов	Возрастная категория	Описание схемы	ЖНВЛП	Примечание
Инфекции, вызванные S.aureus, включая MRSA					
1	Ванкомицин	0-18 лет	Ванкомицин 10 мг/кг в/в 3 р. в сут.		
2	Линезолид	5 -18 лет	Линезолид 10 мг/кг в/в 2 раза в сут		
3	Цефтаролин	0-2 года	Цефтаролин 8 мг/кг в/в 3 раза в сут		
		2-18 лет	Цефтаролин 12 мг/кг в/в 3 раза в сут		
Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными Enterobacterales					
4	Цефтазидим/авибактам	0-18 лет	Цефтазидим/авибактам	Enterobacterales, продуцирующих КРС или ОХА-48	Ожидается регистрация в России у детей от 3 месяцев
5	Цефтазидим/авибактам +Азтреонам	0-2 года	Цефтазидим/авибактам+Азтреонам – детям в возрасте 1 нед – 2 года – 30 мг/кг 4 раза/сут, старше 2 лет – 50 мг/кг 4 раза сут		Enterobacterales, продуцирующих КРС или ОХА-48 и металлобета-лактамазы и P.aeruginosa
		2-18 лет	Цефтазидим/авибактам+Азтреонам – детям в возрасте 1 нед – 2 года – 30 мг/кг 4		

			раза/сут, старше 2 лет – 50 мг/кг 4 раза сут		
6	Меропенем + Полимиксин В	0-1 год	Полимиксин В до 1 года – суточная доза 4 мг/кг в 2 введения, старше года – вводная доза 2,0–2,5 мг/кг в течение 1 ч, затем 1,25-1,5 мг/кг кажд. 12 ч в/венно	не ЖНВЛП	
		2-18 лет	Полимиксин В вводная доза 2,0–2,5 мг/кг в течение 1 ч, затем 1,25-1,5 мг/кг в/в 2 раза в сутки + Меропенем 10-20 мг/кг в/в 3 раза в сутки		
7	Имипенем+ Полимиксин В	0-1 год	Полимиксин В 4 мг/кг/сут в/в в 2 введения + имипенем 15 мг/кг 4 раза в сутки	не ЖНВЛП	
		2-18 лет	Полимиксин В вводная доза 2,0–2,5 мг/кг в течение 1 ч, затем 1,25-1,5 мг/кг в/в 2 раза в сутки + имипенем 15 мг/кг 4 раза в сутки		
8	Меропенем + тигециклин	8-11 лет	Меропенем 10-20 мг/кг в/в 3 раза в сутки + тигециклин 1,2 мг/кг в/в 2 раза в сутки		
		12-18 лет	Меропенем 10-20 мг/кг в/в 3 раза в сутки + тигециклин 50 мг в/в 2 раза в сутки		
9	Имипенем + тигециклин	8-11 лет	Имипенем 15 мг/кг 4 раза в сутки + тигециклин 1,2 мг/кг в/в 2 раза в сутки		
		12-18 лет	Имипенем 15 мг/кг 4 раза в сутки + тигециклин 50 мг в/в 2 раза в сутки		
10	Фосфомицин + полимиксин В		Фосфомицин 200-400 мг/кг в сутки (разделенные на 3 введения) в/в + Полимиксин В вводная доза 2,0–2,5 мг/кг в течение 1 ч, затем 1,25-1,5 мг/кг в/в 2 раза в сутки		
Инфекции, вызванные карбапенемо-резистентными <i>Acinetobacter spp</i>					
11	Тигециклин + цефоперазон/сульбактам	8-11 лет	Цефоперазон/сульбактам 40-80 мг/кг/сут в 2-4 введения; при тяжелых,		

