

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

№ _____

**Інструкція
з впровадження програми адміністрування
антимікробних препаратів в закладах охорони здоров'я**

I. Загальні положення

1. Інструкція з впровадження програми адміністрування антимікробних препаратів в закладах охорони здоров'я (далі – Інструкція) визначає організаційні засади призначення і використання антимікробних препаратів (далі – АМП) та спрямована на оптимізацію заходів щодо запобігання появи і поширенню мікроорганізмів із антимікробною резистентністю (далі – АМР).

2. Ця Інструкція є обов'язковою для всіх закладів охорони здоров'я, що надають стаціонарну медичну допомогу усіх форм власності незалежно від їх відомчого підпорядкування.

3. Відповідальними за виконання цієї Інструкції у стаціонарі є керівник ЗОЗ, у структурних підрозділах – комісія з інфекційного контролю та керівники структурних підрозділів.

4. У цій Інструкції терміни та умовні скорочення вживаються у такому значенні:

первинний афект – обмежений запальний процес на місці первинного потрапляння до організму збудників інфекційних хвороб;

профілактичне призначення антибіотиків в периопераційний період – введення пацієнту АМП до мікробної контамінації операційної рани або розвитку ранової інфекції, а також при наявності ознак контамінації та інфекції, коли методом лікування є хірургічне втручання, а призначені антибіотики мають за мету знизити до мінімуму ризик розвитку інфекцій області хірургічного втручання;

ВДД – встановлені добові дози лікарського засобу;

МРЗС – метицилін-резистентний золотистий стафілокок;

ВАП – вентилятор-асоційована пневмонія;

ВАРІТ – відділення анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії;

ВІЛ – вірус імунодефіциту людини;

ЗОЗ – заклад охорони здоров'я;

ІОХВ – інфекція області хірургічного втручання;

ІПНМД – інфекційні хвороби, пов'язані з наданням медичної допомоги;

КАК – катетер-асоційована інфекція кровотоку;

КАКСВШ – катетер-асоційована інфекція сечовивідних шляхів;

КДІ – захворювання викликані *C. difficile*;

КІК – комісія з інфекційного контролю;

МАМР – множинна резистентність до антимікробних препаратів;

СОП – стандартна операційна процедура.

Інші терміни у цій Інструкції вживаються у значеннях, наведених в Законі України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», Законі України «Про захист населення від інфекційних хвороб» та інших нормативно-правових актах у сфері охорони здоров'я.

II. Зміни в системі

1. Задачі впровадження та реалізації програми адміністрування антимікробних препаратів (далі – ПАА):

профілактика розповсюдження АМР в ЗОЗ і поза ним;

раціональне застосування АМП з профілактичною і лікувальною метою;

підвищення ефективності емпіричної АМП-терапії;

оптимізація/зниження витрат ЗОЗ на АМП;

зменшення терміну перебування пацієнтів на стаціонарному лікуванні;

оптимізація підходів до лікування ІПНМД.

2. Обов'язкові умови для реалізації ПАА:

1) наявність КІК;

2) наявність в КІК фармаколога-спеціаліста з призначення АМП/координатора ПАА;

3) мікробіологічна/бактеріологічна лабораторія;
 4) СОП по раціоналізації використання АМП і контролю за АМР, що затверджені керівництвом ЗОЗ і включають:

формуляр АМП;

алгоритми по діагностиці і лікуванню інфекційних захворювань;

протокол АМП-профілактики в хірургічних відділеннях;

СОП та контрольні списки щодо профілактики девайс-асоційованих ІПНМД, які наведені в Порядку профілактики інфекційних хвороб, пов'язаних з наданням медичної допомоги;

форми для виявлення та реєстрації ІПНМД та АМР, які наведені в Порядку здійснення епідеміологічного нагляду та ведення обліку інфекційних хвороб, пов'язаних з наданням медичної допомоги, затвердженому цим наказом.

