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

Методические рекомендации для ЛПУ Москвы

С.В.Яковлев^{1,2}, М.В.Журавлева¹, Д.Н.Проценко^{3,4}, В.Б.Белобородов^{2,5}, Н.И.Брико^{1,6}, Е.Б.Брусина⁷, В.Г.Гусаров⁸, Е.В.Елисеева⁹, М.Н.Замятин⁸, С.К.Зырянов^{10,11}, В.Г.Кукес¹, Д.А.Попов¹², С.В.Сидоренко^{2,13,14}, М.П.Суворова¹

¹ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²Межрегиональная общественная организация «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов». 117152, Россия, Москва, ул. Нагатинская, д. 3А;

³ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

⁴ГБУЗ Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы. 119049, Россия, Москва, Ленинский пр-т., д. 10, корп. 5;

⁵ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а;

⁶НК Национальная ассоциация специалистов по контролю за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (НАСКИ). 603950, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1;

⁷ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России. 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 а;

⁸ФГБУ Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70;

⁹ГБОУ ВПО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России. 690002, Владивосток, пр-т Острякова, д. 2;

¹⁰ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов. 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

¹¹ГБУЗ Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы. 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10;

¹²ФГБНУ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева Минздрава России. 121552, Россия, Москва, Рублевское ш., д. 135;

¹³ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9;

¹⁴ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Для цитирования: Яковлев С.Я., Журавлева М.В., Проценко Д.Н. и соавт. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации. Consilium Medicum. Хирургия (Прил.). 2017; 1:

Antibiotic stewardship program for inpatient care. Clinical guidelines for Moscow hospitals

S.V.Yakovlev^{1,2}, M.V.Zhuravleva¹, D.N.Protsenko^{3,4}, V.B.Beloborodov^{2,5}, N.I.Briko^{1,6}, E.B.Brusina⁷, V.G.Gusarov⁸, E.V.Eliseeva⁹, M.N.Zamyatin⁸, S.K.Zyryanov^{10,11}, V.G.Kukes¹, D.A.Popov¹², S.V.Sidorenko^{2,13,14}, M.P.Suvorova¹

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;

²Interregional Public Organization "Alliance Clinical Chemioterapico and Microbiologists". 117152, Russian Federation, Moscow, ul. Nagatinskaia, d. 3A;

³N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

⁴N.I.Pirogov City Clinical Hospital №1 of the Department of Health of Moscow. 119049, Russian Federation, Moscow, Leninskii pr-t., d. 10, corp. 5;

⁵Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a;

⁶National Association of professionals in infection control related to the provision of medical care (NAPIC). 603950, Russian Federation, Nizhny Novgorod, pl. Minina i Pozharskogo, d. 10/1;

⁷Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 650029, Russian Federation, Kemerovo, ul. Voroshilova, d. 22a;

⁸N.I.Pirogov National Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 105203, Russian Federation, Moscow, ul. Nizhniaia Pervomaiskaia, d. 70;

⁹Pacific State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. 690002, Russian Federation, Vladivostok, pr-t Ostriakova, d. 2;

¹⁰People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6;

¹¹City Clinical Hospital №24 of the Department of Health of Moscow. 127015, Russian Federation, Moscow, ul. Pistsovaia, d. 10;

¹²A.N.Bakulev Scientific Centre of Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, Rublevskoe sh., d. 135;

¹³Research Institute of Childhood Infections. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Professora Popova, d. 9;

¹⁴I.I.Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41

For citation: Consilium Medicum. Yakovlev S.V., Zhuravleva M.V., Protsenko D.N. Antibiotic stewardship program for inpatient care. Clinical guidelines for Moscow hospitals. Surgery (Suppl.). 2017; 1:

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Белобородов Владимир Борисович – д-р мед. наук, проф. кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО, вице-президент МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

Брико Николай Иванович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины, зав. лабораторией по разработке новых технологий эпидемиологического надзора и профилактики инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», главный внештатный специалист-эпидемиолог, председатель НК «Национальная ассоциация специалистов по контролю за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (НАСКИ)»

Брусина Елена Борисовна – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО КГМА, главный эпидемиолог Департамента охраны здоровья населения Кемеровской области, главный эпидемиолог Минздрава России в СФО

Гусаров Виталий Геннадьевич – канд. мед. наук, доц. кафедры анестезиологии и реаниматологии ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова», зам. глав. врача стационара ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова»

Елисеева Екатерина Валерьевна – зав. кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ППС ГБОУ ВПО ТГМУ, зам. директора ДЗ Приморского края, президент Общественной организации специалистов по клинической фармакологии Приморского края

Журавлева Марина Владимировна – д-р мед. наук, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», главный внештатный специалист – клинический фармаколог ДЗ г. Москвы

Замятин Михаил Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова», зам. ген. директора ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова»

Зырянов Сергей Кенсаринович – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, зам. глав. врача по терапии ГБУЗ ГКБ №24 ДЗ г. Москвы

Кукес Владимир Григорьевич – д-р мед. наук, акад. РАН, проф., заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии АМН СССР им. Г.Ф.Ланга, Государственной премии СССР, премии Совета Министров Латвийской ССР, премии Мэра г. Москвы, зав. кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Попов Дмитрий Александрович – д-р мед. наук, рук. лаборатории клинической микробиологии и антимикробной терапии ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева»

Проценко Денис Николаевич – канд. мед. наук, доц. кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», зам. глав. врача по анестезиологии и реанимации ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова ДЗ г. Москвы, главный специалист по анестезиологии-реаниматологии ДЗ г. Москвы

Сидоренко Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., рук. отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии ФГБУ «НИИ детских инфекций», проф. кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова», главный внештатный специалист-микробиолог Комитета здравоохранения Санкт-Петербурга, вице-президент МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

Суворова Маргарита Петровна – канд. мед. наук, доц. кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Яковлев Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», президент МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

Раздел 1. Зачем нужна программа SKAT для лечебно-профилактических учреждений?

Проблема антибиотикорезистентности госпитальной флоры стала особо актуальной и тревожной в XXI в. В большинстве регионов мира, в том числе и в России, получили широкое распространение нозокомиальные штаммы микроорганизмов, характеризующиеся устойчивостью к большинству антимикробных препаратов (АМП). Полирезистентность характерна для нозокомиальных штаммов грамположительных (стафилококки, энтерококки) и грамотрицательных бактерий (энтеробактерии, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*). В лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) Москвы распространены метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) и энтеробактерии, устойчивые к цефалоспориновым антибиотикам (продуценты бета-лактамаз расширенного спектра – БЛРС). В последние 5 лет особую тревогу вызывает распространение в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ацинетобактерий и *Klebsiella pneumoniae* с множественной резистентностью к большинству антибиотиков, включая карбапенемы.

Исторически появление нозокомиальных инфекций связано с расширением возможности оказания помощи пациентам в критическом состоянии, показаний к инвазивным процедурам, имплантации протезов, концентрации тяжелых пациентов на ограниченном пространстве ОРИТ и другими условиями. Возможности профилактики развития таких инфекций объективно ограничены наличием комменсальной флоры пациента, в определенных условиях становящейся патогенной (энтеробактерии, стафилококки). Широкое применение антибиотиков с лечебной и профилактической целью привело к появлению и распространению резистентности. Полирезистентные бактерии – возбудители нозокомиальных инфекций, широко распространены во всех странах мира.

Имеются закономерные сложности в реализации программ профилактики нозокомиальных инфекций в ЛПУ Москвы (отсутствие скрининга на носительство пациентами полирезистентных бактерий, сложности изоляции таких пациентов и ограничение контактной передачи инфекции, не всегда адекватная микробиологическая диагностика, слабая подготовка врачей в области антимикробной терапии (АМТ), недостаток врачей клинических фармакологов). В настоящее время проблема усугубляется тем, что некоторые полирезистентные бактерии (прежде всего энтеробактерии, продуцирующие БЛРС и карбапенемазы) стали распространяться во внебольничную среду и становиться причиной внебольничных инфекций, что затрудняет проведение ранней адекватной антибактериальной терапии. Такие внебольничные инфекции, связанные с риском полирезистентных возбудителей, относят к большой группе инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП).

С другой стороны, в последние годы отмечена устойчивая тенденция к снижению числа появляющихся на рынке новых АМП, преодолевающих антибиотикорезистентность. Перспективы разработки принципиально новых антибиотиков для лечения нозокомиальных инфекций выглядят удручающе.

Решение проблемы лечения в стационаре инфекций, вызванных полирезистентными бактериями, связано в основном не с ожиданием появления новых АМП, а с разработкой и внедрением решительных и адекватных мер по сдерживанию антибиотикорезистентности. Комплекс необходимых для стационаров мероприятий по рационализации использования АМП, сдерживанию антибиотикорезистентности, контролю нозокомиальных инфекций за рубежом обозначается как «Управление антибиотикотерапией» (Antibiotic Stewardship), а в России как «Стратегия Контроля Антимикробной Терапией (СКАТ) и представлен в

настоящих клинических рекомендациях, обсуждающих стратегию и тактику применения АМП в лечебных учреждениях Москвы.

Программа SKAT реализуется в РФ с 2011 г., в ней участвует более 60 стационаров из разных регионов РФ, в том числе ЛПУ Москвы. За этот период накоплен конкретный опыт реализации программы SKAT, как в отдельных ЛПУ, так и на региональном уровне. Рекомендации по рациональному применению АМП в стационарах и сдерживанию антибиотикорезистентности представлены в опубликованных в 2012 г. Российских национальных рекомендациях [1] и практическом руководстве [2].

Задачами реализации программы SKAT в ЛПУ Москвы являются:

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

Как показала реальная клиническая практика, благодаря программам SKAT можно оптимизировать применение АМП при участии тех специалистов, которые имеют возможность влиять в стационаре на принятие решений по стратегическим и тактическим вопросам использования АМП: главные врачи и заместители главного врача ЛПУ, клинические фармакологи, микробиологи, клинические эпидемиологи, ведущие специалисты терапевтических и хирургических направлений. Эффективные программы стратегии рационального использования антибиотиков в стационаре и профилактики нозокомиальных инфекций могут быть финансово самоокупаемыми и повышать качество лечения пациентов (уровень доказательности А II). Внедрение программ SKAT может быть проведено в условиях ограниченности ресурсов и будет способствовать оптимизации взаимодействия служб ЛПУ.

Настоящие клинические рекомендации предназначены в помощь врачам, микробиологам, госпитальным эпидемиологам, руководителям ЛПУ, ставящим задачу оптимизировать применение АМП.

Раздел 2. Проблемы антибиотикорезистентности в лечебно-профилактических учреждениях

При разработке локальных протоколов АМТ внебольничных и нозокомиальных инфекций и адаптации рекомендаций SKAT к потребностям ЛПУ в условиях Москвы необходимо учитывать региональные особенности:

- Среди возбудителей нозокомиальных инфекций семейства *Enterobacteriaceae* наблюдается крайне высокая (до 80–90%) распространенность продуцентов БЛРС, что исключает эффективность эмпирического применения цефалоспоринов III–IV поколений и резко ограничивает возможность использования аминогликозидов и фторхинолонов. Антибиотиками выбора для лечения инфекций, вызванных продуцентами БЛРС, являются карбапенемы.

- Имеются ограниченные данные по распространенности продуцентов БЛРС среди возбудителей внебольничных интраабдоминальных инфекций, инфекций кожи и мягких тканей, респираторных инфекций. В то же время имеются данные о серьезной частоте (5–15%) устойчивых к цефалоспорином III–IV поколений внебольничных уропатогенных штаммов *Escherichia coli*.

- В ряде медицинских учреждений обнаружены продуценты карбапенемаз, преимущественно ОХА-типа у некоторых представителей семейства *Enterobacteriaceae*. В некоторых ОРИТ частота выделения штаммов *K. pneumoniae*, устойчивых к карбапенемам, достигает 15–20%, а *Acinetobacter baumannii* – свыше 50%. В московских ЛПУ регистри-

руется рост вспышек госпитальных инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз, а в отдельных стационарах формируются эндемичные очаги их распространения. Чаще всего продуценты карбапенемаз сохраняют чувствительность к тигециклину и полимиксину, однако режимы антибактериальной терапии не отработаны. Рекомендованы различные комбинации двух или трех антибиотиков (карбапенемы, тигециклин, полимиксины, ингибиторозащищенные бета-лактамы, аминогликозиды). Определенные перспективы связаны с появлением в клинической практике бета-лактамов в комбинации с новым классом ингибиторов – цефтазидим/авибактам, азтреонам/авибактам и др.

• В московских стационарах традиционно большинство штаммов *P. aeruginosa* характеризуется множественной устойчивостью к антибиотикам, включая карбапенемы, пиперациллин/тазобактам, фторхинолоны и амикацин. Адекватные рекомендации по выбору антибактериальной терапии синегнойной инфекции можно представить, только исходя из данных локальной антибиотикорезистентности. В перспективе арсенал эффективных антисинегнойных антибиотиков пополнится комбинацией нового бета-лактама с ингибитором – препарат цефтолозан/тазобактам; регистрация препарата в Российской Федерации ожидается в 2018 г. Наиболее высокой активностью среди карбапенемов против *P. Aeruginosa* обладает дорипенем. Кроме этого, у дорипенема из всех карбапенемов более низкий потенциал развития резистентности у *P. aeruginosa*.

• Частота распространения метициллинорезистентных стафилококков (MRSA) в стационарах и разных отделениях ЛПУ варьирует в широких пределах: от 5–10% до 60–80%. Традиционно наибольшее количество MRSA наблюдается в ОРИТ, отделениях термической травмы, неонатологии. Среди коагулазонегативных стафилококков доля метициллинорезистентных штаммов стабильно превышает 50%. Среди MRSA доля штаммов со сниженной чувствительностью к ванкомицину (минимальная подавляющая концентрация – МПК 2 мкг/мл) составляет 20–30%, что может быть причиной клинической неэффективности этого антибиотика. В настоящее время арсенал потенциально эффективных антибиотиков для лечения MRSA-инфекций достаточно широк: наряду с известными, хорошо зарекомендовавшими себя в клинической практике линезолидом, даптомицином и цефтаролином в последний год зарегистрированы новые препараты из группы гликопептидов и оксазолидинонов – телаванцин, тедизолид. В ближайшие 2 года ожидается регистрация в стране далбаванцина.

• Распространенность в ЛПУ Москвы штаммов *Enterococcus faecalis*, устойчивых к ампициллину и другим бета-лактамам, не превышает 10–15%. Ванкомицин-резистентные энтерококки не получили широкого распространения, за исключением специализированных онкогематологических стационаров.

• *Streptococcus pneumoniae* характеризуется высокой чувствительностью к аминопенициллинам и респираторным фторхинолонам, однако тревогу вызывает рост устойчивости к цефалоспорином III поколения, достигающей 5–10%. В последние годы отмечается увеличение частоты штаммов пневмококка, устойчивых к макролидным антибиотикам, – по некоторым данным, более 30%. Практически отсутствует устойчивость пневмококков (в том числе полирезистентных штаммов) к респираторным фторхинолонам и цефалоспорином V поколения цефтаролину. Эти антибиотики в настоящее время могут рассматривать как средства 1-й линии терапии тяжелых инвазивных пневмококковых инфекций.

• Инвазивный кандидоз является тяжелой инфекцией с высоким уровнем летальности (30% и выше). Следует учитывать современные тенденции увеличения устойчивости *Candida spp.* и природную устойчивость *Candida crusei* к флуконазолу. Применение амфотерицина В лимитируется высокой токсичностью препарата, а эхинокандинов – высокой стоимостью лечения.

Указанные проблемы отражают лишь общие тенденции антибиотикорезистентности в Москве, и для разработки надежных рекомендаций по АМТ в стационаре необходимо учитывать локальные данные мониторинга резистентности в ЛПУ.

Раздел 3. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в стационарах Москвы

Исследование М'ЭРГИНИ (2013 г.) было проведено в 12 многопрофильных больницах скорой помощи г. Москвы. Это было первое проспективное многоцентровое исследование распространенности, клинического значения, нозологической и этиологической структуры нозокомиальных инфекций в многопрофильных ЛПУ г. Москвы. Методология исследования предполагала проведение активного выявления нозокомиальных инфекций, что позволило существенно повысить достоверность данных по их распространенности по сравнению с данными, отраженными в медицинской документации. Выявление нозокомиальных инфекций проводилось в соответствии с рекомендациями CDC [3], включало анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных, отраженных в медицинской документации пациентов. Исследование проводили одновременно во всех 12 центрах в 4 этапа (хирургические, терапевтические, реанимационные, неврологические отделения). На каждом этапе в течение 1 дня проводилось активное выявление пациентов с внебольничными и нозокомиальными инфекциями. Исследование М'ЭРГИНИ являлось частью Российского многоцентрового исследования распространности нозокомиальных инфекций (ЭРГИНИ), результаты которого были опубликованы ранее.

В исследование были включены 1557 пациентов в разных отделениях многопрофильных стационаров: 171 па-

Таблица 1. Нозологические формы нозокомиальных инфекций в стационарах Москвы

Инфекции	Количество	Доля среди нозокомиальных инфекций, %	Распространенность, %
Нижних дыхательных путей	70	44,6	4,50
Мочевыводящих путей	35	22,3	2,25
Кожи и мягких тканей	17	10,8	1,09
Абдоминальные	16	10,2	1,03
Ангиогенные	9	5,7	0,58
Верхних дыхательных путей	4	2,6	0,25
Диарея и энтероколит – <i>C. difficile</i>	3	1,9	0,19
Костей и суставов	2	1,3	0,13
ЦНС	1	0,6	0,06
Всего	157	100	10,08

Таблица 2. Возбудители нозокомиальных инфекций у взрослых пациентов в ЛПУ Москвы

Грамотрицательные		Грамположительные	
Микроорганизм	%	Микроорганизм	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18,9	<i>Staphylococcus aureus</i>	12,8
<i>Escherichia coli</i>	12,2	<i>Enterococcus faecalis</i>	7,9
<i>Proteus mirabilis</i>	6,7	<i>Staphylococci CN</i>	6,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6,1	<i>Streptococcus spp.</i>	4,3
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3,7	<i>Enterococcus faecium</i>	2,4
<i>Haemophilus influenza</i>	2,4	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,2
Другие <i>Enterobacteriaceae</i>	4,3	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,3
Всего	54,3	Всего	36,6

циент в ОРИТ, 720 – в терапевтических, 598 – в хирургических, 68 – в неврологическом отделениях. В день исследования диагноз инфекции был документирован у 604 пациентов, из них у 157 пациентов инфекция была нозокомиальная, у 447 – внебольничная. У 953 пациентов инфекции не было.

Распространенность нозокомиальных инфекций во взрослых стационарах Москвы составила 10,08% (95% доверительный интервал – ДИ 8,63–11,69%), внебольничных инфекций – 28,71% (95% ДИ 26,47–31,03%). Распространенность нозокомиальных инфекций в стационарах Москвы была выше, чем в среднем по другим городам России (7,61%, 95% ДИ 6,81–8,50%).

Наибольшая распространенность нозокомиальных инфекций отмечена в ОРИТ – 35,67% и отделении неврологии – 27,94%; распространенность нозокомиальных инфекций в терапии и хирургии была примерно одинаковой – 6,94 и 4,52%.