	там		длительно протекающих инфекциях -по 160 мг/кг/сут. Максимальная суточная доза - 160 мг/кг/сут + тигециклин 1,2 мг/кг в/в 2 раза в сутки		
		12-18 лет	Цефоперазон/сульбактам 40-80 мг/кг/сут в 2-4 введения; при тяжелых, длительно протекающих инфекциях -по 160 мг/кг/сут. Максимальная суточная доза - 160 мг/кг/сут + тигециклин 50 мг в/в 2 раза в сутки		
12	Тигециклин + цефепим/сульбактам	8-11 лет	Тигециклин 1,2 мг/кг в/в 2 раза в сутки + цефепим/сульбактам 100 мг/кг в/в 2 раза в сутки		
		12-18 лет	Тигециклин 50 мг в/в 2 раза в сутки + цефепим/сульбактам 100 мг/кг в/в 2 раза в сутки		
13	Триметоприм/сульфаметоксазол +Тигециклин	8-11 лет	Тигециклин 1,2 мг/кг в/в 2 раза в сутки +Триметоприм/сульфаметоксазол 3 мг/кг (по триметоприму) в/в 2 раза в сутки		
		12-18 лет	Тигециклин 50 мг в/в 2 раза в сутки+ Триметоприм/сульфаметоксазол 960 мг в/в 3 раза в сутки		
14	Тобрамицин+Тигециклин	8-11 лет	Тигециклин 1,2 мг/кг в/в 2 раза в сутки +Тобрамицин 300 мг ингаляционно с помощью небулайзера 2 раза в сутки		
		12-18 лет	Тигециклин 1,2 мг/кг в/в 2 раза в сутки +Тобрамицин 300 мг ингаляционно с помощью небулайзера 2 раза в сутки		
15	Тигециклин + полимиксин В	8-11 лет	Тигециклин 1,2 мг/кг в/в 2 раза в сутки + Полимиксин В вводимая доза 2,0–2,5 мг/кг в течение 1 ч, затем 1,25-1,5 мг/кг в/в 2 раза в сутки		

		12-18 лет	Тигециклин 50 мг в/в 2 раза в сутки + Полимиксин В вводная доза 2,0–2,5 мг/кг в течение 1 ч, затем 1,25-1,5 мг/кг в/в 2 раза в сутки		
	Полимиксин В + цефепим / сульбактам		Полимиксин В вводная доза 2,0–2,5 мг/кг в течение 1 ч, затем 1,25-1,5 мг/кг в/в 2 раза в сутки + цефепим/сульбактам 100 мг/кг в/в 2 раза в сутки		
Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными <i>P.aeruginosa</i>					
16	Меропенем + полимиксин В		Меропенем 10-20 мг/кг в/в 3 раза в сутки + Полимиксин В вводная доза 2,0–2,5 мг/кг в течение 1 ч, затем 1,25-1,5 мг/кг в/в 2 раза в сутки		
17	Имипенем + полимиксин В		Имипенем 15 мг/кг 4 раза в сутки + Полимиксин В вводная доза 2,0–2,5 мг/кг в течение 1 ч, затем 1,25-1,5 мг/кг в/в 2 раза в сутки		
18	Меропенем + фосфомицин	3 мес - 12 лет	Меропенем 10-20 мг/кг в/в 3 раза в сутки + фосфомицин 200-400 мг/кг в сутки (разделенные на 3 введения) в/в		
19	Имипенем + фосфомицин	3 мес - 18 лет	Имипенем 15 мг/кг 4 раза в сутки + фосфомицин 200-400 мг/кг в сутки (разделенные на 3 введения) в/в		
20	Пиперациллин/тазобактам + амикацин		Пиперациллин/тазобактам 100/12,5 мг/кг в/в 3 раза в сутки + амикацин 15-20 мг/кг в/в 1 раз в сутки		
Инфекции, вызванные штаммами, продуцирующими металлобета-лактамазы					
21	Тигециклин + Фосфомицин	8-11 лет	тигециклин 1,2 мг/кг в/в 2 раза в сутки+ фосфомицин 200-400 мг/кг в сутки (разделенные на 3 введения) в/в		
		12-18 лет	тигециклин 50 мг в/в 2 раза в сутки+ фосфомицин 200-400 мг/кг в сутки (разделенные на 3 введения) в/в		
22	Тигециклин	8-11 лет	тигециклин 1,2 мг/кг в/в	не ЖНВЛП	