III. Етапи реалізації програми

1. Затвердження та впровадження стратегії обмеження використання АМП із використанням одного із двох підходів:

1) проспективний аудит зі зворотним зв'язком:

використання даного підходу вимагає аби кожне призначення АМП узгоджувалося із фармакологом, а також контролювалося, коригувалося і відмінялося за його участю;

для ефективної роботи такої програми навантаження на одного фахівця має становити не більше 20-40 пацієнтів, які одночасно отримують АМП-терапію;

при використанні електронної документації, бази даних ЗОЗ (має бути врахована можливість визначати ранню ефективність лікування та корекція АМП-терапії дистанційно, мікробіологічний моніторинг) та при наявності постійного доступу до неї, кількість пацієнтів може збільшитися в декілька разів;

2) використання протоколів емпіричної АМП-терапії, що спираються на дані локальної АМР:

для формування репрезентативної вибірки необхідно проаналізувати результати посівів первинних зразків із первинних афектів щонайменше за дванадцять місяців;

до формування власної локальної бази чутливості мікроорганізмів до АМП рекомендовано використовувати регіональні або національні дані;

схеми або локальні протоколи емпіричної АМП-терапії необхідно розробити і затвердити щодо найбільш поширених негоспітальних інфекцій (інфекції дихальної системи, шкіри та підшкірної клітковини, кишкові інфекції) та ІПНМД (ВАП, КАК, КАІСВШ, ІОХВ);

за необхідності (наприклад, у високоспеціалізованому стаціонарі) слід додати інфекції інших локалізації та походження;

для інфекційних захворювань необхідно розробити протокол АМП-терапії із врахуванням факторів ризику щодо наявності МАР та інвазивного кандидозу, що наведені в додатку 1 до цієї Інструкції;

для включення в схеми АМП-терапії слід обирати АМП, рівень чутливості до яких становить 80% і більше серед п'яти найбільш частих збудників даного захворювання або локалізації;

у зв'язку із постійною зміною профіля чутливості мікроорганізмів до АМП, протокол емпіричної терапії слід переглядати щонайменше один раз на рік;

в протоколі мають бути висвітлені наступні розділи:

цілі і задачі;

дані локального мікробіологічного моніторингу за проаналізований період (щонайменше за дванадцять місяців);

показання до АМП-терапії відповідно до національних або міжнародних рекомендацій;

дії лікуючого лікаря до призначення АМП-терапії (стратифікація ризику наявності МАР та інвазивного кандидозу у пацієнта, взяття матеріалу для бактеріологічного дослідження);

диференційовані схеми емпіричної АМП-терапії з коментарями по режимам дозування, кратності і шляху введення;

дії лікуючого лікаря після отримання результатів бактеріологічного дослідження (деескалація, ескалація, оптимізація АМП-терапії тощо);

ситуації, при яких залучення фармаколога для призначення АМП-терапії є обов'язковим (наприклад, сепсис із поліорганною недостатністю, неефективність емпіричної АМП-терапії першої і другої ліній, винайдення мікроорганізмів з МАР);

критерії оцінки ефективності АМП-терапії та терміни на яких проводиться її визначення;

тактика при відсутності ефекту АМП-терапії;

рекомендована тривалість АМП-терапії;

критерії відміни АМП-терапії;

необхідно розглянути можливість інтеграції протоколів емпіричної АМП-терапії в інформаційну систему ЗОЗ з метою автоматичного нагадування лікуючому лікарю про необхідність проведення певних дій щодо призначеного лікування АМП (наприклад, необхідності оцінки ефективності чи завершенні рекомендованого терміну лікування).

2. Створення формуляру та його корегування:

в формуляр, зразок якого наведено в додатку 2 до цієї Інструкції, необхідно включити всі препарати для периопераційної АМП-профілактики та емпіричної АМП-терапії, що забезпечить належне використання і дотримання протоколів;

в формуляр не слід включати або необхідно виключити АМП із низькою ефективністю відповідно до даних локального моніторингу АМР в ЗОЗ.

3. Протоколи периопераційної профілактики і емпіричної АМП-терапії необхідно затвердити наказом керівника ЗОЗ.

4. Навчання, підготовка і перевірка знань:

проведення навчально-підготовчих заходів (наприклад, семінари, лекції, тренінги, розповсюдження інформаційних матеріалів в електронному або друкованому вигляді) із наступною перевіркою знань (наприклад, тестування) необхідно проводити для кожної із цільових груп окремо (наприклад, терапевти/лікарі внутрішньої медицини, хірурги, анестезіологи-реаніматологи);
персональні консультації з питань АМП-терапії та АМР.

5. Моніторинг, аудит і зворотній зв'язок повинен включати:

аналіз причин безпідставної видачі АМП широкого спектру дії з аптеки у клінічні відділення;

наявність та інформативність записів в медичній документації щодо обґрунтування призначення, заміни та відміни АМП;

рекомендовано використовувати ретроспективний аудит відповідності АМП-терапії затвердженим протоколам (наприклад, аналіз 5-10% історій хвороби пацієнтів);

рекомендовано створити інструмент для реєстрації пацієнтів, які отримують АМП-терапію (наприклад, в базі даних ЗОЗ).