Более часто выявлялись нозокомиальные инфекции нижних дыхательных путей (42,4%). Данные по нозокомиальным инфекциям другой локализации представлены в табл. 1.

Нозокомиальные инфекции характеризовались более тяжелым течением по сравнению с внебольничными. Тяжелый сепсис с полиорганной недостаточностью (36,1%) и септический шок (8,3%) при нозокомиальной инфекции наблюдались достоверно чаще по сравнению с внебольничными (соответственно 14,9 и 0%).

У 157 взрослых пациентов с нозокомиальной инфекцией были выделены 164 микроорганизма, которые были признаны исследователями как клинически значимые возбудители. В этиологии нозокомиальных инфекций доминировали грамотрицательные микроорганизмы – 54,3%, 36,6% составили грамположительные бактерии и 9,1% – грибы. Среди 15 выделенных грибов *Candida* 4 (26,7%) были *Candida non-albicans*.

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

Актуальные возбудители нозокомиальных инфекций у взрослых характеризовались множественной устойчивостью к антибиотикам. Среди энтеробактерий – *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* и *E. coli* устойчивость к цефалоспоридам III–IV поколений составила соответственно 90,3, 72,7 и 60,0%. Доля неферментирующих бактерий – *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, нечувствительных к карбапенемам, составила соответственно 66,7 и 30,0%. Среди золотистых стафилококков MRSA составили 60,0%, резистентность к метицилину у коагулазонегативных стафилококков достигала 90,9%. Два из 13 штаммов *E. faecalis* (15,4%) были устойчивы к ампициллину. Не было выявлено энтерококков, устойчивых к ванкомицину. Из 149 выделенных бактерий 95 (63,8%) были отнесены к полирезистентным (устойчивы к 3 и более антибиотикам), 12 штаммов (8,1%) были расценены как высоко резистентные (XDR – Extremely

Drug Resistant), т.е. сохранявшие чувствительность только к 1 или 2 антибиотикам.

Пациенты с нозокомиальными инфекциями достоверно более продолжительно находились на стационарном лечении по сравнению с пациентами без нозокомиальной инфекции (в среднем $22,7 \pm 11,1$ и $16,1 \pm 16,5$ дня). Таким образом, возникновение нозокомиальной инфекции приводит к увеличению срока госпитализации взрослых пациентов в 1,4 раза или в среднем на 6,6 дня.

У взрослых пациентов с нозокомиальными инфекциями показатель госпитальной летальности оказался в 6 раз выше, чем без нозокомиальных инфекций (18,6 и 3,1% соответственно), различия высокодостоверные ($\chi^2=78,83$, $p<0,0001$).

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

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

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

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

- Регистрация нозокомиальных инфекций (определение методологии и активное выявление) и разработка документа по профилактике.
- Организация мониторинга возбудителей и резистентности.
- Разработка рекомендаций по лечению инфекций (критерии диагноза, выбор антибиотика, дозы, длительность, комбинации, объективные критерии отмены) и их модификация.

- Реализация мероприятий по ограничению «доступности» антибиотиков.
- Обучение на всех уровнях.
- Контроль за выполнением рекомендаций.
- Консультации по лечению пациентов с тяжелыми инфекционными процессами.
- Анализ потребления антибиотиков.

Основные подходы к реализации стратегии и тактики использования АМП в стационаре и управлению антибиотикотерапией, а также опыт внедрения этой стратегии приведены в отечественных и зарубежных рекомендациях и ряде научных публикаций [1, 4–13].

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

Служба клинической фармакологии, наделенная административными полномочиями, способна значительно снизить как прямые неоправданные расходы, связанные с использованием АМП, так и косвенные за счет уменьшения продолжительности пребывания пациентов в стационаре (отказ от избыточных инъекций; сокращение продолжительности лечения в связи с уменьшением риска возникновения инфекции области хирургического вмешательства; повышение приверженности выполнению стандартов, уменьшение расходов системы обязательного медицинского страхования на поликлиническом этапе) [14].

Эффективно работающая служба клинической фармакологии является центральным компонентом системы рационального использования АМП. Деятельность службы клинической фармакологии регламентируется приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 22 ноября 2010 г. №1022н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю». «Клиническая фармакология» [15].

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

Рекомендуемые штатные нормативы для медицинского персонала кабинета врача – клинического фармаколога и отделения клинической фармакологии изложены в Приложении 3 к Порядку. Согласно данному Приложению, должность врача – клинического фармаколога вводится из расчета 1 должность на 250 коек, 1 должность на 500 посещений в смену; медицинского работника со средним медицинским или фармацевтическим образованием – 1 должность на 2 должности врача – клинического фармаколога.

На должность врача назначается специалист, соответствующий Квалификационным требованиям к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения, утвержденным приказом Минздравсоцразвития России от

7 июля 2009 г. №415н (зарегистрирован Минюстом России 9 июля 2009 г. №14292), по специальности «Клиническая фармакология».

Работа отдела клинической фармакологии в лечебном учреждении является неотъемлемой частью системы контроля применения АМП. Клинические фармакологи должны располагать административными полномочиями при использовании АМП. При необходимости возможно создание в структуре отдела должности антимикробного химиотерапевта.

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

- консультации по вопросам АМТ, оптимизация протоколов с учетом особенностей каждого клинического случая;
- организация взаимодействия клинического фармаколога с главным врачом, начмедом, заведующими отделениями, госпитальным эпидемиологом, микробиологом, заведующим аптекой в вопросах применения АМП;
- организация перманентного мониторинга антибиотикорезистентности в ЛПУ и создание паспорта локальной антибиотикорезистентности в каждом отделении стационара;
- участие в регистрации случаев нозокомиальной инфекции;
- разработка, создание и внедрение формуляра АМП;
- определение основного и резервного перечней АМП;
- внедрение программ периоперационной антибиотикопрофилактики и контроль за их выполнением;
- внедрение стандартов в АМТ;
- внедрение программы по оценке использования АМП с разработкой пороговых критериев по каждому АМП в отдельности;
- экспертная оценка протоколов АМТ;
- регистрация нежелательных лекарственных реакций при использовании АМП;
- организация и проведение клинико-экономического анализа применения АМП;
- участие в организации и проведении клинических исследований АМП;
- участие в организации и проведении образовательных программ по рациональной АМТ и профилактике инфекций.

Раздел 5. Этапы реализации программы СКАТ

Объем мероприятий СКАТ зависит от уровня антибиотикорезистентности в стационаре, характера потребления АМП и доступных ресурсов лечебного учреждения. Необходимо, чтобы внедрение СКАТ проходило под эгидой повышения качества и безопасности оказания медицинской помощи больным. Основные этапы реализации СКАТ описаны в национальных и международных рекомендациях [1, 5]. К ним относятся:

1. Формирование мультидисциплинарной команды специалистов, которые имеют возможность влиять на принятие решений по вопросам использования АМП. Возглавить группу специалистов должен представитель администрации ЛПУ (например, заместитель главного врача по лечебной работе), обладающий реальными рычагами управления лечебным процессом и признанным авторитетом среди коллег. Ключевыми фигурами в команде являются клинический фармаколог, специалист по нозокомиальным инфекциям, клинический микробиолог, госпитальный эпидемиолог. Данные специалисты должны иметь реальные полномочия для достижения ожидаемых результатов СКАТ. Члены команды в рамках улучшения качества АМТ и ограничения распространения полирезистентных микроорганизмов в стационаре взаимодей-

ствуют с руководителями профильных отделений, группой инфекционного контроля, отделом обеспечения медикаментами и расходным материалом, аптекой.

2. Принятие стратегии ограничения использования АМП. Существуют две основные стратегии, которые могут быть применены одновременно.

Перспективный аудит с обратной связью. При этом варианте ограничительной стратегии каждое назначение антибиотиков с целью лечения согласуется с экспертом по АМТ, обладающим актуальными знаниями локальной микробиологии в подразделениях ЛПУ. После назначения АМТ данный специалист осуществляет контроль адекватности терапии и вносит необходимые коррективы. Для эффективной работы этого механизма нагрузка на 1 специалиста в идеале не должна превышать 20 пациентов, одновременно получающих АМП, однако в реальной практике эти показатели труднодостижимы. Поэтому необходимо внедрять в ЛПУ информационные технологии принятия решений и обеспечить специалистов, осуществляющих контроль за АМТ мобильными компьютеризированными системами для быстрого принятия решения в критические моменты применения АМП (оценка ранней эффективности, модификация терапии на основании микробиологических данных, отмена АМП и др.).

Протокол эмпирической АМТ. Протокол должен быть основан на данных о локальной антибиотикорезистентности. Для обеспечения репрезентативности данных необходимо анализировать результаты первичных посевов из очагов инфекции за 6–12 мес. На преаналитическом этапе большую пользу в создании базы данных микроорганизмов могут оказать медицинские информационные системы (МИС) и лабораторные информационные системы (ЛИС). Схемы эмпирической АМТ должны быть созданы для наиболее частых локусов нозокомиальной инфекции: дыхательные пути и легкие, мочевыводящие пути, кожа и мягкие ткани, брюшная полость, катетер-ассоциированные ангиогенные инфекции. При необходимости следует добавить инфекции другой локализации, актуальные для конкретного ЛПУ. Внутри каждой локализации инфекции важно разработать дифференцированные режимы АМТ с учетом факторов риска наличия полирезистентных возбудителей у пациента (см. Приложение 2). Для включения в схемы терапии выбирают АМП, уровень чувствительности к которым составляет 80% и более среди 5 наиболее частых возбудителей инфекции данной локализации. В связи с изменением уровня микробной резистентности протокол подлежит пересмотру каждые 6–12 мес.

Протокол должен содержать следующие разделы:

- цели и задачи;
- данные локального микробиологического мониторинга ЛПУ за анализируемый период;
- показания к АМТ согласно национальным и международным рекомендациям;
- действия врача перед назначением АМТ: стратификация риска наличия резистентных возбудителей и инвазивного кандидоза у пациента, взятие материала для микробиологического исследования;
- дифференцированные схемы эмпирической АМТ с комментариями по режимам дозирования, кратности и пути введения препаратов;
- действия врача после получения результатов микробиологического исследования: деэскалация, эскалация, оптимизация АМТ и т.д.;
- ситуации, когда участие клинического фармаколога при назначении АМТ является обязательным: тяжелый сепсис с полиорганной недостаточностью и септический шок, неэффективность эмпирической терапии АМП 1 и 2-й линии, выделение полирезистентных возбудителей;
- критерии оценки, сроки эффективности терапии и ле-

чебная тактика при отсутствии эффекта АМТ;

- рекомендуемая длительность АМТ, критерии отмены АМП.

Протокол эмпирической АМТ помимо бумажного варианта может быть оформлен в виде наглядного пособия (постера), что значительно облегчает его практическое применение в отделениях стационара (см. Приложения). Возможна интеграция протокола в медицинскую информационную систему клиники с созданием программы автоматических напоминаний.

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

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

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

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

7. Внутренний аудит. Необходим текущий контроль исполнения приказа о правилах назначения АМП в отделениях стационара. Такой контроль может включать в себя анализ причин немотивированной выдачи антибиотиков широкого спектра из аптеки в отделения стационара (клинический фармаколог, заместитель главного врача по лечебной работе), наличие и информативность записей в медицинской документации, касающихся обоснования назначения, смены и отмены АМП (экспертный отдел). Эффективной формой является ретроспективный аудит правильности проведения АМТ у 5–10% пациентов, получавших антибиотики. Инструментами для отбора медицинской документации таких пациентов клиническим фармакологом могут быть единый внутрибольничный реестр больных, получающих АМТ, информация в МИС о выдаче антибиотиков для АМТ из аптеки в отделения стационара и др. Внутренний аудит, проводимый в соответствии с положениями больничных протоколов, позволяет выявить системные ошибки, устранение которых также ведет к повышению эффективности программы СКАТ.

8. Поддержка микробиологической лаборатории (см. Раздел 11). Базовым принципом реализации СКАТ является анализ локальной антибиотикорезистентности, поэтому одним из приоритетных направлений развития ЛПУ должно являться формирование собственной современной службы бактериологии. Оценка рентабельности этой структуры необходимо проводить не изолированно, а с учетом общей эффективности СКАТ в плане снижения

экономических затрат на закупку АМП и улучшения качества лечения больных с инфекцией.

9. Оценка эффективности программы СКАТ (см. Раздел 12). Регулярный анализ критериев эффективности позволяет определить, достигнута ли основная цель СКАТ – контроль антибиотикорезистентности, как изменилось потребление АМП и качество медицинской помощи пациентам с инфекцией. Результаты анализа дают возможность своевременно вносить необходимые коррективы в объем и направленность мероприятий СКАТ.

Раздел 6. Больничный формуляр антимикробных средств

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

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

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

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

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

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

Еще одним немаловажным фактором, определяющим отнесение АМП в одну из трех ограничительных групп, является текущая ситуация с локальной антибиотикорезистентностью. Например, в формулярах большинства ста-

ционаров цефалоспорины III поколения отнесены к группе А свободного использования, однако при высоком уровне устойчивости к этим препаратам возбудителей нозокомиальных инфекций целесообразно эти АМП отнести к группе Б или даже В, по крайней мере при нозокомиальных инфекциях.

В ЛПУ, где отсутствуют специалисты по АМТ – клинические фармакологи, возможно использование более упрощенной схемы авторизации применения АМП с отношением их к одному из двух перечней – А и Б: А – возможность назначения лечащим врачом, Б – необходимость утверждения назначения АМП заместителем главного врача по профилю и лечебно-контрольной комиссией (ЛКК).

Включение любого АМП в формуляр определяется потребностью стационара, должно быть тщательно обосновано Формулярной комиссией, а также должны быть определены **основные области применения АМП** (внебольничные или нозокомиальные инфекции, локализация инфекции) и профили отделений, в которых он может назначаться. Необходимо подчеркнуть, что федеральные и региональные списки жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов носят исключительно рекомендательный характер. Отсутствие АМП в указанных списках не может быть аргументом для невключения АМП в больничный формуляр, так как любые АМП относятся к жизненно важным препаратам ввиду потенциальной опасности для жизни всех инфекционных заболеваний. Кроме того, в резерве больницы аптеки должны быть все потенциально необходимые АМП, даже редко используемые, так как при возникновении неотложной ситуации, например тяжелого сепсиса, эффективное лечение может быть достигнуто при неотложном назначении АМП (в первые часы после установления диагноза), что крайне сложно реализовать при отсутствии необходимого препарата в ЛПУ и необходимости проведения разовой закупки АМП.

Приведенный перечень оптимальных АМП для больничного формуляра носит рекомендательный характер и может быть основой для формирования списка лечебного учреждения с учетом его специфики и указанных выше аргументов (см. Приложение 1).

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

- комбинированный препарат ампициллина и оксациллина (низкие дозы, нерациональная комбинация);
- оксациллин, ампициллин и эритромицин для приема внутрь (низкая биодоступность);
- карбенициллин (низкая антисептической активности по сравнению с другими антипсевдомонадными антибиотиками, токсичность);
- цефалотин (по антимикробной активности и фармакокинетики уступает цефазолину);
- цефаклор (по антимикробной активности уступает цефуроксим аксутилу и пероральным цефалоспорином III поколения);
- цефемандол (по антимикробной активности уступает другим цефалоспорином);
- азтреонам (высокий уровень устойчивости большинства возбудителей нозокомиальных инфекций); в случае появления новых данных об активности против карбапенемазпродуцирующих грамотрицательных бактерий может быть включен в Формулярный список;
- налидиксовая кислота, пипемидиевая кислота (рост устойчивости уропатогенных штаммов *E. coli*, в том числе внебольничных, лимитирует эффективное использование этого ЛС; использование фторированных

хинолонов предпочтительнее также с позиций фармакокинетики);

- сульфаниламиды, хлорамфеникол, амфотерицин В (в настоящее время в клинической практике есть более эффективные и безопасные АМП);
- нитроксилин (нет современных данных по антимикробной активности и эффективности);
- фосфомицин трометамол (ЛС имеет только одно зарегистрированное показание – острый неосложненный цистит, поэтому в стационаре не применяется);
- нистатин, леворин (антифунгальные средства, практически не абсорбирующиеся в желудочно-кишечном тракте – ЖКТ; не рекомендуются для лечения и профилактики инвазивного кандидоза);
- кетоконазол (низкая и переменная биодоступность при приеме внутрь; не рекомендуется для лечения и профилактики инвазивного кандидоза);
- амантадин, римантадин (высокая устойчивость вируса гриппа А; не рекомендуются для лечения и профилактики сезонного гриппа).

Раздел 7. Стратегические и тактические вопросы рационализации применения АМП с профилактической и лечебной целью

7.1. Принципы рационального применения АМП в стационаре

Учитывая объективные сложности лечения нозокомиальных инфекций (тяжесть состояния пациентов, сопутствующие заболевания, часто полимикробный характер инфекции, возможность выделения при нозокомиальных инфекциях возбудителей с множественной устойчивостью к антибактериальным средствам), необходимо соблюдать следующие принципы рационального применения антибиотиков в стационаре:

- Антибактериальную терапию следует начинать неотложно при документировании инфекции до получения результатов микробиологического исследования. При тяжелом сепсисе адекватный АМП должен быть введен в течение 1-го часа после установления диагноза, сразу после забора материала для микробиологического исследования (кровь и другой биологический материал, полученный из локусов, максимально приближенных к предполагаемому очагу инфекции, желательны инвазивным способом).

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

- При тяжелых инфекциях принципиально важно назначение уже на I этапе лечения адекватного режима антибактериальной терапии, что подразумевает применение эмпирической терапии с максимально полным охватом всех потенциальных возбудителей инфекции данной локализации и учетом возможной антибиотикорезистентности. Этот принцип максимальной стартовой эмпирической терапии (деэскалационной) особенно необходим при лечении тяжелого сепсиса и септического шока, так как установлено, что в случае неадекватной стартовой терапии достоверно увеличивается риск летального исхода [16–19]. В случае неадекватного выбора стартовой эмпирической терапии НПивл и тяжелого сепсиса риск летального исхода увеличивается в 2,5–3 раза.

- Первоначальную оценку эффективности терапии проводят через 48–72 ч после начала лечения, ориентируясь

на динамику проявлений синдрома системной воспалительной реакции. Если в эти сроки не отмечают положительный эффект, то режим АМП следует скорректировать. В более ранние сроки после назначения антибиотика (12–24 ч) оценить эффективность терапии затруднительно, так как максимальное бактерицидное действие препарата (киллинг бактерий) развивается, как правило, через 24–48 ч после начала лечения.

- Во время применения АМП необходимо ежедневно контролировать состояние пациента с целью оценки клинической эффективности лечения, регистрации возможных нежелательных реакций и определения оптимальной продолжительности терапии.

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

- Антибиотики следует вводить в соответствии с официальной инструкцией. Основные пути введения – внутривенный, внутримышечный, пероральный, для некоторых антибиотиков – ингаляционный. Другие пути введения (интраартериальный, эндолимфатический, внутрибрюшной, в рану) не имеют доказанных преимуществ по сравнению с традиционными и должны быть признаны как нерациональные.