	+ Полимиксин В		2 раза в сутки+ Полимиксин В вводная доза 2,0–2,5 мг/кг в течение 1 ч, затем 1,25-1,5 мг/кг в/в 2 раза в сутки		
		12-18 лет	тигециклин 50 мг в/в 2 раза в сутки+ Полимиксин В вводная доза 2,0–2,5 мг/кг в течение 1 ч, затем 1,25-1,5 мг/кг в/в 2 раза в сутки		

Приложение №3

Дозирование антимикробных препаратов у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью

АМП	Изменение дозировки при клиренсе креатинина*			Необходимость в изменении дозировки при недостаточности функции печени**
	> 50 мл/мин	10-50 мл/мин	<10 мл/мин	
Пенициллины				
Ампициллин/сульбактам	100% каждые 6-8 ч	100% каждые 12 ч	100% каждые 24-48 ч	–
Пиперациллин/тазобактам	100% каждые 6 ч	60-70% каждые 6 ч	60-70% каждые 8 ч	–
Цефалоспорины				
Цефепим/сульбактам	100% каждые 12 ч	100% каждые 16-24 ч	100% каждые 24-48 ч	–
Цефоперазон/сульбактам	100% каждые 12 ч	50% каждые 12 ч	25% каждые 12 ч	+
Цефотаксим/ сульбактам	100% каждые 6 ч	100% каждые 8-12 ч	100% каждые 24 ч	–
Цефтазидим/авибактам	100% каждые 8-12 ч	50-75% каждые 12-24 ч	25-50% каждые 24-48 ч	–
Цефтолазан/тазобактам				
Карбапенемы				
Имипенем	100% каждые 6 ч	50% каждые 8-12 ч	25-50% каждые 12 ч	–
Меропенем	100% каждые 6 ч	50% каждые 12 ч	50% каждые 24 ч	–
Дорипенем				
Монобактамы				
Азтреонам	100% каждые 8-12 ч	Нагрузочная доза 100%, затем 50% нагрузочной до-	Нагрузочная доза 50%, затем 25% нагрузочной дозы каж-	+

		зы каждые 6-12 ч	дые 6-12 ч	
Аминогликозиды				
Амикацин	Нагрузочная доза, затем 50-90% нагрузочной дозы каждые 12-24 ч	Нагрузочная доза, затем 10-50% нагрузочной дозы каждые 24-72 ч	Нагрузочная доза, затем 10% нагрузочной дозы каждые 72-96 ч	-
Гентамицин	Нагрузочная доза, затем 80-90% нагрузочной дозы каждые 8-12 ч	Нагрузочная доза, затем 35-80% нагрузочной дозы каждые 12 ч или 60-90% каждые 24 ч	Нагрузочная доза, затем 10-35% нагрузочной дозы каждые 12 ч или 20-60% каждые 24 ч	-
Тобрамицин	Нагрузочная доза, затем 80-90% нагрузочной дозы каждые 8-12 ч	Нагрузочная доза, затем 35-80% нагрузочной дозы каждые 12 ч или 60-90% каждые 24 ч	Нагрузочная доза, затем 10-35% нагрузочной дозы каждые 12 ч или 20-60% каждые 24-48 ч	-
Тетрациклины				
Тетрациклин	100% каждые 6 ч	100% каждые 12-24 ч	Не применяется	Не применяется
Хинолоны/Фторхинолоны				
Левофлоксацин	100% каждые 12-24 ч	Нагрузочная доза, затем 50% каждые 24 ч	Нагрузочная доза, затем 25% каждые 24 ч	-
Моксифлоксацин	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	+
Гликопептиды				
Ванкомицин	> 80 мл/мин – 100% каждые 6-12 ч 50-80 мл/мин – 100% 1 раз в каждые 24-72 ч	100% 1 раз в каждые 3-7 дней	100% 1 раз в каждые 7-14 дней	-
Линкозамиды				
Клиндамицин	100% каждые 6 ч	100% каждые 6 ч	100% каждые 6 ч	+
Оксазолидиноны				
Линезолид	100% каждые 12 ч	100% каждые 12 ч	100% каждые 12 ч	+
Нитроимидазолы				
Метронидазол	100% каждые 6-8 ч	100% каждые 8 ч	50% каждые 8-12 ч	+
Полимиксины				
Полимиксин В	1-1,5 мг/кг каждые 24 ч	1-1,5 мг/кг каждые 48-72 ч	1 мг/кг каждые 5 дней	-