6. Підтримка мікробіологічної лабораторії – враховуючи, що базовим принципом реалізації ПАА є аналіз локальної АМР, одним із пріоритетних напрямів розвитку ЗОЗ має стати формування сучасної бактеріологічної служби.

7. Оцінка ефективності ПАА – регулярний аналіз критеріїв ефективності дозволяє оцінити чи досягнені основні цілі ПАА (контроль АМР, динаміка

використання АМП в ЗОЗ у відповідності до якості надання медичної послуги пацієнту із інфекційним захворюванням).

IV. Раціоналізація застосування антимікробних препаратів з лікувальною і профілактичною метою

1. Враховуючи об'єктивну складність лікування ІПНМД (тяжкість стану пацієнта, супутні захворювання, часто полімікробна етіологія захворювання, ризик виділення збудників з МАР) необхідно дотримуватися наступних принципів раціонального призначення АМП в стаціонарі:

1) АМП-терапію слід починати невідкладно при задокументованому інфекційному захворюванні до отримання результатів мікробіологічного дослідження;

2) при тяжкому сепсисі відповідний АМП необхідно ввести протягом першої години після встановлення діагнозу, одразу після забору матеріалу для бактеріологічного дослідження (кров та інший біологічний матеріал, що отриманий із місць максимально наближених до підозрюваного первинного афекту, бажано інвазивним методом);

3) вибір стартового емпіричного режиму АМП-терапії має бути регламентований із врахуванням вірогідного спектру збудників (в залежності від локалізації запального вогнища) та їх можливої стійкості (дані локального моніторингу АМР в ЗОЗ);

4) при деяких локалізаціях запального вогнища необхідно враховувати фармакокінетику АМП, а саме здатність проникати та накопичуватися в тканинах і рідинах організму (спинномозкова рідина, сеча, жовч, кістки, серцеві клапани тощо);

5) при тяжких інфекційних захворюваннях необхідно прагнути вже на першому етапі лікування призначити найбільш ефективний режим АМП-терапії (використання емпіричної АМП-терапії з максимально повним охопленням всіх потенційних збудників захворювань даної локалізації і врахуванням можливої АМР);

6) першу оцінку ефективності АМП-терапії слід проводити через 48-72 години від початку лікування, орієнтуючись на динаміку проявів синдрому системної запальної відповіді. Якщо в ці терміни відсутній позитивний ефект, режим АМП-терапії необхідно відкоригувати. В більш ранні терміни після початку прийому АМП (12-24 години) оцінювати ефективність не рекомендовано, так як максимальна бактерицидна дія розвивається, як правило, через 24-48 годин;

7) під час застосування АМП необхідно щоденно контролювати стан пацієнта з метою оцінки клінічної ефективності лікування, реєстрації можливих негативних реакцій і визначення оптимальної тривалості лікування;

8) профілактичне застосування АМП в периопераційному періоді (при відсутності клінічних проявів захворювання) або з метою профілактики інших (окрім ІОХВ) ІПНМД використовуватися не повинно;

9) АМП слід вводити у відповідності до офіційної інструкції (основні шляхи введення – внутрішньовенний, внутрішньом'язевий, пероральний і для деяких АМП – інгаляційний; інші шляхи введення, такі як інтраартеріальний, ендолімфатичний, внутрішньочеревний, безпосередньо в рану, не мають доведених переваг і використовуватися не повинні).

2. Заходи, що направлені на зменшення нераціонального використання АМП в цілому та які направлені на обмеження застосування окремих класів АМП, що можуть сприяти селекції штамів мікроорганізмів з АМР включають:

1) адміністративні обмеження відпуску АМП (наприклад, використання бланків замовлень на отримання АМП в аптеці ЗОЗ із зазначенням діагнозу);

2) локальний мікробіологічний моніторинг – аналіз даних щодо збудників інфекційних захворювань кожен рік і, відповідно до результатів, корекція рекомендацій по емпіричній АМП-терапії ІПНМД;

3) обмеження комбінованого призначення АМП, що повинно бути суворо регламентованим в локальних протоколах (слід відмінити необґрунтовану практику призначення аміноглікозидів з β -лактамами антибіотиками, метронідазолу з карбапенемами або інгібіторзахищеними β -лактамами антибіотиками, антифунгальних препаратів під час проведення антибіотикотерапії);

4) впровадження деескалаційного підходу призначення АМП при лікуванні тяжких інфекційних захворювань (заміна антибіотика широкого спектру дії на препарат з більш вузьким спектром або заміна комбінованої АМП-терапії на монотерапію після отримання результатів бактеріологічного дослідження сприяє зниженню ризику селекції МАМР);