7.2. Мероприятия по ограничению применения АМП в лечебном учреждении

Разные проспективные и ретроспективные эпидемиологические исследования показывают, что нерациональное использование АМП в ЛУ достигает 40–70% (назначение не по показаниям или неадекватное применение), причем внедрение программ по рациональному применению АМП в ЛУ существенно улучшает эти показатели [20–22].

Необходимо выделить мероприятия, направленные на уменьшение использования АМП в ЛУ в целом и на ограничение использования отдельных классов АМП, способствующих селекции антибиотикорезистентных штаммов:

- Административные ограничения отпуска антибиотиков; с этой целью можно использовать в ЛУ бланки заказов на получение АМП в аптеке с указанием диагноза инфекции или обязательное письменное обоснование показаний для назначения АМП в истории болезни.

- Локальный микробиологический мониторинг. Анализ микробиологических данных (каждые 3 или 6 мес) и на основании этого коррекция рекомендаций по эмпирической антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций в отделении – важный компонент в рационализации использования АМП в ЛПУ для достижения адекватности лечения и ограничения распространения антибиотикорезистентных штаммов.

- Ограничение комбинированного назначения АМП, которое должно быть строго регламентировано в рекомендациях по терапии инфекций. Особенно следует обратить внимание на широко распространенную необоснованную практику назначения аминогликозидов с бета-лактамами или антибиотиками, метронидазола с карбапенемами или ингибиторзащищенными бета-лактамами или антифунгальными средствами при проведении антибиотикотерапии.

- Внедрение деэскалационного подхода к назначению АМП при тяжелых инфекциях. Замена антибиотика широкого спектра на препарат с более узким спектром или замена комбинированной терапии на монотерапию после получения результатов бактериологического исследования способствует ослаблению антибиотического прессинга и снижению риска селекции полирезистентных микроорганизмов.

- Ограничение продолжительности антибактериальной

терапии. Необходимо проводить ежедневный мониторинг эффективности лечения и оценку возможности прекращения терапии. С этой целью целесообразно использовать критерии достаточности антибактериальной терапии, как клинические, так и лабораторные. В большинстве клинических ситуаций обосновано применение АМП в течение 7–8 сут, а при адекватно санированном очаге инфекции эти сроки могут быть меньше.

- Административные ограничения профилактического использования антибиотиков. В настоящее время доказана эффективность короткой периоперационной антибиотикопрофилактики инфекций области хирургического вмешательства, причем в большинстве случаев достаточно однократного введения антибиотика за 30 мин до кожного разреза. Пролонгирование антибиотикопрофилактики свыше 24 ч в послеоперационном периоде является нерациональным (см. Раздел 9).

- Исключение назначения АМП при неинфекционном диагнозе. Лихорадка и лейкоцитоз могут возникать не только при бактериальной инфекции, поэтому назначение АМП без тщательного обследования пациентов и уточнения природы системной воспалительной реакции нецелесообразно. Выделение грибов рода *Candida* из нестерильных локусов в большинстве случаев является колонизацией и не требует проведения антифунгальной терапии.

- Консультация клинического фармаколога во время лечения является важнейшим звеном в уменьшении необоснованного и неадекватного применения АМП. Целесообразно в зависимости от профиля ЛПУ и его возможностей административно установить, в каких ситуациях обязательна консультация клинического фармаколога для определения дальнейшей тактики ведения пациента. Это могут быть следующие клинические ситуации:

- неэффективность АМТ 1-й линии (эмпирической, целенаправленной);
- жизнеугрожающие или проблемные для лечения инфекции (тяжелый сепсис, септический шок, инфекционный эндокардит, остеомиелит);
- выделение у пациента полирезистентных микроорганизмов (например, энтеробактерии и ацинетобактер, устойчивые к карбапенемам, MRSA из крови, ванкомицин-резистентный энтерококк, *Candida spp.*, устойчивая к флуконазолу);
- необходимость продления сроков терапии сверх установленных для данной нозологии (например, внебольничная пневмония или пиелонефрит более 7 дней, перитонит более 10 дней и др.);
- развитие серьезных нежелательных реакций на АМП (например, антибиотикоассоциированная клостридиальная диарея).

- Контроль (аудит) за назначением АМП и соблюдением рекомендаций по терапии и профилактике (выборочная проверка историй болезни во время пребывания пациента в стационаре, выписанных пациентов).

- Раздельные образовательные программы для специалистов разных категорий по профилактике и диагностике инфекций, а также проведению рациональной АМТ:

- врачи (заведующие отделением, ординаторы, интерны);
- сотрудники кафедр;
- медицинские сестры.

7.3. Мероприятия, направленные на ограничение использования отдельных классов АМП

Рекомендации по АМТ инфекций. Административное ограничение использования отдельных групп АМП направлено на снижение риска селекции резистентных штаммов. Так, например, выявлена прямая зависимость между частотой использования цефалоспоринов III поколения и распространением в отделении энтеробактерий

(*E. coli*, *Klebsiella spp.*), продуцирующих БЛРС и устойчивых ко всем цефалоспоринов и другим классам антибиотиков [23, 24]. В то же время ограничение использования цефалоспоринов III поколения для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций и замещение их пиперацилин/тазобактамом или имипенемом способствовало снижению частоты выделения БЛРС-продуцентов [25, 26]. Использование эртапенема, в отличие от цефалоспоринов III поколения, не сопровождается селекцией БЛРС-продуцирующих энтеробактерий [27]. Фактором риска селекции полирезистентной синегнойной палочки является широкое применение фторхинолонов и антисинегнойных карбапенемов [28]. Уменьшение использования этих групп антибиотиков, а также замена антисинегнойных карбапенемов (имипенем, меропенем, дорипенем) на эртапенем приводит к снижению частоты выделения полирезистентной *P. aeruginosa* и восстановлению ее чувствительности к имипенему [29–31].

7.4. Тактические вопросы рационального применения АМП

7.4.1. Обоснование назначения антибактериальных и антифунгальных средств

Показанием для назначения антибиотика является документированная или предполагаемая бактериальная инфекция. Наличие отдельных симптомов системной воспалительной реакции (лихорадка, лейкоцитоз, нейтрофилез, увеличение СОЭ) не всегда является отражением бактериального воспаления и не во всех случаях требует обязательного назначения АМП. Выделение условно-патогенных микроорганизмов из нестерильных локусов также не всегда означает инфекционный процесс и требует оценки их клинической значимости. При решении вопроса о характере системной воспалительной реакции и целесообразности назначения антибиотика рекомендуют исследовать уровень в крови биохимических маркеров бактериального воспаления – прокальцитонина и С-реактивного белка: первый характеризуется высокой специфичностью, второй – высокой чувствительностью в диагностике бактериальной инфекции.

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

Риск развития инвазивного микоза на фоне применения АМП у пациентов без специфических факторов риска (нейтропении на фоне применения цитостатиков, трансплантации кроветворных стволовых клеток, трансплантации печени и пр.) невысок, поэтому рутинная первичная антифунгальная профилактика не рекомендуется. У больных в хирургическом ОРИТ показанием для первичной антифунгальной профилактики может быть повторная перфорация ЖКТ или инфузированный панкреонекроз. В этих ситуациях целесообразно назначение системных противогрибковых ЛС (флуконазол 400 мг/сут или позаконазол 600 мг/сут). Назначение для профилактики инвазивного микоза неадсорбируемых полиеновых антибиотиков (нистатина, натамицина и др.) неэффективно и нецелесообразно, так же как и применение флуконазола в суточной дозе менее 400 мг или пероральное назначение кетоконазола.

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

- лихорадка неясной этиологии продолжительностью более 4 сут, отсутствие эффекта от предположительно

- адекватной антибактериальной терапии;
- распространенная (от 2 локусов) колонизация *Candida spp.*;
- наличие двух и более факторов риска развития инвазивного кандидоза (внутривенозный катетер, хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, полное парентеральное питание, применение глюкокортикоидов или иммуносупрессантов).

Выделение *Candida spp.* и других возбудителей инвазивных микозов из стерильных в норме локусов (кровь, ликвор, биоптат и пр.) является показанием для обязательного назначения системных противогрибковых средств. В этом случае проводится целенаправленная антифунгальная терапия эхинокандинами (каспофунгин и др.) или азолами (флуконазол, позаконазол); последние можно назначать только в случае выделения *Candida albicans* при стабильном состоянии пациента. При выделении *C. non-albicans* или при тяжелом грибковом сепсисе препаратами выбора являются эхинокандины.

7.4.2. Рекомендации по дозированию АМП

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

При повышении МПК микроорганизмов для поддержания клинического эффекта антибиотика на прежнем уровне необходимо увеличить его концентрацию в крови (для антибиотиков с концентрационнозависимым антимикробным действием) или увеличивать кратность его введения (для антибиотиков с времязависимым действием). Это объясняет сложившуюся практику назначения некоторых АМП в дозах, превышающих рекомендуемые в медицинской инструкции.

В настоящее время обоснованным является назначение оксацилина в дозе 8–12 г/сут и цефазолина в дозе 8–12 г/сут для лечения стафилококкового сепсиса и ампициллина в дозе 12 г/сут для лечения энтерококкового сепсиса. Для лечения тяжелых MRSA-инфекций возможно (и целесообразно) увеличение суточной дозы ванкомицина до 3–4 г (при выделении штаммов MRSA со сниженной чувствительностью к ванкомицину, что подтверждается определением МПК на уровне 1,5–2 мкг/мл); имеются данные о более надежном эффекте даптомицина при увеличении суточной дозы при ангиогенных инфекциях до 8–10 мг/кг [22], хотя данное дозирование является «off-label», учитываемая максимально разрешенная доза препарата 6 мг/кг. Более адекватный эффект аминогликозидов прогнозируется при применении гентамицина в дозе 5 мг/кг в сутки и амикацина – 20 мг/кг в сутки. Аминогликозиды характеризуются концентрационнозависимым киллингом, поэтому целесообразно суточную дозу аминогликозида вводить внутривенно однократно в виде болюса.

Антимикробное действие бета-лактамовых антибиотиков является концентрационнонезависимым 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-лактамовых 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 вводить внутривенно в течение 2–3-часовой инфузии. Большая стабильность обеспечивает большую гибкость в выборе времени дозирования. Дорипенем отличается большей стабильностью при комнатной температуре после разведения в 0,9% растворе натрия хлорида – 12 ч (имипенем – 4 ч, меропенем – 8 ч, эртапенем – 6 ч). Это позволяет использовать пролонгированную 4-часовую инфузию дорипенема для лечения вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП), при которой высока вероятность инфекции, обусловленной нозокомиальными штаммами. Продленные инфузии разрешены в инструкции по медицинскому применению дорипенема (оригинальный препарат Дорипрекс – 4-часовая инфузия) и оригинального меропенема (Меронем – 3-часовая инфузия), однако имеются данные, свидетельствующие об эффективности такого введения и других бета-лактамов, в частности имипенема (Тиенама), цефтазидима, цефепима, пиперациллин/тазобактама. Более длительные инфузии (свыше 3 ч) нежелательны из-за возможной нестабильности антибиотика в инфузионном растворе.

7.4.3. Путь введения АМП

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

В последние годы также появляются данные об ингаляционном пути введения некоторых АМП, в частности аминогликозидов (тобрамицин, амикацин) и полимиксина Е (колистин). Несмотря на теоретические преимущества подобного подхода (доставка антибиотика к очагу инфекции), клинические исследования свидетельствуют о невысокой эффективности ингаляционных антибиотиков в режиме монотерапии при НПивл. В настоящее время обоснованными являются рекомендации о целесообразности комбинированного применения ингаляционного тобрамицина или полимиксина с парентеральными АМП при лечении инфекций нижних дыхательных путей, вызванных полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами.

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

7.4.4. Комбинированное назначение АМП

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

Комбинированное назначение АМП оправдано в тех ситуациях, когда один из вероятных возбудителей определенно не будет чувствителен к рекомендованному режиму

терапии (например, MRSA или *E. faecium* к бета-лактамам или фторхинолонам). В этом случае при риске MRSA целесообразно добавление ванкомицина, или линезолида, или даптомицина к бета-лактамному антибиотику.

Риск летальности меньше при комбинированной антибактериальной терапии в случае выделения штаммов грамотрицательных бактерий (*Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.*), устойчивых к карбапенемам. Вероятно, комбинация антисинегноидного цефалоспориона с аминогликозидом оправдана при лечении инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, из-за снижения риска формирования устойчивости. Возможность монотерапии синегнойной инфекции будет более вероятна при появлении в клинической практике нового антибиотика цефтолозан/тазобактам.

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

7.4.5. Критерии и сроки оценки эффективности антибактериальной терапии

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

У тяжелых пациентов, находящихся в ОРИТ, бывает сложно оценить эффективность антибактериальной терапии только по клиническим симптомам. В таких ситуациях оценку динамики инфекционного процесса проводят по динамике суррогатных показателей: респираторный коэффициент (PaO_2/FiO_2), выраженность полиорганной недостаточности, интегральные шкалы оценки состояния пациента (SOFA, MODS). В качестве информативных показателей адекватности антибактериальной терапии могут быть использованы абсолютные значения концентрации прокальцитонина и С-реактивного белка (с учетом его неспецифической информативности).

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

7.4.6. Продолжительность антибактериальной терапии, критерии прекращения лечения

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

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

- нормализация температуры (максимальная температура менее 37,5°C);
- регресс основных симптомов инфекции;
- положительная динамика основных лабораторных показателей (снижение лейкоцитоза, нейтрофилия, уменьшение сдвига влево);
- эрадикация возбудителя из крови или других стериль-

ных локусов, уменьшение количества бактерий в нестерильном локусе (аспират трахеи, материал из раны, моча);

- отсутствие полиорганной недостаточности, связанной с инфекцией;
- восстановление функции ЖКТ при хирургических абдоминальных инфекциях.

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

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

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

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

7.4.7. Оригинальные и генерические АМП

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

В связи с этим при выборе АМП у пациентов с тяжелыми инфекциями в стационаре (тяжелый сепсис/шок) и находящимися в критическом состоянии следует применять оригинальные препараты. В случае получения качественных данных о сопоставимой эффективности (терапевтической эквивалентности) генерических препаратов с оригинальными необходимо отдельно рассмотреть вопрос об их включении в формуляр. Несомненно, что при лечении жизнеугрожающих инфекций фактор стоимости препара-

та не может превалировать над факторами эффективности и безопасности.

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

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

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

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

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

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

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

- госпитализацию в течение предшествующих 3 мес;
- прием антибиотиков по любому поводу в течение предшествующих 3 мес;
- пребывание в учреждениях длительного ухода;
- лечение в дневных стационарах поликлиник;
- гемодиализ.

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

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

- Внебольничные инфекции без факторов риска полирезистентных возбудителей – I тип.
- Внебольничные инфекции с факторами риска полирезистентных возбудителей (риск БЛРС) – II тип.

• Нозокомиальные инфекции – III тип:

– IIIa: вне ОРИТ без предшествующего применения АМП (риск БЛРС);

– IIIb: длительная госпитализация (>7 дней), и/или нахождение в ОРИТ более 3 дней, и/или предшествующее применение АМП (риск БЛРС, карбапенем-резистентные энтеробактерии или ацинетобактер – CARB-R, неферментирующие грамотрицательные бактерии – *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* – неферментирующие грамотрицательные бактерии, MRSA).

• Нозокомиальные инфекции с риском инвазивного кандидоза – IV тип.

Соответственно, рекомендации по выбору эмпирического режима АМТ должны быть построены с учетом этих типов инфекции (см. Приложения 2–6).

Раздел 9. Рекомендации по периоперационной антибактериальной профилактике

Одним из компонентов оказания высококачественной хирургической помощи и эффективных подходов к снижению частоты инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ) наряду с совершенствованием хирургической техники и соблюдением правил асептики и антисептики является периоперационная антибиотикопрофилактика. Периоперационная антибиотикопрофилактика может применяться у всех пациентов с целью снижения риска развития ИОХВ во время проведения аортокоронарного шунтирования, кардиохирургических операций, операций на сосудах, легких, органах брюшной полости и малого таза, артропластике тазобедренного и коленного сустава. Эти операции являются наиболее частыми, и в отношении них не имеется противоречий в необходимости проведения периоперационной профилактики. Пациентам с подтвержденной инфекцией до оперативного лечения проводится АМТ.

Согласно определению комитета по АМП Американского общества хирургических инфекций, профилактическим применением антибиотиков является их назначение больному до микробной контаминации операционной раны или развития раневой инфекции, а также при наличии признаков контаминации и инфекции, когда методом лечения является хирургическое вмешательство, а назначение антибиотика имеет своей целью снизить до минимума риск развития ИОХВ [32, 33].

Другими словами, антибиотикопрофилактика, в отличие от антибиотикотерапии, подразумевает назначение антибактериального средства при отсутствии активного инфекционного процесса, но высокой вероятности контаминации и инфекции операционной раны с целью предупреждения ее развития. Исходя из определения понятия «антибиотикопрофилактика», могут быть сформулированы ее цели и задачи [34].

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

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

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

Таблица 3. Режимы периперационной антибиотикопрофилактики при хирургических операциях	
Операции	Режим профилактики ¹
Экстренные и плановые операции на органах брюшной полости и малого таза	Цефазолин 2 г ± метронидазол 0,5 г
	Цефуросим 1,5 г ± метронидазол 0,5 г
	Амоксициллин/клавуланат 1,2 г
	Ампициллин/сульбактам 3 г
	Эртапенем 1 г ²
	При аллергии к бета-лактамам: Клиндамицин 0,9 г
Торакальные операции, включая кардиохирургические ³ , установка водителей ритма и других девайсов	Цефазолин 2 г
	Цефуросим 1,5 г
	При аллергии к бета-лактамам: Клиндамицин 0,9 г
	При высоком риске MRSA ⁴ : Ванкомицин 15 мг/кг ⁵
Эндопротезирование суставов ³	Цефазолин 2 г
	Цефуросим 1,5 г
	При высоком риске MRSA ⁴ : Ванкомицин 15 мг/кг ⁵ Даптомицин 6 мг/кг ⁶
	При высоком риске MRSA ⁴ : Ванкомицин 15 мг/кг ⁵
Операции на сосудах	Цефазолин 2 г
	Цефуросим 1,5 г
	При аллергии к бета-лактамам: Клиндамицин 0,9 г
Плановая трепанация черепа, имплантация ликворных шунтов, сопутствующих девайсов	Цефазолин 2 г
	При высоком риске MRSA ⁴ : Ванкомицин 15 мг/кг ⁵
Операции на придаточных пазухах носа, носоглотке, ротоглотке	Клиндамицин 0,9 г
	Амоксициллин/клавуланат 1,2 г
	Цефуросим 1,5 г ± метронидазол 0,5 г
Искусственное прерывание беременности (I триместр)	Доксициклин моногидрат 100 мг внутрь за 1 ч до и 200 мг после операции
Цистоскопия с дополнительными вмешательствами	Ципрофлоксацин 500 мг внутрь за 2–3 ч
Трансректальная биопсия предстательной железы	Ципрофлоксацин 500 мг внутрь за 12 ч до и 500 мг после биопсии
Операции на молочной железе, грыжесечение	Цефазолин 2 г
	Ампициллин/сульбактам 3 г
	При аллергии к и-лактамам: Клиндамицин 0,9 г
Трансплантация печени ⁷	Пиперациллин/тазобактам 4,5 г
	Ампициллин/сульбактам 3 г
	Эртапенем 1 г
Трансплантация почки	Цефазолин 2 г
	Цефуросим 1,5 г
	Эртапенем 1 г ²

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

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

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

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

⁵Ванкомицин применяется только в случае крайней необходимости – риск MRSA и аллергия на бета-лактамы антибиотики, так как по выраженности и скорости достижения бактерицидного эффекта уступает бета-лактамам; не действует на MSSA.

