

**АНАЛИЗ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ
ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ С ФЕБРИЛЬНОЙ
НЕЙТРОПЕНИЕЙ В ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОМ ОТДЕЛЕНИИ.**

Иванчикова Д. И., Сулейманов С. Ш.

Краевая клиническая больница №1 им. С.И. Сергеева,

Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения,

Министерство Здравоохранения Хабаровского края.

Резюме: В статье проводится анализ антибактериальной терапии у больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) с фебрильной нейтропенией. Изучаются варианты стартовой антибактериальной терапии, оценивается эффективность лечения эмпирической антибиотикотерапии. Анализируются инфекционные осложнения у больных с фебрильной нейтропенией. Сделаны рекомендации для лечения острых миелоидных лейкозов с фебрильной нейтропенией.

Ключевые слова: острые миелобластные лейкозы, фебрильная нейтропения, эмпирическая антимикробная терапия.

**THE ANALYSIS OF ANTIBACTERIAL THERAPY IN PATIENTS
WITH ACUTE MYELOID LEUCOSIS WITH FEBRILE
GRANULOCYTOPENIA AT HEMATOLOGICAL DEPARTMENT**

Ivanchikova O.I., Suleimanov S.Sh.

Regional Clinical Hospital №1 named after Sergeev S. I.,

Institute of advanced training of Public Health Specialists,

Ministry of Public Health Khabarovsk Krai

Resume: this article deals with analysis of antibacterial therapy in patients with acute myeloid leucosis (aml) with febrile granulocytopenia. We study the variants of starting antibacterial therapy and estimate effectiveness of treatment of empiric antibiotic therapy. Infectious complications in patients with febrile granulocytopenia are analysed. Recommendations for the treatment of acute Myeloid leucopenia with febrile granulocytopenia are made.

Key words: acute myoblast leucopenia, febrile granulocytopenia, empiric antimicrobial therapy.

Химиотерапия гемобластозов нередко сопровождается развитием разного рода осложнений у пациентов. Одним наиболее часто встречающимся осложнением, является фебрильная нейтропения [1]. В настоящее время существуют практические рекомендации по сопроводительной терапии таких больных. Однако в повседневной работе в гематологических отделениях довольно часто

используется эмпирический подход к проведению антибактериальной терапии. В связи с этим назрела необходимость в проведении анализа применения антибактериальных препаратов в группе пациентов, у которых наиболее часто возникает фебрильная нейтропения – больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ).

Целью данной работы явилось проведение анализа антибактериальной терапии у пациентов ОМЛ с нейтропенической лихорадкой в гематологическом отделении КГБУЗ «Краевой Клинической Больницы №1 им. С.И.Сергеева» Министерства Здравоохранения Хабаровского края.

Основными задачами этого исследования были определены: оценка частоты применения культуральных исследований у больных острыми миелоидными лейкозами, изучение вариантов назначаемой стартовой антибактериальной

терапии, оценка эффективности проводимой эмпирической антибиотикотерапии, анализ инфекционных осложнений у больных с нейтропенией.

В гематологическом отделении КГБУЗ «Краевая Клиническая больница №1» оказывается специализированная помощь пациентам, страдающим острыми миелобластными лейкозами:

проводятся стандартные и высокодозные курсы химиотерапии (на этапах индукции и консолидации ремиссии, у больных с рецидивами острого лейкоза и в случае наличия химиорезистентности);

сдерживающая терапия малыми дозами цитозара и 6-меркаптопурином, «ротирующие» курсы поддерживающего этапа лечения.

Часто в результате цитостатической терапии развивается фебрильная нейтропения.

С учетом быстрого прогрессирования инфекционного процесса у пациентов с нейтропенией, а также отсутствия возможности проведения надежной дифференциальной диагностики между ранними бактериальными осложнениями и неинфекционными процессами, эмпирическая антимикробная терапия должна быть начата немедленно у всех пациентов с нейтропенией при развитии у них лихорадки [2]. В отсутствие лихорадки у пациентов с нейтропенией, имеющих симптомы или признаки, характерные для инфекционного процесса (озноб, гипотония и др.), также необходимо назначение эмпирической АМТ.

При выборе режима стартовой антибактериальной химиотерапии необходимо учитывать вид, распространенность и чувствительность к антибиотикам возбудителей, выделенных от пациентов в данном стационаре. Использование некоторых антимикробных препаратов может быть ограничено лекарственной аллергией или нарушенной функцией печени или почек [3].