5) обмеження тривалості АМП-терапії – необхідно проводити щоденний моніторинг ефективності лікування і оцінку можливості його припинення (використання клінічних і лабораторних критеріїв достатності АМП-терапії);

6) адміністративні обмеження профілактичного використання АМП – наразі доведена ефективність короткої периопераційної АМП-профілактики ІОХВ, тому пролонгація її понад 24 години в післяопераційному періоді є нераціональною;

7) заборона використання антибіотиків при небактеріальних інфекційних захворюваннях (підвищення температури тіла і лейкоцитоз можуть виникати не тільки при захворюваннях викликаних бактеріями, тому призначення АМП без ретельного обстеження пацієнта і уточнення причини системної запальної відповіді нерациональне; виділення грибків роду *Candida* із нестерильних локусів в більшості випадків свідчить про колонізацію і не потребує призначення антифунгальної терапії);

8) консультація клінічного фармаколога – необхідно визначити в яких ситуаціях та обставинах консультація клінічного фармаколога для визначення подальшої тактики ведення пацієнта є обов'язковою. Щонайменше рекомендовано зазначити наступні:

неефективність АМП першої лінії (емпіричної або після отримання результатів бактеріологічного дослідження);

тяжкі інфекційні захворювання (сепсис ускладнений інфекційно-токсичним шоком та/або поліорганною недостатністю, інфекційний ендокардит, остеомієліт тощо);

винайдення у пацієнта мікроорганізмів з МАР (наприклад, ентеробактерії і ацинетобактер стійкі до карбапенемів, МРЗС виділено з крові, ванкоміцин-резистентний ентерокок, *Candida spp.* стійка до флуконазолу);

необхідність проведення АМП-терапії понад строки, що встановлені для даної нозології;

розвиток тяжких небажаних реакцій на АМП (наприклад, КДІ);

9) моніторинг і аудит за призначенням АМП та дотриманням рекомендацій по АМП-терапії і АМП-профілактиці (наприклад, вибіркова перевірка історій хвороби).

3. Заходи, що направлені на обмеження використання окремих класів АМП:

1) обмеження використання цефалоспоринів III покоління для емпіричної АМП-терапії ІПНМД і заміна їх на піперацилін/тазобактам або іміпенем сприяє зниженню частоти виділення продуцентів β -лактамаз розширеного спектру;

2) використання ертапенема на заміну цефалоспоринів III покоління не супроводжується селекцією ентеробактерій-продуцентів β -лактамаз розширеного спектру;

3) обмеження використання фторхінолонів і заміна антипсевдомонадних карбапенемів (іміпенем, меропенем, доріпенем) на ертапенем призводить до зниження частоти виділення полірезистентної *P. aeruginosa* і відновлення її чутливості до іміпенему.

4. Обґрунтування призначення АМП-терапії:

1) показанням для призначення антибіотику є доведене або підозрюване захворювання викликане бактерією(ями);

2) наявність окремих симптомів системної запальної відповіді (підвищення температури тіла, лейкоцитоз, нейтрофіліоз, підвищення ШОЕ) не завжди є відображенням бактеріального запалення і не у всіх випадках потребує призначення АМП;

3) виділення умовно-патогенної флори із нестерильних локусів не завжди означає інфекційний процес і потребує оцінки їх клінічної значимості;

4) при вирішенні питання про характер системної запальної відповіді і необхідності призначення АМП-терапії необхідно використовувати визначення рівня в крові біохімічних маркерів бактеріального запалення – прокальцитоніну і С-реактивного білка;

5) первинну антифунгальну профілактику необхідно призначити пацієнтам із специфічними факторами ризику – нейтропенія на фоні призначення цитостатиків, трансплантація кровотворних стовбурових клітин, трансплантація печінки, повторна перфорація ШКТ, інфікований панкреонекроз і т.д. (рекомендовано призначення системних антифунгальних препаратів – флуконазол 400 мг/добу або позаконазол 600 мг/добу);

6) для профілактики інвазивного мікозу заборонено використовувати полієнові АМП, що не адсорбуються в ШКТ (наприклад, ністатину і натаміцину), флуконазол в добовій дозі менше 400 мг та пероральний кетоконазол;

7) емпіричне призначення протигрибкових препаратів (азолів або ехінокандинів) показано при рефрактерній до антибіотиків лихоманці у пацієнтів з нейтропенією;