⁶Незарегистрированное показание в инструкции по медицинскому применению. В качестве возможного обоснования следует учитывать действие даптомицина не только на свободноживущие (планктонные) формы стафилококков, но и sessile (в составе биопленок).

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

(ХПН), иммуносупрессия (терапия глюкокортикоидами, цитостатиками, ВИЧ), спленэктомия.

Следует учитывать, что микробная контаминация операционной раны является неизбежной даже при идеальном соблюдении правил асептики и антисептики и к концу

операции в 80–90% случаев раны обсеменены различной микрофлорой, чаще всего стафилококками. Как было показано в классической работе J.Vurke [35], если в течение первых 3 ч после контаминации операционной раны уменьшить количество попавших в нее бактерий, то тем

самым можно существенно снизить риск развития послеоперационной раневой инфекции. Это достигается введением антибиотика за 30–60 мин до начала операции. Введение антибиотика в более ранние сроки до операции, а также интраоперационно или после окончания операции является неэффективным в плане снижения частоты ИОХВ.

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

В настоящее время большинство специалистов по АМТ и хирургическим инфекциям придерживаются сходных взглядов на тактику проведения периоперационной профилактики ИОХВ. Эта позиция подробно отражена в зарубежных и отечественных документах по периоперационной антибиотикопрофилактике [1, 33, 36, 37]. Обобщенные рекомендации по проведению интраоперационной антибиотикопрофилактики представлены в табл. 3.

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

Спектр активности антибиотика для периоперационной профилактики должен охватывать наиболее актуальных возбудителей ИОХВ. Следует учитывать, что перечень потенциальных возбудителей ИОХВ довольно широк, однако первичная этиологическая роль в раневой инфекции принадлежит микрофлоре кожи (стафилококки, стрептококки), которая первой контаминирует операционную рану.

Различные экспериментальные и клинические исследования показали, что основным условием эффективности антибиотика для интраоперационной профилактики является его высокая и быстрая бактерицидная активность против грамположительных микроорганизмов, прежде всего стафилококков. Этому требованию в наибольшей степени соответствуют бета-лактамы антибиотики, из которых оптимальными являются цефалоспорины I или II поколения – цефазолин и цефуросим. Попытки использовать для профилактики цефалоспорины с более широким спектром активности (цефалоспорины III поколения) не проводили к увеличению эффекта профилактики (а иногда частота инфекций даже возрастала), но существенно увеличивали риск селекции резистентных бактерий (прежде всего энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра, MRSA), а также риск развития осложнений – суперинфекции, вызванной *S. difficile* [37, 38]. Таким образом, в настоящее время использование цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) с целью профилактики рассматривается как нерациональное.

Рутинное применение ванкомицина с профилактической целью не рекомендуется при любом типе операций, однако рост инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и вызванных резистентными к оксациллину стафилококками (MRSA) и внебольничными MRSA, может быть причиной применения ванкомицина с учетом данных локального мониторинга микрофлоры. Кроме того, он может применяться наравне с другими указанными препаратами при наличии документированной анафилаксии к бета-лактамам. Примером обоснованного применения ванкомицина с профилактической целью являются известная колонизация пациента MRSA, наличие факторов риска инфекций, вызванных MRSA в результате предшествующей госпитализации, проживания в интернате с

пациентами с тяжелой хронической патологией, лечение хронических язв, проведение программного гемодиализа, продолжительной госпитализации в отделении с высоким уровнем колонизации пациентов MRSA до проведения операции. Однако при этом следует учитывать, что природная антистафилококковая активность и бактерицидность ванкомицина существенно уступают бета-лактамам антибиотикам, т.е. он не является оптимальным антибиотиком для периоперационной профилактики.

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

При высоком риске контаминации раны анаэробными бактериями, особенно *Bacteroides spp.* (в абдоминальной хирургии, операциях на органах малого таза), к цефалоспоринолу рекомендуется добавить метронидазол или использовать ингибиторзащищенные пенициллины, обладающие более широким антимикробным спектром и антианаэробной активностью, – амоксициллин/клавуланат или ампициллин/сульбактам (последний обладает более коротким периодом полувыведения, поэтому необходимо его интраоперационное введение при продолжительности операции более 2 ч). В отсутствие риска анаэробных инфекций более адекватными для профилактики следует расценивать цефалоспорины I–II поколения, обладающие более высокой антистафилококковой активностью.

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

Продолжительность профилактического применения антибиотиков играет важную роль не только в собственно профилактике инфекций, но и в снижении риска селекции резистентности флоры. Поддерживая терапевтический уровень препарата в плазме и тканях во время операции, антибиотики снижают риск возникновения инфекций. Иногда во время продолжительных операций (более 4 ч) или при большой кровопотере (>1500 мл) возникает необходимость повторного введения антибиотика. Однако последующие введения антибиотика (продолжение профилактики после ушивания операционной раны) не имеет каких-либо преимуществ. Во многих исследованиях было показано, что короткий курс профилактики, который начинается незадолго до разреза кожи, так же эффективен, как продолжительное применение (в течение 24 ч и более) [38–40]. Кроме того, продолжительное введение антибактериального препарата было связано с суперинфекцией *Clostridium difficile* и способствовало селекции антибиотикорезистентных штаммов бактерий, что было доказано в нескольких проведенных исследованиях [39, 41].

Максимальная продолжительность профилактического введения антибиотика не должна превышать 24 ч после

окончания операции (в идеале – одна предоперационная доза). Прекращение профилактики в течение 24 ч одобряется большинством экспертов, при этом достигнуто согласие по безопасности и более высокой эффективности применения препаратов узкого спектра, направленных против наиболее вероятных возбудителей раневой инфекции (стафилококки и стрептококки). Постепенно мнение экспертов и практических врачей склоняется к тому, что профилактика должна проводиться только во время проведения операции, а дополнительная доза должна вводиться, только если продолжительность операции превышает 4 ч или антибиотик имеет короткий период полувыведения. Наличие дренажей в полостях или катетеров не является обоснованным аргументом в пользу продолжения антибиотикопрофилактики [1, 33].

Таким образом, продление профилактики после хирургического вмешательства на 24–48 ч не рационально, но возможно при очень высоком риске инфекционных осложнений либо в ситуациях, когда инфекции, несмотря на относительно невысокую частоту развития, представляют непосредственную угрозу жизни и здоровью больного (кардиохирургические операции, трансплантация органов) или сопровождается существенными финансовыми затратами на ее лечение (эндопротезирование суставов). В настоящее время допускается продление профилактики на 24–48 (72) ч при кардиохирургических операциях и протезировании суставов, хотя такое решение основано больше на эмоциональном факторе, чем обусловлено данными доказательной медицины.

Раздел 10. Профилактика нозокомиальных инфекций и распространения полирезистентных микроорганизмов

В настоящее время очевидно, что внедрение комплексных программ предупреждения ИСМП, является совершенно необходимым как с точки зрения снижения показателей заболеваемости и летальности от инфекций, так и с позиций экономической эффективности.

Ряд актуальных на сегодняшний день требований по данному вопросу изложен в санитарно-эпидемиологических правилах и нормативах СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность». Современные положения профилактики ИСМП и рекомендации по их реализации в ЛПУ представлены в национальной концепции 2012 г. [42].

Помимо мероприятий по сбору и анализу данных по видам и частоте ИСМП, мониторинга этиологической структуры возбудителей и их чувствительности к антимикробным препаратам, а также обеспечения рациональности применения антибиотиков, ключевыми аспектами комплексной программы инфекционного контроля в стационаре являются выявление и изоляция источников инфекции, а также перерыв путей ее передачи.

Изоляция инфицированных пациентов является действенной мерой сдерживания ИСМП. Однако ее полноценная реализация ограничивается рядом факторов, среди которых следует отметить недостаток ресурсов, устаревшие планировочные решения клиники, отсутствие понимания администрации важности мероприятия.

В целях прерывания путей распространения возбудителей ИСМП применяют дезинфекцию (уничтожение всех видов микроорганизмов, за исключением спорообразующих) и стерилизацию (уничтожение всех видов микроорганизмов, включая споровые формы). Дезинфекция применяется для обеззараживания объектов окружающей среды, оборудования, инструментов, а также кожи рук медицинского персонала и операционного поля. Все медицинские инструменты и предметы ухода за больными в зависимости от степени риска инфицирования пациентов,

связанного с использованием этих предметов, подразделяют на «критические» (инструменты, проникающие в кровотоки и стерильные в норме ткани организма), «полукритические» (контактирующие со слизистыми оболочками или поврежденной кожей) и «некритические» (контактирующие только с интактной кожей). В зависимости от этой категории выбирают уровень обеззараживания: если для «некритических» объектов (например, манжет для измерения артериального давления, фонендоскопов) достаточно дезинфекции, то хирургические инструменты, безусловно, должны быть стерильными. Стерилизация должна осуществляться с применением только надежных методов. Окружающая среда стационара не должна быть благоприятной для размножения микроорганизмов.

Важнейшим мероприятием по предупреждению ИСМП является обеззараживание кожи рук медицинского персонала. В зависимости от вида выполняемой медицинской манипуляции и требуемого уровня снижения микробной контаминации кожи рук осуществляют их гигиеническую или хирургическую обработку. Для достижения эффективного мытья и обеззараживания рук необходимо соблюдать следующие условия: ногти должны быть коротко подстрижены, не допускается наличие лака на ногтях, искусственных ногтей; ювелирные украшения и часы должны быть сняты.

Гигиеническую обработку рук следует проводить перед выполнением манипуляций по уходу за пациентом и после них, а также после контакта с объектами, находящимися в непосредственной близости от пациента. Гигиеническая обработка рук проводится двумя альтернативными способами: мытьем рук с мылом или путем использования спиртосодержащего кожного антисептика (при отсутствии видимых загрязнений). Кожные антисептики для обработки рук должны быть легкодоступны на всех этапах лечебно-диагностического процесса. В подразделениях с высокой интенсивностью ухода за пациентами и высокой нагрузкой на персонал дозаторы с кожными антисептиками для обработки рук должны размещаться в удобных для применения персоналом местах (у входа в палату, у постели больного и др.). Для избежания появления раздражения в промежутках между работой для ухода за кожей рук целесообразно использовать смягчающие и защитные средства (крем), обеспечивающие эластичность и прочность кожи.

Хирургическая обработка рук проводится персоналом, осуществляющим выполнение оперативных вмешательств и приравненных к ним манипуляций (например, катетеризации магистральных сосудов). Обработка проводится в два этапа: I этап – мытье рук с мылом в течение 2 мин с последующим высушиванием их стерильным полотенцем (салфеткой); II этап – обработка спиртосодержащим антисептиком кистей рук, запястий и предплечий. Необходимым условием для достижения качественной обработки рук является точное соблюдение технологии применения кожного антисептика и времени экспозиции.

При контакте с кровью или другими биологическими субстратами, потенциально или явно контаминированными микроорганизмами, а также со слизистыми оболочками или поврежденной кожей необходимо надевать одноразовые нестерильные перчатки. Не допускается использование одной и той же пары перчаток при уходе за двумя и более пациентами, при переходе от одного пациента к другому или от контаминированного микроорганизмами участка тела – к чистому. После снятия перчаток проводят гигиеническую обработку рук. Одноразовые стерильные перчатки используют при выполнении «чистых» процедур – при хирургических операциях и перевязках, работе с сосудистыми катетерами и т.д.

Помимо упомянутого СанПиН 2.1.3.2630-10 исчерпывающая информация по вопросу обработки рук содержит

ся в руководстве Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по гигиене рук в здравоохранении (доступно на интернет-сайте ВОЗ <http://who.int/ru>).

Успешная профилактика ИСМП возможна только в условиях правильной логистики пациентов в отделении, достаточной квалификации персонала и адекватной нагрузки, обеспечения необходимыми расходными материалами, эффективными антисептиками и дезинфектантами. Практические аспекты профилактики ИСМП и ограничения распространения антибиотикорезистентных штаммов бактерий представлены в практических рекомендациях [1].

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

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

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

Наблюдение может быть сплошным (сплошной скрининг), что трудновыполнимо, и в целях экономии затрат – выборочным (поисковый скрининг). Поисковый скрининг предусматривает наблюдение за пациентами из целевых групп, наличие инфекций у которых наиболее вероятно. Для активного выявления пациентов с ИСМП могут быть применимы следующие критерии поискового скрининга (косвенные признаки нозокомиальной инфекции):

1. Пациенты с лихорадкой.
2. Информация из бактериологической лаборатории о выделении микроорганизма с нозокомиальным фенотипом устойчивости.
3. Информация из больничной аптеки о поданном требовании на АМП, используемый для лечения нозокомиальных инфекций.
4. Информация из отделения о пациентах с лейкоцитозом более $12 \times 10^9/\text{л}$, сохраняющемся более 3 дней после оперативного вмешательства.
5. Информация из отделения о длительном заживлении послеоперационной раны или продлении длительности стационарного лечения хирургического пациента сверх установленной для данной нозологии.
6. Информация из клинической лаборатории о выявлении у пациента уровня прокальцитонина более 2 нг/мл.

Раздел 11. Роль микробиологической лаборатории в реализации программы СКАТ

Микробиологическая лаборатория играет ключевую роль в реализации таких элементов программы СКАТ, как обоснование этиотропной терапии инфекционных болезней у отдельных пациентов, формирование стратегии и тактики использования антимикробных средств в медицинских учреждениях, обоснование мероприятий и функционирование системы инфекционного контроля. Для адекватного решения перечисленных задач микробиологическая лаборатория должна располагать современным оборудованием, квалифицированным персоналом, а также эффективной системой управления качеством. Организация работы лаборатории должна обеспечивать максимально качественное выполнение трех основных этапов исследований: преаналитического, аналитического и постана-

литического. В современных условиях составление перечней рекомендованного оборудования представляется не вполне целесообразным. Планирование оснащения лаборатории, а также развитие и совершенствование материальной базы является обязанностью руководителя и зависит от объема и специфики исследований. Отдельная проблема – централизация микробиологической службы и укрупнение лабораторий. Использование современного высокопроизводительного оборудования может обеспечить доступность микробиологических исследований все 7 дней в неделю, в течение 24 ч, однако создание лабораторий с таким оборудованием становится экономически целесообразным лишь при значительных потоках исследований: не менее 400 000–500 000 в год.

Современный этап развития микробиологии характеризуется революционными изменениями в методологии аналитических методов исследований. Количество практически доступных новых молекулярных и физико-химических методов нарастает лавинообразно, что создает для практических лабораторий определенные трудности в их выборе и формировании технологических цепочек. Во многих случаях классические культуральные методы остаются «золотым стандартом» в диагностике, однако количество ситуаций, когда молекулярные методы становятся основными, постоянно возрастает. Стратегическим направлением развития микробиологических лабораторий должна быть консолидация в рамках одного подразделения методов этиологической диагностики инфекций: классических культуральных, молекулярных и иммунологических. При такой консолидации появляется возможность использовать синдромальный подход к диагностике инфекционных процессов. Так, например, при диагностике кишечных инфекций лаборатория должна иметь возможность выявлять всех потенциальных патогенов (бактерии, вирусы и простейшие), используя для каждого из них наиболее адекватные методы.

Диагностика инфекций у индивидуальных пациентов полностью зависит от преаналитического этапа: корректного выбора биологического материала, направляемого на исследование, способа его получения, соблюдения временных и температурных режимов транспортировки и хранения. Формирование требований к выполнению перечисленных этапов исследования является задачей микробиологов, однако их реализация находится в сфере ответственности клиницистов. Для координации работы клинических и лабораторных подразделений, а также контроля порядка проведения преаналитического этапа в каждом стационаре должен быть документально оформлен в виде стандартных операционных процедур (протоколов). Основой для разработки таких документов могут служить Методические указания (МУ 4.2.2039-05) «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории» от 2006 г. Более полно и на современном уровне проблема освещена в рекомендациях, разработанных Американским обществом инфекционных болезней и Американским обществом микробиологов (<http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2013/06/24/cid.cit278.full>) [43].

Поскольку эффект этиотропной терапии наиболее тяжелых инфекций во многом зависит от времени назначения адекватных антибиотиков, скорость проведения аналитического этапа микробиологической диагностики становится критичным фактором. К сожалению, в настоящее время при использовании только классических технологий выделить возбудитель инфекции и получить ответ о его чувствительности к антибиотикам быстрее, чем через 48 ч от начала исследования, крайне сложно. Частично проблема ускорения сроков исследования может быть решена при использовании селективных хромогенных сред. При применении таких сред уже через 18–24 ч после пер-

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

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

К особенностям микробиологической диагностики относятся сложные требования к проведению постаналитического этапа исследований, содержанием которого является анализ результатов, их сопоставление с теоретическими представлениями. Результатом постаналитического этапа является оценка клинической значимости выделенных бактерий и интерпретация данных оценки антибиотикоувствительности. До недавнего времени в Российской Федерации интерпретация результатов оценки антибиотикоувствительности осуществлялась в соответствии с «Методическими указаниями по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам», разработанными на основе рекомендаций Института клинических и лабораторных стандартов США (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI). В 2015 г. на совещании Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии были утверждены Национальные клинические рекомендации – «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (доступны в Федеральной электронной медицинской библиотеке <http://www.femb.ru/>). Документ является переводом рекомендаций Европейского комитета по оценке антибиотикоувствительности (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST). Документы, разрабатываемые EUCAST, регулярно обновляются, их оригиналы свободно доступны в Интернете (www.eucast.org).

Формирование стратегии и тактики использования антимикробных средств в медицинских учреждениях основывается на анализе результатов идентификации и оценки антибиотикоувствительности возбудителей инфекций, выделенных в учреждении за определенный временной период. Результаты анализа в форме отчета должны периодически доводиться до администраторов в клиницистов. Предоставление ежегодного отчета должно

быть правилом, целесообразность более частых отчетов (ежеквартальные или ежемесячные) определяется исходя из местных условий. Структура отчета должна позволять оценивать этиологию и антибиотикоувствительность возбудителей внебольничных и госпитальных инфекций в отдельных подразделениях и при отдельных нозологических формах. Особое внимание целесообразно уделять отделениям реанимации и интенсивной терапии. В учреждениях, обладающих лабораторными информационными системами, подготовка таких отчетов не составляет труда и происходит автоматически при задании программе необходимых параметров. Широкой популярностью пользуется разработанная ВОЗ программа WHONET, ее использование целесообразно в учреждениях, не располагающих информационными системами. К недостаткам программы следует отнести необходимость ручного ввода данных.