Сульфаниламиды и ко-тримоксазол				
Сульфаниламиды и ко-тримоксазол	100%	50%	Не применяются	Не применяются
Противогрибковые препараты				
Вориконазол	в/в или п/о 100% каждые 24 ч	Пероральный 100% каждые 24 ч	Пероральный 100% каждые 24 ч	+
Анидулафунгин	100% каждые 12-24 ч	100% каждые 12-24 ч	100% каждые 12-24 ч	-
Каспофунгин	100% каждые 12-24 ч	100% каждые 12-24 ч	50-100% каж- дые 12-24 ч	-
Микафунгин	100% каждые 12-24 ч	100% каждые 12-24 ч	100% каждые 12-24 ч	Не применяется
Флуконазол	100% каждые 24 ч	50% каждые 24 ч	50% каждые 24 ч	+

Приложение №4

Рекомендации по применению антимикробных препаратов при беременности и кормлении грудью

АМП	Категория FDA*	Официальная информация производителя: Беременность/Кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Антимикробные препараты				
Ампициллин, ампициллин/сульбактам	В	С осторожностью/ с осторожностью	Быстро проходит через плаценту, но в низких концентрациях. Снижает как плазменный уровень, так и экскрецию эстриола с мочой путем нарушения гидролиза конъюгированных стероидов в кишечнике. Эстриол мочи используется для оценки состояния фетоплацентарной системы, снижение его уровня может быть признаком дистресс-синдрома	Проникает в грудное молоко
Пиперациллин/тазобактам	В	С осторожностью / с осторожностью	Нет данных. См. Пиперациллин	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях

Цефалоспорины			Проходят через плаценту в низких концентрациях. Отрицательного влияния на плод не выявлено	Проникают в грудное молоко. Возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсibilизация ребенка, кандидоз, кожная сыпь
Цефиксим, цефоперазон, цефоперазон/ сульбактам, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефепим	B	С осторожностью / с осторожностью	Проходят через плаценту, особенно хорошо цефоперазон и цефтазидим. Отрицательного влияния на плод не выявлено	Проникают в грудное молоко в низких концентрациях. Не следует применять цефиксим и цефтибутен из-за отсутствия соответствующих клинических исследований
Карбапенемы				
Имипенем/ циластатин	C	С осторожностью / с осторожностью	Есть данные о тератогенном действии у животных. Исследований у человека не проведено	Нет данных о безопасности применения при кормлении грудью
Меропенем	B	С осторожностью / с осторожностью	Данные о тератогенном действии у животных отсутствуют. Исследований у человека не проведено	Нет данных о безопасности применения при кормлении грудью
Монобактамы				
Азтреонам	B	С осторожностью / с осторожностью	Проходит через плаценту. Адекватных и строго контролируемых исследований у человека не проведено	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Аминогликозиды			Проходят через плаценту. Высокий риск ототоксичности и нефротоксичности	Проникают в грудное молоко в низких концентрациях. Возможно влияние на микрофлору кишечника
Амикацин	D	Запрещено / с осторожностью	Проходит через плаценту в высоких концентрациях. Высокий риск ототоксичности	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Адекватных и строго контролируемых исследований не проводилось