8) у пацієнтів без нейтропенії показаннями для емпіричної антифунгальної терапії (ехінокандини, азоли: флуконазол, у випадках коли він не використовувався з профілактичною метою, або позаконазол) є поєднання наступних ознак:

підвищення температури тіла неясної етіології більше чотирьох діб та відсутність ефекту від емпіричної АМП-терапії;

розповсюджена (три і більше локусів) колонізація *Candida spp.*;

наявність двох і більше факторів ризику розвитку інвазивного кандидозу – внутрішньовенний катетер, хірургічне втручання на органах черевної порожнини, повне парентеральне харчування, використання глюкокортикоїдів або імуносупресантів;

9) винайдення *Candida spp.* та/або інших збудників інвазивних мікозів в стерильних локусах (кров, ліквор, біоптат і т.д.) є показанням для обов'язкового

призначення системних антифунгальних препаратів (антигрибкова терапія ехінокандинами або азолами; азоли дозволені лише при стабільному стані пацієнта та виділенні *Candida albicans*).

5. Призначення комбінованої АМП-терапії в порівнянні з монотерапією при більшості моноетиологічних інфекційних хвороб не має переваг (виключення – тяжка негоспітальна пневмонія, сепсис з інфекційно-токсичним шоком), тому використання комплексу АМП не рекомендовано. Однак, комбінація АМП показана в наступних випадках:

1) емпірична АМП-терапія, за умови що один із ймовірних збудників буде стійким до рекомендованого режиму лікування (наприклад, МРЗС чи *E. faecium* до β -лактамів або фторхінолонів). В таких випадках доцільно додати ванкоміцин або лінезолід, або даптоміцин до β -лактамного антибіотика;

2) призначення комбінованої АМП-терапії знижує летальність при виділенні штамів грамнегативних бактерій (*Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp.) стійких до карбапенемів;

3) комбінація антипсевдомонадного цефалоспорину з аміноглікозидом рекомендована при лікуванні захворювань викликаних *P. aeruginosa* (знижує ризик формування стійкості);

4) комбінована АМП-терапія рекомендована у випадку змішаних аеробно-анаеробних захворюваннях (абдомінальних або органів малого тазу), коли необхідно додати метронідазол до антибіотиків, які не володіють антимікробною активністю до анаеробної флори (аміноглікозиди, цефалоспорини, фторхінолони). Комбінація метронідазолу з карбапенемами або інгібіторзахищеними β -лактамами нераціональна, так як останні мають високу антимікробну активність проти анаеробів.

6. Первинну оцінку ефективності лікування необхідно проводити в строки від 48 до 72 годин після початку АМП-терапії, орієнтуючись на динаміку проявів синдрому системної запальної відповіді. До цього часу змінювати стартову емпіричну АМП-терапію заборонено. Виключеннями є випадки швидко прогресуючого погіршення стану пацієнта або отримання результатів бактеріологічного дослідження, які потребують корекції АМП-терапії.

Оцінку динаміки інфекційного процесу у пацієнтів, які перебувають у ВАРІТ, необхідно проводити із врахуванням:

респіраторного коефіцієнту (P_{aO_2}/F_{iO_2});

вираженості/динаміки поліорганної недостатності;

інтегральних шкал оцінки стану пацієнта (наприклад, SOFA, MODS);

динаміки кількісних показників прокальцитоніну та С-реактивного білку.

Корекцію емпіричного режиму АМП-терапії необхідно проводити через 48-72 години після початку лікування при відсутності клінічного покращення та/або винайденні резистентного до використовуваного АМП збудника.

7. Кінцеву оцінку АМП-терапії і рішення щодо її достатності приймають на основі комплексу клінічних і лабораторних показників.

В якості обґрунтування припинення АМП-терапії використовуються наступні критерії:

нормалізація температури тіла – максимальна температура менше за 37,5°C;

регрес основних симптомів захворювання;

позитивна динаміка основних лабораторних показників (зниження лейкоцитозу, нейтрофілозу, зменшення зсуву лейкоцитарної формули вліво);

ерадикація збудника з крові або інших стерильних локусів або зменшення кількості бактерій в нестерильному локусі (аспірат з трахеї, матеріал з рани, сеча);

відсутність поліорганної недостатності, що пов'язана із інфекційним захворюванням;

відновлення функцій ШКТ при абдомінальних ІОХВ;

нормалізація або зниження більш ніж на 90% рівнів прокальцитоніну та С-реактивного білку.