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

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

12.1. Оценка качества антимикробной терапии

Рациональное применение АМП является одним из важных условий обеспечения квалифицированной медицинской помощи. Между тем качество оказания медицинской помощи в случаях, требующих применения АМП, остается неудовлетворительным из-за высокой частоты дефектов. На стационарном этапе наиболее частыми ошибками являются: нерациональный выбор препаратов и схем их введения, избыточное использование АМП, отказ от периоперационной антибиотикопрофилактики и ее чрезмерная длительность. Частота ошибок достоверно выше в ЛПУ, где отсутствует служба клинической фармакологии.

Для повышения качества использования АМП, кроме оптимизации клинико-фармакологических аспектов их применения, необходим ряд организационных (управленческих, экономических) мер.

Управление качеством в такой сфере, как применение АМП, требует системного подхода и должно осуществляться как на уровне медицинских учреждений, так и региональных и центральных органов здравоохранения, страховых компаний и общества в целом. Структурными компонентами системы являются: совершенствование нормативной базы; принятие решений, основанных на принципах медицины доказательств; мониторинг резистентности, регистрация случаев внутрибольничной инфекции и инфекции области хирургического вмешательства; наличие стандартов и протоколов, разработанных в соответствии с действующим законодательством по стандартизации; разработка и внедрение формулярных списков; совершенствование системы закупок; внедрение программ периоперационной антибиотикопрофилактики; внедрение ограничительных программ при назначении АМП.

Условием соблюдения стандартов АМП определены: ма-

териальное обеспечение стандарта (наличие АМП в достаточном количестве в соответствии с потребностями ЛПУ), проведение программ авторизации и образовательных программ.

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

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

Схема взаимодействия субъектов обращения АМП на региональном уровне в составе координационного совета может быть представлена следующим образом: ТФОМС, Департамент здравоохранения и медицинский вуз совместно разрабатывают локальные стандарты, проводят экономическое обоснование клинических рекомендаций и алгоритмов при использовании АМП. Через корпоративную сеть от ЛПУ, внедривших систему персонализированного учета, поступают сведения по пролеченным больным. По результатам анализа формулируются основные проблемы при использовании АМП, требующие решения, и формируются реестры медицинских карт и историй болезни, подлежащих экспертизе. По результатам экспертной оценки предлагаются образовательные и/или административные мероприятия [14, 44].

12.2. Оценка эффективности реализации программы СКАТ

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

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

- *E. faecium* VR – ванкомицинрезистентный *E. faecium*.
- *S. aureus* MR – метициллин-резистентный золотистый стафилококк.
- *K. pneumoniae* KPC – *Kl. pneumoniae*, продуцирующая карбапенемазы.
- *A. baumannii* MDR – *A. Baumannii*, обладающий полирезистентностью.
- *P. aeruginosa* MDR – *P. Aeruginosa*, обладающая полирезистентностью.
- *Enterobacteriaceae* ESBL – грамотрицательные энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра.

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

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

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

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

2. Число курсов АМТ на 1 больного:

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

3. Средняя длительность курса АМТ:

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

4. Количество дней АМТ:

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

5. Частота деэскалации:

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

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

Комплексные показатели. Индекс лекарственной устойчивости – ИЛУ (Drug Resistance Index – DRI): показатель объединяет в себе информацию об устойчивости микроорганизма к АМП и общее потребление антибиотиков. ИЛУ может быть определен для стационара или конкретного отделения [45].

Методика расчета ИЛУ

На I этапе рассчитывается доля резистентных штаммов выбранного микроорганизма к отдельным группам АМП (табл. 4). В столбец 3 вносят классы АМП, потенциально эффективных в отношении данного возбудителя. В столбец 4 – общее количество штаммов патогена, к которым производилось определение чувствительности к АМП данного класса. В столбец 5 – общее количество штаммов, резистентных к этому же классу АМП. Частота резистентности (столбец 6) рассчитывается как отношения количества резистентных штаммов к общему количеству штаммов указанного патогена.

Второй этап включает сбор данных о потреблении анализируемых классов АМП. Для этого подсчитывается сумма использованных DDD антибиотиков каждого класса. Для расчета потребуется АТC/DDD-индекс, размещенный на сайте «WHO Collaborating Center for Drug Statistics

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

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

Methodology»: www.whocc.no/atc_ddd_index/

Например, для класса карбапенемов: За 2012 г., по данным аптеки ЛПУ, использовано 360 флаконов эртапенема по 1,0 г, 10 920 флаконов меропенема по 1,0 г, 2795 флаконов имипенема/циластатина по 0,5+0,5 г.

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

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

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

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

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

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

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

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

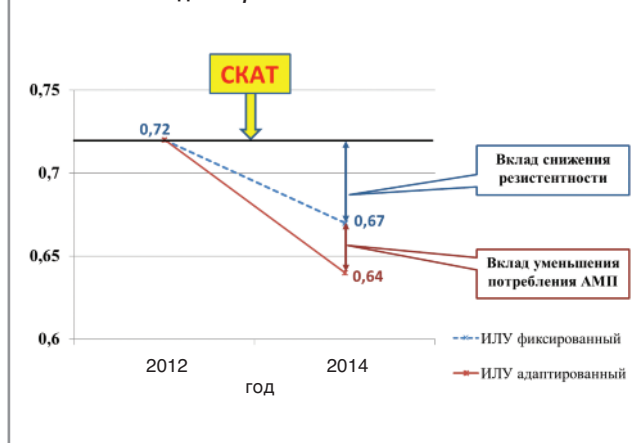
Данные о потреблении изучаемых классов АМП вносят в табл. 5: в столбец 3 – данные о потреблении указанного класса АМП, рассчитанные на 100 койко-дней; в столбец 4 – общее потребление АМП (суммируют DDD/100 к/д из столбца 3 для каждого периода); частоту потребления АМП (столбец 5) вычисляют как отношение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

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

Таблица 6. Расчет ИЛУ

Период, год	Патоген	АМП	Частота резистентных изолятов	Частота потребления АМП	Лекарственная резистентность	ИЛУ
1	2	3	4	5	6	7
2012	<i>K. pneumoniae</i>	Аминогликозиды	0,48	0,03	0,014	0,72
		Фторхинолоны	0,77	0,29	0,22	
		Аминопенициллины	0,98	0,03	0,03	
		Защищенные пенициллины	0,78	0,16	0,13	
		Цефалоспорины I–IV поколения	0,8	0,39	0,31	
		Карбапенемы	0,17	0,081	0,014	
		Тигециклин	0,17	0,008	0,001	
		Колистин	0	0	0	
2014	<i>K. pneumoniae</i>	Аминогликозиды	0,4	0,05	0,02	0,64
		Фторхинолоны	0,68	0,28	0,19	
		Аминопенициллины	0,99	0,02	0,02	
		Защищенные пенициллины	0,76	0,23	0,18	
		Цефалоспорины I–IV поколения	0,77	0,28	0,22	
		Карбапенемы	0,11	0,117	0,013	
		Тигециклин	0,01	0,01	0,0001	
		Колистин	0	0,01	0	

Изменение ИЛУ для *K. pneumoniae*.



Интерпретация результатов

В динамике ИЛУ снизился за счет уменьшения потребления цефалоспоринов и снижения резистентности к аминогликозидам, фторхинолонам, карбапенемам и тигециклину.

Для большей информативности ИЛУ может быть рассчитан как «фиксированный» (произведение частоты резистентных изолятов анализируемого периода и потребления АМП за прошлый период) и «адаптированный» (произведение частоты резистентных изолятов анализируемого периода и потребления АМП за анализируемый период); см. рисунок.

Показатели качества необходимы для сравнительной оценки правильности и адекватности проведения диагностики инфекций и АМТ между различными отделениями стационара, определения проблемных точек и плана проведения обучающих программ и оценки их эффективности [46, 47]. Такие показатели необходимо разработать для некоторых наиболее проблемных и хорошо стандартизованных компонентов применения АМП: стафилококковая и энтерококковая бактериемия, периоперационная антибиотикопрофилактика, септический шок, тяжелая внебольничная пневмония, ИВЛ-ассоциированная пневмония, инфекционный эндокардит, MRS-инфекция. В качестве примера можно привести показатели качества лече-

ния пациентов со стафилококковой бактериемией и показатели качества периоперационной антибиотикопрофилактики (табл. 7, 8).

Показатели качества АМТ на уровне стационара обсуждаются в ряде опубликованных работ [46–52].

Раздел 13. Контроль за нежелательными лекарственными реакциями при применении антимикробных препаратов

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

1. Антибиотики являются одной из наиболее широко применяемых групп лекарств, используемых в разных областях медицины, – до 70% от объема назначений лекарств в стационаре.
2. Современные АМП относятся к дорогостоящим лекарственным препаратам, на закупку которых тратится значительная часть лекарственного бюджета, – затраты на антибиотики составляют в среднем 25–50% всех расходов на ЛС, закупаемые многопрофильной больницей. По расходам на лечение инфекции занимают в стационарах общего профиля первое место среди всех патологий.
3. Антибиотики являются жизненно важными, но небезопасными средствами, потенциально способными вызывать тяжелые побочные эффекты, в связи с чем их применение следует строго контролировать.
4. В соответствии с данными проведенных исследований, эта группа лекарственных препаратов используется наиболее нерационально. По данным ВОЗ, до 75% назначаемых антибиотиков используется с нарушением указаний инструкции по их применению, что способствует повышению частоты побочных и токсических реакций, росту бактериальной резистентности, удлинению времени госпитализации, а также становится причиной назначения других лекарственных препаратов для лечения основного заболевания и устранения ятрогенных последствий неправильного выбора и применения антибактериальных препаратов.

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), характерные для АМП, наряду с клинической эффективностью

Показатель	Целевое значение	Необходимое значение показателя, %
Время введения первой дозы антибиотика после диагностики бактериемии	В течение 6 ч	95
Контрольное исследование гемокультуры после начала терапии	Через 48–72 ч	100
Количество отрицательных гемокультур для оценки эффективности терапии	Минимум 2	100
Удаление или замена (не по проводнику) внутрисосудистого катетера после диагностики бактериемии	Обязательно	95
Консультация клинического фармаколога при выявлении бактериемии	В первые 48 ч	90
Проведение УЗИ внутренних органов, ЭхоКГ и рентгенографии легких	Необходимо для диагностики осложненной бактериемии	100
Антибактериальная терапия при MSSA-бактериемии	Оксациллин или цефазолин в 1-й линии терапии	90
Антибактериальная терапия при MRSA-бактериемии	Ванкомицин или даптомицин в 1-й линии терапии	90
Определение МПК ванкомицина для MRSA	Целесообразно для прогнозирования адекватности терапии ванкомицином	80
Дозирование ванкомицина	Расчет и коррекция дозы исходя из значений клиренса креатинина	100
Дозирование даптомицина по массе тела пациента	6–8 мг/кг	100
Длительность антибактериальной терапии после нормализации температуры и первой отрицательной гемокультуры	Неосложненная бактериемия – 14–21 день Осложненная бактериемия – 21–28 дней	100

Примечание. УЗИ – ультразвуковое исследование, ЭхоКГ – эхокардиография.

Показатель	Целевое значение	Необходимое значение показателя, %
Частота проведения периоперационной антибиотикопрофилактики	Антибиотикопрофилактика необходима при «условно чистых» и «загрязненных» операциях, а также при «чистых» операциях у пациентов с факторами риска осложнений (см. Раздел 9)	90
Время введения антибиотика	За 30–60 мин до кожного разреза	100
Антибиотик для периоперационной антибиотикопрофилактики	Использование для профилактики цефазолина	80
Антибиотик для периоперационной антибиотикопрофилактики	Использование для профилактики цефалоспоринов III поколения	0
Антибиотик для периоперационной антибиотикопрофилактики	Использование для профилактики цефазолина	
Антибиотик для периоперационной антибиотикопрофилактики	Использование для профилактики ванкомицина	<5
Длительность периоперационной антибиотикопрофилактики	Одна предоперационная доза	80
Длительность периоперационной антибиотикопрофилактики	Одна предоперационная доза и в течение 48 ч после операции у пациентов в группе риска осложнений	20
Длительность периоперационной антибиотикопрофилактики	>48 ч	0

и активностью *in vitro* являются ключевыми факторами при выборе рациональной АМТ. НЛР, присущие АМП, можно разделить на общие, класс-специфические и индивидуальные. К первым относят НЛР, присущие в той или иной мере всем АМП, – экологические нежелательные эффекты (антибиотикоассоциированная диарея и псевдомембранозный колит, вызванные *C. difficile*, при применении линкозамидов, фторхинолонов, цефтриаксона), феномен параллельного вреда, индукция антибиотикорезистентности (например, селекция БЛРС продуцентов на фоне цефалоспоринов III поколения, рост частоты MRSA на фоне фторхинолонов, селекция полирезистентных штаммов *P. aeruginosa* при применении антисинегнойных карбапенемов). К класс-специфичным относят НЛР, характерные для отдельных классов препаратов – аллергия

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

По механизму НЛР на АМП целесообразно выделять:

1. Аллергические реакции, например анафилаксия на пенициллин.
2. Токсические реакции, например нефротоксичность аминогликозидов.
3. Экологические НЛР (нарушение нормального качественного и количественного состава кишечной микробиоты, антибиотикоассоциированная диарея).

Таблица 9. НЛР, типичные для АМП, применяемых в стационаре				
Препараты	Типичные, часто развивающиеся НЛР	Редкие, но опасные для жизни, серьезные НЛР	Экологические НЛР, влияние на резистентность	Меры контроля и профилактики
Бета-лактамы: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы	Диспепсия, крапивница	Анафилактический шок, отек Квинке	Кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз	Анамнез
Бета-лактамы: амоксициллин/клавуланат	Псевдоаллергические реакции («ампициллиновая сыпь»), диарея, транзиторное повышение трансаминаз, холестатический гепатит			Контроль печеночных ферментов: АСТ, АЛТ, ЩФ
Бета-лактамы: цефалоспорины III–IV поколения	Диарея, флебит при в/в введении	Гемолитическая анемия; цефтриаксон – псевдохолелитиаз	Селекция продуцентов БЛРС, антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит, вызванные <i>C. difficile</i>	При возникновении диареи – исследование кала на токсины А и В <i>C. difficile</i>
Бета-лактамы: карбенициллин, тикарциллин/клавуланат, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам	Диарея, флебит при в/в введении	Нарушение свертываемости крови, риск кровотечений при хирургических операциях	Селекция продуцентов БЛРС, антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит, вызванные <i>C. difficile</i>	Контроль показателей свертываемости крови: тромбоциты, время кровотечения, МНО
Бета-лактамы: цефтаролин	Диарея	Эозинофильная пневмония, интерстициальный пневмонит		При появлении или усугублении бронхолегочной симптоматики – КТ
Бета-лактамы: антисинегнойные карбапенемы – дорипенем, имипенем, меропенем	Диарея	Судороги, эпилептические припадки при заболеваниях ЦНС, ЧМТ, эпилепсии (имипенем)	Селекция полирезистентных штаммов <i>P. aeruginosa</i>	Дорипенем обладает менее выраженной судорожной активностью по сравнению с другими карбапенемами. При отсутствии риска <i>P. aeruginosa</i> использовать эртапенем
Аминогликозиды	Головокружение, головная боль	Острая почечная недостаточность, снижение слуха, глухота, блокада нейромышечного проведения – взаимодействие с препаратами для анестезии		Контроль диуреза и креатинина; длительность терапии не более 7 дней; коррекция дозы по клиренсу креатинина; отменить перед операцией
Макролиды	Тошнота, снижение аппетита, диарея, головная боль, транзиторное повышение трансаминаз, холестатический гепатит, флебит при в/в введении	Пароксизмальная желудочковая тахикардия и увеличение риска внезапной смерти (эзитромицин); некроз печени	Селекция резистентных штаммов <i>S. pneumoniae</i> , <i>Helicobacter pylori</i>	Контроль интервала QT и печеночных ферментов во время лечения; не назначать пациентам группы риска аритмий (пожилые, заболевания сердца), не сочетать с ЛС, удлиняющими QT (антиаритмики, флуконазол, кетоконазол, домперидон, лоратадин, аминазин, флуоксетин, галоперидол, дроперидол, фторхинолоны)
Линкозамиды	Диарея, глоссит, стоматит, транзиторное повышение уровня печеночных ферментов	Лейкопения, тромбоцитопения, нарушение нейромышечной проводимости	Антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит, вызванные <i>C. difficile</i>	При возникновении диареи – исследование кала на токсины А и В <i>C. difficile</i>
Фторхинолоны	Диспепсия, транзиторное повышение трансаминаз, головная боль, бессонница, тахикардия, боль и флебит при в/в введении; гипо- и гипергликемия	Токсическое действие на ЦНС (судороги, галлюцинации); тендиниты, разрыв сухожилий; пароксизмальная желудочковая тахикардия и увеличение риска внезапной смерти (левофлоксацин, моксифлоксацин); миастения, периферическая нейропатия; тромбоцитопения; фототоксичность; некроз печени	Антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит, вызванные <i>C. difficile</i>	Контроль интервала QT и печеночных ферментов во время лечения, не сочетать с ЛС, удлиняющими QT (антиаритмики, флуконазол, кетоконазол, домперидон, лоратадин, аминазин, флуоксетин, галоперидол, дроперидол, макролиды); не сочетать с теofilлином (ципрофлоксацин) и не назначать пациентам с судорогами в анамнезе
Ванкомицин	Сыпь, лихорадка, дозозависимая тромбоцитопения, нейтропения	Острая почечная недостаточность; гистаминовые реакции при в/в введении (синдром красного человека) с тахикардией, снижением артериального давления и возможной ишемией миокарда		Медленная в/в инфузия (не менее 1 ч); контроль диуреза и креатинина; коррекция дозы по клиренсу креатинина; не назначать с нефротоксичными средствами и петлевыми диуретиками
Телаванцин	Нарушение вкуса, тошнота, головная боль	Острая почечная недостаточность		Контроль диуреза и креатинина; коррекция дозы по клиренсу креатинина; не назначать при клиренсе креатинина менее 40 мл/мин; не назначать с нефротоксичными средствами и петлевыми диуретиками