Гентамицин	C	По жизненным показаниям/ с осторожностью	Проходит через плаценту в средних концентрациях. Адекватных и строго контролируемых исследований у женщин не проводилось	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Неомицин	–	Запрещено/ с осторожностью	Данные о безопасности отсутствуют	Данные о безопасности отсутствуют
Нетилмицин	D	С осторожностью / с осторожностью	Проходит через плаценту в высоких концентрациях	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Тобрамицин	D	По жизненным показаниям/ с осторожностью	Проходит через плаценту в высоких концентрациях. Высокий риск ототоксичности	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Тетрациклины				
Доксициклин, тетрациклин	D	Запрещено / Запрещено	Проходят через плаценту, накапливаются в костях и зубных зачатках плода, нарушая их минерализацию. Высокий риск гепатотоксичности	Проникают в грудное молоко. Нарушение развития зубных зачатков, линейного роста костей, фотосенсибилизация, изменение кишечной микрофлоры, кандидоз
Хинолоны/ Фторхинолоны			Адекватных и строго контролируемых исследований у женщин не проведено. Высокий риск артротоксичности	Проникают в грудное молоко. Высокий риск артротоксичности
Левофлоксацин	C	Запрещено / Запрещено	Нет данных	Нет данных
Моксифлоксацин	C	Запрещено / Запрещено	Нет данных	Нет данных
Ципрофлоксацин	C	Запрещено / Запрещено	Проходит через плаценту	Проникает в грудное молоко в высоких концентрациях
Гликопептиды			Проходят через плаценту, оказывают неблагоприятное действие на плод. Применяются по жизненным пока-	Проникают в грудное молоко. Возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсibilизация ребенка

			занятым	
Ванкомицин	С	Запрещено в I триместре, в остальных – с осторожностью/Запрещено	Проходит через плаценту. Имеются сообщения о транзиторных нарушениях слуха у новорожденных	Проникает в грудное молоко
Тейкопланин	–	Запрещено / Запрещено	Нет данных	Нет данных
Линкозамиды				
Клиндамицин, линкомицин	–	Запрещено / Запрещено	Проходят через плаценту в высоких концентрациях. Возможна кумуляция в печени плода	Проникают в грудное молоко. Возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсibilизация ребенка
Оксазолидиноны				
Линезолид	С	Запрещено / Запрещено	Нет данных	Нет данных
Нитроимидазолы			Проходят через плаценту, данные о частоте врожденных дефектов противоречивы, не исключено повреждающее действие на плод в I триместре	Проникают в грудное молоко, действие на ребенка не изучено
Метронидазол	В	Запрещено в I триместре, в остальных – с осторожностью/Запрещено	Проходит через плаценту в высоких концентрациях. Имеются указания на дефекты головного мозга, конечностей, гениталий	Проникает в грудное молоко в высоких концентрациях. Возможна анорексия, рвота, диарея и др.
Полимиксины	В	С осторожностью / с осторожностью	Нет данных о повреждающем действии АМП на плод	Нет данных
АМП других групп				
Фосфомицин	В	С осторожностью / с осторожностью	Проходит через плаценту. Имеется информация о его неблагоприятном действии на организм матери и на плод, полученная в экспериментах на животных	Нет данных
Сульфаниламиды	С, D –	С осторожностью /	Проходят через	Проникают в груд-

	если перед родами	с осторожностью	плаценту в высоких концентрациях, особенно в III триместре. Сведения о неблагоприятном действии на плод противоречивы. При назначении в I триместре беременности возможны аномалии развития. При назначении в поздние сроки беременности: анемия, желтуха, потеря аппетита, рвота, поражение почек. Сульфаниламиды вытесняют билирубин из связей с альбуминами плазмы крови. Несвязанный билирубин проходит через плаценту, может приводить к поражению мозга плода	ное молоко. Возможна ядерная желтуха у грудных детей. При дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы -гемолитическая анемия
Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол/ триметоприм)	C	Запрещено / Запрещено	См. Сульфаниламиды. Триметоприм проходит через плаценту в высоких концентрациях. Триметоприм – активный антагонист фолиевой кислоты. Повышается риск врожденных аномалий (сердечно-сосудистой системы, ЦНС, замедление роста плода). По другим данным, частота пороков развития при использовании ко-	Триметоприм проникает в грудное молоко в низких концентрациях. См. также сульфаниламиды