Збереження окремих симптомів і ознак захворювання (наприклад, субфебрильна температура тіла, помірний лейкоцитоз без зсуву формули вліво, підвищена ШОЕ, невелика кількість гнійного трахеального секрету та/або залишкова інфільтрація на рентгенограмі при ВАП, наявність дренажів в черевній порожнині або сечового катетеру) не можуть слугувати обґрунтуванням для продовження АМП-терапії або її корекції.

Персистенція первинного збудника в невеликій кількості (10^2 - 10^3 КУО/мл) в нестерильному локусі або виділення із нестерильного локусу нового мікроорганізму без клінічної симптоматики захворювання не може слугувати обґрунтуванням для продовження або корекції АМП-терапії.

Тривалість АМП-терапії має складати 7-10 діб. Подовжена тривалість АМП-терапії обов'язково має використовуватися в наступних випадках:

захворювання, що викликані *S. aureus* з бактеріємією – мінімальна тривалість антистафілокової АМП-терапії складає 14 діб;

ВАП, що спричинена *P. aeruginosa* – мінімальна АМП-терапія 14 днів;

інфекційні захворювання із «тяжкодоступною» для АМП локалізацією (серцеві клапани, центральна нервова система, кістки, передміхурова залоза, імпланти);

нейтропенія, що зберігається;
захворювання, що викликані полі- і панрезистентними мікроорганізмами (доцільно досягнути повної ерадикації з метою уникнення подальшого розповсюдження).

V. Периопераційна антибіотикопрофілактика

1. Периопераційна АМП-профілактика має використовуватися у всіх пацієнтів з метою зниження ризику розвитку ІОХВ під час проведення аортокоронарного шунтування, кардіохірургічних операцій, операцій на судинах, легенях, органах черевної порожнини і малого тазу, артропластиці кульшового і колінного суглобів.

2. Пацієнтам з підтвердженим інфекційним захворюванням бактеріальної етіології до оперативного втручання обов'язково проводиться АМП-терапія.

3. Мета АМП-профілактики – попередження розвитку ІОХВ в післяопераційному періоді, а також зменшення вартості і тривалості лікування пацієнтів в стаціонарі.

4. Задача АМП-профілактики – забезпечення терапевтичних (бактерицидних) концентрацій в тканинах, які підлягають бактеріальній контамінації під час оперативного втручання (від моменту розрізу до закриття рани).

5. Периопераційна АМП-профілактика показана при всіх умовно чистих і брудних операціях.

6. Мікробна контамінація операційної рани неминуча навіть при ідеальному дотриманні правил антисептики і асептики (до кінця оперативного втручання у 80-90% випадків в рані міститься різноманітна мікрофлора), тому ефективна концентрація АМП в хірургічно пошкоджених тканинах має зберігатися протягом всього втручання і підтримуватися до моменту накладення швів. Рекомендації щодо проведення периопераційної АМП-профілактики наведені в додатку 3 до цієї Інструкції.

7. АМП-профілактику необхідно проводити внутрішньовенно за 30-60 хвилин до розтину шкіри або за дві години до розрізу при використанні ванкоміцину.

8. Спектр активності АМП для периопераційної профілактики має охоплювати найбільш актуальних збудників ІОХВ. Однак основну увагу слід звертати на мікрофлору шкіри (стрептококи і стафілококи), яка першою контамінує хірургічну рану.

9. Оптимальні АМП для проведення інтраопераційної профілактики – цефалоспорини I і II поколінь (цефазолін та цефуросим).

10. Використання цефалоспоринів III покоління з профілактичною метою не рекомендовано, так як супроводжується високим ризиком селекції бактерій з АМР (насамперед продуцентів β -лактамаз розширеного спектру і МРЗС) та розвитку ускладнень у вигляді КДІ.

11. Ванкоміцин з метою періопераційної АМП-профілактики слід використовувати:

відома колонізація пацієнта МРЗС;

наявність факторів ризику захворювань, що викликані МРЗС в результаті попередньої госпіталізації чи проживанні у стаціонарній соціально-медичній установі для осіб із тяжкою хронічною патологією, лікування хронічних трофічних виразок, проведення програмного гемодіалізу, довготривалої госпіталізації у відділення з високим рівнем колонізації пацієнтів МРЗС до проведення операції.

Ванкоміцин суттєво поступається в силі бактерицидного ефекту β -лактамним АМП, тому має використовуватися лише за вищенаведеними показаннями.

12. При високому ризику контамінації рани анаеробними бактеріями, особливо *Bacteroides spp.* (оперативні втручання на органах черевної порожнини і малого тазу), до цефалоспорину необхідно додати метронідазол або використовувати інгібіторзахищені пеніциліни.