Таблица 9. НЛР, типичные для АМП, применяемых в стационаре (продолжение)				
Препараты	Типичные, часто развивающиеся НЛР	Редкие, но опасные для жизни, серьезные НЛР	Экологические НЛР, влияние на резистентность	Меры контроля и профилактики
Даптомицин	Тромбоцитопения	Миопатия; эозинофильная пневмония		Контроль КФК при применении более 7 дней; при появлении или усугублении бронхолегочной симптоматики – КТ
Линезолид	Диспепсия, нарушение вкуса, изменение окраски языка, головная боль, бессонница, транзиторное повышение трансаминаз	Тромбоцитопения; периферическая нейропатия, нейропатия зрительного нерва		Не применять более 28 дней; контроль тромбоцитов; является ингибитором МАО – не назначать вместе с псевдоэфедрином, адреналином, допамином, ингибиторами обратного захвата серотонина
Доксициклин	Эрозии и язвы пищевода при применении внутрь лекарственной формы гидрохлорида доксициклина; тошнота	Фотосенсибилизация		При приеме внутрь предпочтительнее использовать моногидрат доксициклина в виде таблеток; капсулы запивать большим количеством воды
Тигециклин	Тошнота, рвота	Острый панкреатит; фототоксичность		
Полимиксин В	Тошнота, рвота, парестезии, онемение рук, нечеткость зрения, раздражительность, атаксия	Острая почечная недостаточность; нейротоксичность (нарушение сознания, блокада нейромышечного проведения с дыхательной недостаточностью, остановка дыхания)		Контроль диуреза и креатинина; коррекция дозы по клиренсу креатинина; не назначать с нефротоксичными средствами
Метронидазол	Металлический привкус во рту, тошнота; дисульфирамо-подобный эффект (антабусная реакция)	Лекарственный гепатит; нейротоксичность (периферическая нейропатия, нейропатия зрительного нерва)		Не употреблять алкоголь! Контроль трансаминаз
Нитрофураны	Диспепсия, гастралгия, головокружение, головная боль, кожная сыпь, транзиторное повышение трансаминаз	Лекарственный гепатит; нейротоксичность; интерстициальный пневмонит с лихорадкой и эозинофилией; бронхоспазм; гемолитическая анемия		При появлении или усугублении бронхолегочной симптоматики – КТ
Ко-тримоксазол	Диспепсия, нарушение вкуса, головная боль, бессонница, кожная сыпь, изменение окраски языка, транзиторное повышение трансаминаз; кристаллурия; лихорадка	Синдромы Стивенса–Джонсона, Лайелла; гемолитическая анемия, апластическая анемия, тромбоцитопения; геморрагический васкулит; фототоксичность		При длительном применении следует контролировать гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты, трансаминазы
Рифампицин	Оранжевое окрашивание мочи, пота, слез; лихорадка, миалгии, артралгии	Интерстициальный нефрит		Риск лекарственного взаимодействия со многими ЛС; контроль анализа мочи
Флуконазол	Диспепсия, транзиторное повышение трансаминаз; головная боль; нарушение зрения; тремор; выпадение волос	Холестатический гепатит; судороги; тромбоцитопения, агранулоцитоз; удлинение интервала QT		При длительном применении контроль АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубина, тромбоцитов, лейкоцитов
Итраконазол	Тошнота, боли в животе; алопеция; нарушение менструального цикла	Анафилактический шок; сердечная недостаточность; гипокалиемия; острая печеночная недостаточность		Контроль печеночных ферментов, калия
Вориконазол	Лихорадка; периферические отеки; тошнота, рвота, диарея, боли в животе; головная боль; сыпь	Гриппоподобный синдром; гематотоксические реакции; гипокалиемия; гипогликемия; нарушение сознания, депрессия, тревога, тремор; фототоксичность; отек лица; пурпура; нарушение зрения		Контроль общего анализа крови, калия, глюкозы в крови
Позаконазол	Диспепсия, боли в животе, транзиторное повышение трансаминаз и билирубина; нейтропения; лихорадка	Острый гепатит; удлинение интервала QT и нарушения ритма сердца		Контроль нейтрофилов, тромбоцитов, билирубина, АСТ, АЛТ, ЩФ, интервала QT; риск лекарственного взаимодействия со многими ЛС
Каспофунгин	Лихорадка, озноб; головная боль; рвота, диарея; обратимая тромбоцитопения			Риск лекарственного взаимодействия со многими ЛС

Таблица 9. НЛР, типичные для АМП, применяемых в стационаре (продолжение)

Препараты	Типичные, часто развивающиеся НЛР	Редкие, но опасные для жизни, серьезные НЛР	Экологические НЛР, влияние на резистентность	Меры контроля и профилактики
Микафунгин	Тошнота, рвота; головная боль; транзиторное повышение трансаминаз	Острый лекарственный гепатит; острая почечная недостаточность		При длительном применении контроль печеночных ферментов, креатинина
Анидулафунгин	Тошнота, рвота; головная боль			
Ацикловир, валацикловир, фамцикловир	Диспепсия; кожная сыпь	Тромбоцитопения; галлюцинации, спутанность сознания, тремор, судороги; обструктивная нефропатия		
Озелтамивир, занамивир	Общая слабость; бронхит, кашель; головокружение, нарушение сна; кожная сыпь			

Примечание. АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, КФК – креатинфосфокиназа, ЧМТ – черепно-мозговая травма, МНО – международное нормализованное отношение, КТ – компьютерная томография, МАО – моноаминоксидаза, в/в – внутривенный.

4. Индукция антибиотикорезистентности (появление фторхинолон-резистентных штаммов пневмококков и фторхинолон- и карбапенем-резистентных штаммов *P. aeruginosa* при терапии ципрофлоксацином).
5. НЛР в силу лекарственных взаимодействий (повышен-

ный риск рабдомиолиза при совместном применении кларитромицина или кетоконазола и статинов).

В связи с изложенным представляет интерес оценка профиля безопасности современных антибактериальных препаратов (табл. 9).

Приложения

Приложение 1. Оптимальный перечень АМП для больничного формуляра взрослого ЛПУ			
Антибиотик и группа авторизации	Лекарственная форма	Область применения	Примечания
Пенициллины			
Бензилпенициллин (А)	ПЭ	Инфекции ЦНС; анаэробные инфекции КиМТ; актиномикоз	Может быть заменен другими АМП
Ампициллин (А)	ПЭ	Нетяжелые инфекции НДП; инфекции ЦНС; инфекционный эндокардит стрептококковой этиологии и другие стрептококковые инфекции; инфекции, вызванные <i>E. faecalis</i>	В таблетках для приема внутрь нецелесообразно – низкая биодоступность
Амоксициллин (А)	ПО	Нетяжелые инфекции НДП (пневмония, бронхит); острый риносинусит, тонзиллит; инфекции, вызванные <i>E. faecalis</i> ; в схемах эрадикации <i>H. pylori</i>	
Ампициллин/сульбактам (А или Б)	ПЭ	Инфекции НДП и ВДП; внебольничные абдоминальные инфекции и инфекции малого таза; нозокомиальная пневмония вне ОРИТ; инфекции, вызванные <i>Acinetobacter spp.</i>	
Амоксициллин/клавуланат или амоксициллин/сульбактам (А или Б)	ПЭ и ПО	Инфекции НДП и ВДП; внебольничные абдоминальные инфекции и инфекции малого таза; нозокомиальная пневмония вне ОРИТ	У амоксициллина/клавуланата имеется более полная доказательная база клинической эффективности
Оксациллин	ПЭ	Стафилококковые инфекции (чувствительные к оксациллину)	Препарат 1-й линии при ангиогенных MSSA-инфекциях, включая инфекционный эндокардит
Пиперациллин/тазобактам (Б)	ПЭ	Нозокомиальные инфекции вне ОРИТ: КиМТ, абдоминальные, бронхолегочные, мочевые; инфекции, вызванные <i>P. aeruginosa</i>	По сравнению с цефалоспорины и фторхинолоны применение пиперациллина/тазобактама сопровождается существенно меньшим экологическим ущербом, т.е. меньшим риском селекции полирезистентных бактерий, в частности, БЛРС.
Тикарциллин/клавуланат (Б)	ПЭ	Нозокомиальные инфекции вне ОРИТ: КиМТ, абдоминальные, бронхолегочные	По антимикробной активности уступает пиперациллин/тазобактаму; при наличии последнего включение ТИК/КК в формуляр нецелесообразно
Цефалоспорины			
Цефазолин (А)	ПЭ	Стафилококковые инфекции, чувствительные к оксациллину; периоперационная профилактика; инфекционный эндокардит	
Цефалексин (А)	ПО	Нетяжелые стафилококковые инфекции, чувствительные к оксациллину; в качестве средства ступенчатой терапии после применения цефазолина	
Цефуросим (А)	ПЭ	Периоперационная профилактика	
Цефуросим ацетил (А)	ПО	Нетяжелые внебольничные инфекции дыхательных путей	Более высокая устойчивость пневмококков (по сравнению с аминопенициллинами) лимитирует эффективное использование
Цефотаксим или цефтриаксон (А или Б)	ПЭ	Внебольничная пневмония; инфекции мочевыводящих путей; внебольничные абдоминальные инфекции; нозокомиальные инфекции вне ОРИТ; инфекции ЦНС	Антимикробная активность и клиническая эффективность этих препаратов сходная; высокий уровень устойчивости лимитирует использование этих антибиотиков для лечения нозокомиальных инфекций; высокий риск коллатерального ущерба (селекция БЛРС-продуцирующих энтеробактерий)
Цефтазидим или цефоперазон (Б или В)	ПЭ	Инфекции, вызванные <i>P. aeruginosa</i> ; Тяжелое обострение ХОБЛ, бронхоэктазы	По антимикробной активности цефтазидим превосходит цефоперазон; высокий уровень устойчивости лимитирует использование этих антибиотиков для лечения нозокомиальных инфекций; высокий риск коллатерального ущерба (селекция БЛРС-продуцирующих энтеробактерий)
Цефиксим или цефдиторен (Б)	ПО	Внебольничные инфекции мочевыводящих путей; обострение ХОБЛ, риносинусит; в качестве средства ступенчатой терапии после применения цефотаксима или цефтриаксона	Низкая антипневмококковая активность лимитирует применение при респираторных инфекциях
Цефдиторен (Б)	ПО	Внебольничная пневмония; обострение ХОБЛ, риносинусит; в качестве средства ступенчатой терапии после применения цефотаксима или цефтриаксона	
Цефепим (Б)	ПЭ	Нозокомиальные инфекции вне ОРИТ; Инфекции, вызванные <i>P. aeruginosa</i>	

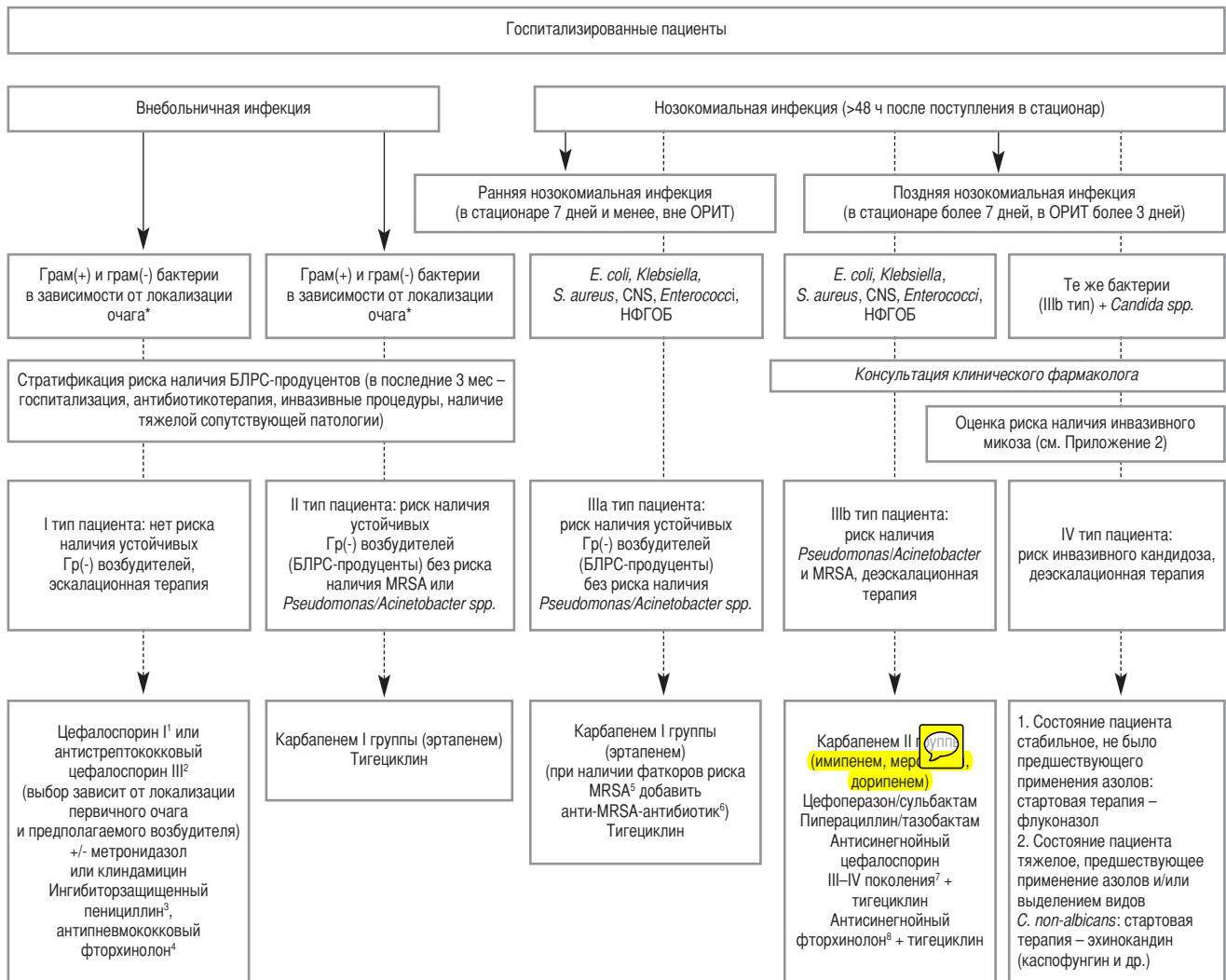
Приложение 1. Оптимальный перечень АМП для больничного формуляра взрослого ЛПУ (продолжение)			
Антибиотик и группа авторизации	Лекарственная форма	Область применения	Примечания
Цефоперазон/сульбактам (В)	ПЭ	Нозокомиальные инфекции в ОРИТ; острый деструктивный панкреатит; инфекции, вызванные <i>Acinetobacter spp.</i>	
Цефтаролин (В)	ПЭ	Тяжелая внебольничная пневмония; осложненная пневмония (абсцесс, эмпиема); тяжелые некротические инфекции КиМТ при риске MRSA	Препарат 1-й линии при тяжелой внебольничной пневмонии в ОРИТ при риске резистентных пневмококков, при гриппе (риск <i>S. aureus</i>)
Карбапенемы			
Имипенем (В)	ПЭ	Нозокомиальные инфекции в ОРИТ; тяжелый сепсис; инфекции, вызванные БЛРС-продуцентами; острый деструктивный панкреатит	Полной перекрестной устойчивости к антисевдомонадным карбапенемам среди неферментирующих возбудителей нозокомиальных инфекций нет, поэтому в формуляре должны присутствовать все три препарата
Меропенем (В)	ПЭ	Нозокомиальные инфекции в ОРИТ; тяжелый сепсис; инфекции, вызванные БЛРС-продуцентами; острый деструктивный панкреатит; нозокомиальные инфекции ЦНС	
Дорипенем (В)	ПЭ	Нозокомиальная пневмония в ОРИТ; абдоминальные инфекции; тяжелый сепсис; инфекции, вызванные <i>P. aeruginosa</i>	Обладает наивысшей активностью среди карбапенемов против <i>P. Aeruginosa</i> и более низким потенциалом развития резистентности у <i>P. aeruginosa</i> .
Эртапенем (В)	ПЭ	Тяжелые внебольничные инфекции: абдоминальные, КиМТ, малого таза, мочевые; нозокомиальные инфекции вне ОРИТ: пневмония, перитонит, инфекция области хирургического вмешательства, послеродовый сепсис; периоперационная профилактика при высоком риске послеоперационных осложнений и риске резистентной флоры	Карбапенем 1-й линии при тяжелом сепсисе (внебольничном и нозокомиальном) при отсутствии риска <i>P. aeruginosa</i> (см. Раздел 7.3.)
Аминогликозиды			
Гентамицин или тобрамицин (А)	ПЭ	Внебольничные инфекции мочевыводящих путей; комбинированная терапия стафилококковых и энтерококковых инфекций (с оксациллином или ампициллином)	Высокий уровень устойчивости лимитирует использование гентамицина и тобрамицина для лечения нозокомиальных инфекций
Нетилмицин (Б)	ПЭ	В комбинированной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных <i>Acinetobacter spp.</i>	
Амикацин (Б)	ПЭ	Нозокомиальные инфекции мочевыводящих путей; в комбинированной терапии инфекций, вызванных <i>P. aeruginosa</i>	
Макролиды			
Эритромицин (А)	ПЭ	В комбинированной терапии тяжелой внебольничной пневмонии	Существенных различий в природной антимикробной активности среди макролидов нет; высокий уровень устойчивости пневмококков в РФ (20–35%) лимитирует использование эритромицина, кларитромицина и азитромицина при респираторных инфекциях, к джозамицину устойчивость пневмококков в 1,5–2 раза ниже. Исходя из позиций минимальной достаточности в формуляр целесообразно включить один ПЭ макролид (эритромицин или кларитромицин) и два пероральных макролида (джозамицин и кларитромицин)
Кларитромицин (А)	ПЭ, ПО	В комбинированной терапии тяжелой внебольничной пневмонии; в схемах эрадикации <i>H. pylori</i> ; в комбинированной терапии инфекций малого таза; хламидийные и микоплазменные инфекции	
Азитромицин (А)	ПЭ, ПО	В комбинированной терапии инфекций малого таза; хламидийные и микоплазменные инфекции	
Джозамицин (А)	ПО	Нетяжелая внебольничная пневмония; в схемах эрадикации <i>H. pylori</i>	
Линкозамиды			
Клиндамицин или линкомицин (А)	ПЭ, ПО	В комбинированной терапии осложненной внебольничной пневмонии; стафилококковые инфекции; инфекции КиМТ, в том числе некротические; инфекции костей и суставов	Препараты выбора при MSSA-инфекциях у пациентов с анафилактией на бета-лактамы; в формуляр предпочтительнее включить клиндамицин, обладающий более высокой антистафилококковой активностью