Была проведена оценка эмпирической антимикробной терапии, назначаемой пациентам с острыми миелобластными лейкозами в период фебрильной нейтропении, в целях ее оптимизации. В связи с этим осуществлен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с ОМЛ, получавших курсы химиотерапии в условиях гематологического отделения КГБУЗ ККБ №1 в течение 2012 года. За 2012 год в условиях гематологического отделения было пролечено 33 пациента с диагнозом острый миелобластный лейкоз. В общей сложности им было проведено 110 курсов химиотерапии по одной из программ: «7+3», «5+2», HiDAC, «малые» дозы цитозара. Каждому из больных было проведено от 1 до 7 курсов специальной терапии, в среднем - 3,3 курса лечения. В 79 случаях (71,8%) после проведенного лечения возникла цитостатическая лейкопения различной степени тяжести, в то время как в остальных 31 (28,2%) не отмечалось снижения уровня лейкоцитов ниже нормальных значений. 9 эпизодов нейтропении (11%) не осложнились развитием лихорадки, тогда как в других 70 эпизодах (89%) мы столкнулись с развитием фебрильной нейтропении.

Обратимся к случаям с развитием фебрильной нейтропении. Только в одном эпизоде было проведено микробиологическое исследование до начала антибактериальной терапии – взят мазок из носоглотки на микрофлору и чувствительность к антибиотикам, результат, которого оказался стерильным. Ни в одном из этих 70 случаев не был произведен посев крови на гемокультуру до начала антимикробного лечения. Оценка эффекта от лечения производилась на основании изменения показателей температуры тела. В случае сохранения лихорадки на фоне введения антибиотиков более трех дней предшествующая антимикробная терапия отменялась, и назначались другие препараты. Если лихорадка купировалась, антибиотики продолжали вводиться еще, как правило, в течение трех дней, после чего лечение прекращалось. Некоторым пациентам после нормализации температуры тела и сохранения нормотермии в течение обозначенных трех дней вместо внутривенных антибактериальных препаратов

назначались пероральные антибиотики, прием которых продолжался еще около 5 дней.

В настоящее время применяются три основные схемы терапии парентеральными антимикробными препаратами (АМП), сходные по своей эффективности.

Они включают следующие режимы:

1. монотерапию;
2. комбинацию двух АМП без гликопептида (ванкомицина);
3. комбинацию гликопептида (ванкомицина) с одним или двумя АМП других групп.

Монотерапия. В нескольких исследованиях было показано отсутствие существенных различий в эффективности монотерапии и комбинации препаратов, назначаемых для эмпирического лечения пациентов с неосложненной нейтропенической лихорадкой. В качестве препаратов для монотерапии могут быть эффективно использованы: цефалоспорины III-IV поколений (цефтазидим или цефепим) и карбапенемы (имипенем или меропенем) [7]. Практические врачи должны помнить о возможности снижения

эффективности цефалоспоринов при продукции возбудителем В-лактамаз расширенного спектра (ESBL). Цефепим, имипенем и меропенем, в отличие от цефтазидима, обладают высокой активностью в отношении зеленающих стрептококков и пневмококков. Показано, что присоединение к терапии ванкомицина требуется значительно реже при использовании для монотерапии цефепима, нежели цефтазидима. В нескольких исследованиях, включавших онкологических пациентов с нейтропенической лихорадкой, клиническая эффективность была значительно выше у пациентов, получавших меропенем по сравнению с пациентами, лечившимися цефтазидимом. Также было установлено, что пиперациллин/тазобактам может эффективно использоваться в качестве монотерапии, но по сравнению с другими препаратами он недостаточно изучен [6].

При назначении эмпирической антибактериальной терапии в режиме монотерапии пациентам нашего гематологического отделения (25 случаев из 70 – 35,7%), были назначены следующие АМП:

- цефтриаксон 4,0 г/сут – 11 случаев,
- цiproфлоксацин 1,0 г/сут - 4 случая,
- левофлоксацин 1,0 г/сут - 2 случая,
- амоксициллин+сульбактам 3,0 г/сут – 4 случая,
- ампициллин+сульбактам 3,0 г/сут – 1 случай,
- цефоперазон+сульбактам 2,0 г/сут – 2 случая,
- цефтазидим 4,0 г/сут – 1 случай.

Однако согласно существующим стандартам в качестве монотерапии у таких больных должны применяться цефалоспорины III и IV, карбапенемы и иногда пиперациллин/тазобактам. Назначение фторхинолонов и препаратов пенициллинового ряда гематологическим пациентам не показано ввиду достаточного широкого использования этих антибиотиков в амбулаторной практике, а также применения их с профилактической целью во время проведения курсов полихимиотерапии.