13. В колоректальній хірургії у пацієнтів із високим ризиком післяопераційних інфекційних ускладнень (медикаментозна імуносупресія, рак товстої кишки, ВІЛ-інфекція, хронічна алкогольна полівісцеропатія, цироз печінки, хронічна ниркова недостатність, цукровий діабет, кахексія) для проведення періопераційної АМП-профілактики рекомендовано використовувати карбапенеми (ертапенем).

14. Під час довготривалих оперативних втручань (більше 4 годин) чи великій крововтраті (більше 1500 мл) необхідно повторно ввести АМП.

15. Періопераційна АМП-профілактика має обмежуватися тривалістю оперативного втручання або 24 годинами. Дренажі в порожнинах або катетеризація – не аргумент для продовження АМП-профілактики.

16. Постопераційна АМП-профілактика (більше 24 і до 72 годин від моменту розрізу шкіри) рекомендована при високому ризику інфекційних ускладнень, коли розвиток можливого інфекційного захворювання представляє безпосередню загрозу для життя і здоров'я пацієнта (кардіохірургічні операції,

трансплантація органів) або супроводжується суттєвими фінансовими затратами на її лікування (ендопротезування суглобів).

VI. Контроль за небажаними реакціями при використанні антимікробних препаратів

1. Ефективне і безпечне використання АМП – загальномедична проблема, що обумовлена наступними чинниками:

АМП – одна із найбільш часто використовуваних груп лікарських засобів;

АМП відносяться до дороговартісних лікарських засобів, на закупку яких витрачається значна частина коштів ЗОЗ;

АМП – життєво важливі, але небезпечні лікарські засоби, що потенційно здатні викликати тяжкі побічні реакції, у зв'язку з чим їх використання необхідно суворо контролювати;

АМП – група лікарських засобів, що використовуються найбільш нерационально.

2. Небажані реакції, які характерні для АМП, наряду із клінічною ефективністю і активністю по відношенню до мікроорганізмів складають перелік ключових факторів при виборі раціональної АМП-терапії. Оцінка профілю безпеки АМП наведена в додатку 4 до цієї Інструкції.

3. Небажані реакції розділяються на загальні (присутні всім АМП), клас-специфічні та індивідуальні.

1) загальні (притаманні всім АМП):

екологічні – антибіотикасоційована діарея та псевдомембранозний коліт (КДІ) при застосуванні лінкозамідів, фторхінолонів, цефтріаксону;

феномен паралельної шкоди;

індукція АМР (наприклад, селекція бактерій продуцентів β -лактамаз розширеного спектру на фоні використання цефалоспоринів III покоління, ріст МРЗС на фоні використання фторхінолонів, селекція МАМР штамів *P. aeruginosa* при використанні антипсевдомонадних карбапенемів);

2) клас-специфічні (характерні для окремих класів препаратів):

алергія на β -лактаміні АМП;

нефротоксичність аміноглікозидів;

фототоксичність тетрациклінів і фторхінолонів тощо;

3) індивідуальні (реакції характерні для окремих АМП всередині класу) – наприклад, фототоксичні реакції, які розвиваються при застосуванні ломефлосацину і спарфлосацину більш виражені і розвиваються частіше ніж при прийомі інших фторхінолонів.

4. По механізму розвитку небажаних реакцій виділяють:
- алергічні (наприклад, анафілаксія на пеніцилін);
 - токсичні (наприклад, нефротоксичність аміноглікозидів);
 - екологічні (порушення нормального якісного і кількісного складу кишкової мікробіоти, антибіотик-асоційована діарея);
 - індукція АМР (наприклад, поява фторхінолон-резистентних штамів пневмококу);
 - внаслідок взаємодії лікарських засобів (наприклад, підвищений ризик рабдоміолізу при сумісному використанні кларитроміцину або кетоконазолу і статинів).
5. Реєстрація та звітування щодо небажаних реакцій при використанні АМП повинна здійснюватися у відповідності до Порядку здійснення фармаконагляду затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 року № 898, зареєстрованим Міністерством юстиції України 29 січня 2007 року за № 73/13340.