Приложение 1. Оптимальный перечень АМП для больничного формуляра взрослого ЛПУ (продолжение)			
Антибиотик и группа авторизации	Лекарственная форма	Область применения	Примечания
Гликопептиды и липопептиды			
Ванкомицин (В)	ПЭ	Инфекции, вызванные MRSA, различной локализации; антибиотикоассоциированная диарея, вызванная <i>C. difficile</i> (ПО)	Снижение чувствительности MRSA к ванкомицину лимитирует эффективное использование этого ЛС, особенно при эндокардите, менингите, пневмонии; целесообразно применение ванкомицина в случае MRSA с МПК \leq 1 мкг/мл, при более высоких МПК следует применять телаванцин или антибиотики других классов
Телаванцин (В)	ПЭ	Инфекции, вызванные MRSA, различной локализации, в том числе в случае штаммов со сниженной чувствительностью к ванкомицину (МПК $>$ 1 мкг/мл)	Противопоказан при ОПН (Clcr $<$ 50 мл/мин)
Даптомицин (В)	ПЭ	Ангиогенные инфекции, вызванные MRSA, в том числе в случае штаммов со сниженной чувствительностью к ванкомицину (МПК $>$ 1 мкг/мл); осложненные инфекции КиМТ; инфекционный эндокардит трикуспидального клапана или с документированной стафилококковой этиологией; инфекции мягких тканей с вовлечением импланта сустава и кости	
Оксазолидиноны			
Линезолид (В)	ПЭ, ПО	Инфекции, вызванные MRSA, различной локализации (кроме ангиогенных и мочевых), в том числе в случае штаммов со сниженной чувствительностью к ванкомицину (МПК $>$ 1 мкг/мл); в комбинированной терапии ИВЛ-ассоциированной пневмонии; нозокомиальные инфекции КиМТ;	Риск лекарственного взаимодействия
Рифамицины			
Рифампин, рифампицин (Б)	ПЭ, ПО	В комбинированной терапии MRSA-инфекций (инфекционный эндокардит, менингит, остеомиелит)	Риск лекарственного взаимодействия
Тетрациклины			
Доксициклин (А)	ПЭ, ПО	В комбинированной терапии инфекций малого таза; хламидийные и микоплазменные инфекции	
Глицициклины			
Тигециклин (В)	ПЭ	Внебольничные и нозокомиальные осложненные абдоминальные инфекции; инфекции области хирургического вмешательства; инфекции, вызванные полирезистентными штаммами <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , в том числе продуцентами карбапенемаз	При инфекциях, вызванных продуцентами карбапенемаз, эффективность в комбинированной терапии выше
Полимиксины			
Колистин (В)	ИН	В комбинированной терапии ИВЛ-ассоциированной пневмонии с риском полирезистентных возбудителей, а также вызванную <i>Acinetobacter spp.</i> и <i>P. aeruginosa</i> , устойчивыми к другим антибиотикам	
Полимиксин В (В)	ПЭ	Нозокомиальные инфекции, вызванные полирезистентными грамотрицательными бактериями, прежде всего вызванные <i>Acinetobacter spp.</i> и <i>P. aeruginosa</i> , а также <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , устойчивыми к карбапенемам	При инфекциях, вызванных продуцентами карбапенемаз, эффективность в комбинированной терапии выше
Фторхинолоны			
Ципрофлоксацин (Б или В)	ПЭ, ПО	Нозокомиальные инфекции различной локализации; инфекции мочевыводящих путей; бактериальный простатит; тяжелая ХОБЛ с бронхоэктазами; инфекции, вызванные чувствительными штаммами <i>P. aeruginosa</i>	Высокая устойчивость нозокомиальных штаммов грамотрицательных бактерий лимитирует эффективное использование препарата. Высокий риск коллатерального ущерба (селекция полирезистентной <i>P. aeruginosa</i> , MRSA)
Офлоксацин или Пефлоксацин (Б)	ПЭ, ПО	Нозокомиальные инфекции различной локализации вне ОРИТ без риска <i>P. aeruginosa</i> ; инфекции мочевыводящих путей и простатит (офлоксацин); инфекции желчевыводящих путей (пефлоксацин)	

Приложение 1. Оптимальный перечень АМП для больничного формуляра взрослого ЛПУ (продолжение)			
Антибиотик и группа авторизации	Лекарственная форма	Область применения	Примечания
Левифлоксацин или моксифлоксацин (Б или В)	ПЭ, ПО	Тяжелая или осложненная внебольничная пневмония; обострение ХОБЛ; осложненные инфекции мочевыводящих путей и простатит (только левифлоксацин); внебольничные осложненные абдоминальные инфекции и инфекции малого таза; внебольничные осложненные инфекции КиМТ; нозокомиальная пневмония (только левифлоксацин)	Природная активность этих антибиотиков примерно одинаковая, с позиций минимальной достаточности в формуляр целесообразно включить левифлоксацин, имеющий более широкий круг показаний для применения
Нитроимидазолы			
Метронидазол (А)	ПЭ, ПО	В комбинированной терапии смешанных аэробно-анаэробных инфекций (абдоминальные, малого таза, некротических мягких тканей, ЦНС); антибиотикоассоциированная диарея, вызванная <i>C. difficile</i> ; инфекции печени и желчевыводящих путей, вызванные лямблиями и амебами	
Нитрофураны			
Нитрофурантоин, или фуразидин, или фуразидин калия (А)	ПО	Внебольничные инфекции нижних мочевыводящих путей; в комбинированной терапии нозокомиальных инфекций мочевыводящих путей	С позиций фармакокинетики и удобства дозирования в формуляр предпочтительнее включить фуразидин калия в лекарственной форме с магнием гидрокарбонатом
Другие АМП			
Ко-тримоксазол (Б)	ПЭ, ПО	Пневмоцистная пневмония (документированная или предполагаемая); инфекции, вызванные <i>S. maltophilia</i> , <i>Nocardia spp.</i>	
Фосфомицин (В)	ПЭ	Инфекции, вызванные полирезистентными грамотрицательными бактериями, устойчивыми к другим АМП (в комбинированной терапии)	
Мупироцин (В)	Местно	Назальная мазь для эрадикации носителей MRSA у медперсонала или у пациентов перед оперативным лечением	
Антифунгальные средства – азолы			
Флуконазол (Б)	ПЭ, ПО	Лечение и профилактика инвазивного кандидоза	Увеличение устойчивости <i>Candida spp.</i> лимитирует эффективное применение этого ЛС
Вориконазол (В)	ПЭ, ПО	Средство выбора при аспергиллезе; альтернативное средство при инвазивном кандидозе	
Позаконазол	ПО	Профилактика инвазивных грибковых инфекций в группе риска; кандидоз пищевода и полости рта; аспергиллез; зигомикоз и другие инвазивные микозы	Риск лекарственного взаимодействия
Итраконазол (В)	ПО (раствор)	В качестве средства ступенчатой терапии для завершения полного курса лечения аспергиллеза после применения вориконазола	
Антифунгальные средства – эхинокандины			
Анидулафунгин, или каспифунгин, или микафунгин (В)	ПЭ	Лечение и профилактика инвазивного кандидоза, особенно при риске или документированной устойчивости <i>Candida spp.</i> к флуконазолу или выделении <i>C. crusei</i>	Выбор эхинокандина для стационара определяется профилем лечебного учреждения
Противовирусные средства			
Озелтамивир (В)	ПО	Лечение сезонного гриппа	Различий в антивирусной активности и эффективности между препаратами нет, в формуляр следует включить одно из двух ЛС
Занамивир (В)	ИН	Лечение сезонного гриппа	
Ацикловир (Б или В)	ПЭ, местно	Инфекция, вызванная вирусами герпесами, в том числе инфекция ЦНС; энцефалит	
Валацикловир или фамцикловир (В)	ПО	Инфекция, вызванная <i>Herpes simplex</i> , <i>Varicella-zoster</i>	Различий в антивирусной активности и эффективности между препаратами нет, в формуляр следует включить одно из двух ЛС
Примечание. ПЭ – парентеральная лекарственная форма, ПО – пероральная лекарственная форма, ИН – ингаляционная лекарственная форма, КиМТ – кожа и мягкие ткани, НДП – нижние дыхательные пути, ВДП – верхние дыхательные пути, MSSA – метициллин-чувствительные <i>S. aureus</i> , ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ОПН – острая почечная недостаточность.			

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

Приложении 3. Эмпирический выбор антимикробной терапии при сепсисе с учетом стратификации риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза.



Примечание. CNS – коагулазонегативные стафилококки.

*Ведущие возбудители сепсиса в зависимости от локализации первичного очага: легкие – *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Enterobacteriaceae*, *S. aureus*; брюшная полость – *E. coli*, *Bacteroides fragilis*; мочевыводящие пути: *E. coli* и другие энтеробактерии, *E. faecalis*; КиМТ – *S. aureus*, *S. pyogenes*, *Clostridium spp.*; ангиогенный – *S. aureus*, CNS, *Viridans streptococci*.

**При наличии факторов риска MRSA5 – добавить анти-MRSA-антибиотик⁶.

***При наличии факторов риска карбапенем-резистентных энтеробактерий⁹ – проводить комбинированную терапию карбапенемом II группы в максимальной дозе, тигециклином и полимиксином или амикацином.

¹Цефазолин – при инфекции кожи и мягких тканей или ангиогенной инфекции.

²Цефотаксим, цефтриаксон – при бронхолегочных, урогенитальных, гинекологических, абдоминальных инфекциях.

³Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, амоксициллин/сульбактам.

⁴Левифлоксацин, моксифлоксацин.

⁵Факторы риска MRSA: высокий уровень MRSA в отделении, назальная колонизация MRSA, лечение фторхинолонами, в/в наркоманы, наличие трофических язв или пролежней, длительное стояние внутрисосудистого катетера.

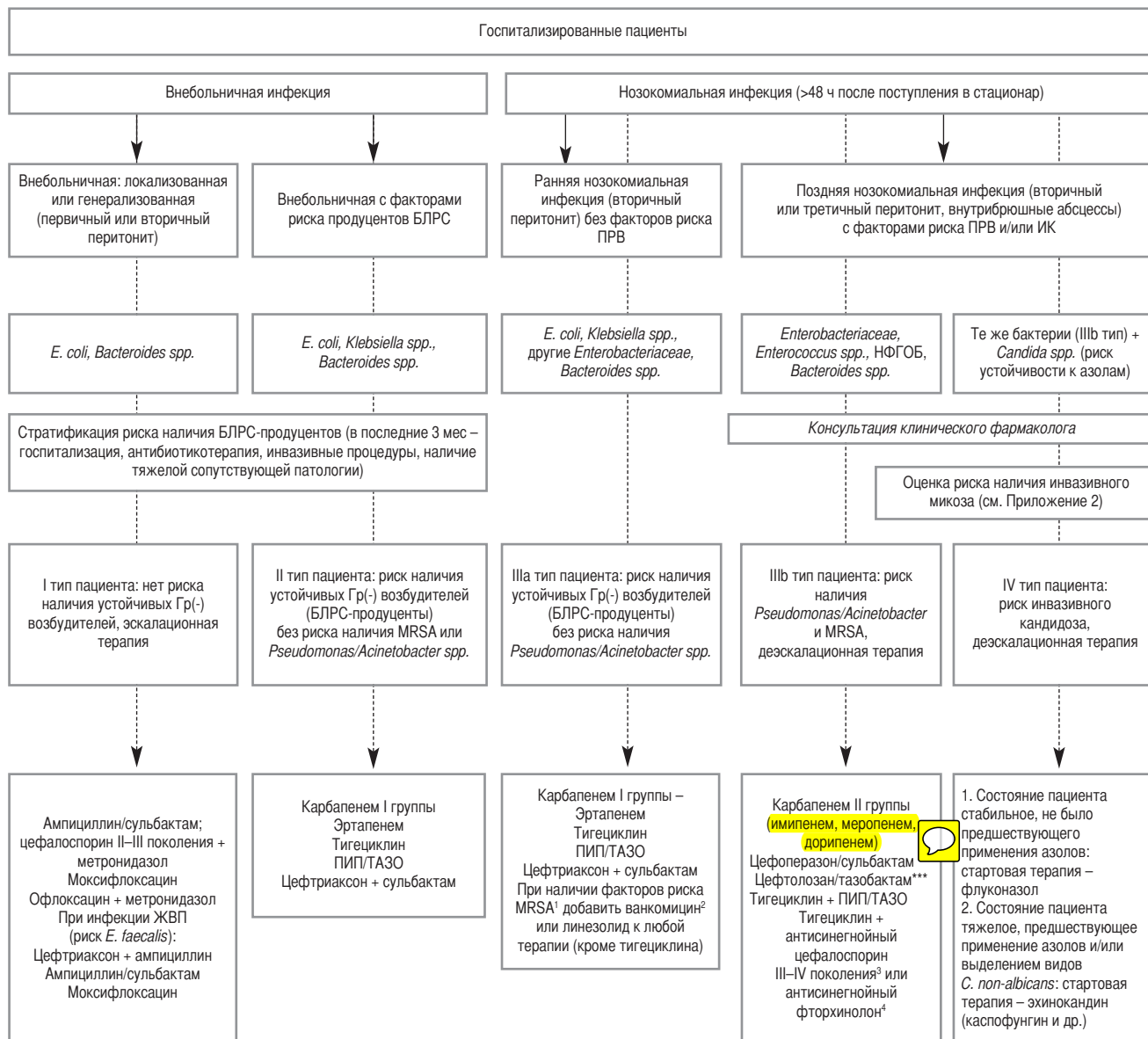
⁶Ванкомицин (при МПК MRSA ≤ 1 мкг/мл); линезолид (пневмония, некротическая инфекция КиМТ, инфекция ЦНС); даптомицин (ангиогенная инфекция, катетер-ассоциированная инфекция; инфекционный эндокардит, в том числе связанный с протезированными клапанами и внутрисосудистыми девайсами; инфекция КиМТ, в том числе с вовлечением кости, имплантированного сустава); цефтаролин (инфекция КиМТ, в том числе с бактериемией; пневмония); телаванцин (инфекция КиМТ, нозокомиальная пневмония); тедизолид (инфекция КиМТ).

⁷Цафтазидим, цефепим.

⁸Дитрофлоксацин, левофлоксацин.

⁹Факторы риска карбапенем-устойчивых энтеробактерий: предшествующая терапия карбапенемами; высокий уровень карбапенемпродуцирующих энтеробактерий в отделении; поездка в регион с высоким уровнем карбапенемпродуцирующих энтеробактерий.

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



Примечание. ПИП/ТАЗО – пиперацillin/тазобактам.

*При наличии факторов риска MRSA¹ или *E. faecium*⁵ добавить линезолид или ванкомицин^{2,6} к любой терапии (кроме тигециклина)

**При наличии факторов риска карбапенем-резистентных энтеробактерий⁷ проводить комбинированную терапию карбапенемом II группы в максимальной дозе, тигециклином и полимиксином В (или амикацином).

***Препарат не зарегистрирован в РФ (ожидаемая регистрация в 2018 г.).

¹Факторы риска MRSA: высокий уровень MRSA в отделении; назальная колонизация MRSA; лечение фторхинолонами; в/в наркоманы; наличие трофических язв или пролежней; длительное стояние внутрисосудистого катетера.

²Ванкомицин клинически неэффективен против MRSA со сниженной чувствительностью к антибиотику – МПК>1 мкг/мл.

³Цафтазидим, цефепим.

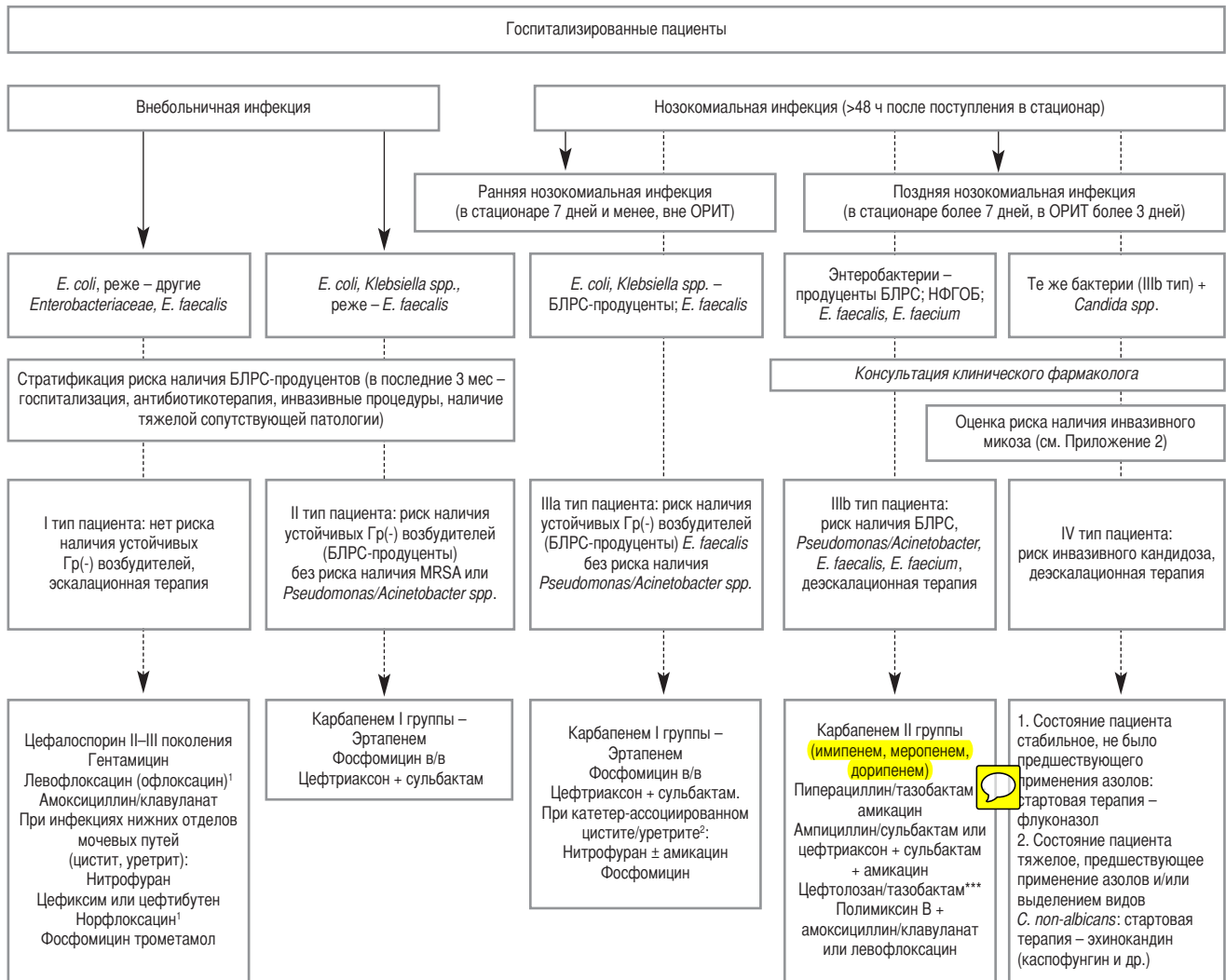
⁴Левифлоксацин, цiproфлоксацин.

⁵Факторы риска *E. faecium*: предшествующее применение цефалоспоринов, релапаротомии, внутрибрюшные абсцессы.

⁶Распространенность ванкомицин-резистентных энтерококков (VRE) в России не изучена, следует учитывать факторы риска VRE (предшествующее применение ванкомицина, онкогематологический пациент или пациент после трансплантации органа, длительное нахождение в ОРИТ), при наличии любого из факторов риска VRE следует предпочесть линезолид.

⁷Факторы риска карбапенем-устойчивых энтеробактерий: предшествующая терапия карбапенемами, высокий уровень карбапенемпродуцирующих энтеробактерий в отделении, поездка в регион с высоким уровнем карбапенемпродуцирующих энтеробактерий.

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



¹При наличии факторов риска *E. faecium*³ добавить ванкомицин⁴

²При наличии факторов риска карбапенем-резистентных энтеробактерий⁵ проводить комбинированную терапию карбапенемом II группы в максимальной дозе, полимиксином В (или тигециклином) и фосфомицином в/в⁶ (или амикацином)

³Препарат не зарегистрирован в РФ (ожидаемая регистрация в 2018 г.).

⁴Фторхинолоны можно применять в регионах РФ, в которых имеются данные, что устойчивость уропатогенной *E. coli* не превышает 20% (по данным эпидемиологических исследований, устойчивость уропатогенной *E. coli* к фторхинолонам в разных регионах России различается в диапазоне от 10 до 25%).

⁵Антибиотики показаны только при наличии симптомов инфекции, рекомендована замена катетера; при появлении синдрома системной воспалительной реакции – парентеральная антибактериальная терапия.