Комбинация двух антибиотиков без гликопептида (ванкомицина).

Наиболее часто используемыми режимами

(исключая схемы с ванкомицином) являются комбинации аминогликозида (гентамицин, тобрамицин, амикацин) и антисинегнойного пенициллина (тикарциллин/клавуланат или пиперациллин/тазобактам); аминогликозида и цефалоспорины с антисинегнойной активностью (цефепим или цефтазидим); аминогликозида и карбапенема (имипенем или меропенем) [7].

Очевидным преимуществом комбинированной терапии является выраженный синергизм действия В-лактамов и аминогликозидов и снижение риска селекции резистентных штаммов в ходе лечения.

Основными недостатками являются: недостаточная активность комбинации цефтазидим + аминогликозид в отношении грамположительных микроорганизмов; нефротоксичность; ототоксичность; риск развития гипокалиемии при использовании аминогликозидов и карбоксипенициллинов. В нескольких исследованиях было показано, что однократное введение суточной дозы аминогликозида в комбинации с цефтриаксоном обладает такой же эффективностью, как многократное введение этих препаратов, и одинаковой эффективностью монотерапии цефтазидимом. Однако на сегодняшний день недостаточно данных для рекомендации этих режимов в качестве практического стандарта терапии. У пациентов с нарушенной функцией почек необходимо проводить мониторинг уровня аминогликозидов в сыворотке крови и осуществлять коррекцию дозы до тех пор, пока не будет достигнута оптимальная терапевтическая концентрация [5].

Комбинации фторхинолонов с β-лактамами антибиотиками или гликопептидами являются альтернативой для пациентов, не получавших фторхинолоны с профилактической целью. Новые препараты этой группы (моксифлоксацин, гатифлоксацин и левофлоксацин), уже использовались в некоторых исследованиях у пациентов со злокачественными новообразованиями, однако возможность их применения у данной категории пациентов требует дальнейшего изучения. В недавно проведенном крупном сравнительном исследовании было показано, что комбинация

ципрофлоксацина с пиперациллин/тазобактамом обладает такой же эффективностью, как и сочетание последнего с тобрамицином. Любой режим эмпирической АМТ должен включать в себя препарат активный в отношении *P. aeruginosa*.

При назначении пациентам клинического гематологического отделения (КГО) в качестве эмпирической антибактериальной терапии комбинации из двух антимикробных препаратов (без ванкомицина) – в 41 эпизоде из 70 (58,6%) - применялись следующие схемы:

- сумамед 500 мг/сут + цефтриаксон 4,0 г/сут – 1 (случай, случаев),
- цефепим 4,0 г/сут + цiproфлоксацин 800 мг/сут - 2,
- сумамед 500 мг/сут + амоксициллин/сульбактам 3,0 г/сут - 2,
- цефтриаксон 4,0 г/сут + амоксициллин/сульбактам 3,0 г/сут - 3,
- цiproфлоксацин 800 мг/сут + амикацин 2,0 г/сут – 1,
- цефтриаксон 4,0 г/сут + метронидазол 1,0 г/сут – 3,
- цефтриаксон 4,0 г/сут + цiproфлоксацин 800 мг/сут - 4,
- цефтриаксон 4,0 г/сут + левофлоксацин 500 мг/сут - 2,
- ампициллин/сульбактам 3,0 г/сут + левофлоксацин 500 мг/сут – 1,
- цефтриаксон 4,0 г/сут + амикацин 1,0 г/сут - 3,
- цефоперазон/сульбактам 2,0 г/сут + амикацин 1,0 г/сут - 1,
- амоксициллин/сульбактам 1,0 г/сут + ампициллин/сульбактам 3,0 г/сут - 1,
- цефепим 4,0 г/сут + амикацин 1,0 г/сут - 2,
- ампициллин/сульбактам 3,0 г/сут + цiproфлоксацин 800 мг/сут - 1,
- амоксициллин/сульбактам 6,0 г/сут + цiproфлоксацин 800 мг/сут - 1,
- цефепим 4,0 г/сут + левофлоксацин 500 мг/сут - 1,
- цефепим 3,0 г/сут + ампициллин/сульбактам 3,0 г/сут – 1,
- амоксициллин/сульбактам 3,0 г/сут + метронидазол 1,0 г/сут - 3,

- амоксициллин/сульбактам 3,0 г/сут + амикацин 1,0 г/сут – 2,
- ампициллин/сульбактам 3,0 г/сут + амикацин 1,0 г/сут – 3,
- цефоперазон/сульбактам 2,0 г/сут + левофлоксацин 1,0 г/сут - 1,
- цефтазидим 4,0 г/сут + амикацин 1,0 г/сут - 1,
- ампициллин/сульбактам 3,0 г/сут + метронидазол 1,0 г/сут – 1,
- цефтриаксон 2,0 г/сут + пиперациллин/тазобактам 13,5 г/сут - 2,
- цефоперазон/сульбактам 2,0 г/сут + цiproфлоксацин 800 мг/сут - 1.