VII. Показники якості антимікробної терапії і оцінка ефективності реалізації програми адміністрування антимікробних препаратів

1. Умови, які необхідно забезпечити для створення і реалізації ефективної ПАА:
- матеріальне забезпечення формуляру АМП ЗОЗ (наявність АМП в достатній кількості та у відповідності до потреб ЗОЗ);
 - програма авторизації;
 - навчання, підготовка і перевірка знань з питань АМП-терапії;
 - база даних (призначені і видані АМП, вибірка в залежності від діагнозу, можливість проведення ВДД-аналізу).
2. Аналіз ефективності ПАА дозволяє оцінити ступінь досягнення цілей і своєчасно скорегувати направленість заходів.
3. Розрахунок показників слід проводити регулярно – щонайменше один раз на рік, порівнюючи дані до та після впровадження ПАА.
4. Оцінка ефективності реалізації ПАА проводиться за наступними показниками:
- 1) показники розповсюдженості АМР, що основані на аналізі загальної структури збудників і структури збудників інфекційних захворювань різних локалізацій. Аналіз розповсюдженості є обов'язковим для групи бактерій ESKAPE, що включає:
 - E. faecium VR – ванкоміцинрезистентний E. faecium;

- S. aureus* MR – метицилінрезистентний золотистий стафілокок;
K. pneumoniae KPC – *K. pneumoniae*, що продукує карбапенемази;
A. baumannii MDR – *A. baumannii* із множинною резистентністю до антимікробних препаратів;
P. aeruginosa MDR – *P. aeruginosa* із множинною резистентністю до антимікробних препаратів;
 Enterobacteriaceae ESBL – грамнегативні ентеробактерії, що продукують β-лактамази розширеного спектру;
 2) показники фармакоекономічної ефективності і якості АМП-терапії:
 рівень загального споживання АМП або групи АМП в ЗОЗ:

$$РСА = \frac{ЗКА}{ЛД} \times 100, \text{ де}$$

- РСА – рівень загального споживання АМП (групи АМП) в ЗОЗ;
 ЗКА – загальна кількість ВДД АМП;
 ЛД – загальна кількість ліжкоднів, які провели пацієнти в ЗОЗ;

число курсів АМП-терапії на одного пацієнта за одиницю часу:

$$ЧКТ = \frac{ККТ}{КП}, \text{ де}$$

- ЧКТ – число курсів АМП-терапії за одиницю часу;
 ККТ – кількість курсів АМП-терапії за одиницю часу;
 КП – кількість пацієнтів за одиницю часу;

середня тривалість курсу АМП-терапії за одиницю часу:

$$СТК = \frac{ДАТ}{КПА}, \text{ де}$$

- СТК – середня тривалість курсу АМП-терапії за одиницю часу;
 ДАТ – загальна кількість днів АМП-терапії у всіх пацієнтів за одиницю часу;
 КПА – загальна кількість пацієнтів, які отримували АМП-терапію за одиницю часу;

кількість днів АМП-терапії за одиницю часу:

$$\text{КДА} = \frac{\text{ДАТ}}{\text{КП}}, \text{де}$$

КДА – кількість днів АМП-терапії за одиницю часу;

ДАТ – загальна кількість днів АМП-терапії у всіх пацієнтів за одиницю часу;

КП – кількість пацієнтів за одиницю часу;

частота деескалації:

$$\text{ЧД} = \frac{\text{ПД}}{\text{ВД}}, \text{де}$$

ЧД – частота деескалації;

ПД – загальна кількість випадків проведеної деескалації у всіх пацієнтів;

ВД – загальна кількість випадків можливої деескалації у всіх пацієнтів;

3) показники якості лікування пацієнтів з інфекційними захворюваннями: тривалість перебування пацієнтів із інфекційними захворюваннями у ВАРІТ та ЗОЗ в цілому;

частота бактеріемій, що викликані збудниками з МАМР;

частота кандідемій;

рівень летальності в групі пацієнтів з інфекційними захворюваннями;

4) індекс резистентності до АМП, методика розрахунку якого наведена в додатку 5 до цієї Інструкції;

5) показники якості – використовуються для:

порівняльної оцінки правильності і адекватності проведення діагностики інфекційних захворювань та АМП-терапії між різними відділеннями ЗОЗ;

визначення проблем та досягнень;

розробки плану проведення навчальних програм і оцінки їх ефективності.

Такі показники слід розробити для деяких найбільш проблемних і добре стандартизованих компонентів застосування АМП:

стафілококова бактеріємія, відповідно до зразку наведеного в додатку 6 до цієї Інструкції;

ентерококова бактеріємія;

периопераційна АМП-профілактика, відповідно до зразку наведеного в додатку 7 до цієї Інструкції;

септичний шок;

тяжка негоспітальна пневмонія;
ВАП;
інфекційних ендокардит;
МРЗС-інфекція.

**Генеральний директор
Директорату громадського здоров'я**

А. Скіпальський