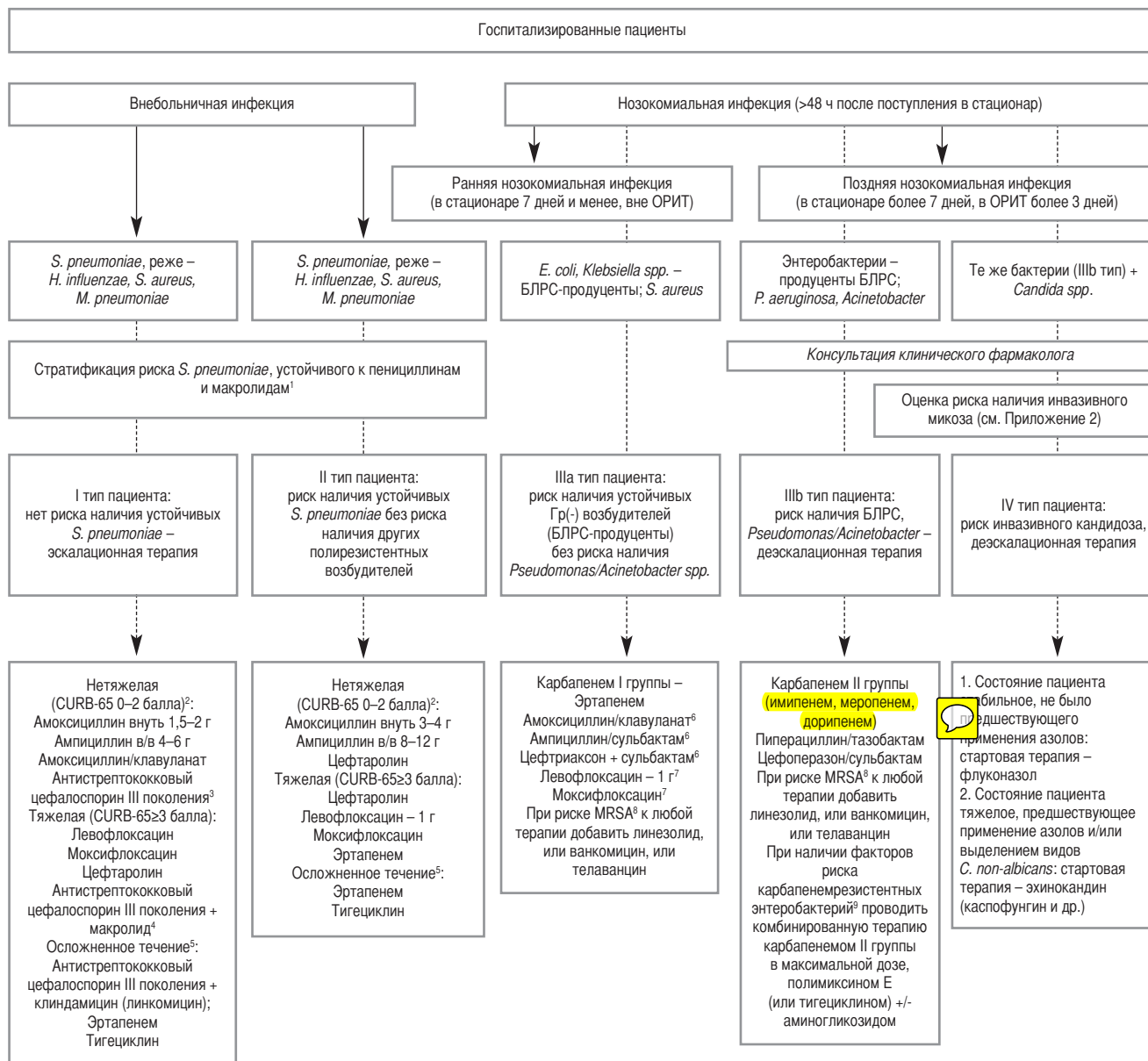
⁶Предшествующее применение цефалоспоринов, длительное стояние мочевого катетера.

⁷Распространенность VRE в России не изучена, следует учитывать факторы риска VRE (предшествующее применение ванкомицина, онкогематологический пациент или пациент после трансплантации органа, длительное нахождение в ОРИТ), при наличии любого из факторов риска VRE или выделения VRE следует назначить линезолид (надо учитывать, что в инструкции по медицинскому применению линезолида в показаниях не указана инфекция мочевыводящих путей).

⁸Факторы риска карбапенем-устойчивых энтеробактерий: предшествующая терапия карбапенемами, высокий уровень карбапенемпродуцирующих энтеробактерий в отделении, поездка в регион с высоким уровнем карбапенемпродуцирующих энтеробактерий.

⁹Режим дозирования в/в фосфомицина при лечении инфекций, вызванных карбапенем-резистентными Грам(-) бактериями не изучен, имеются сообщения об эффективности фосфомицина в суточной дозе 10–16 г и в комбинации с другими антибиотиками.

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



¹Факторы риска полирезистентного *S. pneumoniae*: в течение предшествующих 3 мес – прием антибиотиков, госпитализация, инвазивные процедуры; наличие в семье детей дошкольного возраста, посещающих дошкольные учреждения длительного пребывания.

²CURB-65: нарушение сознания; повышение азота мочевины или креатинина; частота дыхания более 30 в минуту или SaO₂<90%; артериальное давление ниже 90/60 мм рт. ст.; возраст старше 65 лет (наличие каждого признака + 1 балл).

³Цефотаксим, цефтриаксон.

⁴Следует учитывать широкое распространение в РФ макролидорезистентных пневмококков, в ряде регионов (Санкт-Петербург, Москва и др.) устойчивость превышает 25%.

⁵Деструкция, абсцесс, эмпиема (риск *S. aureus*, *K. pneumoniae*).

⁶При инфекции, вызванной БЛРС-продуцентами, эффективность ингибиторозащитенных бета-лактамов ниже по сравнению с карбапенемами.

⁷БЛРС-продуценты могут быть устойчивыми к фторхинолонам.

⁸Высокий уровень MRSA в отделении, назальная колонизация MRSA, лечение фторхинолонами, в/в наркоманы, наличие трофических язв или пролежней, длительное стояние внутрисосудистого катетера.

⁹Факторы риска карбапенем-устойчивых энтеробактерий: предшествующая терапия карбапенемами, высокий уровень карбапенемпродуцирующих энтеробактерий в отделении, поездка в регион с высоким уровнем карбапенемпродуцирующих энтеробактерий.

Литература/References

1. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: Российские национальные рекомендации. Под ред. В.С.Савельева, Б.П.Гельфанда, С.В.Яковлева. М.: Боргес, 2012. www.anticmicrob.net / Strategia i taktika primeneniia antimikrobykh sredstv v lechebnykh uchrezhdeniakh Rossii: Rossiiskie natsional'nye rekomendatsii. Pod red. V.S.Savel'eva, B.R.Gelf'anda, S.V.Iakovleva. M.: Borges, 2012. www.anticmicrob.net [in Russian]
2. Яковлев С.В., Суворова М.П., Елисеева Е.В. Стратегические и тактические вопросы рационального применения антибактериальных препаратов в стационаре. В кн.: Рациональная антимикробная фармакотерапия: руководство для практикующих врачей. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Литтерра, 2015; с. 421–36. / Iakovlev S.V., Suvorova M.P., Eliseeva E.V. Strategicheskie i takticheskie voprosy ratsional'nogo primeneniia antibakterial'nykh preparatov v stacionare. V kn.: Ratsional'naia antimikrobnia farmakoterapiia: rukovodstvo dlia praktikuiushchikh vrachei. Izd. 2-e, pererab. i dop. M.: Litterra, 2015; s. 421–36. [in Russian]
3. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б. и др., члены исследовательской группы ЭРГИНИ. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. Антибиотики и химиотерапия. 2016; 61 (5–6): 32–42. / Iakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B. i dr., chleny issledovatel'skoi gruppy ERGINI. Rasprostranennost' i klinicheskoe znachenie nozokomial'nykh infektsii v lechebnykh uchrezhdeniakh Rossii: issledovanie ERGINI. Antibiotiki i khimioterapiia. 2016; 61 (5–6): 32–42. [in Russian]
4. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Российские практические рекомендации. Под ред. С.В.Яковлева, С.В.Сидоренко, В.В.Рафальского, Т.В.Спичак. М.: Пре100принт, 2014. www.anticmicrob.net / Strategia i taktika ratsional'nogo primeneniia antimikrobykh sredstv v ambulatornoi praktike. Rossiiskie prakticheskie rekomendatsii. Pod red. S.V.Iakovleva, S.V.Sidorenko, V.V.Rafal'skogo, T.V.Spichak. M.: Pre100print, 2014. www.anticmicrob.net [in Russian]
5. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 159–77.
6. Shlaes DM, Gerding DN, John JF et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 584–99.
7. Drew RH. Antimicrobial Stewardship Programs: How to Start and Steer a Successful Program. *J Manag Care Pharm* 2009; 15 (Suppl. 2): S18–S23.
8. Pollack LA, Srinivasan A. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs From the Centers for Disease Control and Prevention. *Clin Infect Dis* 2014; 59 (S3): S97–100.
9. Nagel JL, Stevenson JG, Eiland EH 3rd, Kaye KS. Demonstrating the Value of Antimicrobial Stewardship Programs to Hospital Administrators. *Clin Infect Dis* 2014; 59 (S3): S146–53.
10. DePestel DD, Eiland EH 3rd, Lusardi K et al. Assessing Appropriateness of Antimicrobial Therapy: In the Eye of the Interpreter. *Clin Infect Dis* 2014; 59 (S3): S154–61.
11. Bumpass JB, McDanel PM, DePestel DD et al. Outcomes and Metrics for Antimicrobial Stewardship: Survey of Physicians and Pharmacists. *Clin Infect Dis* 2014; 59 (S3): S108–11.
12. Яковлев С.В. Необходимость внедрения в ЛПУ программ сдерживания антибиотикорезистентности. Здоровье нации. 2013; 3 (26): 22–4. / Iakovlev S.V. Neobkhodimost' vnedreniia v LPU programm sderzhivaniia antibiotikorezistentnosti. Zdorov'e natsii. 2013; 3 (26): 22–4. [in Russian]
13. Яковлев С.В., Проценко Д.Н., Шахова Т.В. и др. Антибиотикорезистентность в стационаре: контролируем ли мы ситуацию? Антибиотики и химиотерапия 2010; 55 (1–2): 50–8. / Iakovlev S.V., Protsenko D.N., Shakhova T.V. i dr. Antibiotikorezistentnost' v stacionare: kontroliруем li my situatsiiu? Antibiotiki i khimioterapiia 2010; 55 (1–2): 50–8. [in Russian]
14. Елисеева Е.В., Гайнуллина Ю.И., Гельцер Б.И. Управление качеством в сфере применения антибактериальных препаратов. Владивосток: Дальнаука, 2010. / Eliseeva E.V., Gainullina Iu.I., Gels'tser B.I. Upravlenie kachestvom v sfere primeneniia antibakterial'nykh preparatov. Vladivostok: Dal'nauka, 2010. [in Russian]
15. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 22 ноября 2010 г. №1022н, г. Москва, «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Клиническая фармакология». / Prikaz Ministerstva zdravookhraneniia i sotsial'nogo razvitiia Rossiiskoi Federatsii (Minzdravstvosrazvitiia Rossii) ot 22 noiabria 2010 g. №1022n, g. Moskva, «Ob utverzhdenii Poriadka okazaniia meditsinskoi pomoshchi naseleniiu po profiliiu «Klinicheskaiia farmakologiya». [in Russian]
16. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115 (2): 462–74.
17. Iregui M, Ward S, Sherman G et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122 (1): 262–8.
18. Yakovlev S, Gelfand B, Protsenko D. Ventilator-associated pneumonia in patients with trauma: risk factors concerning mortality [abstract P1603]. 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Glasgow, May 10–13, 2003. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9 (6).
19. Проценко Д.Н., Ярошецкий А.И., Гельфанд Б.П. и др. Протокол антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии при проведении искусственной вентиляции легких: эффективность внедрения. Инфекции и антимикробная терапия. 2005; 7 (2): 15–20. / Protsenko D.N., Iaroshetskii A.I., Gelf'and B.R. i dr. Protokol antibakterial'noi terapii nozokomial'noi pnevmonii pri provedenii iskusstvennoi ventilatsii legkikh: effektivnost' vnedreniia. Infektsii i antimikrobnia terapiia. 2005; 7 (2): 15–20. [in Russian]
20. Owens RC, Fraser GL, Stogsdill P. Antimicrobial stewardship programs as a means to optimize antimicrobial use. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 896–908.
21. Feucht CL, Rice LB. An interventional program to improve antibiotic use. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 646–51.
22. Fraser GL, Stogsdill P, Dickens JD Jr et al. Antibiotic optimization: an evaluation of patient safety and economic outcomes. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1689–94.
23. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB et al. Extended-spectrum b-lactamase – producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1162–71.
24. Lin MF, Huang ML, Lai SH. Risk factors in the acquisition of extended-spectrum beta-lactamase *Klebsiella pneumoniae*: a case-control study in a district teaching hospital in Taiwan. *J Hosp Infect* 2003; 53:39–45.
25. Patterson JE, Hardin TC, Kelly CA et al. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 4558.
26. Lesch CA, Itokazu GS, Danziger LH, Weinstein RA. Multi-hospital analysis of antimicrobial usage and resistance trends. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 41: 149–54.
27. DiNubile MF et al. Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 443–9.
28. Cao B, Wang H, San H et al. Risk factors and clinical outcomes of nosocomial multi-drug resistant nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Hosp Inf* 2004; 57 (2): 112–8.
29. Goldstein E, Citron DM, Peraino V et al. Introduction of Ertapenem into a Hospital Formulary: Effect on Antimicrobial Usage and Improved In Vitro Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Ag Chemother* 2009; 53 (12): 5122–26.
30. Goldstein E, Periano V, Hammer-Reig L et al. Carbapenem stewardship: sustained, improved imipenem susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* correlated with eight-years of increased ertapenem usage.
31. Nicolau DP, Carmeli Y, Crank CW et al. Carbapenem stewardship: does ertapenem affect *Pseudomonas* susceptibility to other carbapenems? A review of the evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39: 11–5.
32. Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1706–15.
33. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Syst Pharm* 2013; 70: 195–283.
34. Яковлев С.В. Высокотехнологичная периоперационная антибиотикопрофилактика в контексте хирургической концепции Fast Track. Доктор.ру. Анестезиология и реаниматология. Мед. реабилитация. 2016; 12: (1): 43–8. / Iakovlev S.V. Vysokotekhnologichnaia perioperatsionnaia antibiotikoprofilaktika v kontekste khirurgicheskoi kontseptsii Fast Track. Doktor.ru. Anesteziologiya i reanimatologiya. Med. reabilitatsiia. 2016; 12: (1): 43–8. [in Russian]
35. Burke JF. The effective period of preventive antibiotic control in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery* 1961; 50: 161–8.
36. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: Российские национальные рекомендации. Под ред. Б.П.Гельфанда, А.О.Жукова, А.Б.Земляного, С.В.Яковлева. М.: Боргес, 2009. / Khirurgicheskie infektsii kozhi i miagkikh tkanei: Rossiiskie natsional'nye rekomendatsii. Pod red. B.R.Gelf'anda, A.O.Zhukova, A.B.Zemlianogo, S.V.Iakovleva. M.: Borges, 2009. [in Russian]
37. Anderson DJ, Kaye KS, Classen D et al. Strategies to Prevent Surgical Site Infections in Acute Care Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29 (Suppl. 1): S51–61.
38. Hagem S, Scheuerlein H. Perioperative antibiotic prophylaxis and antimicrobial therapy of intra-abdominal infections. *Viszeralmedizin* 2014; 30: 310–6.
39. Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation* 2000; 101: 2916–21.

-
40. Hirokawa F, Hayashi M, Miyamoto Y et al. Evaluation of postoperative antibiotic prophylaxis after liver resection: a randomized controlled trial. *Am J Surg* 2013; 206: 8–15.
 41. Carignan A, Allard C, Pepin J et al. Risk of *Clostridium difficile* infection after perioperative antibacterial prophylaxis before and during an outbreak of infection due to a hypervirulent strain. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1838–43.
 42. Покровский В.И., Акимкин В.Г., Брико Н.И. и др. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по ее положениям. Н.Новгород: Ремедиум Приволжье, 2012. / Pokrovskii V.I., Akimkin V.G., Briko N.I. i dr. Natsional'naiia kontsepsiia profilaktiki infektsii, svyazannykh s okazaniem meditsinskoi pomoshchi, i informatsionnyi material po ee polozheniiam. N.Novgorod: Remedium Privolzh'e, 2012. [in Russian]
 43. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin Infect Dis* 2016; 57 (4): e22–e121.
 44. Солодовников В.В., Гайнуллина Ю.И., Елисеева Е.В., Кривелевич В.Я. Современное состояние проблемы и значение службы клинической фармакологии в оптимизации использования антибактериальных лекарственных средств. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2008; 9: 3–7. / Solodovnikov V.V., Gainullina Ju.I., Elisееeva E.V., Krivelevich V.Ia. Sovremennoe sostoianie problemy i znachenie sluzhby klinicheskoi farmakologii v optimizatsii ispol'zovaniia antibakterial'nykh lekarstvennykh sredstv. Problemy standartizatsii v zdravookhraneni. 2008; 9: 3–7. [in Russian]
 45. Laxminarayan R, Klugman KP. Communicating trends in resistance using a drug resistance index. *BMJ Open* 2011; 1: e000135.
 46. Gross PA, Trish L, Barret RN et al. Quality standart for the treatment of bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 189–92.
 47. SHEA. An approach to the evaluation of quality indicators of the outcome of care in hospitalized patients with a focus in nosocomial infection indicators. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 308–16.
 48. Rodriguez-BaDo J, de Cueto M, Retamar P, Gilvez-Acebal J. Current management of bloodstream infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8 (7): 815–29.
 49. Гусаров В.Г., Нестерова Е.Е., Оприщенко И.В. и др. Клинические и фармакоэкономические результаты использования протокола эмпирической антимикробной терапии в многопрофильном стационаре. Вестн. Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова. 2015; 10 (4): 100–3. / Gusarov V.G., Nesterova E.E., Oprishchenko I.V. i dr. Klinicheskie i farmakoeconomicheskie rezul'taty ispol'zovaniia protokola empiricheskoi antimikrobnoi terapii v mnogoprofil'nom stacionare. Vestn. Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I.Pirogova. 2015; 10 (4): 100–3. [in Russian]
 50. Гусаров В.Г., Нестерова Е.Е., Лашенкова Н.Н. и др. Зависимость уровня микробной резистентности от потребления антимикробных препаратов в многопрофильном стационаре. Клини. патофизиология. 2015; 3: 55–49. / Gusarov V.G., Nesterova E.E., Lashenkova N.N. i dr. Zavisimost' urovnia mikrobnoi rezistentnosti ot potrebleniia antimikrobnnykh preparatov v mnogoprofil'nom stacionare. Klin. patofiziologiia. 2015; 3: 55–49. [in Russian]
 51. NICE quality standard 49. Issued: October 2013. Surgical site infection. guidance.nice.org.uk/qs49.
 52. Gyssens IC. Quality Measures of Antimicrobial Drug Use. *Intern J Antimicrob Agents* 2001; 17: 9–19.