Как видно из вышеозначенного перечня, в отделении отсутствует сколь-нибудь общая стратегия по использованию комбинаций антибактериальных средств, в качестве стартовой терапии. Практические руководства рекомендуют в таких ситуациях назначать сочетания аминогликозида и антисинегнойного пенициллина (тикарциллин/клавуланат или пиперациллин/тазобактам); аминогликозида и цефалоспорины с антисинегнойной активностью (цефепим или цефтазидим);

аминогликозида и карбапенема (имипенем или меропенем). Мы же видим, что в гематологическом отделении широко используются схемы, включающие АМП, не показанные к применению у больных с фебрильной нейтропенией, а также комбинации двух антибиотиков, обладающих практически одинаковым спектром антимикробной активности.

Комбинация гликопептида (ванкомицина) с 1 или 2 антибиотиками других групп.

Включение ванкомицина в схему эмпирической антимикробной терапии (АМТ) может быть целесообразными у следующих групп пациентов:

- подозрение на тяжелую катетер-ассоциированную инфекцию;
- наличие подтвержденной инфекции, вызванной пенициллино - резистентными штаммами пневмококков или MRSA;
- выделение из крови грамположительных микроорганизмов до видовой идентификации и получения данных их чувствительности к

антибиотикам;

- гипотония или другие симптомы поражения сердечно - сосудистой системы [3].

Ванкомицин, как правило, не является обязательным компонентом эмпирической АМТ, но может быть использовано для модификации проводимой схемы лечения.

Инфекции, вызванные грамположительными микроорганизмами, достаточно часто имеют благоприятное и мало - симптомное течение, однако в некоторых случаях возбудитель может оказаться чувствительным только к ванкомицину, вызывая тяжелые формы заболевания, приводящие к летальному исходу в течение первых 24 ч при отсутствии своевременно назначенной адекватной терапии. Несмотря на то, что в исследованиях не было доказано влияние раннего назначения ванкомицина на показатель общей летальности от инфекций, вызванных грамположительными кокками, летальность среди пациентов с инфекциями, вызванными резистентными к β -лактамам грамположительными микроорганизмами может оказаться гораздо выше, если ванкомицин отсутствует в схемах стартовой АМТ. Некоторые микроорганизмы, такие как *Bacillus spp.* или *S. jeikeium*, чувствительны только к ванкомицину, однако инфекции, вызванные ими, как правило, не протекают фульминантно.

При определенных условиях показаниями для назначения ванкомицина в качестве препарата эмпирической АМТ могут быть: интенсивная химиотерапия, сопровождающаяся тяжелым повреждением слизистых оболочек (например, при использовании высоких доз цитарабина) или увеличение риска развития инфекций, вызванных пенициллино-резистентными штаммами стрептококков, применение фторхинолонов с целью профилактики у пациентов с нейтропенией до развития лихорадки [8]. Внезапное повышение температуры $>40^{\circ}\text{C}$ может служить прогностическим признаком развития сепсиса, вызванного зелеными стрептококками.

В нескольких клинических исследованиях оценивалась эффективность использования у пациентов с нейтропенической лихорадкой комбинаций ванкомицина с различными антибиотиками: имипенемом, цефепимом,

амикацином и тикарциллином, меропенемом, цiproфлоксацином, азтреонамом, цефтазидимом, цефтазидимом и амикацином, тобрамицином и пиперациллином, тикарциллином, цефтазидимом и тикарциллином. Несмотря на широкое в прошлом использование комбинации цефтазидима с ванкомицином, высокий риск появления штаммов, резистентных к цефтазидиму, оправдывает в некоторых стационарах рекомендации по использованию комбинации ванкомицина преимущественно с цефепимом или карбапенемами (имипенемом или меропенемом).