			тримоксазола не возрастает	
Противогрибковые препараты				
Амфотерицин В	В	С осторожностью/ с осторожностью	Проходит через плаценту. Адек- ватные данные о безопасности от- сутствуют	Адекватные данные о безопасности от- сутствуют
Анидулафунгин	С	Запрещено / Запрещено	Адекватные дан- ные о безопасно- сти отсутствуют	Адекватные данные о безопасности от- сутствуют
Каспофунгин	С	Запрещено / Запрещено	Адекватные дан- ные о безопасно- сти отсутствуют	Адекватные данные о безопасности от- сутствуют
Микафунгин	С	Запрещено / Запрещено	Адекватные дан- ные о безопасно- сти отсутствуют	Адекватные данные о безопасности от- сутствуют
Вориконазол	Д	Запрещено / Запрещено	Имеются доказа- тельства риска неблагоприятно- го действия ЛС на плод человека, полученные на практике. Адек- ватные данные о безопасности от- сутствуют	Адекватные данные о безопасности от- сутствуют
Флуконазол	Д (дозы более 400 мг/сут)	Запрещено / Запрещено	Имеются доказа- тельства риска неблагоприятно- го действия ЛС на плод человека, полученные на практике. Адек- ватные данные о безопасности от- сутствуют	Хорошо проникает в грудное молоко, в котором создает концентрации, рав- ные плазменным

Примечание.

Для классификации лекарственных препаратов по критериям безопасности для плода на территории России используются данные Американской классификации лекарственных и пищевых препаратов Food and Drug Administration:

А – В – В результате адекватных строго контролируемых исследований не выявлено риска неблагоприятного действия на плод в I триместр беременности (и нет данных, свидетельствующих о подобном риске в последующих триместрах).

В – Изучение репродукции на животных не выявило риска неблагоприятного действия на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено.

С – Изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не про-

ведено, однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск.

D – Имеются доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике, однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск.

X – Испытания на животных или клинические испытания выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике; риск, связанный с применением ЛС у беременных, превышает потенциальную пользу.

Приложение №5

Схемы лекарственной терапии инвазивных кандидозов и кандидемии

№	МНН	Дозировка	ЖНВЛП	Примечание
1	Анидулафунгин	в/в в первые сутки 200 мг, затем по 100 мг 1 раз в сутки в/в	нет	Препарат выбора для эмпирической и целенаправленной терапии ИК
2	Каспофунгин	в/в в первые сутки 70 мг, затем по 50 мг 1 раз в сутки	да	Препарат выбора для эмпирической и целенаправленной терапии ИК
3	Микафунгин	в/в 100 мг 1 раз в сутки	да	Препарат выбора для эмпирической и целенаправленной терапии ИК
4	Вориконазол	в/в или п/о 6 мг/кг 2 раза в 1-е сутки, затем по 4 мг/кг 2 раза в сутки	да	Клинически стабильный пациент, возбудитель - чувствительные к вориконазолу <i>Candida spp.</i> , менингит и эндофтальмит, де-эскалационная терапия
5	Флуконазол	в/в или п/о 12 мг/кг в сутки в первый день, затем по 6 мг/кг в сутки	да	Клинически стабильный пациент, возбудитель – <i>S. albicans</i> или другие чувствительные к флуконазолу <i>Candida spp.</i> , менингит и эндофтальмит, де-эскалационная терапия
6	Липосомальный амфотерицин В*	в/в 3 мг/кг/с	нет	При неэффективности, токсичности или недоступности эхинокандинов
7	Липидный комплекс амфотерицина В*	в/в 5 мг/кг/с	нет	При неэффективности, токсичности или недоступности эхинокандинов

Примечание: *- средства 2-й линии терапии