Согласно результатам проведенного исследования, при назначении комбинаций гликопептида (ванкомицина) с одним или двумя антибиотиками в качестве стартовой терапии были использованы следующие схемы (4 пациента – 5,7%):

- ванкомицин 2,0 г/сут + пиперациллин/тазобактам 13,5 г/сут – 1 случай,
- цефтриаксон 4,0 г/сут + ванкомицин 2,0 г/сут – 1 случай,
- ванкомицин 2,0 г/сут + цефепим 4,0 г/сут – 1 случай,
- ванкомицин 2,0 г/сут + сумамед 500 мг/сут – 1 случай.

Очевидно, что комбинации ванкомицина с другим антибиотиком в качестве эмпирической терапии в гематологическом стационаре практически используются. Этот факт перекликается с последними клиническими рекомендациями, согласно которым применение ванкомицина на первом этапе эмпирической АМТ ограничено и оправдано лишь в клиниках с высокой частотой регистрации инфекций, вызванных зеленым стрептококком, а также инфекций, вызванных MRSA и *Enterococcus faecium*.

Ни одному из пациентов с лихорадкой, обусловленной цитостатической лейкопенией, не был произведен посев крови из катетера или периферической вены до начала применения АМП. В процессе применения антибиотиков посева крови из периферической вены, центрального венозного катетера, а также взятие материала для исследования из других очагов наличия предполагаемой инфекции (мазки из

зева, носа, посева мокроты, мочи) с целью идентификации возбудителя и определения чувствительности к антибактериальным препаратам проводились лишь в единичных случаях. В половине случаев, когда исследование все же было проведено, подбор antimicrobных препаратов производился без учета спектра чувствительности выявленных микроорганизмов.

Инфекционные осложнения.

В 38 случаях из 70 эпизодов (54,3%) фебрильной нейтропении, которые мы наблюдали в условиях гематологического отделения в 2012 году, имели место инфекционные осложнения.

1. Пост инъекционный абсцесс ягодичной области справа, потребовавший хирургического вмешательства - 1 случай.

2. Внутрибольничная пневмония - 8 случаев.

3. Инфицирование трофической язвы правой голени - 1 случай.

4. Инфицированная срединная киста шеи, потребовавшая хирургического вмешательства - 1 случай.

5. Микоз ротовой полости - 25 случаев.

6. Некроз стенки слепой кишки с перфорацией и разлитым гнойно-фибринозным перитонитом (по тяжести состояния больная не была прооперирована, перфорация кишки выявлена при проведении аутопсии) - 1 случай.

7. Herpes Zoster в поясничной области, справа - 1 случай.

Однако по данным зарубежных и российских исследований, инфекционные осложнения при цитостатической терапии гемобластозов встречаются в 70% и более случаев [3]. Такое несоответствие связано, вероятнее всего, с недостаточными диагностическими возможностями нашего стационара, а также с тем, что, несмотря на отсутствие общей тактики лечения, у таких пациентов все же применялись АМП широкого спектра действия в адекватных дозировках.

В течение 2012 в КГО погибли семеро пациентов ОМЛ, лечение которых осложнилось развитием фебрильной нейтропении. Это составляет около 21% от общего количества больных с миелоидными лейкозами, пролеченных

в нашем отделении за текущий год.

На основании проведенного исследования были сделаны следующие выводы:

- частота проведения культуральных исследований у пациентов с фебрильной нейтропенией в гематологическом стационаре крайне низкая;

- в отделении отсутствует общая стратегия применения antimicrobной химиотерапии у таких больных;

- в качестве эмпирической монотерапии нередко назначаются фторхинолоны, препараты пенициллинового ряда без антисинегнойной активности, что противоречит существующим клиническим рекомендациям;

- при использовании в качестве стартовой терапии комбинаций из двух антибиотиков нередко применяются АМП, не входящие в современные рекомендации;

- назначение в качестве первой линии antimicrobной терапии схем с ванкомицином в клинике ограничено;

- частота инфекционных осложнений в гематологическом отделении КГБУЗ ККБ №1 ниже, чем в среднем в гематологических стационарах в России.

На основе проведенного анализа antimicrobальной терапии у пациентов ОМЛ с нейтропенической лихорадкой мы предлагаем ряд практических рекомендаций.

В целях повышения эффективности лечения больных с фебрильной нейтропенией необходимо:

- проводить мониторинг микробиологического профиля пациентов, регулярно получающих специальное лечение в условиях гематологического стационара, что позволит определить спектр возбудителей, наиболее часто являющихся причиной развития нейтропенической лихорадки в данном отделении, и будет неоценимым подспорьем для врача в случае, когда нужно выбрать АМП для стартовой терапии, а результаты посевов будут еще в работе;

- составить так называемый «паспорт резистентности» для гематологического отделения и регулярно обновлять полученные данные для более эффективного применения

антимикробной терапии у пациентов с гемобластозами. Антибиотики, к которым устойчивы большинство высеваемых у больных микроорганизмов, необходимо исключить из рутинной практики;

- разъяснить пациентам и врачам, оказывающим помощь гематологическим больным на амбулаторном этапе, об опасности бесконтрольного применения антибактериальных препаратов в межкурсовом периоде (с профилактической целью, для лечения простудных заболеваний и т. д.). Все это приводит к росту устойчивости микрофлоры к существующим препаратам АМП и ограничению терапевтических возможностей;

оптимизировать работу микробиологической лаборатории в ЛПУ:

а) добиться того, чтобы данные исследования перешли в разряд рутинных методов, а не эксклюзивных;

б) максимально сократить время от момента забора биологического материала до момента получения результата лечащим врачом;

в) повысить качество проводимых тестов и согласовать с гематологами тот перечень антимикробных препаратов, определение чувствительности к которым актуально именно для данного отделения;

- добиться формирования у врачей, работающих в гематологическом отделении, «посевого рефлекса» - производить посев крови

- из периферической вены и центрального венозного катетера (при его наличии) при появлении лихорадки более 38⁰ до начала применения антибактериальных препаратов! Это позволит подобрать для конкретного пациента с гемобластомом именно ту схему АМП, которая позволит добиться быстрой нормализации температуры тела и предотвратить развитие инфекционных осложнений. Не менее важно для более эффективного лечения повторять данное исследование в процессе лечения антибиотиками;

- воздерживаться от назначения антибактериальных препаратов пациентам

- с цитостатической лейкопенией без лихорадки и в отсутствие других признаков наличия инфекции (гипотония, озноб и т.

д). В противном случае это способствует формированию резистентности к наиболее часто применяемым у больных гемобластомами антимикробным препаратам;

- при назначении эмпирической антимикробной терапии в режиме монотерапии использовать в первую очередь цефалоспорины III и IV поколения и карбапенемы. При использовании комбинаций антибиотиков необходимо использовать сочетания аминогликозида (гентамицин, тобрамицин, амикацин) и антисинегнойного пенициллина (тикарциллин/клавуланат или пиперациллин/тазобактам); аминогликозида и цефалоспорины с антисинегнойной активностью (цефепим или цефтазидим); аминогликозида и карбапенема (имипенем или меропенем);

- использовать ванкомицин и комбинации одного или двух антибиотиков с ним в качестве стартовой терапии у больных с фебрильной нейтропенией лишь в случаях с высокой частотой регистрация инфекций, вызванных зеленым стрептококком, а также инфекций, вызванные MRSA и *Enterococcus faecium*.

- в этих случаях ванкомицин назначается одновременно с антибиотиком, применение, которого допускается в качестве монотерапии, или в сочетании с другими АМП;

- решить вопрос об установке в ЛПУ оборудования для лекарственного мониторинга, позволяющего определять концентрацию антимикробных препаратов в плазме крови пациентов. Это позволит подобрать наиболее оптимальный режим дозирования АМП для каждого из пациентов с учетом особенностей их метаболизма.

Литература:

1. «Клиническая онко-гематология» под редакцией профессора М.А. Волковой, издание 2-ое - Москва: «Медицина», 2007.

2. «Лечение острых лейкозов» В.Г. Савченко, Е.Н. Паровичникова - Москва: «МЕД пресс-информ», 2004.

3. «Программное лечение заболеваний системы крови» под редакцией В.Г. Савченко, том II - Москва: «Практика», 2012.

4. Руководство «Противоопухолевая химиотерапия» под редакцией Роланда Т.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Скила; перевод с английского В.С. Покровского - Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2011.

5. «Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях» Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. – Москва: «Мед. практика - М», 2009.

6. «Справочник по антимикробной терапии» под редакцией Л.С. Страчунского, выпуск 1 – Смоленск: МАКМАХ, 2006.

7. «Современные клинические

рекомендации по антимикробной терапии» под редакцией Л.С. Страчунского, выпуск 1 – Смоленск: МАКМАХ, 2004.

8. «Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии» под редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова – Москва, 2002.

9. «Современные методы клинической микробиологии» под редакцией Л.С. Страчунского, выпуск 1 – Смоленск: МАКМАХ, 2003.